

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

К  
Т  
Ж

№3 / 2023 год / [www.crimtj.ru](http://www.crimtj.ru)

Crimean Journal  
of Internal Diseases

№3

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

# КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal  
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

## Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

## №3, 2023 г.

**Издатель:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

**Адрес редакции:** ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Орден Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

Е-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Интернет-сайт: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Дата выхода в свет 1.11.2023 г.

Розничная цена свободная

## Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

## Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

## Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

## Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

## Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

## Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,  
ORDER OF THE RED BANNER OF LABOR MEDICAL INSTITUTE  
NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY

# CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский  
терапевтический журнал

**Founder:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical  
Institute named after S.I. Georgievsky

**Frequency:** quarterly

**Published from** 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and Mass  
Communications of the Russian Federation on 05/18/2015.  
Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific  
publications Higher Attestation Commission of Ministry of  
Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015.  
The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

## #3, 2023

**Editor:** Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky,  
Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named  
after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology,  
cardiology and general practice (family medicine)

**Editorial office:** Crimean Federal University named after  
V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical  
Institute named after S.I. Georgievsky, Department of therapy,  
gastroenterology, cardiology and general practice (family  
medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

Internet site: [crimtj.ru](http://crimtj.ru)

**Phone:** +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations,  
proper names and other data are the authors of  
publications.

Editorial board can not share the views of the authors  
of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the  
accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

**Russian scientific-practical journal**

**Editor-in-Chief**

IL Kiliaritskaia, Simferopol

**Assistant of editor-in-chief**

YA Moshko, Simferopol

**Executive secretary**

IA Iskova, Simferopol

**Executive editor**

EV Maksimova, Simferopol

**Editorial Board**

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

**Editorial Council Members**

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

# Содержание

## Лекции и обзоры

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Магнитная активная видеокапсульная эндоскопия – перспективное направление в диагностике гастроинтестинальной патологии..... | 5  |
| <i>И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко</i>                |    |
| Синдром Жильбера: новый взгляд на риск и пользу .....                                                                       | 18 |
| <i>И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова</i>                                                                                     |    |

## В помощь практическому врачу

|                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Многоликая легочная гипертензия в свете рекомендаций ESC/ERS 2022 .....                                                             | 24 |
| <i>Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, В.В. Килесса</i>                                |    |
| Итоги европейского конгресса кардиологов и конгресса европейского общества по артериальной гипертензии 2023 года .....              | 33 |
| <i>О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова</i>                                              |    |
| Рекомендации российского кардиологического общества по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях..... | 39 |
| <i>О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Ицкова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей</i>                                          |    |
| Влияние протокола питания LCHF на течение МАЖБП.....                                                                                | 45 |
| <i>Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Е.И. Григоренко, Ю.А. Мошко, Е.И. Стилиди</i>                                                   |    |
| Изменения компонентного состава тела при циррозе печени и современные подходы к их оценке .....                                     | 52 |
| <i>Ю.О. Жариков, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, А.Н. Гаджихмедова, А.М. Алиева, Андре Понтес-Силва, В.Н. Николенко</i>            |    |
| Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей. Холангиопатия, как долгосрочный исход.....                                | 58 |
| <i>И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой</i>                                         |    |
| Консенсус экспертов по сердечному амилоидозу: ключевые моменты .....                                                                | 66 |
| <i>Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна</i>                                                             |    |

## Оригинальные исследования

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Исследование антиоксидантной активности мальвидина в условиях ишемии головного мозга .....                                                 | 71 |
| <i>С.А. Даниелян, Д.И. Поздняков</i>                                                                                                       |    |
| Амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты в условиях экспериментального инсулинорезистентного сахарного диабета ..... | 77 |
| <i>Е.О. Сергеева, И.Л. Абисалова, Д.И. Поздняков, Е.А. Олохова</i>                                                                         |    |

## Опыт клинициста

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Аллергический ринит в сочетании с эозинофильным эзофагитом. Клинический случай..... | 82 |
| <i>Н.В. Жукова, Т.А. Цапак</i>                                                      |    |

# Contents

## Lectures and Reviews

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Magnetic active video capsule endoscopy is a promising direction in the diagnosis of gastrointestinal pathology..... | 5  |
| <i>I.L. Kiliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko</i>       |    |
| Gilbert's syndrome: a new look at risk and benefit.....                                                              | 18 |
| <i>I.L. Kiliaritskaia, Yu.S. Rabotyagova</i>                                                                         |    |

## To help the practitioner

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Multiple pulmonary hypertension in the light of the ESC/ERS 2022 recommendations.....                                                    | 24 |
| <i>E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Turna E.Yu., Lutai Yu.A., N.V. Zhukova, V.V. Kilessa</i>                              |    |
| Results of the european congress of cardiologists and the congress of the european society for arterial hypertension in 2023 .....       | 33 |
| <i>O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova</i>                                              |    |
| Recommendations of the Russian Society of Cardiology on assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac operations..... | 39 |
| <i>O.N. Kryuchkova, E.U. Turna, E.A. Itskova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley</i>                                         |    |
| Impact of the LCHF nutrition protocol on the course of MAFLD .....                                                                       | 45 |
| <i>E.V. Maksimova, I.L. Kiliaritskaia, E.I. Grigorenko, Y.A. Moshko, E.I. Stilidi</i>                                                    |    |
| Changes in the component body composition in liver and modern approaches to their assessment .....                                       | 52 |
| <i>Y.O. Zharikov, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A.N. Gadjiakhmedova, A.M. Aliyeva, André Pontes-Silva, V.N. Nikolenko</i>            |    |
| Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome .....                                               | 58 |
| <i>I.L. Kiliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy</i>                                            |    |
| Expert consensus on cardiac amyloidosis: key points. ....                                                                                | 66 |
| <i>Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa E.A. Itskova., E.U. Turna.</i>                                                             |    |

## Original articles

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Study of malvidine activity in conditions of brain ischemia .....                                                    | 71 |
| <i>S.A. Danielyan, D.I. Pozdnyakov</i>                                                                               |    |
| Amylin-modifying properties of hesperidin and ferulic acid in experimental insulin-resistant diabetes mellitus ..... | 77 |
| <i>E.O. Sergeeva, I.L. Abisalova, D.I. Pozdnyakov, E.A. Olokhova</i>                                                 |    |

## Case Report

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Allergic rhinitis in combination with eosinophilic esophagitis. Clinical case. .... | 82 |
| <i>N.V. Zhukova, T.A. Tsapyak</i>                                                   |    |

# Магнитная активная видеокапсульная эндоскопия – перспективное направление в диагностике гастроинтестинальной патологии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

## Magnetic active video capsule endoscopy is a promising direction in the diagnosis of gastrointestinal pathology

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** активная видеокапсульная эндоскопия, видеокапсула, магнитный контроль, желудок, тонкая кишка, толстая кишка

### Резюме

Магнитная активная видеокапсульная эндоскопия – перспективное направление в диагностике гастроинтестинальной патологии

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, В.В. Кривой, И.А. Иськова, Е.В. Максимова, Е.И. Стилиди, Е.И. Григоренко

Видеокапсульная эндоскопия сегодня широко применяется для исследования пищевода, тонкой и толстой кишки. В то же время, видеокапсульная эндоскопия желудка до сих пор остаётся сложной задачей, потому что, в отличие от пищевода, тонкой и толстой кишки, которые представляют собой анатомически длинные цилиндрические структуры, желудок является ёмким органом с уникальной анатомией, и визуализация слизистой оболочки его затруднена тем, что желудок натощак находится в сомкнутом состоянии, и при традиционной эндоскопии врачу приходится раздувать

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimti@mail.ru

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryvy@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

полость желудка воздухом.

Одним из технических решений по обеспечению полного обследования полости желудка, является самодвижущаяся капсула, когда системы, которые контролируют движение капсулы, интегрированы непосредственно в саму видеокапсулу. Капсулы с внутренними механическими системами передвижения включают передвижение на «ногах», червеобразное передвижение и системы на основе «гребли». Однако воплотить такие способы передвижения капсул в реальную клиническую практику достаточно сложно, потому что активное передвижение видеокапсулы требует большого количества энергии, которую трудно уместить в батарее маленькой капсулы, а сами приспособления для механической локомоции занимают большую часть объёма видеокапсулы.

Применение магнитного поля является ещё одним способом по управлению движением видеокапсулы. Магнитно-управляемая капсульная эндоскопия (МКЭ) – это на сегодняшний день единственная система передвижения, которая применялась в исследованиях на людях в клинических условиях. Несколько исследований показали, что диагностическая точность МКЭ аналогична стандартной ЭГДС, что подтверждает роль МКЭ как нового, минимально инвазивного метода скрининга желудка человека.

Ключевые слова: активная видеокапсульная эндоскопия, видеокапсула, магнитный контроль, желудок, тонкая кишка, толстая кишка

## Abstract

### Magnetic active video capsule endoscopy is a promising direction in the diagnosis of gastrointestinal pathology

*I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, V.V. Kryvy, I.A. Iskova, E.V. Maksimova, E.I. Stilidi, E.I. Grigorenko*

Video capsule endoscopy is now widely used to examine the esophagus, small and large intestine. At the same time, video capsule endoscopy of the stomach still remains a challenge because, unlike the esophagus, small intestine and colon, which are anatomically long cylindrical structures, the stomach is a capacious organ with a unique anatomy, and visualization of its mucosa is difficult the fact that the stomach is in a closed state on an empty stomach, and with traditional endoscopy the doctor has to inflate the stomach cavity with air.

One of the technical solutions to ensure a complete examination of the gastric cavity is a self-propelled capsule, when the systems that control the movement of the capsule are integrated directly into the video capsule itself. Capsules with internal mechanical locomotion systems include legged locomotion, worm-based locomotion, and rowing-based locomotion systems. However, it is quite difficult to translate such methods of moving capsules into real clinical practice, because the active movement of a video capsule requires a large amount of energy, which is difficult to fit into the batteries of a small capsule, and the devices for mechanical locomotion themselves occupy most of the volume of the video capsule.

The use of a magnetic field is another way to control the movement of a video capsule. Magnetic guided capsule endoscopy (MCE) is the only locomotion system to date that has been used in human studies in a clinical setting. Several studies have shown that the diagnostic accuracy of MCE is similar to standard upper endoscopy, supporting the role of MCE as a new, minimally invasive method for screening the human stomach.

Keywords: wireless capsule endoscopy, magnetic control, stomach, small bowel, colon

**В**идеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) была впервые представлена медицинскому сообществу в 2000 году как новый и неинвазивный метод диагностики желудочно-кишечного тракта [1], и прежде всего, слизистой оболочки тонкой кишки [2]. Гибкие фиброскопы были единственным доступным методом наблюдения за желудком или толстой кишкой, а трудности в диагностике патологии тонкой кишки, которую нельзя было полностью обследовать с помощью обычного эндоскопа, привели к развитию ВКЭ.

ВКЭ состоит из четырёх компонентов, включающих беспроводной капсульный эндоскоп, который проглатывается пациентом, блок приёма данных, который принимает изображения, передаваемые с капсульного эндоскопа, рабочую станцию для ана-

лиза полученных изображений и прикладное программное обеспечение [1, 3]. На сегодняшний день также были разработаны специализированные видеокапсулы для эндоскопической диагностики патологии пищевода и толстой кишки, которые сегодня активно используются в медицинской практике. ВКЭ привлекает большое внимание как альтернатива традиционной эзофагогастродуоденоскопии, поскольку процедура ЭГДС весьма тягостна для пациентов. Кроме того, ЭГДС, проводимая под седацией, может вызывать осложнения у пациентов как из-за особенностей конструкции самого аппарата, так и в связи с побочными эффектами седативных препаратов [4]. В отличие от ЭГДС, процедура ВКЭ включает проглатывание небольшой капсулы, а видеокамера внутри капсулы захватывает изображе-

ния всей слизистой оболочки ЖКТ с естественными перистальтическими движениями. Таким образом, ВКЭ может быть в некоторых случаях достаточно эффективной и безопасной альтернативой традиционной ЭГДС. Особенно это актуально сейчас, во время продолжающейся пандемии COVID-19, поскольку ВКЭ может снизить риск воздействия аэрозолей, образующихся во время ЭГДС [5]. Тем не менее, разработка ВКЭ для желудка до сих пор остаётся сложной задачей, потому что, в отличие от пищевода, тонкой и толстой кишки, которые представляют собой анатомически длинные цилиндрические структуры, желудок является ёмким органом с уникальной анатомией, и визуализация слизистой оболочки его затруднена, прежде всего, тем, что желудок натощак находится в сомкнутом состоянии, и при традиционной эндоскопии врачу приходится раздувать полость желудка воздухом. Кроме того, перемещение обычной видеокапсулы зависит от естественного перистальтического движения желудочно-кишечного тракта, что может не вызывать больших сложностей при осмотре тонкой или толстой кишки, но способно затруднить полное обследование всей слизистой оболочки желудка и снизить его информативность [6].

Чтобы разработать эффективную видеокапсулу для диагностики патологии желудка, её создателям предстоит преодолеть ряд технических сложностей, которые включают разработку системы активной локомоции, которая позволяет точно перемещаться к конкретным целям против направления перистальтики, создать систему ориентации в желудке и методы расширения внутрижелудочного пространства.

Одним из технических решений по обеспечению полного обследования полости желудка, является самодвижущаяся капсула, когда системы, которые контролируют движение капсулы, интегрированы непосредственно в саму видеокапсулу [7, 8]. Капсулы с внутренними механическими системами передвижения включают передвижение на «ногах» [9, 10, 11], червеобразное передвижение [12, 13] и системы на основе «гребли» [14]. Однако воплотить такие способы передвижения капсул в реальную клиническую практику достаточно сложно, потому что активное передвижение видеокапсулы требует большого количества энергии, которую трудно уместить в батареи маленькой капсулы, а сами приспособления для механической локомоции занимают большую часть объёма видеокапсулы [6, 15].

Применение магнитного поля является ещё одним способом по управлению движением видеокапсулы. Одним из первых применений магнитного поля в качестве средства управления движением медицинского устройства, было манипулирование катетером со стальным наконечником внутри кровеносного сосуда [16]. Также сообщалось об экспериментальном исследовании применения магнитной системы для регулирования позиции катетера в головном мозге [17], а магнитная навигационная

система для управления движением катетера во время процедур абляции при аритмиях сердца уже используется в практической медицине [18]. Этот способ перемещения позволяет миниатюризировать капсулы за счёт снижения их энергопотребления и зависимости от внутренней механической системы. Магнитно-управляемая капсульная эндоскопия (МКЭ) – это на сегодняшний день единственная система передвижения, которая применялась в исследованиях на людях в клинических условиях. Несколько исследований показали, что диагностическая точность МКЭ аналогична стандартной ЭГДС [19, 20], что подтверждает роль МКЭ как нового, минимально инвазивного метода скрининга желудка человека. В нашей статье мы основное внимание уделим исследованиям, описывающим клиническое применение МКЭ как инновационного метода эндоскопической визуализации желудка.

## Магнитное управление видеокапсулой

Магнитная активационная система, придаёт видеокапсуле способность перемещаться под действием магнитного поля. Она представляет собой оболочку капсулы с магнитным материалом, который создают путём смешивания магнитного порошка неодима-бора-железа с силиконом [21]. Встречаются также капсулы, модифицированные путём размещения магнитного материала на одном из её концов. Движением такой модифицированной капсулы можно управлять с помощью внешнего магнита, расположенного вне тела пациента [6]. Магнитное поле может создаваться каким-либо внешним устройством, таким, как ручной магнит постоянного типа или роботизированная рука, или электромагниты, которые генерируют переменное магнитное поле. Магнитное поле создаёт вращательные и поступательные силы, которые обеспечивают движение, контроль скорости, ориентацию, локализацию и точную визуализацию капсулы [8]. Эта система использует устройство, которое работает вне тела и представляет собой систему внешней локомоции, которая была первой оригинальной моделью, испытанной на людях [22]. Сегодня все клинические исследования, в которых сообщается об использовании этой технологии, относятся к этому типу магнитной активации [7].

## Капсульная гастроскопия с магнитным наведением с использованием ручных магнитов

Paul Swain и соавторы в 2010 году сообщили о первом исследовании беспроводной ВКЭ на людях с использованием ручного магнита для визуализации полости желудка [22]. Фактически, они провели первую в мире процедуру магнитной капсульной эндоскопии (МКЭ). Используя капсулу модели Colon (Given Imaging Ltd., Yoqneam, Израиль), модифициро-

Системы магнитного управления видеокapsулой, используемые в практической медицине

| Системы с ручным управлением                               | MPT-системы                         | Системы с роботизированной рукой                              |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Mirocam-Navi (Intromedic Ltd.)                             | Olympus Corp and Siemens Healthcare | NaviCam (AnX Robotica, previously Ankon Technologies)         |
| InsightEyes EGD system (Insight Medical Solutions, Taiwan) |                                     | OMOM robotic capsule endoscopy (Jinshan Science & Technology) |

ванную путём размещения магнитного материала на одном её конце и запрограммированную на передачу изображений со скоростью 4 кадра/с, авторы испытали работу капсулы на одном добровольце. Ручной магнит в форме весла помещали на грудь и живот, чтобы управлять движением капсулы. Для контроля за движением капсулы добровольцу в полость желудка был введён эзофагогастродуоденоскоп, а полученные изображения просматривались в режиме реального времени вместе с изображениями, полученными при ЭГДС. Магнит удерживали и манипулировали движением видеокapsулы через пищевод в течение 10 минут с полной оценкой Z-линии, а затем он благополучно управлял движением капсулы вдоль оси желудка. Видеокapsула вращалась, удерживалась и перемещалась в положении пациента на спине без какого-либо дискомфорта, вызванного движением капсулы. Это было первое исследование, в котором было предложено потенциальное применение магнитно-управляемой капсульной эндоскопии для визуализации желудка у людей. Однако этот подход был связан со следующими ограничениями: 1) движения капсулы вверх и вниз в пищеводе были затруднены из-за значительного расстояния между внешним магнитом и магнитом внутри капсулы и, 2) было трудно идентифицировать направление капсулы без визуализации капсулы под контролем ЭГДС. Кроме того, инсuffляция воздуха во время ЭГДС могла бы обеспечить лучшую маневренность капсулы.

Аналогично исследованию, которое провели Swain и соавторы, группа исследователей Keller и соавт. [23] использовали ручной магнит для перемещения капсулы у 10 здоровых добровольцев. Эти авторы использовали капсулу для толстой кишки фирмы Given Imaging Ltd с магнитным диском, вставленным в один её купол. Капсула была запрограммирована на передачу 4 кадров/с. Перед проведением МКЭ, пациентам осуществляли обследование брюшной полости методом магнитно-резонансной томографии. После проглатывания капсулы и её попадания в желудок участникам вводили безвредный порошок, который выделял углекислый газ, вызывая вздутие желудка. Переносимость процедуры определяли с помощью опросников. Проводили оценку боли, затруднения глотания и других жалоб. Безопасность метода оценивалась на основе любых нежелательных явлений и результатов. Только у одного участника во время исследования появилось ощущение давления в эпигастрии. Перемещение капсулы даже к небольшим целям было выявлено у семи участников, а ещё у семи пациентов удалось

чётко наблюдать 75-90% площади слизистой оболочки желудка. Исследование показало отличную маневренность и визуализацию слизистой оболочки желудка у большинства исследуемых, а метод был признан безопасным и хорошо переносимым. Однако имелись и некоторые сложности при проведении процедуры. Так, перемещение капсулы из проксимального отдела желудка в дистальный требовало изменения положения тела человека. Кроме того, осмотру желудка мешало некоторое количество непрозрачной жидкости, содержащейся в нём натошак, которую удалить не представлялось возможным.

Для проверки качества получаемого изображения и маневренности магнитной видеокapsулы, в 2016 году Rahman и соавт. [24] на 26 добровольцах испытали навигационную систему MiroCam-Navi производства фирмы Intromedic Ltd., Сеул, Южная Корея, где капсула управлялась ручным магнитом. Авторы заранее определили четыре важных позиции для размещения ручного магнита, которые должны были обеспечить оптимальную визуализацию [44]. Больным проводилась подготовка к процедуре: для облегчения визуализации и сокращения желудка, перед исследованием испытуемым назначали приём метоклопрамида, проназы (смесь протеиназ, выделяемых из внеклеточной жидкости стрептомицета *Streptomyces griseus*) и симетикона. Затем участникам вводили капсулу, а после того, как капсула попала в желудок, вставляли назогастральный зонд для идентификации положения кардии, которую может быть трудно обнаружить с помощью видеокapsулы. Испытуемые не предъявляли жалоб на сколько-нибудь значительный дискомфорт, вызванный этой процедурой. Результаты данного исследования показали, что возможности видеокapsул по получению чётких изображений в разных частях желудка, различаются. Оптимальная визуализация, определяемая как изображение, позволяющее чётко идентифицировать анатомические ориентиры и слизистую оболочку, была лучше всего в теле желудка (100%) и хуже всего в области кардии (88%). Играет роль также подготовка пациента: так, чёткие изображения более высокого качества получались после тщательной предварительной подготовки желудка. Видеокapsульная эндоскопия позволила выявить эрозии слизистой и гастрит у четырёх пациентов, а дополнительная стандартная ЭГДС подтвердила наличие этих состояний. Тем не менее, у одного пациента ЭГДС успешно диагностировала подслизистое образование размером 5 мм, которое не было обнаружено видеокapsу-

лой из-за неоптимальной подготовки и трудностей с получением чёткого изображения кардии. Более того, маневренность магнитной видеокапсулы в проксимальном отделе желудка была плохой, поскольку расстояние между магнитом и вентральной поверхностью было больше, чем расстояние между магнитом и дистальным отделом желудка (16,5 см против 9 см). Проксимальный отдел желудка также более вместителен, это приводит к тому, что свет от видеокапсулы рассеивается на большей площади, и, кроме того, непрозрачное содержимое этого отдела желудка препятствует его оптимальной визуализации.

В отличие от предыдущих исследований, в которых участвовали здоровые добровольцы, Ching и соавт. [25] использовали систему MiroCam-Navi у 49 больных железодефицитной анемией для выявления патологических образований в желудке и сравнивали их с данными, полученными при классической ЭГДС. Процесс исследования состоял в том, что после приёма 1 л воды для расширения желудка участникам вводили капсулу, которой манипулировали с помощью ручного магнита. В исследовании сообщалось о полной визуализации кардии у 95,9% и тела у 98% пациентов. В отличие от других исследований, пациенты в этом исследовании проходили также видеокапсульную эндоскопию тонкой кишки, перед которой им вечером перед процедурой назначали полиэтиленгликоль 3350 (KLEAN-PREP®). Визуализация всех частей желудка была превосходной, определяемой как 100% обнаружение ориентиров. Исключением было дно, визуализация которого была менее 50% из-за детрита, пузырей или низкой прозрачности внутрижелудочного содержимого. Частота выявления поражений желудка при МКЭ была даже выше, чем при традиционной ЭГДС (36 против 5,  $p < 0,001$ ). МКЭ позволяло точно диагностировать гастрит, язвы желудка, ангиодисплазию, полипы желудка и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и хорошо переносилась пациентами.

В другом исследовании Ching и соавт. [26] использовали систему MiroCam-Navi для оценки возможностей МКЭ в диагностике кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Это было проспективное когортное исследование, в которое были включены 33 пациента с подозрением на острое кровотечение из верхних отделов ЖКТ. Результаты МКЭ сравнивали с результатами ЭГДС. При этом статистически значимой разницы в выявлении значимых поражений, которые могли быть вероятными причинами кровотечения (варикоз вен желудка, язва желудка и двенадцатиперстной кишки), с помощью МКЭ и ЭГДС не наблюдалось. МКЭ позволяла идентифицировать поражения, пропущенные при ЭГДС, такие, как язвы пищевода у одного и язвы луковицы двенадцатиперстной кишки у четырёх пациентов, соответственно. Анализ характера патологии слизистой оболочки, в том числе незначительного по объёму, показал, что МКЭ позволяет выявить боль-

ше поражений, чем ЭГДС (82 случая против 49,  $p = 0,0004$ ), а баллы по визуальной аналоговой шкале боли и дискомфорта при проведении процедуры МКЭ были значительно ниже, чем у пациентов, при выполнении ЭГДС без применения седации. Полный обзор слизистой оболочки, понимаемый как чёткое определение ориентиров, был получен в пищеводе, кардии, большой и малой кривизне желудка, передней и задней стенках тела желудка, антральном отделе и привратнике. Приемлемый по своему качеству обзор слизистой (определяемый как визуализация  $< 50\%$  из-за детрита, пузырьков газа или плохой визуализации) удалось получить в области дна желудка и проксимальной части двенадцатиперстной кишки. Эти результаты свидетельствуют о больших возможностях МКЭ в диагностике кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Lien и соавт. [27] описали модифицированную видеокапсулу и ручной навигатор для её управления с помощью внешнего магнитного поля. В отличие от беспроводного капсульного устройства, использовавшегося в предыдущих исследованиях, авторы представили видеокапсулу с использованием провода, прикреплённого к одному концу капсулы для передачи высококачественного видеоизображения (30 кадров/с) и обеспечения капсулы электропитанием. Исследования *in vitro* и *ex vivo* показали, что, применяя навигатор внешнего магнитного поля, можно обеспечить высокоточное вращение и контролируемое движение капсулы [45]. То же устройство было протестировано на девяти здоровых добровольцах [27], которые перед тестом выпили около 500 мл воды. Затем испытуемые проглатывали капсулу, а им на живот помещали ручной магнит для управления её движением. Участники затем принимали газообразующий порошок, чтобы раздуть желудок. У трёх пациентов была достигнута отличная визуализация слизистой оболочки, определяемая как отсутствие слизи, прилипшей к слизистой оболочке, хорошая визуализация, определяемая как небольшое количество слизи, которая прилипла к слизистой оболочке, но не затрудняет обзор, была достигнута ещё у трёх пациентов. Удовлетворительная визуализация, определяется как небольшое количество слизи, прилипшей к слизистой оболочке с частично закрытым обзором, была получена у трёх испытуемых. Полной обструкции обзора не наблюдалось ни у одного пациента. Приблизительно в 75-100% случаев достигалась визуализация от дна желудка до привратника, а растяжение желудка лучше наблюдалось в его дистальном отделе. У пяти пациентов (55,6%) наблюдалось движение капсулы из кардии в привратник, обратное движение в антральном отделе и двенадцатиперстной кишке и обратное движение из антрального отдела в кардию. Что касается переносимости, то дискомфорт в эпигастрии и тошнота возникли только у одного пациента. О серьёзных нежелательных явлениях этого метода вообще не сообщалось. Авторы заметили, что можно было захватить

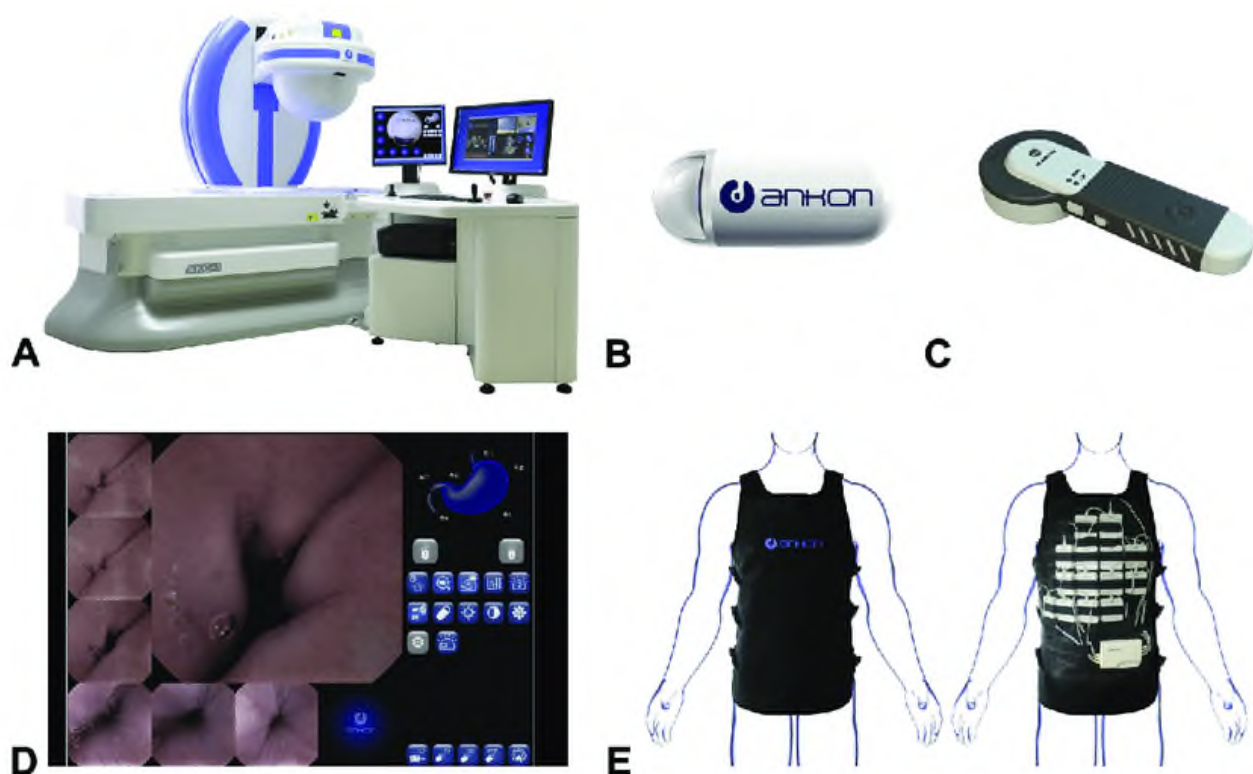


Рис. 1. Система по управлению магнитной видеокапсулой с помощью ручного магнита фирмы Ankon



Рис. 2. NaviCam® Xpress™ Stomach System фирмы AnX Robotica Установлена более чем в 1000 медицинских учреждениях Более 500 000 пациентов уже обследованы. Продолжаются клинические испытания в США, Европе и Азии.

большее количество изображений в определённых местах, потому что эта капсула регистрировала большее количество кадров в секунду, чем обычные видеокапсулы. Этот метод также способствовал более точной манипуляции видеокапсулой благодаря возможности натяжения кабеля.

Lien и соавт. [28] выполнили МКЭ с использованием этого же устройства у 15 пожилых пациентов с желудочными симптомами (диспепсия, кислотный рефлюкс, изжога, боль в эпигастрии или анорексия). Благодаря его портативности можно было проводить внебольничную МКЭ, вплоть до возможности выезда к пациенту на дом. Полное наблюдение эндоскопических ориентиров желудка было достигнуто у 81,25% больных; однако кардия и дно желудка визуализировались не полностью у 18,75% больных. Авторы объяснили эти ограничения пузырями газа и неадекватной подготовкой желудка, трудностями пациентов при смене положения тела или приёме дополнительного количества воды. Процедура хорошо переносилась пациентами, все пациенты завершили обследование без дискомфорта и других осложнений, которые могли бы требовать прекращения процедуры. Это исследование показало возможность проведения МКЭ у постели больного для тех пациентов, которые не могли посетить больницу.

### **Капсульная гастроскопия с магнитным управлением посредством системы электромагнитных катушек**

Система для МКЭ, разработанная Olympus Medial Systems Corporation (Токио, Япония) и Siemens Healthcare (Эрланген, Германия), использует систему электромагнитных катушек, аналогичную применяемой в аппаратах МРТ, но с меньшей магнитной мощностью, для обеспечения различных направления вектора магнитного поля и усовершенствования схем движения видеокапсулы.

Reu и соавт. [29] использовали эту систему для выполнения МКЭ. В системе используется максимальное магнитное поле 100 мТл, что в 15 раз меньше, чем у стандартной МРТ с 1,5 Тл. Капсула содержит два датчика изображения, которые передают изображения со скоростью 4 кадра в секунду, и полученное изображение выводится на мониторы в режиме реального времени. Оператор может управлять капсулой с помощью двух джойстиков для движения с 5 степенями свободы, включая наклон и вращение в разных осях. В исследование были включены 29 здоровых добровольцев и 24 пациента с симптомами эпигастральной боли или рефлюкса. Перед исследованием никакой премедикации не применяли, только каждый из пациентов выпил по 1300 мл воды. Полная визуализация слизистой оболочки была достигнута у 73-98% больных в зависимости от отдела желудка. Наихудшая и наилучшая визуализация были достигнуты в дне

желудка и антральном отделе, соответственно. По сравнению с результатами обычной ЭГДС в этом исследовании было диагностировано 30 поражений; 14 поражений были обнаружены как с помощью МКЭ, так и с помощью ЭГДС, 6 дополнительных поражений – только с помощью ЭГДС и 10 – только с помощью МКЭ. Поражения, выявленные с помощью МКЭ, но пропущенные при ЭГДС, включали такие состояния, как полипы, воспаление, ангиодисплазия и язвы. Результаты исследования позволили исследователям прийти к выводу, что недавно разработанный метод МКЭ с использованием контролируемого магнитного поля может служить инновационным неинвазивным методом эндоскопической диагностики желудка.

Reu и соавт. [30] использовали ту же систему для оценки производительности и маневренности устройства у 61 пациента с показаниями к проведению ЭГДС. Пациенты проглатывали капсулу в сидячем положении, а затем в принимали положение лёжа на спине. Как и в предыдущем исследовании, в котором использовались тот же протокол и устройство, капсула могла перемещаться на поверхность жидкости в желудке или опускаться на дно желудка. Полученные изображения были увеличены за счёт рефракции в воде, и сообщаемая полная степень визуализации составила 85,2-93,4% в различных частях желудка. Среднее время оценки результатов и получения заключения уменьшилось с 30 минут в предыдущем исследовании до 17,4 минут в этом исследовании, что говорит о том, что метод, использованный в этом исследовании, требовал всё меньше времени по мере того, как оператор приобретал опыт. Как и в предыдущем исследовании, было выявлено и идентифицировано 108 поражений, из которых 63 были обнаружены как с помощью ЭГДС, так и с помощью МКЭ; 14 дополнительных поражений, пропущенных с помощью МКЭ, были обнаружены с помощью ЭГДС, а 31 поражение, пропущенное при ЭГДС, было обнаружено с помощью МКЭ. По завершении МКЭ только один пациент жаловался на боль в животе, которая позднее самопроизвольно купировалась, что свидетельствует о хорошей переносимости процедуры МКЭ.

В отличие от более ранних исследований МКЭ, в которых участвовали здоровые добровольцы, Denzer и соавт. [31] исследовали 189 пациентов с различными симптомами, которые могли быть связаны с патологией верхних отделов ЖКТ. Затем авторы сравнивали результаты, полученные при МКЭ и при ЭГДС. Магнитная система наведения была устроена так же, как и в аппарате для МКЭ, использованном в предыдущем исследовании [29]. Применялась такая же капсула и проводилась одинаковая предпроцедурная подготовка больных. Выявленные поражения были классифицированы либо как крупные, либо как незначительные. Крупные поражения определялись как имеющие терапевтическое значение, требующие биопсии или лечения (аденомы, карциномы, полипы, язвы и

ангиодисплазии). Малые поражения определялись как множественные диффузные изменения, включая полипы фундальных желёз, эрозии и атрофию слизистой. Только у 21 (11%) пациента были найдены большие поражения, два из которых оказались аденокарциномами. Точность МКЭ для обнаружения больших и малых поражений составила 90,5% и 88,1%, соответственно. Никаких осложнений после процедуры не наблюдалось, и все пациенты указали, что они готовы пройти последующую оценку с применением МКЭ. Это исследование интересно тем, что оно включало относительно большое количество пациентов, у которых при МКЭ были корректно диагностированы крупные поражения слизистой желудка, такие, как аденокарциномы, которые представляют собой одно из наиболее распространённых показаний для скрининга при ЭГДС. В исследовании также подчёркивается точность результатов, полученных при МКЭ при выявлении поражений, требующих дальнейшего обследования пациентов с помощью ЭГДС. Авторы этого исследования пришли к выводу о полезности магнитной видеокапсульной эндоскопии в качестве рутинного инструмента скрининга у пациентов с верхними гастроинтестинальными симптомами. Хотя МКЭ при обнаружении крупных поражений имела высокую специфичность (94,1%), её чувствительность составила всего 61,9%. Эти данные говорят о том, что необходимо значительно усовершенствовать метод МКЭ, прежде чем использовать его в качестве скринингового теста для выявления пациентов, нуждающихся в дальнейшей ЭГДС. Одним из основных ограничений при применении этого устройства было недостаточное расширение желудка. В отличие от обычной ЭГДС, при которой для расширения желудка и поддержания его в расширенном состоянии используется воздух, вода, применяемая для растяжения органа во время МКЭ, покидала желудок слишком быстро, что затрудняло точное исследование одиночных очаговых поражений.

В отличие от моделей МКЭ с управлением ручными магнитами, этот тип МКЭ может использовать для управления капсулой динамические магнитные поля, а сама капсула может перемещаться по 5 степеням свободы с наклоном и вращением, эквивалентными движению большого и малого колеса, соответственно, используемому при ЭГДС. Недостатком этой системы управления видеокапсулой считается то, что хотя МКЭ с использованием системы МРТ и предлагает гораздо более совершенный механизм управления видеокапсулой, чем при использовании ручных магнитов, она требует установки весьма дорогостоящего оборудования.

### **Капсульная гастроскопия с магнитным управлением,**

### **управляемая роботизированной рукой**

Исследование на животных, в котором сравнивалось ручное и роботизированное управление магнитным управлением МКЭ, показало, что роботизированное управление является более точным и надёжным, чем ручное [46]. Подобно системам, включающим МРТ, данное устройство состоит из контроллера, который имеет смотровую кушетку для пациента, магнитную головку, генерирующую магнитное поле, и поступательно-вращательную платформу для линейного и вращательного движения внешнего магнита. После проглатывания капсулы пациент ложится на кушетку для осмотра, а магнитная головка управляется движениями джойстика, чтобы облегчить перемещение капсулы в желудке. Это устройство дешевле по сравнению с системами МРТ, а движение магнита контролируется роботизированной рукой, что обеспечивает точное движение без усталости со стороны оператора. Также возможно автоматическое движение видеокапсулы.

Китайские учёные из Шанхая, Liao с соавторами [32] исследовали роль управляемого роботом магнитной видеокапсулы производства Ankon Technologies Co LTD (Китай) у 34 здоровых добровольцев. Роботизированная система наведения в этом устройстве состоит из манипулятора типа С-образной руки, которое обеспечивает высокий уровень точности позиционирования. Система обеспечивает 5 степеней свободы (поступательную и вращательную), а капсула передаёт изображение со скоростью 2 кадра/с на каждый датчик. Участники перед процедурой выпили по 1 л воды и приняли по 6 г газообразующего порошка. После проглатывания капсулы их помещали в положение лёжа на спине на кровати, прикреплённой к роботу-манипулятору. В предыдущих исследованиях участникам часто приходилось менять положение тела, однако в этом исследовании они оставались лежать на спине с минимальными перемещениями. Оператор контролировал движение капсулы, поднимая, вращая и перемещая её к различным областям желудка. После осмотра все участники заполнили анкету для оценки степени дискомфорта, испытанного во время исследования. Подготовка желудка была хорошей у большинства участников (88,2%) с прозрачной жидкостью, чётко визуализировалось > 95% слизистой оболочки. Адекватное растяжение желудка было достигнуто у 85,3% участников, и только несколько желудочных складок остались не растянутыми. Хорошая маневренность магнитной видеокапсулы, определяемая как её плавные движения с точным обнаружением поражений, наблюдалась у 85,3% участников. У 14,7% участников точное позиционирование видеокапсулы было затруднено, что было вызвано с высоким индексом массы тела и умеренным качеством визуализации. Переносимость исследования была хорошей у всех участников, и только один из них пожаловался на лёгкое вздутие



**Рис. 3. NaviCam® желудочная видеокапсула**

живота после приёма газообразующего порошка. Это экспериментальное исследование показало высокие диагностические качества МКЭ, управляемой роботизированной рукой, как нового метода диагностики патологии желудка.

Используя ту же систему, Zou и соавт. [20] провели сравнительное исследование в двух специализированных центрах. Используя идентичный метод наблюдения, основанный на исследовании Liao и соавт. [32], авторы сравнили диагностические результаты 68 пациентов, перенёсших МКЭ и ЭГДС. Полученные изображения по своему качеству подразделялись на нормальные и патологические. Лёгкое воспаление также считалось нормой. 48 пациентов были классифицированы как имеющие патологические результаты как при МКЭ, так и при ЭГДС, что указывает на общую согласованность 91,2% между результатами, обнаруженными с помощью двух методов, без статистически значимых различий. Всего было в ходе исследования было диагностировано 68 поражений, из которых 53 были идентифицированы как с помощью МКЭ, так и с помощью ЭГДС. ЭГДС могла более точно определять язвы и эрозии, тогда как МКЭ показала большую точность идентификации эрозий и полипов. Только у двух участников развилась проходящая боль в животе, которая спонтанно разрешилась. Результаты этого исследования подтвердили безопасность и эффективность этой видеокапсульной системы.

Ранние исследования по использованию NaviCam, представленные компанией Ankon Technologies, представляли собой только результаты пилотных исследований и включали ограниченное число участников; поэтому Liao и соавт. [19] предприняли обширное исследование 350 пациентов в семи центрах с целью сравнения диагностических возможностей МКЭ и традиционной ЭГДС. В этом исследовании была проанализирована чувствительность и специфичность МКЭ для обнаружения поражений в разных анатомических зонах желудка. Диагностическая точность МКЭ составила 93,4%, чувствительность 90,4%, специфичность 94,7%. Среди 104 гистопатологических поражений, обнаруженных с помощью традиционной ЭГДС, МКЭ точно



**Рис. 4. Система магнитного управления видеокапсулой фирмы AnX Robotica**

выявила ранний рак желудка у одного пациента, но не смогла обнаружить подслизистые опухоли, язвы и полипы у двух, трёх и двух пациентов, соответственно. Фундальные поражения желудка также часто пропускались. Среди 350 пациентов только пять (1,4%) сообщили о нежелательных явлениях, включая тошноту, вздутие живота, головную боль, рвоту и ощущение инородного тела, которые были в первую очередь связаны с неадекватной подготовкой желудка. Основываясь на этом крупномасштабном исследовании с использованием МКЭ, авторы предложили использовать этот подход для скрининга рака, поскольку пациентам с отрицательными результатами МКЭ не нужно будет проходить обычную ЭГДС для дальнейшего обследования. Однако пациентам с подозрением на опухолевые поражения необходимо провести обычную ЭГДС, поскольку биопсию можно выполнить только при ЭГДС.

Qian и соавт. [33] провели аналогичное исследование у 10 пациентов, перенёсших эндоскопическую подслизистую диссекцию по поводу неоплазии желудка, и проанализировали диагностическую точность МКЭ для выявления новообразований. Для подготовки к исследованию пациенты принимали 400 мг симетикона и 1 л воды. Внешний вид, размер, расположение и гистопатологические особенности поражений сравнивали между выявленными при МКЭ и традиционной ЭГДС. МКЭ успешно идентифицировала все 10 подозреваемых неопластических поражений как аномальные результаты, которые требовали дальнейшего гистопатологического подтверждения. ЭГДС выявила 12 очаговых поражений, классифицированных как поверхностные новообразования, а МКЭ пропустила 1 и выявила 11 поражений. Пропущенное поражение впоследствии было идентифицировано как тубулярная аденома с дисплазией высокой степени, расположенная в

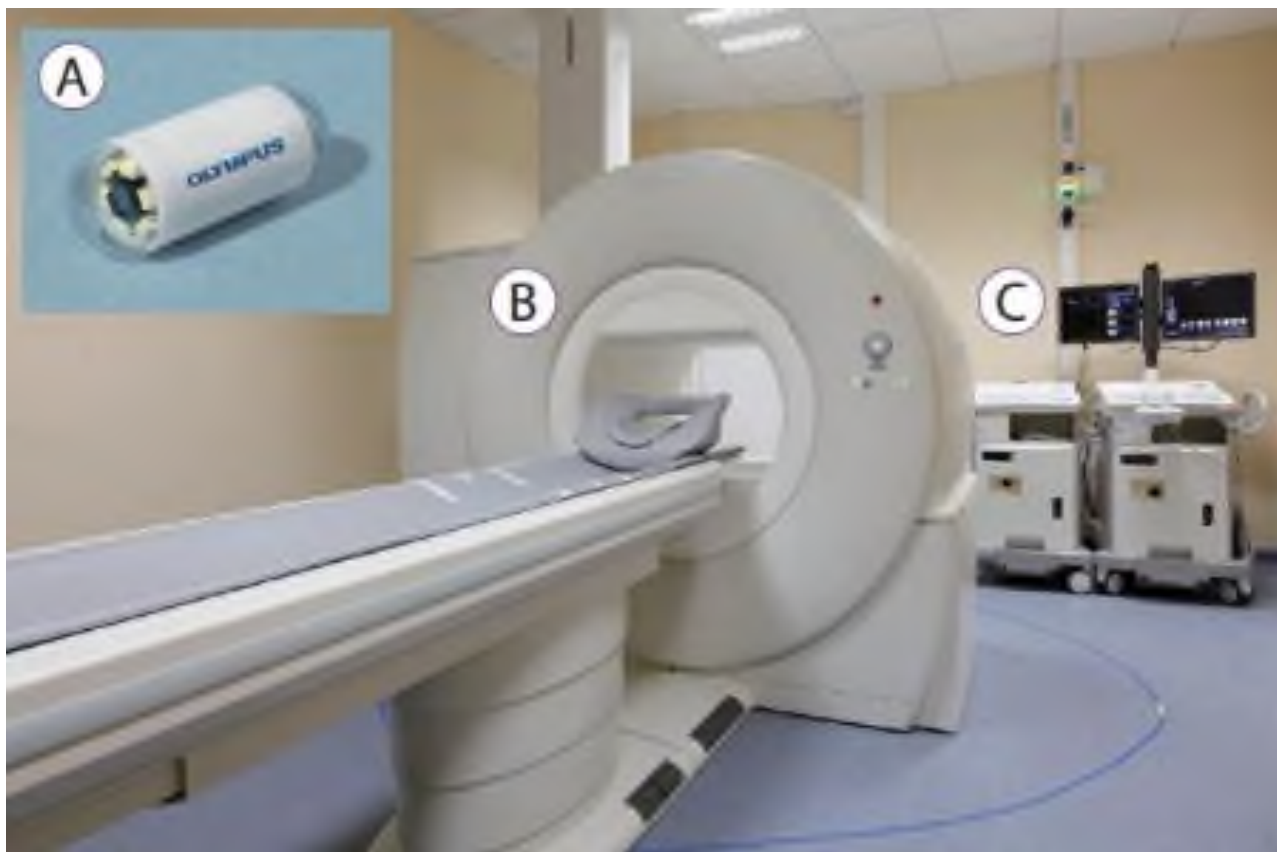


**Рис. 5. Система электромагнитных катушек по управлению магнитной видеокапсулой, аналогичная МРТ, разработанная компаниями Olympus и Siemens. А-видеокапсула В-направляющий магнит. С-пользовательский интерфейс**

кардии. Все поражения, обнаруженные с помощью МКЭ, были расположены в области угла желудка или в антральном отделе, то есть дистальных отделах желудка, поэтому точность обнаружения могла быть ниже, если бы в исследовании участвовали пациенты с большим количеством поражений проксимального отдела желудка. Хотя традиционная ЭГДС является золотым стандартом диагностики новообразований желудка, она также не лишена недостатков. Так, поражения могут быть пропущены при ЭГДС из-за неполного осмотра слизистой оболочки, неадекватной подготовки желудка и процедур, выполняемых неопытными эндоскопистами [47, 48, 49, 50]. Авторы пришли к выводу, что для повышения точности МКЭ необходима качественная подготовки желудка пациента.

Zhao и соавт. [34] исследовали роль МКЭ как потенциального инструмента для скрининга рака желудка. Работа проводилась путём обследования 3182 бессимптомных лиц, которым выполнялась МКЭ для скрининга рака желудка. В случаях подозрения на злокачественное новообразование для подтверждения поражения проводили ЭГДС и эндоскопическую биопсию. При обнаружении полипов или подслизистых опухолей проводилось эндоскопическое лечение, а пациентов с доброкачественными язвами желудка лечили путём назначения им ингибиторов протонной помпы с последующей повторной МКЭ через 2 месяца. В этом исследовании

у семи пациентов был диагностирован запущенный рак желудка, у 331 (10,4%) — полипы, у 156 (4,9%) — язвы и у 115 (3,6%) — подслизистые опухоли. Все пациенты без труда проглотили капсулу, а средняя продолжительность исследования составила 21 мин. В этом исследовании для оценки результатов и постановки диагноза авторы использовали облачную систему ESNavi, разработанную компанией Ankon Technologies, которая облегчает чтение, хранение данных полученных при МКЭ, а также совместное использование и удалённый анализ результатов МКЭ. Опытные эндоскописты оценивали изображения, загруженные в единую систему из всех участвующих центров. Поэтому полное обследование больных этим методом было возможно с использованием стандартного протокола, что предполагает потенциальную возможность использования МКЭ в отдалённых районах, где пациенты не имеют доступа к услугам опытных эндоскопистов. В этом исследовании ЭГДС выполнялась только пациентам с подозрением на злокачественные новообразования и язвы, обнаруженные при ЭГДС, таким образом, подтверждение всех результатов ЭГДС или, возможно, пропущенных поражений не было верифицировано при ЭГДС. Авторы работы пришли к выводу, что пациенты с подозрением на неопластические поражения, выявленные при МКЭ, должны затем пройти стандартную ЭГДС, поскольку биопсия может быть выполнена только при ЭГДС.

Китайские исследователи Ну и соавт. [35] изучали возможности использования этой системы МКЭ у пациентов с высоким риском кровотечения, перфорации и инфаркта миокарда, при проведении ЭГДС. В исследование были включены 42 пациента с относительными противопоказаниями к традиционной ЭГДС: лица с вывихом височно-нижнечелюстного сустава в анамнезе при предшествующей ЭГДС, больные с неконтролируемой артериальной гипертензией (АД > 200 мм рт. ст.), стенокардией, ишемическим инсультом, дыхательной недостаточностью, болями в животе, вздутием живота. Результаты показали, что МКЭ была успешно завершена у всех пациентов без каких-либо побочных эффектов. Среднее время визуализации желудка составило примерно 28,5 мин. Слизистую оболочку желудка можно было наблюдать в течение длительного времени без дискомфорта или риска для пациентов.

Подобно устройству с проводным управлением в ручном магните [27], Chen и соавт. [36] разработали дополнительную съёмную нить, прикреплённую к одному концу капсулы, и проверили её функцию на 25 здоровых участниках, перенёвших МКЭ. Нить способствовала более контролируемому движению капсулы с минимальным дискомфортом или полным его отсутствием, поскольку струну можно было отсоединить в конце исследования, и капсула пассивно перемещалась по желудочно-кишечному тракту.

Хотя предыдущие исследования показали, что МКЭ является эффективным инструментом для визуализации и идентификации поражений желудка, они также выявили ряд «узких мест» этого метода. Так, времени при магнитной капсульной эндоскопии затрачивалось больше, чем требуется для обычной ЭГДС, а частота кадров, разрешение изображения и время работы от батареи требуют улучшения. Поэтому в 2019 году Ankon Technologies разработала капсулу второго поколения с улучшенной частотой кадров (8 кадров/с), более широким обзором – более 150°, улучшенным разрешением 720×720 пикселей и увеличенным временем автономной работы. Jiang и соавт. [37] сравнили возможности этой новой модели МКЭ и капсулы первого поколения в исследовании 80 пациентов с желудочно-кишечной симптоматикой. Пациенты были случайным образом распределены для оценки капсул первого или второго поколения. В исследовании уделялось внимание таким техническим характеристикам видеокапсул, как маневренность, качество изображения, стабильность, также оценивалась переносимость и продолжительность процедуры. Капсула второго поколения захватывала большее количество кадров в пищеводе (171 против 2), показала лучшее качество изображения (8,63 против 7,9 баллов) и лучшую маневренность, чем магнитная капсула первого поколения. Среднее время обследования желудка новой капсулой было короче, чем старой (5,27 мин против 7,78 мин). Капсула второго поколения признана многообещающей инновацией

по сравнению с ранее описанными устройствами, которые требуют длительного времени исследования.

## Перспективы магнитной капсульной эндоскопии

Технологические достижения последнего десятилетия способствовали улучшению подвижности и маневренности во время МКЭ, выполняемой при визуализации желудка. Среди различных типов магнитных систем управления, ручные устройства обладают преимуществом портативности, а система роботизированной руки предлагает простой и лёгкий метод исследования, и это сегодня наиболее широко доступная и изученная система для МКЭ желудка. Многие исследования сравнивают диагностическую точность МКЭ с ЭГДС, и результаты получены очень многообещающие. МКЭ лучше переносится, а портативные устройства позволяют проводить исследование даже в отдалённых районах, где пациентам ограничен доступ к специализированной медицинской помощи; эти особенности являются преимуществами МКЭ по сравнению с обычной ЭГДС. Клинические испытания показали, что это безопасный и эффективный способ визуализации желудка, а его диагностическая эффективность сравнима с традиционной ЭГДС. Системы МКЭ в настоящее время уже начали внедряться в клиническую практику, однако существует и ряд проблем, которые пока ограничивают их широкое применение. Например, пока нет стандартных протоколов для различных типов МКЭ, а методы подготовки желудка, различные протоколы оценки перед СЕ, положения пациентов и методы оценки эффективности в различных исследованиях различаются. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования для определения оптимальной подготовки, протоколов процедур и эффективности МКЭ. Существующие модели магнитных видеокапсул не способны брать биопсию, и поскольку гистопатологическое подтверждение является жизненно важным шагом в диагностике неопластических поражений, то для получения образцов тканей некоторым больным требуется дополнительная ЭГДС, что пока ограничивает использование МКЭ простым осмотром желудка. Дополнительные процедуры, такие как полипэктомия, эндоскопическая диссекция подслизистого слоя и остановка кровотечения, могут выполняться только с помощью обычных эндоскопов. Это приводит нас к выводу, что для широкого клинического внедрения метода МКЭ, одной из важных задач при разработке новых видеокапсул является сосредоточение усилий на создании методов получения образцов тканей. Ещё одна проблема, требующая решения — длительное время исследования. Так, среднее время, необходимое для выполнения МКЭ, составляет от 20 до 30 минут, что гораздо больше, чем в среднем 6 минут, затрачиваемых на ЭГДС. Улучшенные методы для расширения

полости желудка могли бы помочь сократить время обследования. Ограничивает широкое распространение методов видеокапсульной эндоскопии также её высокая стоимость. Например, в Китае проведение МКЭ стоит 581 доллар США против 145 долларов, которые заплатит пациент за проведение ЭГДС под седацией [43]. Поэтому дальнейшие исследования должны быть направлены на создание более экономичных образцов магнитных видеокапсул и оборудования для магнитной капсульной эндоскопии.

### Литература

- Iddan G., Meron G., Glukhovskiy A., Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417. doi: 10.1038/35013140..
- Pennazio M., Santucci R., Rondonotti E., Abbiati C., Beccari G., Rossini F.P., De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126:643-653. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.057..
- Pan G., Wang L. Swallowable Wireless Capsule Endoscopy: Progress and Technical Challenges. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012;2012:841691. doi: 10.1155/2012/841691..
- Amornytin S. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2013;5:527-533. doi: 10.4253/wjge.v5.i11.527..
- Zammit S.C., Sidhu R. Capsule endoscopy—Recent developments and future directions. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021;15:127-137. doi: 10.1080/17474124.2021.1840351..
- Slawinski P.R., Obstein K.L., Valdastris P. Capsule endoscopy of the future: What's on the horizon? *World J. Gastroenterol.* 2015;21:10528-10541. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10528..
- Nam S.-J., Lee H.S., Lim Y.J. Evaluation of Gastric Disease with Capsule Endoscopy. *Clin. Endosc.* 2018;51:323-328. doi: 10.5946/ce.2018.092..
- Shamsudhin N., Zverev V.I., Keller H., Pane S., Egolf P.W., Nelson B.J., Tishin A.M. Magnetically guided capsule endoscopy. *Med. Phys.* 2017;44:e91–e111. doi: 10.1002/mp.12299..
- Menciassi A., Stefanini C., Gorini S., Pernorio G., Kim B., Park J., Dario P. Locomotion of a legged capsule in the gastrointestinal tract: Theoretical study and preliminary technological results; Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; Lyon, France. 23-26 August 2007; pp. 2767-2770..
- Quirini M., Menciassi A., Scapellato S., Dario P., Rieber F., Ho C.-N., Schostek S., Schurr M.O. Feasibility proof of a legged locomotion capsule for the GI tract. *Gastrointest. Endosc.* 2008;67:1153-1158. doi: 10.1016/j.gie.2007.11.052..
- Quirini M., Scapellato S., Valdastris P., Menciassi A., Dario P. An Approach to Capsular Endoscopy with Active Motion; Proceedings of the 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society; Lyon, France. 22-26 August 2007; pp. 2827-2830..
- Chen W., Yan G., Wang Z., Jiang P., Liu H. A wireless capsule robot with spiral legs for human intestine. *Int. J. Med. Robot. Comput. Assist. Surg.* 2013;10:147-161. doi: 10.1002/rs.1520..
- Chen W., Yan G., He S., Ke Q., Wang Z., Liu H., Jiang P. Wireless powered capsule endoscopy for colon diagnosis and treatment. *Physiol. Meas.* 2013;34:1545-1561. doi: 10.1088/0967-3334/34/11/1545..
- Kim H.M., Yang S., Kim J., Park S., Cho J.H., Park J.Y., Kim T.S., Yoon E.-S., Song S.Y., Bang S. Active locomotion of a paddling-based capsule endoscope in an in vitro and in vivo experiment (with videos) *Gastrointest. Endosc.* 2010;72:381-387. doi: 10.1016/j.gie.2009.12.058..
- Liu L., Tonfighian S., Hila A. A Review of Locomotion Systems for Capsule Endoscopy. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2015;8:138-151. doi: 10.1109/RBME.2015.2451031..
- Tillander H. Magnetic Guidance of a Catheter with Articulated Steel Tip. *Acta Radiol.* 1951;35:62-64. doi: 10.3109/00016925109136646..
- Grady M.S., Howard M., Dacey R.G., Blume W., Lawson M., Werp P., Ritter R.C. Experimental study of the magnetic stereotaxis system for catheter manipulation within the brain. *J. Neurosurg.* 2000;93:282-288. doi: 10.3171/jns.2000.93.2.0282..
- Filgueiras-Rama D., Estrada A., Shachar J., Castrejón S., Doñy D., Ortega M., Gang E., Merino J.L. Remote Magnetic Navigation for Accurate, Real-time Catheter Positioning and Ablation in Cardiac Electrophysiology Procedures. *J. Vis. Exp.* 2013;74:e3658. doi: 10.3791/3658..
- Liao Z., Hou X., Lin-Hu E.-Q., Sheng J.-Q., Ge Z.-Z., Jiang B., Hou X.-H., Liu J.-Y., Li Z., Huang Q.-Y., u coasm. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared with Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;14:1266-1273.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.013..
- Zou W.-B., Hou X.-H., Xin L., Liu J., Bo L.-M., Yu G.-Y., Liao Z., Li Z.-S. Magnetic-controlled capsule endoscopy vs. gastroscopy for gastric diseases: A two-center self-controlled comparative trial. *Endoscopy*. 2015;47:525-528. doi: 10.1055/s-0034-1391123..
- Carpi F., Galbiati S., Carpi A. Magnetic shells for gastrointestinal endoscopic capsules as a means to control their motion. *Biomed. Pharmacother.* 2006;60:370-374. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.001..
- Swain P., Toor A., Volke F., Keller J., Gerber J., Rabinovitz E., Rothstein R.I. Remote magnetic manipulation of a wireless capsule endoscope in the esophagus and stomach of humans (with videos) *Gastrointest. Endosc.* 2010;71:1290-1293. doi: 10.1016/j.gie.2010.01.064..
- Keller J., Fibbe C., Volke F., Gerber J., Mosse A.C., Reimann-Zawadzki M., Rabinovitz E., Leyer P., Schmitt D., Andresen V., u coasm. A feasibility study in healthy volunteers (with videos) *Gastrointest. Endosc.* 2011;73:22-28. doi: 10.1016/j.gie.2010.08.053..
- Rahman I., Pioche M., Shim C.S., Lee S.P., Sung I.-K., Saurin J.-C., Patel P. Magnetic-assisted capsule endoscopy in the upper GI tract by using a novel navigation system (with video) *Gastrointest. Endosc.* 2016;83:889-895.e1. doi: 10.1016/j.gie.2015.09.015..
- Ching H.-L., Hale M.F., Kurien M., Campbell J.A., Zammit S.C., Healy A., Thurston V., Hebden J.M., Sidhu R., McAlindon M.E. Diagnostic yield of magnetically assisted capsule endoscopy versus gastroscopy in recurrent and refractory iron deficiency anemia. *Endoscopy*. 2019;51:409-418. doi: 10.1055/a-0750-5682..
- Ching H.-L., Hale M.F., Sidhu R., Beg S., Ragunath K., McAlindon M.E. Magnetically assisted capsule endoscopy in suspected acute upper GI bleeding versus esophagogastroduodenoscopy in detecting focal lesions. *Gastrointest. Endosc.* 2019;90:430-439. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.248..
- Lien G.-S., Wu M.-S., Chen C.-N., Liu C.-W., Suk F.-M. Feasibility and safety of a novel magnetic-assisted capsule endoscope system in a preliminary examination for upper gastrointestinal tract. *Surg. Endoscopy*. 2017;32:1937-1944. doi: 10.1007/s00464-017-5887-0..
- Lin Y.-C., Chen C.-L., Kao Y.-W., Chang C.-Y., Chen M.-C., Liu C.-K. Feasibility of Upper Gastrointestinal Examination in Home Care Setting with a Magnetically Assisted Capsule Endoscopy System: A Retrospective Study. *Healthcare*. 2021;9:577. doi: 10.3390/healthcare9050577..
- Rey J.F., Ogata H., Hosoe N., Ohtsuka K., Ogata N., Ikeda K., Aihara H., Pangtay I., Hibi T., Kudo S., u coasm. Feasibility of stomach exploration with a guided capsule endoscope. *Endoscopy*. 2010;42:541-545. doi: 10.1055/s-0030-1255521..
- Rey J.-F., Ogata H., Hosoe N., Ohtsuka K., Ogata N., Ikeda K., Aihara H., Pangtay I., Hibi T., Kudo S.-E., u coasm. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videocolonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2012;75:373-381. doi: 10.1016/j.gie.2011.09.030..
- Denger U.W., Rösch T., Hoyt B., Abdel-Hamid M., Hebuterne X., Vanbiervelt G., Filippi J., Ogata H., Hosoe N., Ohtsuka K., u coasm. Magnetically Guided Capsule Versus Conventional Gastroscopy for Upper Abdominal Complaints. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015;49:101-107. doi: 10.1097/MCG.0000000000000110..
- Liao Z., Duan X.-D., Xin L., Bo L.-M., Wang X.-H., Xiao G.-H., Hu L.-H., Zhuang S.-L., Li Z.-S. Feasibility and safety of magnetic-controlled capsule endoscopy system in examination of human stomach: A pilot study in healthy volunteers. *J. Interv. Gastroenterol.* 2012;2:155-160. doi: 10.4161/jig.23751..
- Qian Y.-Y., Zhu S.-G., Hou X., Zhou W., An W., Su X.-J., McAlindon M.E., Li Z.-S., Liao Z. Preliminary study of magnetically controlled capsule gastroscopy for diagnosing superficial gastric neoplasia. *Dig. Liver Dis.* 2018;50:1041-1046. doi: 10.1016/j.dld.2018.04.013..
- Zhao A.-J., Qian Y.-Y., Sun H., Hou X., Pan J., Liu X., Zhou W., Chen Y.-Z., Jiang X., Li Z.-S., u coasm. Screening for gastric cancer with magnetically controlled capsule gastroscopy in asymptomatic individuals. *Gastrointest. Endosc.* 2018;88:466-474.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.05.003..
- Hu J., Wang S., Ma W., Pan D., Sun S. Magnetically controlled capsule endoscopy as the first-line examination for high-risk patients for the standard gastroscopy: A preliminary study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2019;54:934-937. doi: 10.1080/00365521.2019.1638446..
- Chen Y.-Z., Pan J., Luo Y.-Y., Jiang X., Zou W.-B., Qian Y.-Y., Zhou W., Liu X., Li Z.-S., Liao Z. Detachable string magnetically controlled capsule endoscopy for complete viewing of the esophagus and stomach. *Endoscopy*. 2019;51:360-364. doi: 10.1055/a-0856-6845..
- Jiang B., Qian Y.-Y., Pan J., Jiang X., Wang Y.-C., Zhu J.-H., Zou W.-B., Zhou W., Li Z.-S., Liao Z. Second-generation magnetically controlled capsule gastroscopy with improved image resolution and frame rate: A randomized controlled clinical trial (with video) *Gastrointest. Endosc.* 2020;91:1379-1387. doi: 10.1016/j.gie.2020.01.027..
- Zhu S.-G., Qian Y.-Y., Tang X.-Y., Zhu Q.-Q., Zhou W., Du H., An W., Su X.-J., Zhao A.-J., Ching H.-L., u coasm. Gastric preparation

for magnetically controlled capsule endoscopy: A prospective, randomized single-blinded controlled trial. *Dig. Liver Dis.* 2018;50:42-47. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.129..

39. Wang Y.-C., Pan J., Jiang X., Su X.-J., Zhou W., Zou W.-B., Qian Y.-Y., Chen Y.-Z., Liu X., Yu J., u coasm. Repetitive Position Change Improves Gastric Cleanliness for Magnetically Controlled Capsule Gastroscopy. *Dig. Dis. Sci.* 2019;64:1297-1304. doi: 10.1007/s10620-018-5415-7..

40. Qian Y., Wu S., Wang Q., Wei L., Wu W., Wang L., Chu Y. Combination of Five Body Positions Can Effectively Improve the Rate of Gastric Mucosa's Complete Visualization by Applying Magnetic-Guided Capsule Endoscopy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016;2016:6471945. doi: 10.1155/2016/6471945..

41. Sun T., Cheng C., Zhang H. Optimizing the performance of magnet controlled capsule endoscopy based on radiological and gastroscopic modeling. *Exp. Ther. Med.* 2019;19:248-254. doi: 10.3892/etm.2019.8202..

42. Cheng C.-S., Sun T.-J., Zhang H.-D. Human gastric magnet-controlled capsule endoscopy conducted in a standing position: The phase 1 study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:184-187. doi: 10.1186/s12876-019-1101-2..

43. Lai H., Wang X., Cai J., Zhao X., Han Z., Zhang J., Chen Z., Lin Z., Zhou P., Hu B., u coasm. Standing-type magnetically guided capsule endoscopy versus gastroscopy for gastric examination: Multicenter blinded comparative trial. *Dig. Endosc.* 2019;32:557-564. doi: 10.1111/den.13520..

44. Rahman I., Kay M., Bryant T., Pelitari S., Salter S., Dimitrov B., Patel P. Optimizing the performance of magnetic-assisted capsule endoscopy of the upper GI tract using multiplanar CT modelling. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;27:460-466. doi: 10.1097/MEG.0000000000000312..

45. Lien G.-S., Lin C.-W., Jiang J.-A., Chuang C.-L., Teng M.-T. Magnetic Control System Targeted for Capsule Endoscopic Operations in the Stomach—Design, Fabrication, and in vitro and ex vivo Evaluations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2012;59:2068-2079. doi: 10.1109/TBME.2012.2198061..

46. Ciuti G., Donlin R., Valdastrì P., Arezzo A., Menciassi A., Morino M., Dario P. Robotic versus manual control in magnetic steering of an endoscopic capsule. *Endoscopy.* 2010;42:148-152. doi: 10.1055/s-0029-1243808..

47. Amin A., Gilmour H., Graham L., Paterson-Brown S., Terrace J., Crofts T.J. Gastric adenocarcinoma missed at endoscopy. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 2002;47:681-684..

48. Menon S., Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc. Int. Open.* 2014;2:E46-E50. doi: 10.1055/s-0034-1365524..

49. Voutilainen M.E., Juhola M.T. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: Clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005;17:1345-1349. doi: 10.1097/00042737-200512000-00013..

50. Yalamarthy S., Witherspoon P., McCole D., Auld C.D. Missed Diagnoses in Patients with Upper Gastrointestinal Cancers. *Endoscopy.* 2004;36:874-879. doi: 10.1055/s-2004-825853..

# Синдром Жильбера: новый взгляд на риск и пользу

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

## Gilbert's syndrome: a new look at risk and benefit

I.L. Kliaritskaia, Yu.S. Rabotyagova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** билирубин, доброкачественная гипербилирубинемия, синдром Жильбера.

### Резюме

#### Синдром Жильбера: новый взгляд на риск и пользу

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Синдром Жильбера, также известный как доброкачественная гипербилирубинемия, был описан более 100 лет назад. Обычно его рассматривают как физиологическую особенность, характеризующуюся умеренным повышением уровня неконъюгированного билирубина при отсутствии какого-либо основного заболевания печени или явного гемолитического заболевания. Однако, с момента открытия выраженного антиоксидантного эффекта билирубина, а также множества внутриклеточных сигнальных путей, на которые влияет билирубин, растет объем данных, свидетельствующих о некоторой пользе легкой гипербилирубинемии, свойственной синдрому Жильбера. Согласно им, доброкачественная гипербилирубинемия оказывает протективное действие в отношении развития широкого спектра «болезней цивилизации», таких как сердечно-сосудистые заболевания, некоторые виды рака, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания. В данном обзоре анализируется современное состояние медицинских знаний о синдроме Жильбера, а также предлагается новый взгляд на это состояние.

**Ключевые слова:** билирубин, доброкачественная гипербилирубинемия, синдром Жильбера.

### Abstract

#### Gilbert's syndrome: a new look at risk and benefit

I.L. Kliaritskaia, Yu.S. Rabotyagova

Gilbert's syndrome, also known as benign hyperbilirubinaemia, was described more than 100 years ago. It has usually been considered a physiological abnormality characterised by a mild elevation of the systemic level of unconjugated bilirubin, in the absence of any underlying liver or overt haemolytic disease. However, since the re-discovery of the potent antioxidant effects of bilirubin in the late 1980s, as well as multiple intracellular signalling pathways affected by bilirubin, an ever-increasing body of

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7  
**Работягова Юлия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. ylyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7

evidence suggests that individuals with Gilbert's syndrome may benefit from the mild hyperbilirubinaemia and are actually protected from the development of a wide variety of "diseases of civilisation" such as cardiovascular diseases, certain cancers, and autoimmune or neurodegenerative diseases. This review analyses the current state of medical knowledge given recent discoveries in this rapidly developing field, as well as their possible clinical significance, and provides a new perspective on this condition.

Keywords: Bilirubin; benign hyperbilirubinemia; civilization diseases; Gilbert's syndrome.

**В** июне 2023 г журнал "Hepatology" представил обновленные данные о синдроме Жильбера [1].

Первоначальное название этого состояния, La cholemie simple familiale, было впервые сообщено Gilbert, Castaigne и Lereboullet еще в 1900 году и описано как бессимптомное повышение системного уровня билирубина при отсутствии явного гемолитического заболевания. В последующие годы его изучали несколько известных врачей, в том числе голландский биохимик ван ден Берг (разработавший актуальный метод определения билирубина в сыворотке с диазо-сульфаниловой кислотой) и датский врач Йенс Эйнар Мейленграхт. С 1900 г. для этого клинического состояния были предложены различные названия, включая перемежающуюся ювенильную желтуху, наследственную негемолитическую билирубинемия, семейную негемолитическую желтуху и конституциональную дисфункцию печени. От всех этих названий давно отказались, и синдром Жильбера (или доброкачественная гипербилирубинемия) – единственное общепризнанное [1].

### Физиологические диапазоны уровня билирубина, определение и эпидемиология синдрома Жильбера

Синдром Жильбера определяется как повышение концентрации неконъюгированного билирубина в сыворотке крови выше верхней границы нормы при отсутствии лабораторных признаков гемолиза или поражения печени [2]. Однако физиологический диапазон концентрации билирубина в сыворотке/плазме определен неточно. На основании имеющихся данных, физиологические значения билирубина у европейского населения в целом составляют 3,4–20,5 мкмоль/л (0,2–1,2 мг/дл), в то время как для населения Северной Америки они составляют 5,1–17,1 мкмоль/л (0,3–1,0 мг/дл). Следовательно, концентрация билирубина 17,1 мкмоль/л (1,0 мг/дл) должна использоваться в качестве общепринятого порогового значения, чтобы отличить людей с синдромом Жильбера от «нормобилирубинемической» популяции. Однако, если это верхнее референтное пороговое значение верно, это будет означать, что синдром Жильбера присутствует только у 2,5% населения, в то время как распространенность синдрома Жильбера среди населения в целом обычно указывается около 5% [3]. Проблема дополнительно осложняется межлабораторной вариабельностью и

неточностью определения в отдельных лабораториях, а также тем, что концентрация билирубина в сыворотке зависит от пола, возраста и этнической принадлежности [4].

В исследовании европеоидной популяции, охватывающей почти 2600 человек, 95% референтный интервал для сывороточного билирубина составил 4,3–23,6 мкмоль/л (5,5–27,5 мкмоль/л для мужчин и 3,8–19,9 мкмоль/л для женщин). Распространенность синдрома Жильбера в исследуемой популяции составила 8,9% (11,6% у мужчин и 6,1% у женщин, соответственно), что соответствует ранее опубликованным данным в других популяциях [5].

На концентрацию билирубина как у населения в целом, так и у людей с синдромом Жильбера часто влияет пол, этническая принадлежность, возраст, курение, циркадные ритмы, сезонность, питание и/или физическая активность [6, 7]. Имеются существенные гендерные различия в физиологических концентрациях билирубина в сыворотке крови, поэтому необходимо установить независимые физиологические диапазоны для каждого пола (и для разных этнических групп), включая более низкое пороговое значение для диагностики синдрома Жильбера у женщин.

### Молекулярная основа синдрома Жильбера

Молекулярная основа синдрома Жильбера лежит в нарушении конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в печени, которая опосредуется специфическим ферментом: уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазой (УДФ-ГТ), вследствие чего образуется билирубина диглюкуронозид [8].

Основным геном, контролирующим уровень билирубина, является UGT1A1, он является высокополиморфным, к настоящему времени идентифицировано более 150 аллельных генотипов [9]. У большинства представителей европеоидной расы синдром Жильбера связан с полиморфизмом UGT1A1\*28 (промоторная последовательность A(TA)<sub>7</sub>TAA, rs8175347), существенно снижающим глюкуронозирование билирубина, что приводит к непрямой гипербилирубинемии [10].

Важно отметить, что пенетрантность (фенотипическое проявление аллеля в популяции) гомозиготной мутации UGT1A1\*28 из-за взаимодействия с другими генами неполная, что и объясняет межиндивидуальную вариабельность экспрессии гена

UGT1A1. В европеоидной популяции аллель гена UGT1A1 \*28 встречается в 40%, а в Меланезии и на островах Тихого океана встречается очень редко – от 0 до 5%. Гомозиготные носители гена UGT1A1\*28 обнаружены у 16% европейцев, 12% индийцев, 8% египтян и 23% афроамериканцев.

Интересно, что по сравнению с европеоидами, у азиатов более высокий уровень билирубина, но аллель (T1A1) в этой популяции встречается гораздо реже. В этих популяциях нередко различные гетерозиготные варианты в кодирующих областях гена UGT1A1 (например, наличие аллеля UGT1A1\*6), что объясняет снижение экспрессии UGT1A1, а, следовательно, снижение конъюгации билирубина. Интересно отметить, что частота генотипа UGT1A1\*28 сопоставима у мужчин и женщин. Следовательно, считается, что более низкие концентрации билирубина в сыворотке крови у женщин связаны с модуляцией активности UGT1A1 половыми стероидами или зависящими от пола вариациями проявления гена UGT1A1 [11].

Поскольку тонкие молекулярные механизмы абсорбции билирубина печенью еще не до конца выяснены, роль генетического дефекта у предполагаемого носителя при синдроме Жильбера остается неопределенной. Все эти факты подчеркивают, что синдром Жильбера является фенотипическим диагнозом, а гомозиготность UGT1A1\*28 является лишь предрасполагающим фактором.

## Диагностика синдрома Жильбера

Синдром Жильбера проявляется легкой неконъюгированной бессимптомной гипербилирубинемией, обычно обнаруживаемой у молодых людей во время рутинных лабораторных исследований или после интеркуррентного заболевания. Диагноз обычно ставится *per exclusionem*, то есть путем исключения других причин гипербилирубинемии [12]. У лиц с изолированной бессимптомной неконъюгированной гипербилирубинемией следует тщательно собрать анамнез, включая предыдущие лабораторные исследования (часто выявляется перемежающаяся неконъюгированная гипербилирубинемия), использование ксенобиотиков (некоторые препараты могут избирательно влиять на метаболизм билирубина в печени) и семейный анамнез (синдром Жильбера часто встречается у членов семьи). Целью лабораторного обследования является исключение гемолиза (количество ретикулоцитов < 1,5%, отрицательная реакция Кумбса) и хронического заболевания печени (активность ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансфераза) в пределах физиологической нормы), УЗИ печени используется в отдельных случаях при подозрении на сопутствующее структурное заболевание печени или спленомегалию (как возможная причина гемолиза). Если результаты этих обследований в норме, пациента сле-

дует повторно обследовать через 6-12 месяцев. Если в течение указанного периода не появляются ранее отсутствующие симптомы и новые гематологические и/или биохимические отклонения, устанавливается диагноз синдрома Жильбера. Установлено, что продолжительность жизни эритроцитов у лиц с синдромом Жильбера сокращается на 30%, поэтому может быть обнаружен легкий дизэритропоэз с дефектным включением железа в эритроциты, что свидетельствует о сложном нарушении метаболизма билирубина при этом состоянии. Также нужно учитывать распространенность повышенной активности ферментов печени, которая в общей популяции колеблется в пределах 10-20%: синдром Жильбера может совпадать с каким-либо основным заболеванием печени. В этих случаях необходимо тщательное и подробное изучение возможных причин изменения показателей функции печени, а лечение/наблюдение должно основываться на конкретном заболевании печени. Установлено, что продолжительность жизни эритроцитов у лиц с синдромом Жильбера сокращается на 30%, поэтому может быть обнаружен легкий дизэритропоэз с дефектным включением железа в эритроциты.

Некоторые тесты, использовавшиеся в прошлом для диагностики синдрома Жильбера, такие как тесты с никотиновой кислотой, фенобарбиталом, рифампицином или пробы с голоданием, в настоящее время считаются устаревшими.

Генетическое тестирование требуется только для дифференциации синдрома Жильбера от синдрома Криглера-Найяра 2 типа (тяжелая наследственная неконъюгированная гипербилирубинемия, с уровнем билирубина >100 мкмоль/л), что важно не только для семейного консультирования, а также при рассмотрении вопроса о лечении с препаратами, которые достоверно снижают активность UGT1A1 [10-12].

## “Темная сторона” синдрома Жильбера

Утомляемость, астения и персистирующие диспептические жалобы, которые связывали с синдромом Жильбера в прошлом, больше не считаются частью этого состояния, и, в случае их наличия, требуется надлежащая оценка возможных причин. Хотя синдром Жильбера относится к доброкачественной гипербилирубинемии, необходимо учитывать повышенный риск лекарственной токсичности из-за нарушения биотрансформации ксенобиотиков, что может привести к потенциально токсическим побочным эффектам [7]. Типичными примерами являются иринотекан, используемый у пациентов с раком толстой кишки) и атазанавир (противовирусный препарат, используемый для лечения ВИЧ-инфекции). Гипербилирубинемия, индуцированную различными ксенобиотиками, которую часто рассматривают как побочное действие или даже как признак лекарственного поражения печени, у паци-

ентов с синдромом Жильбера следует рассматривать как признак замедленной биотрансформации препарата со всеми возможными клиническими последствиями, описанными для противосудорожного препарата ламотриджин, парацетамола или силмаринового комплекса флавонолигнанов [13, 14].

Кроме того, клиренс ксенобиотиков, конкурирующих с билирубином за сайты связывания с глутатион-S-трансферазой (в качестве примера можно привести противодиабетический препарат толбутамид), у лиц с синдромом Жильбера нарушен [15]. Кроме того, клиренс желчных кислот у лиц с синдромом Жильбера нарушен и наоборот: было обнаружено, что урсодезоксихолевая кислота значительно повышает концентрацию билирубина в сыворотке, что указывает на дисфункцию поглощения билирубина печенью [16, 17]. Учитывая эндокринные и метаболические эффекты желчных кислот, эти изменения могут иметь клиническое значение [18].

### **“Светлая сторона” синдрома Жильбера**

Преимущества, связанные с умеренным повышением концентрации билирубина в сыворотке, перевешивают отрицательные эффекты, указанные выше [19]. Наиболее выраженным благотворным эффектом является защита от атеросклеротических заболеваний, что доказано многочисленными исследованиями. Однако спектр заболеваний, на которые благотворно влияет умеренное повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гораздо шире и охватывает большинство «болезней цивилизации», включая метаболические (ожирение, метаболический синдром или диабет), онкологические, воспалительные и аутоиммунные (воспалительные заболевания кишечника, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и нейродегенеративные заболевания (шизофрения, рассеянный склероз) [20, 22].

Интересно, что синдром Жильбера связан со сниженной тенденцией к увеличению жировых отложений в более позднем возрасте. Лица с синдромом Жильбера в младшей возрастной группе имеют более низкий ИМТ по сравнению с контрольной группой (22,5 против 23,5 кг/м<sup>2</sup>, соответственно), в то время как в старшей возрастной группе разница значительно выше (23,8 против 27,2 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) [23]. Соответственно, среднее содержание висцерального жира в организме у пожилых людей с синдромом Жильбера было значительно ниже, чем у контрольной группы того же возраста. Более высокие уровни билирубина в плазме связаны с лучшей чувствительностью к инсулину и более низким риском развития метаболического синдрома и диабета 2 типа, независимо от ИМТ. Несмотря на то, что билирубин поддерживает чувствительность адипоцитов к инсулину (что теоретически должно привести к сохранению жировой ткани),

билирубин уменьшает ожирение [24-26]. Скорее всего, это обусловлено его ролью в снижении чувствительности гипоталамуса к лептину путем ингибирования активации микроглии. Все эти факты могут объяснить более значительные благоприятные метаболические эффекты билирубина у лиц с синдромом Жильбера пожилого возраста, а также объяснить снижение общей смертности и увеличение продолжительности жизни людей с синдромом Жильбера [27].

### **Синдром Жильбера и долголетие: миф или факт?**

Заманчиво предположить, что на продолжительность жизни может влиять, по крайней мере, частично, уровень билирубина в сыворотке крови, что также подтверждается отрицательной связью между концентрациями билирубина и смертностью от всех причин [28]. Об этом сообщалось

в недавнем исследовании “случай-контроль”, в котором была выявлена отрицательная связь между концентрацией билирубина и смертностью от всех причин: уровень смертности был снижен почти на 50% у лиц с синдромом Жильбера по сравнению с общей популяцией с нормобилирубинемией [29]. Эти данные также согласуются с исследованиями, демонстрирующими значительную корреляцию между концентрацией билирубина и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) у японских долгожителей с лучшим спортивным статусом.

Дополнительно было выявлена отрицательная корреляция между слегка повышенным уровнем билирубина в сыворотке и висцеральным ожирением – важным фактором, влияющим на продолжительность жизни.

В совокупности эти данные убедительно подтверждают положительную роль легкой билирубинемии на процесс старения [30].

### **Ятрогенный синдром Жильбера: фантазии или реальность?**

Основываясь на большом количестве недавних клинических и экспериментальных данных, кажется разумным ятрогенно имитировать синдром Жильбера для усиления защиты от болезней цивилизации. Первые попытки лечения людей желчными пигментами датируются более чем 2000 лет назад, как это задокументировано в Shen Nong Ben Cao Jing, одной из первых китайских медицинских книг. Бычий пигментный желчный камень, состоящий преимущественно (> 50%) из билирубината кальция и солей желчных кислот, считался «очищающим сердце, устраняющим жар, растормаживающим слизь и подавляющим страх». Следует отметить, что «тест толерантности к билирубину», разработанный Эйлботтом еще в 1927 г. и широко использовавшийся впоследствии, был первой попыткой искусственно поднять системный уровень

билирубина (в этих случаях по диагностическим показаниям) [31]. Проведенные десятки исследований по парентеральному введению билирубина, охвативших почти 2000 человек, что свидетельствует о возможности такого подхода.

Существует несколько вариантов умеренного повышения системной или внутриклеточной концентрации билирубина и усиления биологических реакций, опосредованных желчным пигментом. Первый – это индукция НМОХ1 (гемоксигеназы-1), ключевого фермента катаболического пути гема, конечным продуктом которого является билирубин. Было обнаружено, что различные ксенобиотики, как химические препараты, так и природные соединения, эффективно индуцируют НМОХ1 с вытекающими отсюда многочисленными биологическими следствиями [32].

Другая возможность заключается в снижении эффективности конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой в печени, посредством частичного ингибирования UGT1A1: например, введение противовирусного препарата атазанавира у ВИЧ-инфицированных пациентов приводит к умеренному повышению концентрации билирубина в сыворотке крови и снижению сердечно-сосудистого риска. Неселективное ингибирование UGT1A1 было описано для многих других встречающихся в природе соединений, таких как растительные флавонолигнаны. Более простым подходом к увеличению пула желчных пигментов является добавление в пищу билирубиноподобных структур, которые обычно встречаются в природе, таких как хлорофилл из зеленых растений или фикоцианобилин из сине-зеленых водорослей [33].

Модификация образа жизни является оптимальным способом модулирования метаболизма билирубина в организме, поскольку идеальная композиция тела, соответствующие диетические факторы (повышенное потребление углеводов или умеренное ограничение калорий), достаточные аэробные нагрузки, оказывают положительное воздействие на организм и были связаны с умеренно повышенными концентрациями билирубина в сыворотке.

Последним, но не менее важным является нанотерапевтический подход к доставке билирубина в интересующие ткани и органы с использованием различных форм наночастиц билирубина для лечения хронических воспалительных и онкологических заболеваний. Имеются сообщения о применении сосудистых стентов с билирубиновым покрытием для ослабления воспалительной реакции в недавнем экспериментальном исследовании на животных, что еще больше расширило терапевтический потенциал этого желчного пигмента [1, 33].

Больше нет сомнений в том, что билирубин нельзя рассматривать просто как конечный продукт деградации гемоглобина, а следует рассматривать как гормоноподобное вещество, поскольку связь между его сывороточной концентрацией и клиническими состояниями является достоверной.

Также важно определить пределы низких концентраций сывороточного билирубина, которые могут достоверно предсказывать риск развития болезни цивилизации индивидуально для мужчин и женщин, а также для разных этнических групп.

### Литература

1. Vitek L., Tiribelli C. Gilbert's syndrome revisited. *Hepatology* 2023; 71(8): 1-7 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.004>
2. Vitek L. Bilirubin as a predictor of diseases of civilization. Is it time to establish decision limits for serum bilirubin concentrations? *Arch Biochem Biophys* 2019; 672: 108062.
3. Sanyal AJ, Boyer TD, Lindor KD, Terrault NA, Zakim and Boyer's *Hepatology. A textbook of liver disease*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Hulsbos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvorak A, Schenk P, van der Hagen EAE, et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res* 2021; 90: 277-283.
5. Wagner KH, Shiels RG, Lang CA, Seyed Khoei N, Bulmer AC. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 129-139.
6. Vitek L, Hinds Jr TD, Stec DE, Tiribelli C. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium. *Trends Mol Med* 2023; 29: 315-328.
7. Vitek L, Bellarosa C, Tiribelli C. Induction of mild hyperbilirubinemia: hype or real therapeutic opportunity? *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 568-575.
8. Coltell O, Asensio EM, Sorli JV, Barragan R, Fernandez-Carrion R, Portoles O, et al. Genome-Wide Association Study (GWAS) on bilirubin concentrations in subjects with metabolic syndrome: sex-specific GWAS analysis and gene-diet interactions in a Mediterranean population. *Nutrients* 2019; 11.
9. Bai J, Luo L, Liu S, Liang C, Bai L, Chen Y, et al. Combined effects of UGT1A1 and SLCO1B1 variants on Chinese adult mild unconjugated hyperbilirubinemia. *Front Genet* 2019; 10: 1073.
10. Vitek L, Tiribelli C. Bilirubin: the yellow hormone? *J Hepatol* 2021; 75: 1485-1490.
11. Wu L, Li Z, Song Y, Li Y, Zhang W, Zhong X, et al. An analysis of UGT1A1 genotype-phenotype correlation in Chinese patients with Gilbert and Crigler-Najjar II syndrome. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2343035/v1>. PREPRINT (Version 1) available at Research Square.
12. Kang LL, Ma YJ, Zhang HD. Carbon monoxide breath test assessment of mild hemolysis in Gilbert's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19109.
13. Lu X, Xia Y, Finel M, Wu J, Ge G, Yang L. Recent progress and challenges in screening and characterization of UGT1A1 inhibitors. *Acta Pharm Sin B* 9: 258-278.
14. Suk J, Jasprova J, Biedermann D, Petraskova L, Valentova K, Kren V, et al. Isolated silymarin flavonoids increase systemic and hepatic bilirubin concentrations and lower lipoperoxidation in mice. *Oxid Med Cel Long* 2019; 2019: 6026902.
15. Liu XY, Lu X, Wang P, Ai CZ, Zhou QH, Finel M, et al. Inhibition of UGT1A1 by natural and synthetic flavonoids. *Int J Biol Macromol* 2019; 126: 653-661.
16. Hulsbos EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet* 2022. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019109>.
17. Abdullab-Koolmees H, van Keulen AM, Nijenhuis M, Deneer VHM. Pharmacogenetics guidelines: overview and comparison of the DPWG, CPIC, CPNDS, and RNPx guidelines. *Front Pharmacol* 2020; 11: 595219.
18. He YJ, Zhang W, Tu JH, Kirchheiner J, Chen Y, Guo D, et al. Hepatic nuclear factor 1alpha inhibitor ursodeoxycholic acid influences pharmacokinetics of the organic anion transporting polypeptide 1B1 substrate rosuvastatin and bilirubin. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 1453-1456.
19. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile acids as metabolic regulators and nutrient sensors. *Annu Rev Nutr* 2019; 39: 175-200.
20. Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. *Physiol Res* 2017; 66: S11-S20.
21. Seyed Khoei N, Grindel A, Wallner M, Molzer C, Doberer D, Marculescu R, et al. Mild hyperbilirubinemia as an endogenous mitigator of overweight and obesity: implications for improved metabolic health. *Atherosclerosis* 2018; 269: 306-311.
22. DiNicolantonio JJ, McCarty M, Ok J. Does elevated bilirubin aid weight control by preventing development of hypothalamic leptin resistance? *Open Heart* 2019; 6: e000897.
23. DiNicolantonio JJ, McCarty MF, O'Keefe JH. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications.

Open Heart 2018; 5: e000914.

24. Petráň J, Dvorak K, Stritesky J, Lenicek M, Jiraskova A, Smid V, et al. Association of serum bilirubin and functional variants of heme oxygenase 1 and bilirubin UDP-glucuronosyl transferase genes in Czech adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10.

25. Bianco A, Tiribelli C, Bellarosa C. Translational approach to the protective effect of bilirubin in diabetic kidney disease. *Biomedicines* 2022;10.

26. Vitek L, Hubacek JA, Pajak A, Dorynska A, Kozela M, Eremiasova L, et al. Association between plasma bilirubin and mortality. *Ann Hepatol* 2019;18:379-385.

27. Chmielewski P, Strzelec B, Chmielowiec J, Chmielowiec K, Boryslawski K. Association of serum bilirubin with longevity: evidence from a retrospective longitudinal study and cross-sectional data. *Anthropol Rev* 2017;80:335-348.

28. Toth CC. Z. Gilbert's syndrome successfully treated with the paleolithic ketogenic diet. *Am J Med Case Rep* 2015;3:117-120.

29. Woronyczowa J, Nováková M, Lenicek M, Batovsky M, Bolek E, Cifkova R, et al. Serum bilirubin concentrations and the prevalence of Gilbert syndrome in elite athletes. *Sports Med Open* 2022:1-10.

30. Flack KD, Vitek L, Fry CS, Stec DE, Hinds TD. Cutting edge concepts: does bilirubin enhance exercise performance? *Front Sports Act Living* 2023; 4: 1040687.

31. Buyukasik Y, Akman U, Buyukasik NS, Goker H, Kilicarslan A, Shorbagi AI, et al. Evidence for higher red blood cell mass in persons with unconjugated hyperbilirubinemia and Gilbert's syndrome. *Am J Med Sci* 2008;335:115-119.

32. Kundur AR, Santhakumar AB, Bulmer AC, Singh I. Mildly elevated unconjugated bilirubin is associated with reduced platelet activation-related thrombogenesis and inflammation in Gilbert's syndrome. *Platelets* 2017:1-7.

33. Eremiasova L, Hubacek JA, Danzig V, Adamkova V, Mrazova L, Pitha J, et al. Serum bilirubin in the Czech population – relationship to the risk of myocardial infarction in males. *Circ J* 2020; 84: 1779-1785.

# Многоликая легочная гипертензия в свете рекомендаций ESC/ERS 2022

Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, В.В. Килесса

## Multiple pulmonary hypertension in the light of the ESC/ERS 2022 recommendations

Е.А. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Turna E.Yu., Lutai Yu.A., N.V. Zhukova, V.V. Kilessa

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, давление в лёгочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, диагностика

### Резюме

#### Многоликая легочная гипертензия в свете рекомендаций ESC/ERS 2022

Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова, В.В. Килесса

В обновленной версии рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии ESC/ERS 2022 утверждены новые диагностические критерии легочной гипертензии (ЛГ). В рамках данного обзора проводится анализ результатов современных исследований, доказывающих целесообразность изменения пороговых значений параметров гемодинамики для диагностики ЛГ при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и эхокардиографии (ЭхоКГ), важность введения в клиническую практику понятия «ЛГ при физической нагрузке».

Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 2 ед. Вуда по данным КПОС в покое. Диагностические уровни расчетного систолического давления в легочной артерии и скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ остаются прежними, но с учетом дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ.

В ранней диагностике ЛГ перспективным направлением является КПОС с физической нагрузкой

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)  
**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [kryuchkova62@yandex.ru](mailto:kryuchkova62@yandex.ru), [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)  
**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)  
**Турна Эльвира Юсуфовна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь [turna-e@yandex.ru](mailto:turna-e@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7,  
**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)  
**Жукова Наталья Валериевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)  
**Килесса Владимир Владимирович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru)

в дополнение к исследованиям в покое. В настоящее время нет общепринятых диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке. В отдельных исследованиях предложены следующие пороговые значения: повышение срДЛА > 30 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда во время нагрузки.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, давление в лёгочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, диагностика

## Abstract

### Multiple pulmonary hypertension in the light of the ESC/ERS 2022 recommendations

*E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Turna E.Yu., Lutai Yu.A., N.V. Zhukova, V.V. Kilessa*

The updated 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension approved new criteria for diagnosis of pulmonary hypertension (PH). In this review we present the data from modern studies proving the expediency of changing the threshold values of hemodynamic parameters measured by right heart catheterization (RHC) and echocardiography for the diagnosis of PH, the importance of introduction the definition «exercise PH» into clinical practice.

New haemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension: mean pulmonary arterial pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary arterial wedge pressure < 15 mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR) > 2 Wood units, measured by RHC at rest. Diagnostic levels of systolic pulmonary arterial pressure and tricuspid regurgitation velocity measured by echocardiography stay the same, but it is important to combine them with a number of additional echocardiographic signs of PH.

Promising direction for early diagnosis of PH is RHC during exercise in addition to studies at rest. Nowadays there are no generally accepted diagnostic criteria for exercise PH. Some studies propose the following threshold values of exercise PH: mPAP > 30 mmHg and PVR > 3 Wood units during exercise.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial pressure, pulmonary vascular resistance, diagnosis

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гетерогенный синдром, характеризующийся гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ), развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти пациентов [1, 2]. В соответствии с современными рекомендациями, диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (срДЛА) более 20 мм рт. ст., измеренного при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [1, 2].

Несмотря на достижения современных стратегий ЛАГ-специфической терапии, легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) остается неизлечимым заболеванием, сопряженным с ранней инвалидизацией и смертностью. Болезнь чаще всего длительное время клинически не проявляется до развития существенного поражения легочных сосудов, либо не диагностируется в связи с неспецифическими проявлениями. Ранняя диагностика и начало лечения до развития терминальной стадии заболевания приведет к улучшению качества жизни пациентов с ЛГ и увеличению ее продолжительности [2].

Клиническая классификация ЛГ включает 5 групп в зависимости от причин ее возникновения и патофизиологических звеньев развития. Легочная артериальная гипертензия (I группа

по клинической классификации) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения срДЛА, таких как заболевания левых отделов сердца (II группа), заболевания легких (III группа), хроническая тромбоэмболия легочной артерии (IV группа) и другие редкие патологии (группа V) [2]. Диагностические критерии прекапиллярной ЛГ: срДЛА > 20 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 2 ед. Вуда по данным КПОС. ЛАГ представлена идиопатической и наследственной формами; ЛГ, индуцированной лекарственными препаратами и токсинами; ассоциированными формами вследствие наличия врожденных пороков сердца, системных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции, портальной гипертензии, шистосомоза; ЛАГ с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз), а также персистирующая ЛГ новорожденных [1].

ЛАГ – это орфанное заболевание, которое обычно диагностируется на поздних стадиях заболевания из-за неспецифической картины, период от дебюта заболевания до установления окончательного диагноза составляет около 2 лет [2, 3]. ЛАГ остается заболеванием, связанным с неблагоприятным прогнозом, несмотря на внедрение в клиническую практику ЛАГ-специфической терапии. Исследования показали, что терапия ЛАГ, начатая

на ранней стадии, приводит к лучшим долгосрочным клиническим результатам [4, 5].

Длительное время диагноз «ЛГ» устанавливался по данным манометрии при КПОС в положении лежа на спине в покое при уровне срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. [1, 2].

В 1973 г. проведен I Всемирный симпозиум по проблеме ЛГ, который был посвящен первичной ЛГ. В материалах конференции авторы заявили, что в норме срДЛА в покое не превышает 15 мм рт. ст., это значение мало зависит от возраста и никогда не превышает 20 мм рт. ст., а ЛГ определенно присутствует, если срДЛА превышает 25 мм рт. ст. Таким образом, значение 25 мм рт. ст. было выбрано, чтобы отличить редкие и тяжелые формы первичной ЛГ от других причин ЛГ, вызванных с заболеваниями легких или сердца, которые обычно проявляются более низкими цифрами срДЛА [3]. По результатам симпозиума впервые приняты диагностические критерии ЛАГ: срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое и  $\geq 30$  мм рт. ст. при физической нагрузке, уровень давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст. Данные критерии были указаны и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ в 2007 г. [6].

В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ были предложены новые диагностические критерии ЛАГ: диагноз устанавливается при срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое при нормальном уровне ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. Экспертами обсуждалось, при каком уровне срДЛА следует устанавливать диагноз ЛГ ( $\geq 25$  мм рт. ст. или  $> 20$  мм рт. ст. в покое), и следует ли ввести термин «пограничная ЛГ» для пациентов со срДЛА между 21 и 24 мм рт. ст. Но в связи с отсутствием данных о прогностических и терапевтических последствиях, от введения термина «пограничная ЛГ» решено воздержаться [6, 7].

На V Всемирном симпозиуме по проблеме ЛГ в 2013 г. авторы вновь высказывали предположение о том, что срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. не учитывает всех пациентов с повышенным уровнем давления в легочной артерии. Однако из-за опасений по поводу гипердиагностики ЛГ и отсутствия убедительных доказательств худшего прогноза у пациентов со срДЛА = 21-24 мм рт. ст., эксперты отказались от изменения определения диагноза ЛГ. Однако исследователями было показано, что для точной клинической характеристики ЛГ, кроме значения срДЛА, важно учитывать ЛСС.

В 2018 г. состоялся VI Всемирный симпозиум по проблеме ЛГ, где были предложены серьезные изменения в гемодинамических определениях и классификации различных типов ЛГ, генетике и стратификации риска. Экспертами предложено изменить диагностические критерии ЛАГ в виде снижения величины срДЛА с  $\geq 25$  мм рт. ст. до  $> 20$  мм рт. ст., измеренного при КПОС. Кроме того, были рассмотрены диагностические возможности эхокардиографии (ЭхоКГ), обсуждены признаки эхокардиографической вероятности ЛГ, предложены

критерии ЛГ при физической нагрузке [8].

На конгрессе Европейского общества кардиологов 2022 г. в Барселоне были представлены новые рекомендации ESC и по диагностике и лечению легочной гипертензии. Новый документ подготовлен совместно Европейским обществом кардиологов (ESC) и Европейским респираторным обществом (ERS). Ключевые моменты из новых рекомендаций:

Легочная гипертензия (ЛГ) в настоящее время определяется как среднее давление в легочной артерии  $> 20$  мм рт. ст. в состоянии покоя. Определение легочной артериальной гипертензии также подразумевает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $> 2$  единиц Вуда и давление заклинивания легочной артерии  $\leq 15$  мм рт.ст.

Основной диагностический алгоритм ЛГ был упрощен благодаря трехэтапному подходу, начиная с подозрения врачами первой линии, выявления с помощью эхокардиографии и подтверждения катетеризацией правых отделов сердца в центрах ЛГ.

Улучшение распознавания компьютерно-томографических (КТ) и эхокардиографических признаков хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) во время эпизода острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) вместе с систематическим наблюдением за пациентами с острой ТЭЛА должно способствовать устранению гиподиагностика ХТЭЛГ.

Алгоритм лечения ЛАГ был упрощен, с четким акцентом на оценку риска, сердечно-легочные сопутствующие заболевания и цели лечения. Начальная комбинированная терапия и эскалация лечения при последующем наблюдении пациента, когда это целесообразно, являются текущими стандартами.

Новые рекомендации ESC стремятся сократить существующий разрыв между лечением ЛАГ у детей и взрослых. При лечении ЛГ у детей рекомендуются терапевтические стратегии, основанные на стратификации риска и ответе на лечение, экстраполированные со взрослых, но адаптированные к возрасту.

Рекомендации по вопросам, связанным с полом у пациентов с ЛАГ, включая беременность, были обновлены, и ключевыми моментами теперь являются информация и совместное принятие решений. Женщины с ЛГ, забеременевшие или находящиеся во время беременности с впервые диагностированной ЛАГ, должны по возможности лечиться в многопрофильных центрах, с опытом ведения ЛГ во время беременности. Рекомендуется прекратить прием антагонистов эндотелиновых рецепторов, риоцигуата и селексиага из-за потенциальной или неизвестной тератогенности. Несмотря на ограниченные данные, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) и ингаляционные, в/в или подкожные аналоги простаглицина считаются безопасными при беременности.

Рекомендации по программам реабилитации и упражнений при ЛГ были также обновлены. Пациенты с ЛАГ должны лечиться с использованием лучших стандартов фармакологического лече-

ния и находиться в стабильном клиническом состоянии, прежде чем приступить к программе контролируемой реабилитации.

Впервые дана рекомендация медикаментозной терапии ЛГ в 3-й группе ЛГ, основанная на одном положительном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ). Терапевтический подход к ЛГ 3-й группы начинается с оптимизации лечения основного заболевания легких, включая дополнительный кислород и неинвазивную вентиляцию легких, где это показано, а также включение в программы легочной реабилитации. Новая рекомендация заключается в том, что ингибиторы ФДЭ-5 могут быть рассмотрены у пациентов с тяжелой ЛГ, связанной с ИЗЛ, с индивидуальным принятием решения в центрах ЛГ.

Введена концепция хронической тромбоэмболической болезни легких (ХТЭБЛ) с ЛГ или без нее, что позволяет проводить дальнейшие исследования естественного течения и лечения при отсутствии ЛГ. ХТЭБЛ включает симптоматических пациентов с несоответствующими дефектами перфузии на V/Q-сканировании и с признаками хронических, организованных, фиброзных сгустков на компьютерной томографии легочной ангиографии или цифровой субтракционной ангиографии, такими как кольцевидные стенозы, паутины/щели и хронические тотальные окклюзии (карманная ангиография), поражения или конические поражения, по крайней мере, после 3 месяцев терапевтической антикоагулянтной терапии.

Изменен алгоритм лечения ХТЭЛГ, включающий мультимодальную терапию с хирургическим вмешательством, препаратами для лечения ЛГ и баллонной ангиопластикой легких. Пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия, так как рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии, сопровождающаяся недостаточным рассасыванием тромба, является ключевым патофизиологическим признаком этого заболевания [1].

Утвержденные новые диагностические критерии (срДЛА > 20 мм рт. ст. и ЛСС > 2 ед. Вуда, измеренные при КПОС в покое) приведут к более раннему выявлению ЛАГ и выбору оптимальной тактики лечения. Рациональные алгоритмы скрининга продолжают разрабатываться в текущих исследованиях.

В 2009 г. была опубликована обзорная статья Kovacs G. et al., в которой проанализированы данные КПОС 1187 человек из 47 исследований в 13 странах. Был сделан вывод, что нормальное значение срДЛА в покое составляет  $14,0 \pm 3,3$  мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст., причем это значение не зависит от пола и этнической принадлежности. Данное заключение привело к предположению, что диагностический критерий срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. учитывает не всех пациентов с аномальным повышением ДЛА [3, 8, 9]. Крупные регистры пациентов, оценивающие влияние повышенного уровня ДЛА

на прогноз, ограничены когортами, соответствующими предыдущему определению ЛГ. После публикации материалов VI Всемирного симпозиума по проблеме ЛГ в нескольких исследованиях изучались количество «пропущенных» пациентов и их прогноз в предыдущих когортах.

В 2017 г. австрийская группа исследователей опубликовала исследование, в которую вошло 547 пациентов с необъяснимой одышкой и/или с риском ЛГ, перенесших КПОС. Пациенты были разделены на группы: пациенты с установленным диагнозом ЛГ (срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст.) – 290 больных; пациенты с «пограничной ЛГ» (срДЛА 21–24 мм рт. ст.) – 64 человека; пациенты с «нормальным» уровнем срДЛА  $\leq 20$  мм рт. ст. – 193 человека, среди них 137 пациентов были определены как «ниже нормы» срДЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. Среднее время наблюдения за этой когортой составило 45,9 месяца. Всего за время наблюдения умер 161 пациент (29%). При анализе обнаружена промежуточная выживаемость у пациентов с пограничными значениями срДЛА в покое, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, между пациентами с нормальным срДЛА и со срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. Кроме того, исследование продемонстрировало более неблагоприятный прогноз у пациентов со срДЛА в верхнем нормальном диапазоне (18–20 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами со срДЛА в нижнем нормальном диапазоне [10].

В 2016 г. проведен ретроспективный анализ базы данных системы здравоохранения США, показавший клиническую значимость уровней срДЛА ниже 25 мм рт. ст. Исследование включало 21 727 пациентов, которым была проведена КПОС, и показало наибольшее увеличение смертности от всех причин в диапазоне срДЛА от 19 до 24 мм рт. ст. [11].

Эти выводы подтверждены в ретроспективном когортном исследовании 4343 пациентов Вандербильтского университета, которым была проведена КПОС. Пациенты разделены на группы со значениями срДЛА  $\leq 18$  мм рт. ст., срДЛА от 19 до 24 мм рт. ст. и срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. Распространенность ЛГ и «пограничной ЛГ» составила 62% и 18%, соответственно. 70 пациентам с «пограничной ЛГ» была проведена повторная КПОС (в среднем через 35 недель): у 43 (61%) развилась ЛГ, соответствующая критериям диагностики, со средним повышением срДЛА на 5 мм рт. ст., у 18 (26%) – осталась «пограничная ЛГ», а у 9 (13%) значение срДЛА было 18 мм рт. ст. или менее. Таким образом, «пограничная ЛГ» была независимо связана с дальнейшим прогрессированием и повышенной смертностью по сравнению с контрольными пациентами [12].

ЛАГ является частым осложнением и одной из ведущих причин смертности при системной склеродермии. В одноцентровом ретроспективном анализе S. Jaafar et al. были включены пациенты, перенесшие КПОС в период с 2005 по 2019 г. У 137 пациентов (51%) из 268 изначально была диагностирована

ЛГ различной этиологии (срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст.), у 7 больных (5%) из 131 пациента, которые ранее не соответствовали критериям ЛГ, была ретроспективно диагностирована ЛГ (срДЛА  $> 20$  мм рт. ст.) [8, 13]. Доказательства прогрессирования легочной гемодинамики от срДЛА на исходном уровне 21-24 мм рт. ст. до срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. были изучены еще в двух исследованиях у больных системной склеродермией со сниженным газообменом. В исследовании Coghlan JG et al. пациенты с системной склеродермией были клинически оценены в начале исследования и через 3 года, включая КПОС. Из 71 пациента со срДЛА  $< 25$  мм рт. ст. в начале исследования у 18 пациентов (25,3%) через 3 года развилась ЛГ, а у 5 пациентов (7%) развилась ЛАГ [14]. В исследовании Valerio CJ у 23 пациентов из 76 развилась ЛАГ в течение 3 лет [15].

Важно подчеркнуть, что каким бы ни было пороговое значение срДЛА, для определения патологического процесса и характеристики клинического состояния его нельзя использовать без учета ДЗЛА и ЛСС.

Уровень ДЗЛА является критерием дифференциальной диагностики между пре- и посткапиллярной ЛГ, отражает давление в посткапиллярном легочном русле, давление в левом предсердии и конечное диастолическое давление левого желудочка. Хотя нормальным уровнем ДЗЛА считается 6-12 мм рт. ст., в современных рекомендациях по ЛГ для диагностики посткапиллярной ЛГ пороговой величиной ДЗЛА принят уровень  $> 15$  мм рт. ст., а во всех рандомизированных клинических исследованиях по изучению ЛАГ использовался уровень ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. В систематическом обзоре литературы Kovacs et al. [9] сделаны выводы, что ДЗЛА в покое не зависит от возраста и значения  $9 \pm 2$  мм рт. ст. обнаруживаются у пациентов в возрасте от 24 до 70 лет. В исследовании A. Prasad et al. [16] сравнили гемодинамику у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и без сердечной недостаточности. Авторы показали, что ДЗЛА в норме немного увеличивается с возрастом, но не превышает 15 мм рт. ст., причем уровни ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. не исключали наличие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Поэтому при дифференциальной диагностике между пре- и посткапиллярной ЛГ нужно помнить, что порог 15 мм рт. ст. является произвольным и важно учитывать все данные обследования пациента [1, 2].

ЛСС при КПОС является расчетным показателем и определяется по формуле отношения разности срДЛА и ДЗЛА к сердечному выбросу (СВ):  $ЛСС = (срДЛА - ДЗЛА) / СВ$ . Уровень ЛСС отражает выраженность поражения артериолярной части малого круга кровообращения, необходим для верификации диагноза ЛАГ и является предиктором высокой смертности у больных ЛАГ [2].

По результатам III Всемирного симпозиума по проблеме ЛГ в 2003 г., прекапиллярная ЛГ опреде-

лялась сочетанием уровней срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. и ЛСС  $\geq 3$  ед. Вуда. Уровень ЛСС = 3 ед. Вуда выбран произвольно и свидетельствовал о наличии выраженной ЛГ и о плохом прогнозе [3]. Согласно анализу Kovacs et al. [9], нормальный уровень ЛСС в покое в некоторой степени зависит от возраста, но ЛСС  $> 2$  ед. Вуда можно считать повышенным во всех возрастных группах. В последних рекомендациях пороговые значения для величины ЛСС снижены до 2 ед. Вуда [1].

Трансторакальная ЭхоКГ в настоящее время остается единственным наиболее ценным неинвазивным методом для скрининга больных с подозрением на ЛГ и в группах риска, для оценки изменений гемодинамических параметров и прогноза у пациентов с уже диагностированной ЛГ, для описания морфологии и функции камер и клапанов сердца, выявления врожденных пороков сердца [1, 2].

Наиболее важным параметром неинвазивной диагностики ЛГ являются пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации ( $V_{tr}$ ) и ее производные (пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ПсГДтк) и расчетная величина систолического ДЛА (рсДЛА)).

Расчет систолического ДЛА с помощью ЭхоКГ основывается на определении  $V_{tr}$  и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии (ПП) (при отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ). Систолический градиент давления между ПЖ и ПП – это пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ПсГДтк), который рассчитывается по упрощенному уравнению Бернулли:  $ПсГДтк = 4 \times V_{tr}^2$ . Давление в правом предсердии (ДПП) рассчитывается измерением диаметра нижней полой вены (НПВ) в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ  $< 2,1$  см и ее спадение на форсированном вдохе  $> 50\%$  говорят о нормальном ДПП, равном 3 мм рт. ст. (в пределах 0-5 мм рт. ст.), диаметр НПВ  $> 2,1$  см и спадение на форсированном вдохе  $< 50\%$  или  $< 20\%$  при спокойном вдохе свидетельствуют о высоком ДПП, равном 15 мм рт. ст. (в пределах 10-20 мм рт. ст.). Если диаметр НПВ и ее спадение на вдохе не соответствуют данным интервалам, используется промежуточное значение, равное 8 мм рт. ст. (в пределах 5-10 мм рт. ст.). При отсутствии обструкции на путях оттока крови из ПЖ (сужения выносящего тракта ПЖ, легочного стеноза) систолическое давление в ПЖ считается условно равным систолическому ДЛА. В этом случае формула для расчета систолического ДЛА следующая:  $рсДЛА = ПсГДтк + ДПП$ , при этом ДПП определяют с учетом диаметра НПВ и ее коллабирова-ния на вдохе [2].

В 1998 г. на II Всемирном симпозиуме по ЛГ определены критерии мягкой ЛГ при скорости трикуспидальной регургитации 2,8-3,4 м/с, что соответствует величине градиента на трикуспидальном клапане 31-46 мм рт. ст. и величине систолического ДЛА 36-51 мм рт. ст. при расчете на основании

фиксированного значения ДПП 5 мм рт. ст. Однако по результатам ряда исследований была выявлена вероятность ложноположительного диагноза при таких подсчетах. Например, в исследовании ItinerAIR проводился ЭхоКГ-скрининг у 559 больных системной склеродермией; 33 больным со скоростью трикуспидальной регургитации  $> 3$  м/с или 2,5 м/с при наличии одышки выполнялась КПОС; в 45% случаев ЭхоКГ давала ложноположительный результат. В самом крупном регистре по диагностике и лечению ЛГ REVEAL в 20-52% случаев имело место несоответствие между значениями ДЛА, измеренными при КПОС и ЭхоКГ [6]. В анализе исследований, проводившихся до 2011 г., в которых сравнивали результаты измерения систолического ДЛА при ЭхоКГ и при КПОС, выявлена высокая корреляция показателей, но различия между методами были меньше у пациентов с патологией левых отделов сердца, но больше при заболеваниях правых отделов сердца [17]. В связи с этим рекомендовано определять ЭхоКГ-вероятность ЛГ, понятие которой, помимо оценки  $V_{тр}$ , включает ряд дополнительных признаков. Пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации  $< 2,8$  м/с ( $ПСГДтк \leq 31$  мм рт. ст.) свидетельствует об отсутствии ЛГ, тогда как скорость  $> 3,4$  м/с ( $ПСГДтк > 46$  мм рт. ст.) соответствует высокой вероятности ЛГ, а при значениях в интервале 2,8-3,4 м/с ( $ПСГДтк = 31-46$  мм рт. ст.) необходима оценка дополнительных ЭхоКГ-признаков ЛГ со стороны желудочков сердца, легочной артерии, НПВ и ПП. К дополнительным ЭхоКГ-признакам ЛГ относят: соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов  $> 1,0$ ; уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ  $> 1,1$  в систолу и/или диастолу); отношение  $TAPSE/рСДЛА < 0,55$  мм/мм рт. ст. ( $TAPSE$  – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана); время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ  $< 105$  мс и/или среднесистолическая выемка (засубрина); скорость потока регургитации на легочном клапане в начале диастолы  $> 2,2$  м/с; диаметр легочного ствола больше диаметра корня аорты и  $> 25$  мм; диаметр НПВ  $> 21$  мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе ( $< 50\%$  при форсированном вдохе или  $< 20\%$  при спокойном вдохе); площадь ПП  $> 18$  см<sup>2</sup> [1].

Несколько крупных исследований подтвердили хорошую корреляцию между рСДЛА при ЭхоКГ и срДЛА при КПОС и установили, что в норме рСДЛА  $< 36$  мм рт. ст. [1]. Например, в одноцентровом исследовании [18] на когорте 1695 пациентов (72% из них были с различными формами ЛГ) определена пороговая величина рСДЛА=36 мм рт. ст., которая соответствовала срДЛА = 25 мм рт. ст. по данным КПОС (чувствительность – 87%; специфичность – 79%; прогностическая ценность положительного (91%) и отрицательного (70%) результатов; диагностическая точность – 85% для выявления ЛГ). По данным метаанализа 27 исследований [19], в

которых проводилось сравнение рСДЛА и срДЛА по данным КПОС, общие чувствительность и специфичность доплер-ЭхоКГ в диагностике ЛГ составили 85% и 74%, соответственно, а в случае пороговой величины рСДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст. (в субанализ вошло 4 из 27 исследований) чувствительность возросла до 92%, а специфичность составила 65%. На VI Всемирном симпозиуме по проблеме ЛГ эксперты не рекомендовали снижать порог ПсГДтк (который равен 31 мм рт. ст.), измеренный при ЭхоКГ, для последующего инвазивного подтверждения ЛГ.

Так, в ретроспективном анализе, проведенном Gall H YA et al., оценивалась диагностическая ценность снижения существующего расчетного порога ПсГДтк ниже 31 мм рт. ст. при ЭхоКГ-скрининге в соответствии с новым гемодинамическим определением ЛГ. В исследование было включено 1572 пациента с подозрением на ЛГ, которым с 2008 по 2018 гг. проводились ЭхоКГ и КПОС. По новому определению ЛГ выявлена у 80% пациентов, из них у 211 срДЛА, измеренное при КПОС, больше 20 мм рт. ст., но меньше 25 мм рт. ст. При снижении порогового значения ПсГДтк для скрининга вновь выявленной ЛГ ниже 31 мм рт. ст. наблюдалась чрезвычайно низкая специфичность, небольшое повышение чувствительности без существенного снижения точности, причем самая высокая точность (85%) была достигнута при ПсГДтк = 31 мм рт. ст. Кроме того, в этой работе подтверждена клиническая ценность дополнительных ЭхоКГ-параметров сократительной функции миокарда ПЖ по сравнению с единственным параметром ПсГДтк для скрининга ЛГ с учетом нового гемодинамического определения [20].

До 2008 г. в определении ЛГ указывался не только уровень срДЛА в покое  $\geq 25$  мм рт. ст., но и срДЛА при физической нагрузке  $\geq 30$  мм рт. ст. Недостатком данного определения было отсутствие стандартизации в зависимости от возраста, вида нагрузки, позы при выполнении физического упражнения и других факторов. В связи с этим по результатам IV Всемирного симпозиума по ЛГ от диагностического признака ДЛА при нагрузке было решено отказаться. В настоящее время существует несколько исследований, в которых обсуждаются нормы и способы определения ЛГ при физической нагрузке [7].

Диагноз ЛГ чаще всего устанавливают на фазе появления клинических признаков и симптомов, когда уже развивается существенное поражение легочных сосудов и правожелудочковая недостаточность, что является причиной быстрого развития неблагоприятных исходов у пациентов с ЛГ. Поэтому при обследовании пациентов из группы риска без симптомов и пациентов с необъяснимой одышкой при наличии нормальных гемодинамических показателей в покое для ранней диагностики важно выявлять ЛГ при физической нагрузке.

Остаются нерешенными вопросы выбора оптимального инструментального метода в различных группах пациентов и диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке. КПОС является золо-

тым стандартом для оценки легочной гемодинамики в покое и при физической нагрузке [21].

В настоящее время не известно, прогрессирует ли в последующем ЛГ при физической нагрузке до ЛГ в состоянии покоя, и остается спорным вопрос, следует ли начинать ее лечение ЛАГ-специфическими препаратами [22].

Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что прекапиллярная ЛГ при физической нагрузке во время КПОС связана с симптомами, влияет на толерантность к физической нагрузке, определяет клинические исходы, может прогрессировать до ЛГ в покое и отражает возможность более раннего начала терапии.

В исследовании 2008 г. Tolle JJ et al. впервые полностью охарактеризовали ЛГ при физической нагрузке с помощью прямых измерений центральной гемодинамики в покое и во время максимальной сердечно-легочной нагрузочной пробы у пациентов с одышкой или усталостью неясной этиологии. Авторы продемонстрировали, что характер ответа на физическую нагрузку при ЛГ при физической нагрузке занимает промежуточное положение между реакциями здоровых людей и пациентов с ЛГ в покое: уровни срДЛА и ЛСС при физической нагрузке были самыми высокими у пациентов с ЛАГ в покое и самыми низкими у здоровых людей [22].

Stamm A et al. показали, что пациенты с системной склеродермией, у которых была выявлена ЛГ при физической нагрузке, имели худшую выживаемость и показатели гемодинамики при нагрузочном тестировании по сравнению с пациентами с системной склеродермией без ЛГ, причем снижение выживаемости было сходным с пациентами с системной склеродермией и ЛГ в покое, а показатели гемодинамики при физической нагрузке – промежуточными между пациентами с ЛГ в покое и пациентами без таковой [23].

Herve Petal. на основе ретроспективного анализа здоровых людей и пациентов со срДЛА в состоянии покоя  $\leq 20$  мм рт. ст., но страдающими легочными сосудистыми или сердечными заболеваниями, предложили диагностические критерии ЛГ при физической нагрузке: срДЛА  $> 30$  мм рт. ст. и ЛСС  $> 3$  ед. Вуда во время максимальной нагрузки. Данное определение давало высокие чувствительность 0,93 и специфичность 1,0 для отличия между пациентами с нормальными показателями срДЛА и ЛСС в покое, но с легочно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, и здоровыми людьми, у которых развивались высокие значения срДЛА при чрезмерных уровнях физической нагрузки [21, 24].

В анализе Kovacs G. et al. подтверждается, что использование комбинированных критериев ЛГ при физической нагрузке снижает количество ложноположительных случаев у здоровых людей с 13,7% до 2,5% по сравнению с историческим определением, когда учитывалось только повышение срДЛА  $> 30$  мм рт. ст. при нагрузке [25].

В исследовании Lau EMT et al. был поставлен во-

прос, связано ли срДЛА, равное 21-24 мм рт. ст. в покое, с развитием ЛГ при физической нагрузке. В исследование было включено 290 пациентов с факторами риска легочно-сосудистых заболеваний (63,4%) или заболеваний левых отделов сердца (43,8%) со срДЛА в покое  $< 25$  мм рт. ст. и ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. По результатам исследования ЛГ при физической нагрузке наблюдалась у 74 пациентов (86,0%) из 86 по сравнению с 96 пациентами (47,1%) из 204 в группах срДЛА = 21- 24 мм рт. ст. и срДЛА  $< 21$  мм рт. ст., соответственно [26].

В качестве альтернативных способов оценки легочной гемодинамики при физической нагрузке было предложено использование многоточечного или двухточечного измерения наклонной зависимости срДЛА к сердечному выбросу (срДЛА/СВ) в состоянии покоя и при физической нагрузке. Физическая нагрузка усиливает легочное кровообращение за счет увеличения СВ и среднего давления в левом предсердии, что в свою очередь приводит к увеличению срДЛА и определяется уравнением ЛСС = (срДЛА – ДЗЛА)/СВ. Для определения ЛГ при физической нагрузке было предложено использовать наклон зависимости срДЛА/СВ  $> 3$  ед. Вуда.

В 2016 г. Godinas L et al. при сравнении трех описанных методов обнаружили высокую диагностическую точность для всех трех подходов по сравнению с простым определением срДЛА для диагностики ЛГ при физической нагрузке [21].

В систематическом обзоре литературы, включающем 45 исследований, Zeder K et al. оценили методы определения ЛГ при физической нагрузке во время КПОС. Наклон срДЛА/СВ, ДЗЛА/СВ и пиковый сердечный индекс обеспечили наиболее устойчивые прогностические гемодинамические параметры во время нагрузки. Увеличение наклона срДЛА/СВ во время физической нагрузки показало связь с худшей выживаемостью и сердечно-сосудистыми событиями. Подтвердилось прогностически значимое пороговое значение наклона срДЛА/СВ  $> 3$  ед. Вуда и наклона ДЗЛА/СВ  $> 2$  ед. Вуда. Причем значение наклона ДЗЛА/СВ  $> 2$  ед. Вуда полезно при дифференциальной диагностике пре- и посткапиллярной ЛГ во время физической нагрузки. Верхние пределы нормы сильно зависели от возраста, у здоровых людей в возрасте 30-70 лет норма наклона срДЛА/СВ колебалась от 1,6 до 3,3 ед. Вуда, а для наклона ДЗЛА/СВ – от 0,6 до 1,8 ед. Вуда [27].

КПОС при физической нагрузке имеет ограничения в виде колебаний внутригрудного давления на фоне дыхательных движений и наличием артефактов движения, однако остается наилучшим методом оценки легочной гемодинамики в покое и при нагрузке, поэтому требует дальнейшего изучения [21].

Достоинством стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, как и трансторакального ЭхоКГ, является его неинвазивный характер. Большинство первых исследований ЛГ при физической нагрузке были проведены при помощи стресс-ЭхоКГ.

Несмотря на достоверные результаты при ЭхоКГ в покое, стресс-ЭхоКГ ограничено невозможностью прямого измерения срДЛА и ЛСС при нагрузке, точность оценки расчетных ЭхоКГ-параметров при физической нагрузке требует проведения дальнейших исследований [22].

Проба с водной нагрузкой при КПОС может быть полезна при обследовании пациентов с признаками прекапиллярной ЛГ (ДЗЛА < 15 мм рт. ст.) и с подозрением на наличие диастолической дисфункции левых отделов сердца [1, 2, 7]. При изучении влияния введения физиологического раствора на величину конечно-диастолического давления в левом желудочке у здоровых людей было выявлено, что введение 1 литра физиологического раствора в течение 6-8 минут повышало ДЗЛА максимум на 3 мм рт. ст., но не более чем до 11 мм рт. ст. Напротив, у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка введение 500 мл физиологического раствора в течение 5 минут показало увеличение ДЗЛА > 15 мм рт. ст. [7].

У пациентов с заболеваниями левых отделов сердца ДЗЛА может снижаться < 15 мм рт. ст. путем снижения постнагрузки и на фоне приема диуретиков. Проба с водной нагрузкой в виде быстрого введения (5-10 минут) 500 мл физиологического раствора с повторным измерением ДЗЛА у таких пациентов вызывает повышение ДЗЛА > 18 мм рт. ст. Однако применение такого подхода должно быть рассмотрено в индивидуальном порядке в отдельных случаях, так как в настоящее время не подтверждена его безопасность и диагностическая ценность [1].

## Заключение

В настоящее время эффективность и безопасность ЛАГ-специфической терапии доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых критериями включения являлись предыдущие рекомендованные диагностические пороги (срДЛА  $\geq$  25 мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq$  15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда). В связи с этим, ЛАГ-специфическая терапия в настоящее время назначается пациентам со срДЛА  $\geq$  25 мм рт. ст. и ЛСС  $\geq$  3 ед. Вуда. В соответствии с современными рекомендациями для пациентов со срДЛА = 21-24 мм рт. ст. и ЛСС = 2,1-2,9 ед. Вуда рекомендовано динамическое наблюдение, проведение ЭхоКГ и теста шестиминутной ходьбы, в индивидуальном порядке – проведение КПОС. Необходимы проспективные исследования для решения вопроса о целесообразности и объеме назначения лечения в соответствии с новыми диагностическими критериями. Основным и широко используемым методом скрининга ЛАГ в современной клинической практике является трансторакальная ЭхоКГ. Несмотря на измененное пороговое значение срДЛА при КПОС для диагностики ЛАГ, диагностические уровни срДЛА и скорости трикуспидальной регургитации при ЭхоКГ остаются прежними, но

необходимо учитывать дополнительные ЭхоКГ-признаки ЛГ.

Перспективным направлением в ранней диагностике и определении прогноза является оценка легочной гемодинамики во время физической нагрузки в дополнение к исследованиям в покое. В настоящее время нет общепринятых диагностических критериев ЛГ при физической нагрузке, в отдельных исследованиях предложены в качестве пороговых значений повышение срДЛА > 30 мм рт. ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда во время нагрузки. КПОС является золотым стандартом для оценки легочной гемодинамики в покое, поэтому проведение КПОС с физической нагрузкой для выявления легочно-сосудистого заболевания остается в поле научного интереса.

## Литература

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022; 43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. Николаева Е.А., Мартынюк Т.В. Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: за и против. *Системные гипертензии*. 2023;20(2):21-27. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-21-27>
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
4. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sibon O, Launay D, Gressin V, Guillemin L, Clerson P, Simonneau G, Hachulla E. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov;63(11):3522-30. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
5. Lau EM, Humbert M, Celermajer DS. Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Mar;12(3):143-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.191>
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013;10(2):57-69. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension: on the way from rational diagnosis to the choice of effective drug therapy. *Systemic Hypertension*. 2013;10(2):57-69. (in Russ.)].
7. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
8. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, de Jesus Perez VA. Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulm Ther*. 2020 Jun;6(1):9-22. <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009 Oct;34(4):888-94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
10. Douschan P, Kovacs G, Arvan A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, Olschewski H. Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Feb 15;197(4):509-516. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1215OC>
11. Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T, Joynt KE, Kass DJ, Stephens T, Stanislawski MA, Swenson ER, Goldstein RH, Leopold JA, Zamanian RT, Elwing JM, Plomondon ME, Grunwald GK, Baron AE, Rumsfeld JS, Choudhary G. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*. 2016 Mar 29;133(13):1240-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
12. Assad TR, Maron BA, Robbins IM, Xu M, Huang S, Harrell FE,

- Farber-Eger EH, Wells QS, Choudhary G, Hemnes AR, Brittain EL. Prognostic Effect and Longitudinal Hemodynamic Assessment of Borderline Pulmonary Hypertension. *JAMA Cardiol.* 2017 Dec 1;2(12):1361-1368. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.3882>
13. Jaafar S, Visovatti S, Young A, Huang S, Cronin P, Vummidi D, McLaughlin V, Khanna D. Impact of the revised haemodynamic definition on the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2019 Aug 22;54(2):1900586. <https://doi.org/10.1183/13993003.00586-2019>
14. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, Marra AM, Benjamin N, Fischer C, Grünig E. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2018 Apr 4;51(4):1701197. <https://doi.org/10.1183/13993003.01197-2017>
15. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013 Apr;65(4):1074-84. <https://doi.org/10.1002/art.37838>
16. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, Popovic ZB, Arbab-Zadeh A, Bhella PS, Okazaki K, Fu Q, Berk M, Palmer D, Greenberg NL, Garcia MJ, Thomas JD, Levine BD. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010 Sep;3(5):617-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044>
17. Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. *Echocardiography.* 2015 Jan;32(1):10-8. <https://doi.org/10.1111/echo.12594>
18. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc.* 2014 Aug 21;3(4):e001103. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001103>
19. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, Hu Y, Yang KH, Song B, Lei JQ. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Dec 22;9(12):e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>
20. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, Olsson KM, Hoeper MM, Richter MJ, Tello K, Gbofrani HA. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021 Apr 5;54:2100822. <https://doi.org/10.1016/j.eurres.2021.100822>
21. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, Garcia G, Grünig E, Howard L, Humbert M, Lau E, Laveneziana P, Lewis GD, Naeije R, Peacock A, Rosenkranz S, Saggar R, Ulrich S, Vizza D, Vonk Noordegraaf A, Olschewski H. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 2017 Nov 22;50(5):1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>
22. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008 Nov 18;118(21):2183-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.4-HA.108.787101>
23. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC, Bloch KE, Distler O, Ulrich S. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2016 Dec;48(6):1658-1667. <https://doi.org/10.1183/13993003.00990-2016>
24. Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L, Lador F, Jaïs X, Parent F, Günther S, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015 Sep;46(3):728-37. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021915>
25. Kovacs G, Avian A, Olschewski H. Proposed new definition of exercise pulmonary hypertension decreases false-positive cases. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47(4):1270-3. <https://doi.org/10.1183/13993003.01394-2015>
26. Lau EM, Godinas L, Sitbon O, Montani D, Savale L, Jaïs X, Lador F, Günther S, Celermajer DS, Simonneau G, Humbert M, Chemla D, Herve P. Resting pulmonary artery pressure of 21-24 mmHg predicts abnormal exercise haemodynamics. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1436-44. <https://doi.org/10.1183/13993003.01684-2015>
27. Zeder K, Banfi C, Steinrissler-Allex G, Maron BA, Humbert M, Lewis GD, Bergbold A, Olschewski H, Kovacs G. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary haemodynamic parameters during exercise: a systematic review. *Eur Respir J.* 2022 Oct 13;60(4):2103181. <https://doi.org/10.1183/13993003.03181-2021>

# Итоги европейского конгресса кардиологов и конгресса европейского общества по артериальной гипертензии 2023 года

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

## Results of the european congress of cardiologists and the congress of the european society for arterial hypertension in 2023

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** Европейский кардиологический конгресс, Конгресс Европейского общества по артериальной гипертензии, клинические практические рекомендации, диагностика, лечение.

### Резюме

#### Итоги европейского конгресса кардиологов и конгресса европейского общества по артериальной гипертензии 2023 года

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

На Европейском конгрессе кардиологов 2023 года представлены пять новых клинических рекомендаций. Это руководство Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, руководство по лечению инфекционного эндокардита, руководство по лечению кардиомиопатий, руководство по лечению острого коронарного синдрома, а также целенаправленное обновление Рекомендаций ESC 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Для пациентов с сахарным диабетом предложена более углубленная оценка риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие десять лет с использованием шкалы SCORE 2 – Diabetes. Для инициации лечения пациента с сахарным диабетом предпочтение отдается препаратам, снижающим сердечно-сосудистые риски или нейтральным в отношении сердца и сосудов. В новом руководстве по лечению инфекционного эндокардита особое внимание уделяется

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

**Турна Эльвира Юсуфовна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования (ДПО) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь E-mail: Corpulmo@yandex.ru

**Лутай Юлия Александровна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

**Костюкова Елена Андреевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

**Жукова Наталья Валериевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

обучению пациентов с пороками клапанов сердца и врожденными аномалиями, протезами клапанов, а также пациентов с имплантированными сердечно-сосудистыми устройствами, мерам профилактики инфекционного эндокардита.

Руководство по лечению кардиомиопатий представляет собой новый документ, а не обновление ранее существующих рекомендаций. В протоколе представлено новое описание фенотипов дилатационной и недилатационной левожелудочковой кардиомиопатии, рассмотрены особенности клинического течения и тактики ведения кардиомиопатий в различных возрастных категориях, представлены подробные рекомендации по генетическому скринингу. Впервые опубликованы единые клинические рекомендации, в которых обсуждается тактика ведения пациентов со всеми возможными клиническими проявлениями острого коронарного синдрома. При обсуждении проблемы сердечной недостаточности основные обновления коснулись тактики ведения пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, острой сердечной недостаточности и коморбидных ситуаций.

Конгресс Европейского общества по артериальной гипертензии представил обновление рекомендаций по тактике диагностики и лечения артериальной гипертензии. Новизной этого протокола стало обсуждение некоторых новых факторов риска, диагностики и тактики лечения нескольких новых фенотипов течения артериальной гипертензии. Внесены дополнительные изменения в рекомендации по модификации образа жизни. Дано уточнение целевых уровней артериального давления для различных возрастных категорий с учетом особенностей клинического течения заболевания.

Ключевые слова: Европейский кардиологический конгресс, Конгресс Европейского общества по артериальной гипертензии, клинические практические рекомендации, диагностика, лечение.

## Abstract

### Results of the european congress of cardiologists and the congress of the european society for arterial hypertension in 2023

*O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova*

Five new clinical recommendations are presented at the European Congress of Cardiology 2023. These are the guidelines of the European Society of Cardiology for the treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus, guidelines for the treatment of infectious endocarditis, guidelines for the treatment of cardiomyopathies, guidelines for the treatment of acute coronary syndrome, as well as a targeted update of the ESC 2021 Recommendations for the diagnosis and Treatment of acute and chronic heart failure.

For patients with diabetes mellitus, a more in-depth assessment of the risk of fatal and non-fatal cardiovascular complications in the next ten years using the SCORE 2-Diabetes scale is proposed. To initiate treatment of a patient with diabetes mellitus, preference is given to drugs that reduce cardiovascular risks or are neutral with respect to the heart and blood vessels. In the new guidelines for the treatment of infectious endocarditis, special attention is paid to teaching patients with heart valve defects and congenital anomalies, valve prostheses, as well as patients with implanted cardiovascular devices to prevent infectious endocarditis.

The guidelines for the Treatment of cardiomyopathies are a new document, not an update of previously existing recommendations. The protocol presents a new description of the phenotypes of dilated and non-dilated left ventricular cardiomyopathy, discusses the features of the clinical course and management tactics of cardiomyopathy in various age categories, provides detailed recommendations for genetic screening. For the first time, unified clinical guidelines have been published, which discuss the tactics of managing patients with all possible clinical manifestations of acute coronary syndrome. When discussing the problem of heart failure, the main updates touched on the tactics of managing patients with heart failure with a moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction, acute heart failure and comorbid situations.

The Congress of the European Society for Arterial Hypertension presented an update of recommendations on the tactics of diagnosis and treatment of arterial hypertension. The novelty of this protocol was the discussion of some new risk factors, diagnostics and treatment tactics of several new phenotypes of arterial hypertension. Additional changes have been made to the recommendations for lifestyle modification. The specification of target blood pressure levels for different age categories is given, taking into account the peculiarities of the clinical course of the disease.

Keywords: European Congress of Cardiology, Congress of the European Society for Arterial Hypertension, clinical practical recommendations, diagnosis, treatment.

Европейский конгресс кардиологов 2023 года проходил традиционно в конце августа. Местом его проведения в этом году стал Амстердам. Обсуждение новых научных данных, полученных в ходе завершившихся крупных международных исследований, позволило сформулировать целую серию новых клинических рекомендаций. Это руководство Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, руководство ESC по лечению инфекционного эндокардита, руководство ESC по лечению кардиомиопатий, руководство ESC по лечению острого коронарного синдрома, а также целенаправленное обновление Рекомендаций ESC 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

В первом из этих документов, посвященном особенностям лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, подчеркивается тесная связь этих заболеваний. Больной с сахарным диабетом нуждается в регулярной многократной оценке возможно появившихся симптомов или признаков сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом, сердечной или почечной недостаточности [1].

С целью углубленной оценки сердечно-сосудистого риска для пациентов с сахарным диабетом предложена новая модифицированная шкала SCORE 2 – Diabetes, позволяющая оценить риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет. Она создана на основе также относительно недавно предложенной обновленной шкалы – SCORE 2, которая используется для оценки кардиоваскулярного риска в общей популяции пациентов. SCORE 2- Diabetes, кроме традиционных факторов (пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления, показатель холестерина не липопротеидов высокого плотности), учитывает также давность диагностики сахарного диабета, показатели креатинина, гликированного гемоглобина и расчетной скорости клубочковой фильтрации [2, 3].

Учитывая, что у большинства пациентов сахарный диабет ассоциируется с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, эксперты рекомендуют инициировать терапию этого заболевания с препаратов, доказанно улучшающих кардиоваскулярный прогноз, или, как минимум, нейтральных в отношении сердца и сосудов. У пациентов с сахарным диабетом и установленным сердечно-сосудистым заболеванием отмечается приоритет выбора ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГКТ2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида -1, доказавших возможность улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Новизной этого документа стало то, что эти два класса препаратов рекомендуется назначать одновременно [4, 5, 6].

В новом руководстве ESC по лечению инфекционного эндокардита особое внимание уделяется

обучению пациентов с пороками клапанов сердца и врожденными аномалиями, протезами клапанов, а также пациентов с имплантированными сердечно-сосудистыми устройствами, мерам профилактики инфекционного эндокардита. По-прежнему, основная мишень профилактики – это стрептококки полости рта, в связи с чем необходимы меры тщательной гигиены полости рта у пациентов из группы риска эндокардита. Перед стоматологическими процедурами, особенно хирургическими вмешательствами в полости рта, пациентам высокого риска рекомендуется профилактический прием антибиотиков. У пациентов умеренного риска вопрос антибиотикопрофилактики решается индивидуально, в зависимости от тяжести стоматологического вмешательства. Пациентам низкого риска антибиотикопрофилактика не рекомендуется [7].

В диагностические критерии инфекционного эндокардита включены результаты таких методов визуализации, как компьютерная, магнитно-резонансная и ядерно-магнитно-резонансная томография, позволяющих выявлять инфекции неповрежденных клапанов, протезов клапанов и имплантированных сердечно-сосудистых устройств.

Основным методом лечения инфекционного эндокардита остается антибиотикотерапия, основанная на результатах бактериологического посева крови, длительность которой зависит от тяжести течения заболевания. При этом обращается внимание на проблему возрастающей резистентности к антибиотикам и рациональности их широкого использования при других заболеваниях. Пациентам с сердечной недостаточностью или неконтролируемой инфекцией рекомендуется оперативная коррекция с удалением инфицированных тканей, дренированием абсцессов. В целом хирургические вмешательства рекомендуется выполнять в остром периоде инфекционного эндокардита [7].

Особое внимание в новых рекомендациях уделено тактике ведения пациентов с инсультом, являющимся наиболее тяжелым осложнением эндокардита. Пациентам с ишемическим инсультом рекомендуется срочная операция на сердечном клапане. В случае геморрагического инсульта оперативное вмешательство отсроченное [7, 8].

Руководство ESC по лечению кардиомиопатий представляет собой новый документ, а не обновление ранее существующих рекомендаций, за исключением раздела, посвященного тактике ведения пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. В протоколе представлено новое фенотипическое описание фенотипов дилатационной и недилатационной левожелудочковой кардиомиопатии. Рассмотрены особенности клинического течения и тактики ведения кардиомиопатий в различных возрастных категориях, начиная с детского возраста, а также различных клинических фаз заболевания – скрытой, клинически развернутой и терминальной. Представлены подробные рекомендации по генетическому скринингу, в том числе кровных род-

ственников пациентов с кардиомиопатиями. Даны рекомендации по стратификации риска внезапной сердечной смерти для различных фенотипов и возрастных групп, в том числе в детском возрасте, которые подчеркивают решающую роль характера генотипа в оценке риска внезапной сердечной смерти [9].

В отличие от представленных ранее отдельных клинических протоколов по лечению пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, впервые появились единые клинические рекомендации, в которых обсуждается тактика ведения пациентов со всеми возможными клиническими проявлениями острого коронарного синдрома [10].

Даны подробные рекомендации по особенностям лечения, включая выбор антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в каждой клинической ситуации. Подчеркивается актуальность экстренной реваскуляризации у пациентов с подъемом сегмента ST. В случае неполной окклюзии коронарной артерии может быть рассмотрена плановая установка стента, коронарное шунтирование или только медикаментозная терапия [10,11].

Отдельной вниманием уделено актуальности терапии, позволяющей улучшать прогноз, снижать риск развития повторного инфаркта и внезапной сердечной смерти с использованием антитромботической, липидснижающей терапии, бета-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Подробно обсуждаются подходы к построению индивидуальной программы кардиореабилитации, включающей модификацию факторов риска, повышение физической активности, психологическую и социальную реабилитацию [10, 12, 13].

Большой раздел посвящен ведению коморбидных пациентов, в том числе со злокачественными новообразованиями. Подчеркивается, что у пациентов с онкологическими заболеваниями риск развития острого коронарного синдрома более высокий. Сложности медикаментозной терапии острого коронарного синдрома во многом связаны с более высокой вероятностью геморрагических осложнений. Пациентам с прогнозируемой выживаемостью не менее полугода рекомендована инвазивная стратегия лечения острого коронарного синдрома. При развитии острого коронарного синдрома на фоне противоопухолевой терапии рекомендуется ее временное прекращение [10, 14].

Европейские клинические рекомендации традиционно обновляются каждые 4-5 лет, но в случае появления результатов клинических исследований, которые существенно меняют тактику ведения пациентов, это может происходить и раньше. Таким документом стало целенаправленное обновление Рекомендаций ESC 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [15].

Основные обновления коснулись тактики ведения пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНунФВ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СН с ФВ). Данные крупных рандомизированных слепых плацебо контролируемых исследований DELIVER и EMPEROR-Preserved и их мета-анализ позволили рекомендовать иНГКТ2 эмпаглифлозин и дапаглифлозин в лечении пациентов с СНунФВ и СНсФВ с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета. Таким образом, рекомендация по использованию этих фактически первоначально антидиабетических препаратов в лечении пациентов с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса, которая впервые была представлена в руководстве ESC 2021 г. сегодня распространена на все варианты сердечной недостаточности [15, 16].

Обновлен также раздел, посвященный тактике ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью. С учетом данных международного открытого рандомизированного проспективного клинического исследования STRONG-HF пациентам с острой сердечной недостаточностью рекомендована ранняя терапия с использованием направлений оптимальной медикаментозной терапии сердечной недостаточности (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) и их быстрая титрация до максимально переносимых доз [15, 17].

В разделе коморбидных состояний у пациентов с сердечной недостаточностью на основе данных международных клинических исследований FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD и их объединенного анализа для пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом или хронической болезнью почек звучат рекомендации по использованию иНГКТ2 эмпаглифлозина и дапаглифлозина и высокоселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов – финренона [15, 18].

В июне 2023 года на конгрессе Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) представлены новые Рекомендации ESH, одобренные Европейской нефрологической ассоциацией и Международным обществом по артериальной гипертензии по тактике диагностики и лечения артериальной гипертонии (АГ) [19].

Новизной этого протокола стало обсуждение диагностики и тактики лечения нескольких новых фенотипов течения АГ: неконтролируемой «гипертонии белого халата», изолированной диастолической гипертонии, ортостатической гипертонии и ортостатической гипотонии, барорефлекторной и эфферентной вегетативной недостаточности, а также ночной, в том числе изолированной ночной АГ [19].

При обсуждении факторов риска, определяющих прогноз пациента с АГ, кроме традиционных факторов риска, анализируемых в шкалах SCORE 2 и SCORE 2- OP, представлены и другие установленные и обсуждаемые новые факторы риска: малый вес пациента при рождении, осложненный акушерский анамнез, ранняя менопауза, старческая астения, миграционный анамнез, факторы окружающей среды и воздействие шума и загрязнения воздуха [19].

Дополнительными клиническими состояниями, негативно влияющими на сердечно-сосудистый прогноз у пациента с АГ, звучат нарушение сна, ХОБЛ, подагра, хронические воспалительные заболевания и хронические инфекции, включая long Covid- 19, неалкогольная жировая болезнь печени, мигрень, эректильная дисфункция, депрессия [19].

В разделе, посвященном модификации образа жизни, кроме традиционных, звучат несколько новых рекомендаций: использование заменителей соли (замена NaCl на KCl), повышение потребления калия преимущественно путем диетических рекомендаций, снижение влияния стресса (дыхательная гимнастика, медитация). Алкоголь не должен рекомендоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, пациентам с преддиабетом рекомендуется ограничение приема алкогольных напитков вплоть до полного отказа [19].

Медикаментозная терапия пациентам в возрасте 18-79 лет рекомендуется при уровне АД 140/90 мм рт.ст. и выше, при этом пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно ИБС уже при уровне АД 130/80 мм рт.ст. и выше. Пациентам 80 лет и старше пороговым значением для начала медикаментозной терапии стандартно звучит уровень систолического АД 160 мм рт.ст. и выше, однако некоторым пациентам при хорошей переносимости может быть индивидуально рассмотрена медикаментозная антигипертензивная терапия в диапазоне систолического АД 140-160 мм рт.ст. Для хрупких пациентов рекомендуется индивидуальное решение вопроса инициации медикаментозной терапии АГ [19].

Общие рекомендации по медикаментозному лечению АГ, по прежнему, у большинства пациентов в качестве первого шага рассматривают двухкомпонентную терапию с применением комбинации пяти основных классов антигипертензивных препаратов. Это преимущественно комбинация блокаторов РААС и блокаторов кальциевых каналов или диуретиков. При этом подчеркивается, что бета-адреноблокаторы могут быть использованы как монотерапия или на любом уровне комбинированной терапии, если к этому есть еще какие-то клинические показания (ИБС, сердечная недостаточность, тахикардия и др.). Монотерапия в лечении АГ допустима у пациентов с 1 степенью АГ и низким сердечно-сосудистым риском, у хрупких пациентов преклонного возраста и у пациентов с высоким нормальным давлением при наличии признаков высокого сердечно-сосудистого риска [19].

Целевым уровнем АД для пациентов 18-64 лет является АД ниже 130/80 мм рт.ст.; у пациентов 65-79 лет – ниже 140/90 мм рт.ст., однако при хорошей переносимости возможно и ниже – 130/80 мм рт.ст. Основной целью снижения изолированного систолического АД в этой возрастной категории является достижение систолического АД в диапазоне 140-150 мм рт.ст. Однако при хорошей переносимости допустимо его снижение до цифр 130-140 мм рт.ст., если при этом диастолическое АД не ниже 70 мм рт.ст. Для пациентов 80 лет и старше рекомендуется достижение систолического АД 140-150 мм рт.ст. и диастолического – ниже 80 мм рт.ст. Однако, при хорошей переносимости также допустимо снижение систолического АД до цифр 130-140 мм рт.ст., если при этом диастолическое АД не ниже 70 мм рт.ст. [19].

Отдельное внимание в новых рекомендациях уделено категории пациентов с высоким ночным АД, критерием которого является повышение АД ночью до 120/70 мм рт.ст. и выше. При этом возможен фенотип изолированного ночного АД с АД ночью 120/70 мм рт.ст. и выше и АД днем ниже 135/80 мм рт.ст. Ночная АГ является доказанным самостоятельным фактором высокого сердечно-сосудистого риска, что способствовало появлению идеи индивидуальной хронотерапии АГ. Однако последние крупные рандомизированные клинические исследования показали, что время приема антигипертензивных препаратов не влияет на уровень АД в течение суток, а вечерний прием препаратов, по сравнению с утренним, не снижает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. При этом утренний прием препаратов ассоциируется с более высокой приверженностью к рекомендуемой терапии [19, 20]. Таким образом, в настоящий момент убедительных данных о преимуществах хронотерапевтического подхода в лечении АГ нет, но он является безопасным. При выборе стратегии антигипертензивной терапии акцент рекомендуется делать на антигипертензивную эффективность препаратов и более высокую приверженность к лечению. Оптимальным считается однократное использование в удобное для пациента время комбинированных антигипертензивных препаратов, компоненты которых обладают стабильным эффектом в течение 24 часов и более [20].

### Литература

1. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ebad192, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45 (Suppl 1):144–S174
3. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 May 29;ehad260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>.
4. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca A., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.

5. Gerstein H.C., Colbourn H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
6. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
7. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal*, ebad193, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193>
8. Bettencourt S., Ferro J.M. Acute ischemic stroke treatment in infective endocarditis: systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104598.
9. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ebad194, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
10. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ebad191, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
11. Coughlan J.J., Aytekin A., Labu S., et al. Ticagrelor or prasugrel for patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: a prespecified subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1121-1129
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337
13. Ambrosetti M., Abreu A., Corrà U., et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;28:460-495
14. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): developed by the Task Force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-4361
15. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, ebad195, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
16. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
17. Novosadova M., Cianchetti L., Takagi K. Global differences in acute heart failure treatment: analysis of the STRONG-HF site feasibility questionnaire. *ESC Heart Failure* 2023;10:2236-2247
18. Filippatos G., Pitt B., Agarwal R., et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:996-1005
19. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Sep;30(9):1795-1799
20. Mackenzie I.S., Amy Rogers, Neil R. Poulter. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-1425

# Рекомендации российского кардиологического общества по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях

О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Ицкова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

## Recommendations of the Russian Society of Cardiology on assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac operations

O.N. Kryuchkova, E.U. Turna, E.A. Itskova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** несердечные операции, сердечно-сосудистые риски, диагностика, лечение.

### Резюме

#### Рекомендации российского кардиологического общества по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях

О.Н. Крючкова, Э.Ю. Турна, Е.А. Ицкова, Д.Ю. Крючков, И.Г. Романенко, А.А. Джерелей

Разработка рекомендаций по оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска при проведении внесердечных хирургических вмешательств связана с целым рядом объективных сложностей. В данной области крайне мало исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины. Сформулированные рабочей группой Российского кардиологического общества в начале 2023 года рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях, опираются на международные рекомендации и крупные международные регистры, некоторые рандомизированные исследования.

**Крючкова Ольга Николаевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru, Corpulmo@yandex.ru

**Турна Эльвира Юсуфовна**, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, Республика Крым, г. Симферополь, 6-й Ленин 5/7, E-mail: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, 6-й Ленин 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**Ицкова Елена Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

**Крючков Дмитрий Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: dmitri.kryuchkov@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, 6-й Ленин 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**Романенко Инесса Геннадьевна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, 6-й Ленин 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**Джерелей Андрей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Контактная информация: andru2605@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, 6-й Ленин 5/7, Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

Кардиоваскулярные осложнения являются одной из лидирующих причин смерти в послеоперационном периоде. Предложен пошаговый алгоритм периоперационного ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в котором в зависимости от степени риска оперативного вмешательства, функционального состояния пациента и тяжести сердечно-сосудистого заболевания рассматривается тактика определения сроков выполнения операции и особенностей периоперационного лечения пациента.

В рекомендациях подробно освещены вопросы возможности и необходимости коррекции тактики использования в периоперационном периоде основных классов лекарственных препаратов, направленных на снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Обсуждаются особенности использования антитромботических лекарственных препаратов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, бета-адреноблокаторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, липидснижающих препаратов.

Ключевые слова: несердечные операции, сердечно-сосудистые риски, диагностика, лечение.

## Abstract

### Recommendations of the Russian Society of Cardiology on assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac operations

*O.N. Kryuchkova, E.U. Turna, E.A. Itskova, D.Y. Kryuchkov, I.G. Romanenko, A.A. Dzhereley*

The development of recommendations for the assessment and correction of cardiovascular risk during extracardial surgical interventions is associated with a number of objective difficulties. There are very few studies in this area that meet the requirements of evidence-based medicine. The recommendations formulated by the working group of the Russian Society of Cardiology at the beginning of 2023 on the assessment and correction of cardiovascular risks in non-cardiac operations are based on international recommendations and large international registries, some randomized studies.

Cardiovascular complications are one of the leading causes of death in the postoperative period. A step-by-step algorithm of perioperative management of patients with cardiovascular diseases is proposed, in which, depending on the degree of risk of surgery, the functional state of the patient and the severity of cardiovascular disease, the tactics of determining the timing of the operation and the features of the patient's perioperative treatment are considered.

The recommendations cover in detail the issues of the possibility and necessity of correcting the tactics of using the main classes of drugs in the perioperative period aimed at reducing adverse cardiovascular outcomes. The features of the use of antithrombotic drugs, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, beta-blockers, inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2, lipid-lowering drugs are discussed.

Keywords: non-cardiac operations, cardiovascular risks, diagnosis, treatment.

Разработка рекомендаций по оценке и коррекции сердечно-сосудистого риска при проведении внесердечных хирургических вмешательств связана с целым рядом объективных сложностей. Вследствие различных диагностических и тактических подходов в разных хирургических клиниках проведение многоцентровых исследований затруднено. В большинстве случаев решение по тактике ведения пациентов принимается мультидисциплинарным консилиумом, что затрудняет проведение рандомизации. В итоге в данной области крайне мало исследований, соответствующих требованиям доказательной медицины, и в разработке рекомендаций приходится опираться на данные регистров и мнения экспертов [1].

Сформулированные рабочей группой Российского кардиологического общества в начале 2023 года рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях опи-

раются на рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов 2011 года, Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации заболеваний сердца 2014 года и Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации анестезиологии и интенсивной терапии 2022 года. Также в их основу легли результаты опубликованных позже крупных международных регистров, некоторых рандомизированных исследований по данной проблеме [1,2].

Актуальность данных рекомендаций обусловлена огромным количеством выполняющихся ежегодно разнообразных несердечных хирургических вмешательств. Сопровождающие их нарушения гемодинамики, кровопотеря различной выраженности, гиперкоагуляция, воспалительная реакция создают условия для возможного периоперационного повреждения миокарда. Среди пациентов, умерших в стационаре, кардиоваскулярные осложнения дости-

гают 68% случаев, а после развившегося кровотечения второй по частоте причиной смерти является периперационное повреждение миокарда [3, 4, 5].

Сформулированный пошаговый алгоритм периперационного ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) предполагает в качестве первого шага для пациентов с нетяжелыми ССЗ, которым требуется операция невысокого уровня риска, совместное проведение обследования и лечения кардиологом и анестезиологом. Для пациентов с тяжелым ССЗ или которым требуется оперативное вмешательство высокого риска обследование и лечение проводится по решению мультидисциплинарной команды. Всем пациентам перед проведением операции необходимо оптимизировать лечение ССЗ. Ведение пациентов, имеющих ССЗ перед хирургическим вмешательством должно осуществляться на основе оценки периперационного риска и этапов алгоритма [1].

На первом этапе оценивается срочность операции. При экстренной операции, которая обычно выполняется в течение ближайших 6 часов, нет возможности детальной диагностики и коррекции лечения ССЗ. Рекомендуется определить периперационную тактику лечения и последующее использование ранее назначенной терапии совместно с кардиологом. При неотложных хирургических вмешательствах, выполняющихся в течение ближайших 24 часов, есть возможность более тщательной клинической оценки.

При плановом хирургическом вмешательстве рекомендуется переход на второй этап алгоритма – оценку кардиального статуса. При наличии острых и нестабильных состояний (жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсированная сердечная недостаточность и др.) необходимо отложить плановую операцию и рассмотреть возможность ее проведения после коррекции ССЗ [1].

Если на втором этапе неотложных кардиальных проблем не выявлено, необходимо перейти к третьему этапу алгоритма – оценке сердечно-сосудистого периперационного риска. Она проводится с учетом объема и тяжести хирургического вмешательства и характера и тяжести ССЗ [1].

Оценка риска хирургического вмешательства в зависимости от локализации и вида операции разделяет операции на вмешательства с низким, средним и высоким риском. Низким хирургическим риском (менее 1%) характеризуются операции на молочной железе, большинство стоматологических вмешательств, операции в офтальмологии, незначительные гинекологические вмешательства, реконструктивная и поверхностная хирургия, операции на щитовидной железе, менисэктомия, трансуретральная резекция предстательной железы, то-ракоскопическая резекция легкого.

К хирургическим операциям и вмешательствам, сопровождающимся средним хирургическим риском (1-5%), относятся стентирование или эндар-

терэктомия каротидных артерий, эндоваскулярное лечение аневризмы аорты, хирургия головы и шеи, спленэктомия, холецистэктомия, операция по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, небольшие торакальные операции и операции на тазобедренном суставе и позвоночнике, ангиопластика периферических артерий, трансплантация почек, объемные гинекологические и урологические операции.

Высоким хирургическим риском (более 5%) сопровождаются резекция надпочечников, хирургия аорты и крупных сосудов, операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе, резекция печени и хирургия желчных протоков, эзофагэктомия, открытая реваскуляризация нижних конечностей при острой ишемии или ампутации, пневмонэктомия, трансплантация легких или печени, восстановление перфорированной кишки, тотальная цистэктомия. При этом подчеркивается, что это разделение условно, и у пациента с тяжелым структурным поражением сердца даже вмешательства первой из этих категорий, например стоматологические, могут сопровождаться высоким хирургическим риском и требуют повышенного внимания при проведении [1, 2].

При предстоящей операции низкого риска рекомендуется ее выполнение без дальнейшего более детального обследования пациента. При операции повышенного риска следующим этапом алгоритма является оценка функционального статуса пациента. При этом могут быть использованы нагрузочные тесты, при невозможности их проведения рекомендуется оценка индекса DASI (Duke Activity Status Index), позволяющего оценивать риск смерти и инфаркта миокарда [6]. Пациентам с низким функциональным статусом решение вопроса о возможности проведения плановой операции принимается после пятого (дополнительное обследование) и шестого (превентивное лечение) этапов алгоритма периперационного ведения пациента [1].

Большой раздел клинических рекомендаций посвящен особенностям медикаментозной коррекции сердечно-сосудистых рисков в периперационном периоде. Это, прежде всего особенности использования антитромботических препаратов. Алгоритм использования антитромбоцитарных и антикоагулянтных лекарственных средств должен учитывать как риск кровотечения, связанный с операцией, так и риск тромбозов, обусловленный ССЗ. Решение о продолжении использования этих классов препаратов должно приниматься мультидисциплинарной командой [1,2].

Пациентам, нуждающимся в монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), в случае операции с высоким риском кровотечения, прием АСК рекомендуется прекратить за 7 дней до операции [7]. Пациентам, получающим после чрезкожного вмешательства (ЧКВ) или острого коронарного синдрома двойную антитромботическую терапию (ДАТТ) плановую операцию следует перенести до момента

возможности отмены ингибитора P2Y<sub>12</sub>. Эти препараты должны быть отменены за 3-5 дней до операции. В случае неотложной операции пациентам, получающим ДАТТ, рекомендуется деэскалация ДАТТ. Это может быть переход с более мощных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> (prasugrel, ticagrelor) на клопидогрел или отмена АСК и продолжение терапии prasugrel или ticagrelor. До операции клопидогрел отменяют за 5 дней, ticagrelor за 3-5 дней и prasugrel за 7 дней до операции. При возникновении на фоне приема антитромбоцитарных препаратов кровотечения рекомендуется переливание тромбоцитов [8, 9].

Пациентам, принимающим антагонисты витамина К (варфарин), решение вопроса отмены данной терапии зависит от риска кровотечения во время операции.

#### *К операциям с минимальным риском кровотечения относятся:*

- хирургическое лечение катаракты и глаукомы
- стоматологические процедуры: удаление (1-3 зуба), пародонтальная хирургия, установка имплантов, эндодонтические процедуры (депульпирование), субдесневая чистка
- эндоскопия без биопсии или резекции
- поверхностная хирургия (например, вскрытие абсцесса, небольшие разрезы кожи/биопсия).

#### *К операциям с низким риском кровотечения относятся:*

- абдоминальная хирургия: холецистэктомия, грыжесечение, резекция толстой кишки
- торакальная хирургия
- сложные стоматологические процедуры (удаление > 3 зубов)
- эндоскопия с биопсией
- гастроскопия или колоноскопия с биопсией
- процедуры с использованием игл большого диаметра (например, биопсия костного мозга или лимфатических узлов)
- офтальмологическая хирургия (за исключением катаракты)
- малая ортопедическая хирургия (артроскопия стопы или кисти) [1, 2].

Предстоящие малые хирургические вмешательства и инвазивные процедуры могут выполняться без прерывания терапии антагонистом витамина К при условии, что уровень международного нормализованного отношения соответствует показателю 1,5-1,9 [10, 11].

Во всех остальных ситуациях, выполнение операций с высоким риском кровотечения требует отмены антагониста витамина К и применение терапии «моста» с переходом на нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ).

При адекватном контроле гемостаза возобновление терапии антагонистом витамина К возможно через 12-24 часа после операции. Если использова-

лась терапия «моста», через 24 часа после операции больному возобновляют использование НФГ или НМГ в комбинации с варфарином, пока МНО не достигнет терапевтического диапазона. Пациентам с высоким риском кровотечения возобновление антикоагулянтной терапии рассматривается через 48-72 часа. В случае необходимости для нейтрализации действия варфарина используется внутривенное введение витамина К или свежезамороженной плазмы [12, 13].

В случае необходимости экстренного или неотложного хирургического вмешательства у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), необходимо немедленное прекращение приема этих препаратов. Специфический антидот идаруцизумаб есть только у дабигатрана. Введение идаруцизумаба позволяет в течение 1,5-2 часов нейтрализовать действие дабигатрана [14]. При использовании других ПОАК в случае невозможности отложить операцию на 12-24 часа рекомендуется введение концентрата протромбинового комплекса [1, 2].

Операции с минимальным и низким риском кровотечения могут проводиться без отмены ПОАК. При планировании операции высокого риска кровотечений дабигатран и апиксабан отменяется не менее, чем за 12 часов, а ривароксабан – за 24 часа до операции. Терапия «моста» при использовании ПОАК сопровождается более высоким риском кровотечений, чем при использовании антагониста витамина К, поэтому в большинстве случаев не используется. Терапия «моста» после отмены ПОАК может быть рассмотрена низкими дозами НМГ только у пациентов очень высокого тромбоэмболического риска. Возобновление терапии ПОАК после операции рассматривается в сроки от 6 до 72 часов, в зависимости от особенностей риска кровотечений [15, 16].

В зависимости от типа операции, длительности иммобилизации и индивидуальных факторов риска венозных тромбоэмболий рассматривается вопрос периперационной профилактики венозных тромбоэмболий (ВТЭО). Для пациентов невысокого риска после не ортопедических операций рекомендуются только механические методы профилактики ВТЭО (например, компрессионные чулки). Пациенты с ССЗ, прежде всего с сердечной недостаточностью, имеют более высокий риск ВТЭО в периперационном периоде [17]. С целью стратификации риска периперационных ВТЭО у пациентов с ССЗ используется шкала Caprini. При наличии у пациента 5 и более баллов по этой шкале рассматривается медикаментозная профилактика ВТЭО [18]. Тромбопрофилактика с использованием НМГ, ПОАК или фондапаринукса начинается за 12 часов до операции и продолжается в среднем до 10 дней. У пациентов с эндопротезированием коленного или тазобедренного сустава используются НМГ или ПОАК, при низком риске кровотечений продолжительность тромбопрофилактики составляет 14 и

35 дней, соответственно [1,2].

В периоперационном периоде также имеются особенности использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ряд рандомизированных клинических исследований показали, что в группах пациентов продолжающих или отменивших прием в периоперационном периоде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) не было различий в смертности или частоте больших сердечно-сосудистых событий. В то же время прекращение терапии этими препаратами сопровождалось достоверным снижением частоты интраоперационной гипотензии. В связи с чем, рекомендуется временное прекращение терапии ИАПФ/БРА в день несердечной операции пациентам без признаков сердечной недостаточности. При оперативном вмешательстве у пациентов с сердечной недостаточностью рекомендовано продолжение терапии этими препаратами при условии тщательного контроля показателей гемодинамики [1, 2, 19, 20].

Еще одним классом лекарственных препаратов, которые используются у многих категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как с целью лечения симптомов, так и с целью улучшения прогноза, являются бета-адреноблокаторы. Пациентам, которые длительно принимают бета-адреноблокаторы, рекомендуется продолжить использование этих препаратов в периоперационном периоде, т.к. прекращение ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти. У пациентов с установленной ишемией миокарда или сердечной недостаточностью возможна перед операцией инициация терапии бета-адреноблокаторами. Так же назначение бета-адреноблокаторов рекомендуется перед оперативным вмешательством высокого риска пациентам с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку мозга, а также при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. В послеоперационном периоде необходимость использования бета-адреноблокаторов рассматривается в зависимости от клинической ситуации. Рутинное периоперационное использование бета-адреноблокаторов не рекомендуется [1, 2, 21].

Несколько крупных когортных исследований отразили результаты применения статинов перед несердечными операциями. Они показали, что предоперационной использование статинов ассоциировано с достоверным снижением комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, инфаркт миокарда или инсульт в течение 30 дней после несердечной операции). В связи с чем, пациентам, получающим статины, рекомендовано продолжить эту терапию в периоперационном периоде. Кроме того, рекомендуется рассмотреть назначение статинов не менее чем за 20 дней до операций на сосудах, а также пациентам, имеющим стандартные показа-

ния для липидснижающей терапии. Тактика ведения пациентов, получающих комбинированную липидснижающую терапию, не изучалась. Учитывая увеличение количества пациентов, у которых используется статин и эзетимиб, а также комбинация с ингибитором PCSK9, необходимо проведение дополнительных исследований, которые помогут определить тактику периоперационной комбинированной липидснижающей терапии [1, 2, 22].

В настоящее время пациентам с любым вариантом сердечной недостаточности, с целью снижения риска смерти и госпитализации используются такие представители ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, как эмпаглифлазин и дапаглифлазин. Эти препараты обладают сахароснижающим и антидиабетическим эффектом, в связи с чем, как минимум за три дня до оперативного вмешательства рекомендуется их отмена, что обусловлено риском развития зугликемического диабетического кетоацидоза [1, 2, 23].

### Литература

1. Рекомендации Российского кардиологического общества по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях: 2023. Российское кардиологическое общество. Доступно по: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekom\\_noncardsurgery2023.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Rekom_noncardsurgery2023.pdf)
2. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC), Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924.
3. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med. 2015;373:2258-69.
4. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ. 2019;191(30):E830-E837. doi:10.1503/cmaj.190221.
5. International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. Br J Anaesth. 2016;117(5):601-9. doi:10.1093/bja/aew316
6. Wijesundera D.N., Pearce R.M., Shulman M.A., et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. Lancet. 2018;391(10140):2631-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31131-0. PMID: 30070222.
7. Shah S., Urtecho M., Firwana M., et al. Perioperative Management of Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2022;6(6):564-73. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2022.09.006.
8. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42:1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
9. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
10. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015;373:823-33. doi:10.1056/NEJMoa1501035
11. Kuo H.C., Liu F.L., Chen J.T., et al. Thromboembolic and bleeding risk of periprocedural bridging anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2020;43:441-9. doi:10.1002/clc.23336.
12. Kovacs M.J., Wells P.S., Anderson D.R., et al. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIO2): double blind randomised controlled trial. BMJ. 2021;373: n1205. doi:10.1136/bmj.n1205.
13. Caldeira D., David C., Santos A.T., et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin in patients with mechanical heart valves: systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12:650-9. doi:10.1111/jth.12544.
14. Pollack C.V. Jr., Reilly P.A., van Ryn J., et al. Idarucizumab for dab-

igatran reversal — full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41. doi:10.1056/NEJMoa1707278.

15. Majeed A., Ågren A., Holmström M., et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130:1706-12. doi:10.1182/blood-2017-05-782060.

16. Healey J.S., Eikelboom J., Douketis J., et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation.* 2012;126:343-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090464.

17. Gangireddy C., Rectenwald J.R., Upchurch G.R., et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2007;45:335-41; discussion 341-2. doi:10.1016/j.jvs.2006.10.034.

18. Caprini J.A. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010;199: S3-S10. doi:10.1016/j.amjsurg.2009.10.006.

19. Zou Z., Yuan H.B., Yang B., et al. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;2016(1):1-47.

20. STARSurg Collaborative. Association between peri-operative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-2 receptor blockers and acute kidney injury in major elective non-cardiac surgery: a multicentre, prospective cohort study. STARSurg Collaborative. *Anaesthesia.* 2018;73(10):1214-22. doi:10.1111/anae.14349

21. Blessberger H., Lewis S.R., Pritchard M.W., et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity in adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9): CD013438. doi:10.1002/14651858.CD013438.

22. Putzu A., de Carvalho E., de Almeida JP, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2018;27;8(1):95. doi:10.1186/s13613-018-0441-3.

23. Bamgboye A.O., Oni I.O., Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: a review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 May;77(5):651-7. doi:10.1007/s00228-020-03051-3.

# Влияние протокола питания LCHF на течение МАЖБП

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Е.И. Григоренко, Ю.А. Мошко, Е.И. Стилиди

## Impact of the LCHF nutrition protocol on the course of MAFLD

E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia, E.I. Grigorenko, Y.A. Moshko, E.I. Stilidi

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** протокол питания LCHF, диета 5:2, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатоз, ожирение

### Резюме

#### Влияние протокола питания LCHF на течение МАЖБП

Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская, Е.И. Григоренко, Ю.А. Мошко, Е.И. Стилиди

Лечением первой линии метаболически ассоциированной жировой болезни печени является снижение веса, которое может быть эффективным способом улучшения состояния печени. Влияние многих популярных диет, рекомендуемых для снижения веса, таких как диеты с высоким содержанием жиров (LCHF) и диеты с периодическим ограничением калорий, на печень напрямую ранее не оценивалось.

В статье представлены основные принципы питания согласно протоколу питания LCHF и результаты проспективного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего эффективность протокола питания LCHF, диеты с периодическим ограничением калорий (5:2) и стандартных диетических рекомендаций на течение заболевания и уменьшения стеатоза печени при МАЖБП.

Методы. В открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое вошли 74 пациента с МАЖБП, рандомизированные в соотношении 1:1:1 к 12-недельному лечению с использованием либо LCHF, либо диеты 5:2, либо общих рекомендаций гепатолога по модификации образа жизни

Первичным результатом было уменьшение стеатоза печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии. Вторичные результаты включали транзиторную эластографию, определение инсу-

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [HelenMaksimovatt@mail.ru](mailto:HelenMaksimovatt@mail.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [klira3@yandex.ru](mailto:klira3@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Григоренко Елена Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, e-mail: [edgrigorenko@yandex.ru](mailto:edgrigorenko@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [crimtj@mail.ru](mailto:crimtj@mail.ru)

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. [aleandreeva1@gmail.com](mailto:aleandreeva1@gmail.com), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

линорезистентности, определение липидов крови и антропометрические данные.

Результаты. Диеты LCHF и 5:2 превосходили лечение с использованием стандартных рекомендаций в снижении стеатоза (абсолютное снижение: LCHF: - 7,2% [95% ДИ = от -9,3 до -5,1], 5:2: - 6,1% [95% ДИ = от -8,1 до -4,2], SoC: -3,6% [95% ДИ = от -5,8 до -1,5]) и снижении массы тела (LCHF: -7,3 кг [95% ДИ = от -9,6 до -5,0]; 5:2: -7,4 кг [95% ДИ = от -8,7 до -6,0]; SoC: -2,5 кг [95% ДИ = от -3,5 до -1,5]). Не было никакой разницы между 5:2 и LCHF ( $p = 0,41$  для стеатоза и 0,78 для массы тела).

Выводы. Диеты LCHF и 5:2 были более эффективны в снижении стеатоза и массы тела у пациентов с МАЖБП, чем стандартные рекомендации, предполагающие, что рекомендации по питанию могут быть адаптированы к индивидуальным предпочтениям. Это исследование показывает, что как диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров, так и диета 5:2 эффективны при лечении МАЖБП и ожирения.

Ключевые слова: протокол питания LCHF, диета 5:2, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатоз, ожирение

## Summary

### Impact of the LCHF nutrition protocol on the course of MAFLD

*E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia, E.I. Grigorenko, Y.A. Moshko, E.I. Stilidi*

The first-line treatment for metabolic-associated fatty liver disease is weight loss, which can be an effective way to improve liver health. The effects of many popular diets recommended for weight loss, such as low-fat diets (LCHF) and intermittent calorie restriction diets, on the liver have not previously been directly assessed. The article presents the basic principles of nutrition according to the LCHF nutrition protocol and the results of a prospective randomized controlled trial comparing the effectiveness of the LCHF nutrition protocol, an intermittent calorie restriction diet (5:2) and standard dietary recommendations on the course of the disease and the reduction of hepatic steatosis in MAFLD.

Methods. Open-label randomised controlled trial included 74 patients with NAFLD randomised in a 1:1:1 ratio to 12 weeks' treatment with either a LCHF or 5:2 diet, or general lifestyle advice from a hepatologist. The primary outcome was improvement in hepatic steatosis by magnetic resonance spectroscopy. Secondary outcomes included transient elastography, insulin resistance, blood lipids, and anthropometric data.

Results. The LCHF and 5:2 diets were superior to treatment using standard guidelines in reducing steatosis (absolute reduction: LCHF: - 7.2% [95% CI = -9.3 to -5.1], 5:2: - 6.1% [95% CI = -8.1 to -4.2], SoC: -3.6% [95% CI = -5.8 to -1.5]) and weight loss (LCHF: -7.3 kg [95% CI = -9.6 to -5.0] 5:2: -7.4 kg [95% CI = -8.7 to -6.0] SoC: -2.5 kg [95% CI = -3.5 to -1.5]) There was no difference between 5:2 and LCHF ( $p = 0.41$  for steatosis and 0.78 for body weight).

Conclusions. The LCHF and 5:2 diets were more effective in reducing steatosis and weight in patients with MAFLD than standard guidelines, suggesting that dietary recommendations can be tailored to individual preferences. This study shows that both the low-carbohydrate, high-fat diet and the 5:2 diet are effective in treating MAFLD and obesity.

Keywords: LCHF nutrition protocol, 5:2 diet, metabolically associated fatty liver disease, steatosis, obesity

## История открытия протокола питания LCHF. Принцип работы диеты LCHF

Жиры всегда были признаны злейшим врагом стройной фигуры и исключались из рациона. И только в начале «нулевых» шведские ученые сделали настоящий прорыв в диетологии и правильном питании, разработав похудение без голода. Они развенчали миф о пользе обезжиренных продуктов и реабилитировали жиры, совершив настоящую революцию в еде и навсегда оставив в прошлом несбалансированное питание, скудный рацион, маленькие порции, невкусные блюда и лишний вес. Результатом исследований стала LCHF-диета. Название LCHF расшифровывается как Low Carbs High Fat – низко-углеводное-высоко-жировое питание [1]. Описание очень точно отражает название протокола питания, которого можно придержи-

ваться всю жизнь. То есть это не диета, а именно тип питания.

Новость о вреде углеводов на самом деле не нова. Протокол питания LCHF был разработан в 1920 г. с целью лечения фармакорезистентных эпилепсий у детей и пациентов с дефицитом фермента пируват-дегидрогеназы. Исследования показали, что в случае отказа от углеводов организм постепенно перестраивает метаболизм и получает необходимую энергию не из углеводовных цепочек, а из продуктов распада жиров. В первую очередь истощаются собственные запасы, а затем жиры, которые организм получает с пищей. Все это происходит благодаря тому, что печень вырабатывает кетоны – тела, которые влияют на порядок окисления жиров [1, 2]. Такая диета была строгой, со сложными расчетами количества белков, жиров и углеводов, и использовалась исключительно по показаниям и под стро-

гим контролем врача.

В классическом варианте распределение белков, жиров и углеводов следующее: белки 20%, жиры 30%, углеводы 50%. Во время классического рациона организм получает энергию из распада углеводов. Простые углеводы (сахар – десерты и сладкие напитки, белая рафинированная мука – хлеб и выпечка, шлифованные крупы вроде белого риса и т.д.) являются быстрым «топливом», сложные углеводы (нешлифованные крупы вроде гречки и киноа, хлеб и паста из цельнозерновой муки) – медленным.

Для кето-диеты характерны следующие правила: белки 20%, жиры 70%, углеводы 10%. Из рациона полностью исключается вся мука (хлеб, выпечка, паста), крупы, сахар, крахмалистые овощи (картофель, свекла, морковь), любые фрукты и ягоды, даже томаты. Источником углеводов являются некрахмалистые овощи (баклажаны, кабачки, огурцы, разные виды капусты и т.д.) и зелень.

Шведский диетолог Андреас Энфельдт дал второе рождение кетопитанию и изменил соотношение нутриентов в рационе так, чтобы уйти от сложных расчетов и создать уникальную систему похудения – протокол питания LCFH. Такой тип питания подходит абсолютно всем. На LCFH количество углеводов снижается за счет увеличения количества жиров до 40-50%, то есть: белки 20%, жиры 50%, углеводы 30%. На LCHF можно употреблять сложные углеводы и минимум простых. Такой тип питания помогает быстро похудеть без выраженного голодания, дает явное чувство сытости и большое количество энергии, улучшает выносливость, спортивные результаты, работу мозга и настроение. На начальном уровне организации питания по системе LCHF действует основное правило: большую часть рациона должны составлять мясо, рыба, яйца, овощи-некорнеплоды и натуральные жиры (например, топленое масло ГХИ), также необходимо избегать сахара и продуктов, богатых крахмалом (хлеб, макароны, рис, картошка) [3].

## Разрешенные и запрещенные продукты на протоколе LCHF

### Запрещены:

- сахар, искусственные подсластители;
- сладкие газированные напитки;
- дрожжевой хлеб, выпечка;
- крупы, каши, хлопья, сухие завтраки;
- обезжиренное молоко, кефир, йогурты;
- сладкие творожки;
- маргарин, спреды на транс-жирах.

### Разрешены:

- сливочное, кокосовое, растительное масло;
- жирные молочные и кисломолочные продукты повышенной жирности (сметана, сливки, творог);
- жирные сорта мяса, птица (с кожей).

Желательно покупать мясо у фермеров, а не с полок магазинов. В магазинном мясе много гормонов и антибиотиков;

- сало;
- бульоны;
- буженина, бекон, хамон, балык;
- рыба (макрель, семга, сельдь, лосось) и морепродукты (моллюски, креветки, кальмары);
- яйца;
- жирные твердые и мягкие сыры;
- авокадо;
- соусы, домашний майонез;
- грибы;
- овощи;
- орехи, ореховые пасты;
- листовые салаты (латук, шпинат, лолло-росса, айсберг, руккола и прочие);
- кислые ягоды;
- любые источники дополнительной клетчатки (отруби, псиллиум (исфагула));
- лапша ширатаки;
- маслины, оливки.

### В ограниченном количестве можно:

- темный шоколад с содержанием какао от 70%;
- мёд;
- крахмалистые овощи;
- фрукты;
- чай, кофе;
- низкоуглеводные макароны;
- соленья, маринованные овощи;
- выпечку из безуглеводной кокосовой, миндальной муки;
- тыкву.

Суть протокола питания LCHF заключается в том, чтобы с помощью уменьшения в рационе углеводов и увеличения жиров до 50-60% в день (уровень потребления белков остается неизменным) ввести организм в состояние пищевого кетоза, который при определенных условиях может иметь ряд положительных эффектов [1-3]:

- контроль веса без физической нагрузки (снижается аппетит и жировые клетки не увеличиваются в объеме);
- показатели метаболических маркеров улучшаются (снижается уровень глюкозы, общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности);
- нормализуется артериальное давление;
- уменьшаются воспалительные процессы купируются аутоиммунные заболевания;
- когнитивные функции и память улучшаются;
- улучшаются работоспособность и физическая активность;
- укрепляется иммунитет;
- профилактика в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний.

Современные научные исследования подтверждают эффективность данной системы питания.

## МАЗБП и LCHF

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является наиболее распространенным хроническим заболеванием печени, поражающим примерно 25% населения мира [4]. МАЗБП тесно связана с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и метаболическим синдромом и имеет потенциал для прогрессирования в сторону цирроза печени [5].

В настоящее время не существует одобренного фармакологического лечения МАЗБП, хотя несколько лекарственных препаратов находятся в стадии разработки [6]. Модификация образа жизни, ведущая к снижению веса, рассматривается как лечение первой линии [7]. Снижение веса (в идеале – нормализация массы тела) может способствовать регрессу стеатоза, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и фиброза печени [8, 9]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что изменение диетических предпочтений более осуществимо, чем применение физических упражнений и изменение образа жизни, и, как правило, более доступно, чем бариатрическая хирургия [10]. Неясно, следует ли рекомендовать пациентам с МАЗБП какую-либо конкретную диету для снижения количества жира в печени. Последние рекомендации по лечению МАЗБП рекомендуют прагматичный и индивидуальный подход и не пропагандируют какую-то специфическую диету. Однако макроэлементный состав рекомендуется адаптировать к средиземноморской диете [11]. За последние десятилетия низкоуглеводные диеты приобрели большую популярность [12]. Одним из примеров является низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров – диета LCHF. Протокол питания LCHF имеет потенциал как для снижения веса, так и для снижения инсулинорезистентности (ИР) [13-15]. Однако LCHF включает в себя высоким содержание жиров в рационе и потенциально может повышать уровень ЛПНП [16].

Еще один популярный режим диеты — периодическое ограничение калорий. Одним из примеров является диета 5:2. Диета 5:2 — это один из видов интервального, или прерывистого, голодания [17]. При таком режиме питания большую часть времени, а именно 5 дней в неделю, разрешено есть всё, что угодно. А в оставшиеся 2 дня ограничивается количество калорий до четверти суточной нормы. Для взрослых людей это примерно 500-600 ккал в день [18-20]. Есть результаты исследований, свидетельствующих о положительном влиянии диеты 5:2 на ИМТ и инсулинорезистентность [21-23]. Однако мало результатов исследований, свидетельствующих о роли диеты 5:2 на течение и прогноз МАЗБП [24].

В 2021 г. в Швеции было проведено 12-недельное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее лечение МАЗБ с помощью диет LCHF и 5:2, назначенных диетологом, и стандартными рекомендациями (СР) по ведению пациентов с МАЗБП [25]. Магнитно-резонансную спектроско-

пию (МРС) использовали для измерения снижения содержания в печени жира в начале и конце исследования.

Участники были набраны из двух источников: поликлиники при отделении гепатологии Каролинской университетской больницы, Стокгольм, Швеция, а также по рекламе в местной газете.

Критериями включения были 1 из следующих: (1) МАЗБП, диагностированная с помощью одного из методов исследования (УЗИ, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная спектроскопия (МРС); (2) Fibroscan® (Echosens, Париж, Франция) с контролируемым параметром затухания (CAP) >280 дБ/м в сочетании с ожирением (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) или (3) CAP > 280 дБ/м и повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) (>46 МЕ/л для женщины, > 66 МЕ/л для мужчин) и избыточный вес (ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>).

К критериям исключения относились: возраст < 18 лет, другие хронические заболевания печени, в т.ч. цирроз печени, сопутствующее злокачественное новообразование, употребление алкоголя ≥ 140/210 г/неделю (в пересчете на чистый спирт) (женщины/мужчины); инсулинотерапия; хроническая болезнь почек ≥ 4 стадии, беременность, применение любой диеты в течение последних 6 месяцев.

Ни один участник не принимал витамин Е или стеатогенные препараты, такие как стероиды. На момент включения в общей сложности 16 участников получали лечение статинами, которые потенциально благотворно влияют на печень (5:2 n = 7; LCHF n = 5; СР n = 4).

### Протокол исследования

Все участники прошли в течение 12 недель либо соблюдали протокол питания LCHF, либо придерживались принципов диеты 5:2, либо соблюдали стандартные рекомендации при МАЗБП. Участникам из групп LCHF и 5:2 были предоставлены письменные материалы и кулинарные книги по диетическому питанию. Участников также попросили количественно оценить уровень (мин/неделю) физической активности в анкете. Чтобы поддержать соблюдение соответствующих диет, участники, рандомизированные на диету LCHF или 5:2, наблюдались по телефону на 2, 4 и 8 неделе и консультация диетолога была запланирована на 6-й неделе.

### Группа, соблюдавшая диету 5:2

2 дня подряд в неделю пациентам из группы 5:2 было необходимо употреблять 500 ккал/день для женщин и 600 ккал/день для мужчин. В книге с рецептами были предложены рецепты блюд, которые не превышают рекомендованный суточный калораж блюд. Для питания в оставшиеся 5 дней недели они получили инструкции и рецепты, соответствующие Рекомендациям Северных стран по питанию 2012 г., с пределом потребления калорий в 2000 ккал/день для женщин и 2400 ккал/день для мужчин. Среднесуточное потребление калорий в

течение неделю была установлена на уровне 1600 ккал/день для женщин и 1900 ккал/день для мужчин. Распределение макронутриентов в рецептах было следующим: 45-60% углеводов, 25% жиров и 10-20% белка. Макронутриентный состав соответствовал принципам средиземноморской диеты, но был адаптирован к местным продуктам и традициям скандинавских стран.

#### Диета LCHF

Участникам было рекомендовано соблюдать среднесуточную калорийность в 1600 ккал/день для женщин и 1900 ккал/день для мужчин. Потребление углеводов было ограничено до 10% от общесуточной нормы потребления энергии. Распределение макронутриентов в протоколе питания LCHF было следующим: 5-10% углеводов, 50-80% жиров и 15-40% белка. Диета LCHF основана на употреблении в пищу мяса, рыбы, яиц, овощей, растительного масла и молочного жира. Продукты, которых следовало избегать в рационе, включали сахар, хлеб, макароны, рис, пироги, картофель и фрукты.

Группа, получавшая стандартные рекомендации

Группа СР получила индивидуальные рекомендации от гепатолога о том, как выбрать правильное питание, снизить потребление сладостей и насыщенных жирных кислот, увеличивать источники ненасыщенных жирных кислот, избегать больших порций и регулярно питаться 3 раза в день. Каждому участнику было предоставлено письменное описание диеты.

#### Результаты

Исходно все группы существенно не отличались по возрасту, ИМТ, жесткости печени, соотношению окружности талии и бедер, распространенности СД2, НОМА-индексу, уровню холестерина в крови и уровню физической активности. Никаких существенных различий не наблюдалось в самооценках потребления алкоголя на исходном уровне. Исходное распределение в рационе белков, жиров, углеводов было схожим в разных группах. Процент жира на МРС на исходном уровне составлял 12,0% в группе 5:2, 12,7% в группе LCHF и 16,6% в группе СР, соответственно.

#### Уменьшение стеатоза печени

Во всех 3 группах было отмечено значительное снижение содержания жира в печени к концу исследования по сравнению с исходным уровнем. Согласно результатам МРС, процент снижения жира был больше в группах 5:2 и LCHF, по сравнению с группой (разница в изменении 5:2 по сравнению с SoC: - 2,6% [95% ДИ = от -5,0 до -0,2] и LCHF по сравнению со СР: - 3,9% [95% ДИ = от - 6,3 до - 1,4]. Никакой разницы в уменьшении жира в печени не наблюдалось между группами 5:2 и LCHF (разница в изменении LCHF по сравнению с группой 5:2: - 1,3% [95% ДИ = от -3,6 до 1,1]).

Влияние на массу тела, инсулинорезистентность, общий холестерин, липиды крови

ИМТ и масса тела значительно снизились во всех

трех группах, при этом наибольшее снижение наблюдалось в группах 5:2 и LCHF. Доля участников, добившихся потери веса > 5% и > 7% было значительно выше в группах 5:2 и LCHF (СР, > 5%, n = 6 (28%), > 7%, n = 4 (19%); 5:2, > 5% n = 20 (83%), > 7%, n = 15 (63%); LCHF, > 5%, n = 18 (81%), > 7%, n = 16 (73%). У пациентов из групп 5:2 и LCHF значительно снизился уровень HbA1c и НОМА-индекса. При этом значительное снижение общего уровня холестерина в сыворотке и уровней ЛПНП наблюдалось преимущественно в группе 5:2, но не в группах LCHF или СР. Фактически, существует тенденция к более высокому уровню ЛПНП и значительно более высокому уровню ЛПВП в группе LCHF.

#### Соблюдение диеты

Группа LCHF увеличила потребление жиров на 99% и белка на 24% от исходного значения, в то время как процент потребления углеводов снизился на 70%. В группе 5:2 процент потребления белка увеличился на 16%. Потребление насыщенных жирных кислот значительно увеличилось в группе LCHF, но снизилось в группах 5:2 и СР. К концу исследования никаких различий не наблюдалось между группами в количестве выпитого алкоголя. В качестве грубого показателя измерения общего потребления жиров с пищей относительные уровни линолевой (LA [C18:2n-6]) и альфа-линоленовой кислоты (ALA[C18:3n-6]) были увеличены по сравнению с исходным уровнем в группе LCHF, но не изменились в группах 5:2 и SoC.

#### Физическая активность

Самооценка продолжительности физической активности не различалась между группами на исходном уровне. За время наблюдения никаких существенных изменений физической активности не наблюдалось в любой группе.

## Обсуждение

В этом рандомизированном контролируемом исследовании было выявлено, что лечение, расписанное диетологом, с использованием протокола LCHF или диеты 5:2 было более эффективным, чем СР, в снижении количества жира в печени после 12-недельного лечения. При этом никакой разницы в уменьшении жира в печени не наблюдалось между группами 5:2 и диетой LCHF. Предыдущие исследования сообщали о корреляции между потерей веса и уменьшением количества жира в печени при МАЖБП. Настоящие результаты подтверждают эту корреляцию и демонстрируют, что диетические рекомендации могут быть индивидуализированы для достижения краткосрочных результатов в снижении массы тела. Индивидуальное диетическое консультирование может иметь решающее значение, учитывая, что многие индивидуальные факторы влияют на метаболизм организма.

Протокол питания LCHF стал популярным в последние десятилетия. Результаты исследований свидетельствуют о том, что диеты с низким содер-

жанием углеводов, такие как LCHF, снижают массу тела и НОМА-индекс у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Также низкоуглеводные диеты могут быть одинаково или более эффективны в снижении стеатоза печени при МАЖБП по сравнению с диетами с ограничением жиров или калорий. Однако типы потребляемых липидов также могут иметь значение для МАЖБП. Предыдущие исследования показали, что у людей с ожирением высокое потребление насыщенных жирных кислот приводит к усилению стеатоза по сравнению с теми, кто придерживается диеты, богатой полиненасыщенными жирными кислотами. Эти результаты не были подтверждены в данном исследовании, учитывая, что диета LCHF была столь же эффективна, как и диета 5:2 для снижения стеатоза при МАЖБП. Это открытие говорит о том, что гипокалорийный состав рациона имеет большее значение для обратного развития стеатоза печени, чем макронутриентный состав.

Диеты с периодическим ограничением калорий, такие как диета 5:2, завоевали широкую популярность и рекламируются в средствах массовой информации. Диеты с периодическим ограничением калорий показали хорошие результаты в снижении массы тела, уменьшении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и ИР у пациентов с ожирением. В настоящее время известно о результатах только двух исследований по изучению эффективности диет с периодическим ограничением калорий в лечении НАЖБП, которые указывают на то, что данные диеты могут оказывать благотворное влияние на стеатоз печени. В одном из этих исследований 8-недельное соблюдение диеты с периодическим ограничением калорий привело к уменьшению стеатоза и фиброза, по результатам УЗИ и эластографии.

Пациенты с МАЖБП часто имеют другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования естественного течения МАЖБП показали, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти. По результатам исследования в группе пациентов на LCHF-протоколе питания было выявлено значительное увеличение уровня ЛПВП, которые, как известно, оказывают кардиопротективный эффект.

## Выводы

Лечением первой линии метаболически ассоциированной жировой болезни печени является снижение веса, которое может быть эффективным способом улучшения состояния печени. Диеты 5:2 и протокол питания LCHF были одинаково эффективны в снижении показателей стеатоза печени, массы тела и показатели ИР при МАЖБП, что позволяет рекомендовать данные диетические рекомендации для пациентов с МАЖБП.

## Литература

1. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015; 31:1-13.
2. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309.
3. Skyyte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2019; 62: 2066-2078.
4. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, Hammar U, Stal P, Hultcrantz F. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017; 67 (6): 1265-1273.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64:73-84.
6. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24:908-922.
7. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149:367-378. e5; quiz e14-5.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
9. Retterstol K, Svendsen M, Narverud I, Holven KB. Effect of low carbohydrate high fat diet on LDL cholesterol and gene expression in normalweight, young adults: a randomized controlled study. *Arteriosclerosis* 2018; 279:52-61.
10. Schubel R, Nattenmuller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 933-945.
11. Klempel MC, Kroeger CM, Bhutani S, Trepanowski JF, Varady KA. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutr J* 2012;11:98.
12. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180756.
13. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, et al. Effects of alternateday fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2019;19:219.
14. Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, et al. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.
15. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med* 2020; 26: 964-973.
16. Noakes TD, Windt J. Evidence that supports the prescription of lowcarbohydrate high-fat diets: a narrative review. *Br J Sports Med* 2017;51:133-139.
17. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy Jr WS, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-293.
18. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1048-1052.
19. Goss AM, Donla S, Pendergrass M, Ashraf A, Bolding M, Morrison S, et al. Effects of a carbohydrate-restricted diet on hepatic lipid content in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomized trial. *Pediatr Obes* 2020;15:e12630.
20. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:1003-1012.
21. Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, Cedernaes J, Johansson HE, Larsson A, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356-2368.
22. Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418(Pt 2):153-172.
23. Alhamban BA, Garcia-Aharez A, Alzahrnai AH, Karanxha J

Stretchberry DR, Contrera KJ, et al. Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract* 2016;2:293-302.

24. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:930-938.

25. Magnus Holmer, Catarina Lindqvist, Sven Petersso et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or lowcarb high-fat diet – a randomised controlled trial. *JHEP Reports* 2021 vol. 3 j 100256

# Изменения компонентного состава тела при циррозе печени и современные подходы к их оценке

Ю.О. Жариков, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, А.Н. Гаджихмедова, А.М. Алиева, Андре Понтес-Силва, В.Н. Николенко

## Changes in the component body composition in liver and modern approaches to their assessment

Y.O. Zharikov, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A.N. Gadjiakhmedova, A.M. Aliyeva, André Pontes-Silva, V.N. Nikolenko

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; Physical Therapy Post-Graduate Program, Кафедра физиотерапии, Федеральный университет Сан-Карлоса, Сан-Карлос, штат Сан-Паулу, Бразилия, Physical Therapy Department, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil

**Ключевые слова:** цирроз печени, компонентный состав тела, методы оценки, антропометрия, методы инструментальной визуализации.

### Резюме.

### Изменения компонентного состава тела при циррозе печени и современные подходы к их оценке

Ю.О. Жариков, Р.В. Масленников, Т.С. Жарикова, А.Н. Гаджихмедова, А.М. Алиева, Андре Понтес-Силва, В.Н. Николенко

Цирроз печени приводит к различным изменениям компонентного состава тела, которые влияют на качество жизни и выживаемость больных. Параметры компонентного состава тела не включены в часто используемые прогностические шкалы. Следовательно, риск негативных исходов у пациентов может остаться незамеченным. В статье рассмотрены изменения состава тела больных циррозом печени, а также методы их диагностики. Показано, что динамические изменения компонентного состава тела, а именно возникновение и прогрессирование саркопении, саркопенического ожирения, висцерального ожирения и миостеатоза связаны с худшей выживаемостью по

**Жариков Юрий Олегович** (автор, ответственный за связь с редакцией), к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; адрес: г. Москва, ул. Моховая 11, стр. 10, 125009; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>; e-mail: [dr\\_zharikov@mail.ru](mailto:dr_zharikov@mail.ru)

**Масленников Роман Вячеславович**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>; e-mail: [mtmt00@yandex.ru](mailto:mtmt00@yandex.ru)

**Жарикова Татьяна Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; доцент кафедры нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-1520>; e-mail: [dr\\_zharikova@mail.ru](mailto:dr_zharikova@mail.ru)

**Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна**, студентка, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>; e-mail: [ai.kidman@mail.ru](mailto:ai.kidman@mail.ru)

**Алиева Алия Махмудовна**, врач-гастроэнтеролог, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>; e-mail: [aliya1993@mail.ru](mailto:aliya1993@mail.ru)

**Андре Понтес-Силва, исследователь**, Кафедра физиотерапии, Федеральный университет Сан-Карлоса, Сан-Карлос, штат Сан-Паулу, Бразилия Physical Therapy Post-Graduate Program, Physical Therapy Department, Federal University of São Carlos, São Carlos, SP, Brazil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3983-5342>; e-mail: [contato.andrepsilva@gmail.com](mailto:contato.andrepsilva@gmail.com)

**Николенко Владимир Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России; заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>; e-mail: [vn.nikolenko@yandex.ru](mailto:vn.nikolenko@yandex.ru)

сравнению с пациентами с циррозом без снижения мышечной массы. Перспективные шкалы оценки тяжести цирроза печени должны включать оценку индекса скелетной мускулатуры, висцеральной, подкожной и внутримышечной жировой ткани для более точной оценки рисков осложнений и смертности среди пациентов.

**Ключевые слова:** цирроз печени, компонентный состав тела, методы оценки, антропометрия, методы инструментальной визуализации.

#### Abstract.

### Changes in the component body composition in liver and modern approaches to their assessment

*Y.O. Zharikov, R.V. Maslennikov, T.S. Zharikova, A.N. Gadjiakhmedova, A.M. Aliyeva, André Pontes-Silva, V.N. Nikolenko*

The liver cirrhosis leads to various changes in the component composition of the body, which affect the quality of life and survival of patients. The parameters of the component composition of the body are not included in the frequently used prognostic scales. Therefore, the risk of negative outcomes in patients may go unnoticed. The article discusses changes in the composition of the body of patients with cirrhosis of the liver, as well as methods for their diagnosis. It is shown that the dynamic changes in the component composition of the body, namely the occurrence and progression of sarcopenia, sarcopenic obesity, visceral obesity and myosteatosis are associated with worse survival compared to patients with cirrhosis without muscle abnormalities. Promising scales for assessing the severity of cirrhosis of the liver should include an assessment of the skeletal muscle index, visceral, subcutaneous and intramuscular fat for a more accurate assessment of the risks of complications and mortality among patients.

**Keywords:** liver cirrhosis, body component composition, assessment methods, anthropometry,

instrumental visualization techniques.

**Ц**ель составления обзора – анализ данных медицинской литературы, отражающих изменения компонентного состава тела пациентов с циррозом печени.

Цирроз печени (ЦП) является конечной стадией хронических заболеваний печени, осложнения которой часто приводят к госпитализации, ухудшению качества жизни и высокой смертности [1]. Постепенное замещение паренхимы печени соединительной тканью, а также нарушение кровотока в печени из-за ее фиброза и аномальной регенерации вызывают портальную гипертензию, асцит, печеночную энцефалопатию, легочные, почечные и сердечные осложнения, гипонатриемию [2].

Данное заболевание приводит к различным изменениям компонентного состава тела, которые можно определить при помощи биоимпедансного анализа (БИА) состава тела, мультиспиральной компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА), антропометрии, ультразвукового исследования (УЗИ) и других методов физикального обследования и инструментальной диагностики. Методы различаются по доступности и диагностической точности получаемых результатов [3].

Оценка компонентного состава тела позволяет объективно оценить нутритивный статус и уровень метаболизма пациентов. Параметры компонентного состава тела не включены в часто используемые прогностические шкалы (например, в модель терминальной стадии заболеваний печени MELD и

шкалу Child-Pugh). Следовательно, риск негативных исходов у пациентов с ЦП и изменениями состава тела может остаться незамеченным, вследствие чего может быть необъективно оценена необходимость трансплантации печени [4].

Пациенты с ЦП относятся к группе, особенно подверженной развитию водно-электролитных нарушений. Одними из трансформирующихся параметров состава тела при ЦП являются общая, внутри- и внеклеточная жидкость (показатели гидратации) и активная клеточная масса. Биоимпедансный векторный анализ (БИВА) пациентов с ЦП показал, что у более молодых пациентов в выборке ( $50,3 \pm 14,3$  года) менее выражена гидратация и выше показатели активной клеточной массы (АКМ). Преимущественно пациенты, относящиеся к классу А по шкале Чайлд-Пью, имели более высокие значения фазового угла, что отражало лучший прогноз течения болезни. С другой стороны, пациенты с более высокими показателями гидратации и с более низкой АКМ были старше ( $61,6 \pm 8,9$  года), относились в основном к классу С по Чайлд-Пью и имели более низкие показатели фазового угла, которые могут свидетельствовать о негативном прогнозе [5].

Прогрессирование ЦП сопровождается также развитием саркопении. В 2018 г. Европейская группа по изучению саркопении у пожилых (EWGSOP2) определила это осложнение как прогрессирующее генерализованное расстройство функции скелетной мускулатуры, которое повышает вероятность падений, переломов, нетрудоспособности и смерти [6].

Для диагностики саркопении EWGSOP2 рекомен-

дуют такие методы как ДРА, КТ, МРТ и БИА [6]. При этом, «золотым стандартом» оценки мышечной массы является КТ, поскольку она не зависит от статуса гидратации. При КТ наиболее часто оценивают индекс скелетной мускулатуры на уровне 3-го поясничного позвонка (L3) [7]. Однако данный метод исследования имеет ряд ограничений в отношении доступности применения, связанных со стоимостью аппарата и дозой облучения. В связи с этим особое значение в свете новых задач приобретает разработка более доступных, но не менее эффективных методов диагностики саркопении. Dhariwal S. с соавторами изучали роль УЗИ мышц в диагностике саркопении у 52 пациентов с ЦП и саркопеническим ожирением. Исследователи пришли к выводу, что оценка саркопении на основе УЗИ хорошо коррелирует с индексом скелетной мускулатуры, определенным с помощью КТ, т.е. является альтернативным по точности результатов методом [8].

Патогенез саркопении является многофакторным и возникает в результате дисбаланса между синтезом и распадом белка. Важную роль в истощении мышц при циррозе играют гипераммониемия, повышенная аутофагия, протеосомная активность, снижение синтеза белка и нарушение функции митохондрий [8].

В крупном исследовании, проведенном Yoshida D. и соавторами, на основе алгоритма EWGSOP для диагностики и классификации саркопении было показано, что уровень распространенности саркопении в репрезентативной выборке 4811 пожилых японцев составил 8,2% среди мужчин и 6,8% среди женщин [9]. При этом частота выявления саркопении у пациентов с ЦП составляет 30-70%, что довольно много, учитывая то, что это осложнение определяется лишь у 20% больных с воспалительными заболеваниями кишечника, которые являются его типичной причиной [10].

Уровень распространенности саркопении зависит от тяжести течения ЦП. Исследование Hiraoka A. и соавторов отразило связь между пресаркопенией и тяжестью течения ЦП по шкале Чайлд-Пью. Среди пациентов с ЦП класса А по Чайлд-Пью пресаркопения наблюдалась у 24,4% лиц, класса В – у 37,7%, а класса С – у 37,1% [11].

Саркопения является не только частым, но и клинически значимым состоянием у пациентов с ЦП [12, 13]. Мета-анализ 22 исследований с участием 6965 пациентов с ЦП показал, что это осложнение сильно и независимо связано с более высоким риском смерти больных (скорректированное отношение рисков [aHR] 2,30, 95% ДИ 2,01-2,63) [14]. Среди 111 пациентов с диагнозом ЦП в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у 2/3 (n=76, 68,5%) была диагностирована саркопения, причем в этой группе пациентов в 1,7 раз чаще развивался сепсис и в 4 раза повышался риск развития летального исхода, чем среди пациентов с нормальной мышечной массой [15].

В результате ретроспективного многоцентро-

вого исследования в пяти академических центрах трансплантации в Северной Америке, в котором анализировались данные 396 взрослых пациентов, ожидающих трансплантацию печени (ТП), были определены потенциальные пороговые значения для выявления различий в выживаемости между группами пациентов с нормальной и сниженной мышечной массой, которыми оказались значения индекса скелетной мускулатуры <50 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у мужчин и <39 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> у женщин [16].

Anastácio L. R. и соавторы по результатам обследования 100 пациентов, перенесших ТП, выявили, что саркопения и ожирение часто определялись и после трансплантации, причем их распространенность с годами увеличивалась [17].

Для оценки саркопении можно использовать не только индекс скелетной мускулатуры, но и значения фазового угла, полученные при биоимпедансометрии [18]. Прогностическая точность фазового угла сравнима с индексом скелетной мускулатуры: при обследовании 136 пациентов с ЦП была получена положительная корреляция ( $r = 0,58$ ,  $P < 0,001$ ) независимо от наличия асцита. Таким образом, фазовый угол наряду с индексом скелетной мускулатуры является предиктором смертности у пациентов с ЦП (sHR: 0,61 [0,42-0,88] и sHR: 0,95 [0,90-0,99]) [19].

Вопрос связи саркопении со степенью фиброза печени нашел отражение в работе Kim K. H. и соавторов, в котором исследователи пришли к выводу, что наличие саркопении достоверно коррелирует со значительным фиброзом печени, определяемым при помощи транзитной эластографии (отношение шансов = 1,887; 95% ДИ: 1,261-2,823;  $P < 0,001$ ) [20].

Несмотря на то, что большинство исследований проводится среди групп пациентов на поздних стадиях заболеваний печени, саркопения часто возникает даже на ранних стадиях независимо от этиологии цирроза [21].

Ранняя диагностика саркопении и проведение индивидуального лечения, включающего диету с высоким содержанием белка и физические упражнения, могут уменьшить осложнения, связанные с саркопенией при ЦП [22].

У значительного числа пациентов с ЦП наблюдается одновременная потеря скелетных мышц и увеличение количества жировой ткани, достигая саркопенического ожирения, что затрудняет своевременную диагностику саркопении [23]. Быстрорастущая распространенность и плохие клинические последствия саркопенического ожирения признаны важной проблемой общественного здравоохранения среди стареющего населения [24].

Наиболее часто диагностика саркопенического ожирения включает комбинированную оценку индекса скелетной мускулатуры и индекса массы тела (ИМТ). Однако диагностика ожирения по ИМТ у пациентов с ЦП может быть недостоверной по причине увеличения массы тела за счет задержки жидко-

сти в организме больных.

Из антропометрических методов для оценки подкожного жира также используют калиперометрию – способ измерения толщины жировых складок на разных участках тела с помощью прибора калипера. Процедура является быстрой, требует портативного недорогого оборудования и, следовательно, может быть использована в большинстве организаций общественного здравоохранения. Однако жировая ткань не может быть оценена по измерению кожной складки, т. к. возникают сложности в дифференцировке жировой ткани от мышечной, в особенности у людей с избыточной массой тела [25]. Поэтому целесообразнее применять такие методы визуализации как КТ и ДРА, признанные «золотым» стандартом.

Оценить подкожную жировую ткань можно также при помощи УЗИ. Одними из главных преимуществ УЗИ перед КТ, ДРА и гидростатическим взвешиванием являются его портативность и отсутствие ионизирующего излучения (как при ДРА и КТ), т.е. ультразвук безопасен и не представляет риска для здоровья. Ограничением гидростатического взвешивания является оценка плотности всего тела, в то время как УЗИ может обеспечить оценку толщины кожи, жировой ткани и мышц в определенном месте. Кроме того, данный метод дешевле и быстрее, чем другие методы. К недостаткам УЗИ можно отнести отсутствие стандартизированного протокола использования ультразвука для измерения подкожного жира [26].

Исследование, проведенное Aldo J. Montano-Loza и соавторами, среди 678 кандидатов на трансплантацию печени (ТП) с диагнозом ЦП показало, что саркопения диагностирована у 292 (43%) пациентов, у 135 (20%) было саркопеническое ожирение и у 353 (52%) был выявлен миостеатоз. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, как саркопения [отношение рисков (HR) 2,00, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,44-2,77,  $P < 0,001$ ], так и миостеатоз (HR 1,42, 95% ДИ 1,02-1,07,  $P = 0,04$ ) связаны со смертностью. У пациентов с саркопеническим ожирением показатели MELD и Child-Pugh были выше, чем у больных без него [23]. При сравнении 3-х групп пациентов с ЦП (группа пациентов с висцеральным ожирением; саркопенией; саркопеническим ожирением), значительно хуже прогноз был у пациентов с саркопеническим ожирением [27]. Саркопеническое ожирение увеличивает риск смертности пациентов независимо от их географического положения и продолжительности наблюдения [28].

Связь саркопенического висцерального ожирения с посттрансплантационной смертностью рассматривалась в статье На N. В. и соавторов. У 116 пациентов с ЦП саркопеническое висцеральное ожирение ассоциировалось с повышенной смертностью после трансплантации печени (ОР 2,92, 95% ДИ 1,04-8,23) [29]. Похожие результаты получили Kamo N. и соавторы. Ретроспективное обследо-

вание 277 пациентов после ТП показало, что низкий индекс скелетной мускулатуры ( $P = 0,002$ ), высокое соотношение площади висцеральной и подкожной жировой ткани ( $P < 0,001$ ) выступают в качестве независимых факторов риска смерти после ТП [30].

Недавние исследования показали, что снижение массы скелетных мышц с увеличением массы тела приводят к повышению уровня воспалительных адипокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$  и интерлейкин (IL)-6, и к снижению концентрации адипонектина или миокинов, таких как IL-15. В свою очередь, лептин способствует прогрессированию ГЦК. Kobayashi A. и соавторы в результате многофакторного анализа определили предоперационное саркопеническое ожирение как значимый фактор риска летального исхода (отношение рисков [ОР] = 2,504,  $P = 0,005$ ) и рецидива ГЦК (ОР = 2,031,  $P = 0,006$ ) после гепатэктомии по поводу ГЦК [31].

ЦП может сопровождаться и жировой инфильтрацией скелетных мышц – миостеатозом [23].

В настоящее время существует мало данных о механизмах, с помощью которых избыточные липиды накапливаются в мышцах у людей с ЦП. Важную роль в патофизиологии миостеатоза может играть гипераммониемия. В качестве потенциальных механизмов, способствующих развитию миостеатоза, также были предложены резистентность к инсулину, нарушение окислительного фосфорилирования митохондрий, снижение окисления липидов в мышцах и возрастная дифференцировка мышечных стволовых клеток в адипоциты [32].

Наиболее широко используемым методом диагностики миостеатоза является определение рентгеновской плотности мышц с помощью КТ (преимущественно на уровне позвонков L3) в единицах Хаунсфилда (HU). Рентгеновская плотность мышц представляет собой мышцы с участками, содержащими внутримышечную жировую ткань и внутримиецеллюлярные липиды. По мере увеличения отложения мышечного жира рентгеновская плотность мышц уменьшается [32].

Стандартизированных диагностических пороговых значений рентгеновской плотности для миостеатоза не существует. В разных исследованиях используют множество диагностических пороговых значений, однако наиболее распространенными являются следующие:  $< 41$  HU (единицы по шкале Хаунсфилда) для пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $< 25$ ;  $< 33$  HU для пациентов с ИМТ  $\geq 25$  [33].

Вторым методом диагностики миостеатоза является оценка внутримышечной жировой ткани (IMAT) с определением площади поперечного сечения также на уровне L3.

Миостеатоз наблюдается более чем у половины пациентов с ЦП. Исследования показали его связь со снижением выживаемости и повышенным риском осложнений портальной гипертензии у данных пациентов [32]. Ebadi M. и соавторы выявили связь рентгеновской плотности мышц (пороговыми зна-

чениями для выявления миостеатоза являлись 33 и 28 HU у мужчин и женщин, соответственно) со смертностью (ОР 1,47, 95% ДИ 1,17-1,84,  $p = 0,001$ ) [34]. Aleixo G. F. P. и соавторы также показали, что пациенты с миостеатозом имели больший риск смерти (на 75%) по сравнению с пациентами без миостеатоза (ОР 1,75 95% ДИ 1,60-1,92, 40 исследований) ( $p < 0,00001$ ) ( $i2 = 62\%$ ) [35].

Высокое содержание внутримышечной жировой ткани является независимым фактором риска смерти и после ТП [36, 37]. Предоперационный миостеатоз может быть важным прогностическим маркером у пациентов, перенесших ТП [38, 39].

Сочетание миостеатоза и саркопении связано с худшими исходами. По данным Ebadi M. и соавторов смертность была самой высокой у пациентов с сопутствующими саркопенией и миостеатозом (ОШ 2,22, 95% ДИ 1,64-3,00,  $p < 0,001$ ) [34].

Bhanji R. A. и соавторы изучали связь саркопении и миостеатоза с таким осложнением ЦП как печеночная энцефалопатия. В результате обследования 675 пациентов с ЦП было выявлено: как миостеатоз, так и саркопении связаны с более высоким риском печеночной энцефалопатии независимо от балла MELD (ОШ 2,25; 95% ДИ 1,32-3,85,  $p = 0,003$  и ОШ 2,42; 95% ДИ 1,43-4,10,  $p = 0,001$ , соответственно) [40].

Поскольку миостеатоз, саркопении и печеночная энцефалопатия независимо связаны со смертностью у пациентов с ЦП, в попытке улучшить прогнозирование была предложена оценка MELD-Sarco-Myo-HE, которая повысила точность модели MELD при прогнозировании показателей 3-х- и 6-месячной летальности [41].

Большое значение при ожирении имеет распределение жировой ткани в организме. При висцеральном ожирении она откладывается вокруг внутренних органов, что представляет риск возникновения патологий многих органов [42].

Montano-Loza A. J. и соавторы провели оценку висцеральной жировой ткани при помощи КТ среди пациентов с ЦП, перенесших ТП. У 302 из 678 пациентов было выявлено висцеральное ожирение (индекс висцеральной жировой ткани (VATI)  $\geq 65$  см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>). Также исследователи пришли к выводу, что висцеральное ожирение у пациентов мужского пола связано с более высоким риском ГЦК (ОР 2,21; 95% ДИ 1,45-3,38;  $P < 0,001$ ), а также развитием рецидива ГЦК после ТП (ОР 5,17; 95% ДИ 1,15-23,21;  $P = 0,03$ ) [42]. Отсутствие связи между индексом висцерального жира и ГЦК у пациентов женского пола можно объяснить влиянием эстрогенов на распределение жировой ткани за счет накопления большего количества подкожной жировой ткани по сравнению с висцеральным депо [44].

Традиционно ожирение, наряду с другими заболеваниями, рассматривают как состояние, способствующее развитию осложнений, сопутствующих заболеваний и ухудшения качества жизни пациентов. Однако в последнее время появляется

все больше данных о том, что у людей с ожирением или избыточным весом и распространенными хроническими заболеваниями смертность ниже по сравнению с пациентами с нормальным весом, т.е. существует так называемый парадокс ожирения. Для более полной характеристики рассматриваемого вопроса были изучены работы, описывающие парадокс ожирения у пациентов с ЦП.

Karagozian R. и соавторы было опубликовано исследование, включавшее в себя данные о 32605 пациентах с диагнозом ЦП. По результатам исследования общая смертность была ниже у пациентов, страдающих ожирением (2,7% против 3,5%,  $P = 0,02$ ), чем у пациентов без ожирения. Т.е. пациенты с ЦП, страдающие ожирением, с большей вероятностью будут иметь повышенный запас нутриентов, что может сыграть определенную роль в выживании во время острого заболевания [45].

Curcic I. и соавторы пришли к заключению, что жировая масса сама по себе, вероятно, является фактором, вызванным улучшением метаболических процессов и нутриционного статуса, что положительно влияет на выживаемость. Однако положительное влияние ожирения может наблюдаться лишь на поздних стадиях заболеваний печени, в то время как до развития хронического заболевания печени ожирение имеет пагубные последствия [45].

## Заключение

Таким образом, многочисленные исследования показали, что динамичные изменения компонентного состава тела, а именно возникновение и прогрессирование саркопении, саркопенического ожирения, висцерального ожирения и миостеатоза связаны с худшей выживаемостью по сравнению с больными ЦП без мышечных нарушений. Перспективные шкалы оценки тяжести ЦП должны включать оценку индекса скелетной мускулатуры, висцеральной, подкожной и внутримышечной жировой ткани для более точной оценки рисков осложнений и смертности среди пациентов.

## Литература

1. Smith A., Baumgartner K., Bositis C. Cirrhosis: diagnosis and management. *American family physician*. 2019;100(12):759-770.
2. Yoshiji H., Nagoshi S., Akabane T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis. 2020. *Journal of gastroenterology*. 2021;56(7):593-619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
3. Borga M., West J., Bell J.D. et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *Journal of Investigative Medicine*. 2018;66(5):1-9. DOI: 10.1136/jim-2018-000722
4. Ebadi M., Bhanji R.A., Tandon P. et al. Prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;52(4):600-618. DOI: 10.1111/apt.15927
5. Fernandes S. A., Leonhardt L. R., da Silva D.M. et al. Bioelectrical impedance vector analysis evaluates cellularity and hydration in cirrhotic patients. *World Journal of Hepatology*. 2020;12(12):1276. DOI: 10.4254/wjh.v12.i12.1276
6. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afz046
7. Giusto M., Lattanzi B., Albanese C. et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass com-

- pared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(3):328-334. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000274
8. Dharinval S., Roy A., Taneja S. et al. Assessment of sarcopenia using muscle ultrasound in patients with cirrhosis and sarcopenic obesity (AMUSE STUDY). *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2022;10.1097. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001745
9. Yoshida D., Suzuki T., Shimada H. et al. Using two different algorithms to determine the prevalence of sarcopenia. *Geriatrics & gerontology international*. 2014;14:46-51. DOI: 10.1111/ggi.12210
10. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A. et al. Sarcopenia and frailty in liver cirrhosis. *Life*. 2021;11(5):399. DOI: 10.3390/life11050399
11. Hiraoka A., Aibiki T., Okudaira T. et al. Muscle atrophy as pre-sarcopenia in Japanese patients with chronic liver disease: computed tomography is useful for evaluation. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(12):1206-1213. DOI: 10.1007/s00535-015-1068-x
12. Tandon P., Montano-Loza A.J., Lai J.C. et al. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2021;75:S147-S162. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.025
13. Montano-Loza A. J. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(25):8061. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8061
14. Tantai X., Liu Y., Yeo Y.H. et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):588-599. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.006
15. Khan S., Benjamin J., Mainwall R. et al. Sarcopenia is the independent predictor of mortality in critically ill patients with cirrhosis. *Journal of Clinical and Translational Research*. 2022;8(3):200.
16. Carey E.J., Lai J.C., Wang C.W. et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplantation*. 2017;23(5):625-633. DOI: 10.1002/lt.24750
17. Anastácio L.R., Ferreira L.G., Ribeiro H.S. et al. Sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity in liver transplantation: a body composition prospective study. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2019;32. DOI: 10.1590/0102-672020190001e1434
18. Di Vincenzo O., Marra M., Di Gregorio A. et al. Bioelectrical impedance analysis (BLA)-derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):3052-3061. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.048
19. Ruiz-Margáin A., Xie J.J., Román-Calleja B.M. et al. Phase angle from bioelectrical impedance for the assessment of sarcopenia in cirrhosis with or without ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021;19(9):1941-1949. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.066
20. Kim K.H., Kim B.K., Park J.Y. et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Journal of gastroenterology & hepatology*. 2020;32(1):58-65. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001475
21. Cespiati A., Meroni M., Lombardi R. et al. Impact of Sarcopenia and Myosteatosis in Non-Cirrhotic Stages of Liver Diseases: Similarities and Differences across Aetiologies and Possible Therapeutic Strategies. *Biomedicine*. 2022;10(1):182. DOI: 10.3390/biomed10010182
22. Dharinval A., Armstrong M. J. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. *Clinical Medicine*. 2020;20(5):489. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0089
23. Montano-Loza A.J., Angulo P., Meza-Junco J. et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(2):126-135. DOI: 10.1002/jcsm.12039
24. Nishikawa H., Enomoto H., Nishiguchi S. et al. Sarcopenic obesity in liver cirrhosis: possible mechanism and clinical impact. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1917. DOI: 10.3390/ijms22041917
25. Madden A.M., Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2016;29(1):7-25. DOI: 10.1111/jhn.12278
26. Wagner D. R. Ultrasound as a tool to assess body fat. *Journal of obesity*. 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/280713
27. Hara N., Inasa M., Sugimoto R. et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Internal Medicine*. 2016;55(8):863-870. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5676
28. Tian S., Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(2):155-166. DOI: 10.1111/ggi.12579
29. Ha N.B., Montano-Loza A.J., Carey E.J. et al. Sarcopenic visceral obesity is associated with increased post-liver transplant mortality in acutely ill patients with cirrhosis. *American Journal of Transplantation*. 2022;22(9):2195-2202. DOI: 10.1111/ajt.17079
30. Kamo N., Kaido T., Hamaguchi Y. et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2202-2209. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.019
31. Kobayashi A., Kaido T., Hamaguchi Y. et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Annals of surgery*. 2019;269(5):924-931. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002555
32. Ebadi M., Tsien C., Bhanji R.A. et al. Myosteatosis in Cirrhosis: A Review of Diagnosis, Pathophysiological Mechanisms and Potential Interventions. *Cells*. 2022;11(7):1216. DOI: 10.3390/cells11071216
33. Abn H., Kim D.W., Ko Y. et al. Updated systematic review and meta-analysis on diagnostic issues and the prognostic impact of myosteatosis: a new paradigm beyond sarcopenia. *Ageing Research Reviews*. 2021;70:101398. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101398
34. Ebadi M., Tsien C., Bhanji R.A. et al. Skeletal Muscle Pathological Fat Infiltration (Myosteatosis) Is Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis. *Cells*. 2022;11(8):1345. DOI: 10.3390/cells11081345
35. Aleixo G.F.P., Shachar S.S., Nyrop K.A. et al. Myosteatosis and prognosis in cancer: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology / hematology*. 2020;145:102839. DOI: 10.1016/j.critrev-onc.2019.102839
36. Kamo N., Kaido T., Hamaguchi Y. et al. Impact of sarcopenic obesity on outcomes in patients undergoing living donor liver transplantation. *Clinical Nutrition*. 2019;38(5):2202-2209. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.09.019
37. Irwin N. E., Fabian J., Hari K.R. et al. Myosteatosis, the More Significant Predictor of Outcome: An Analysis of the Impact of Myosteatosis, Sarcopenia, and Sarcopenic Obesity on Liver Transplant Outcomes in Johannesburg, South Africa. *Exp. Clin. Transplant*. 2021;19:948-955.
38. Czeglény Z., Kramp W., Lurje I. et al. The role of recipient myosteatosis in graft and patient survival after deceased donor liver transplantation. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021;12(2):358-367. DOI: 10.1002/jcsm.12669
39. Meister F.A., Bednarsch J., Amygdalos I. et al. Various myosteatosis selection criteria and their value in the assessment of short- and long-term outcomes following liver transplantation. *Scientific reports*. 2021;11(1):1-14. DOI: 10.1038/s41598-021-92798-5
40. Bhanji R. A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A. et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology international*. 2018;12(4):377-386. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9
41. Lattanzi B., Nardelli S., Pigliacelli A. et al. The additive value of sarcopenia, myosteatosis and hepatic encephalopathy in the predictivity of model for end-stage liver disease. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51(11):1508-1512. DOI: 10.1016/j.dld.2019.09.004
42. Crudele L., Piccinin E., Moschetta A. Visceral adiposity and cancer: role in pathogenesis and prognosis. *Nutrients*. 2021;13(6):2101. DOI: 10.3390/nu13062101
43. Montano-Loza A.J., Mazurak V.C., Ebadi M. et al. Visceral adiposity increases risk for hepatocellular carcinoma in male patients with cirrhosis and recurrence after liver transplant. *Hepatology*. 2018;67(3):914-923. DOI: 10.1002/hep.29578
44. Ebadi M., Bhanji R.A., Tandon P. et al. Prognostic significance of body composition abnormalities in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2020;52(4):600-618 DOI: 10.1111/apt.15927
45. Curcic I.B., Berkovic M.C., Kuna L. et al. Obesity paradox in chronic liver diseases: product of bias or a real thing? *Journal of clinical and translational hepatology*. 2019;7(3):275. DOI: 10.14218/JCTH.2019.00029

# Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей. Холангиопатия, как долгосрочный исход

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

## Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome

I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** пост-COVID-19, холангиопатия, патогенез, профилактика, лечение

### Резюме

Пост-COVID-19: повреждение печени и желчевыводящих путей. Холангиопатия, как долгосрочный исход.

И.Л. Кляритская, Е.И. Стилиди, Е.В. Максимова, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

С момента своего появления в 2019 году стало очевидным, что инфекция COVID-19 может привести к мультисистемному поражению. В дополнение к легочным симптомам широко сообщалось о поражении гепатобилиарной системы. Поражение печени при COVID-19 имеет комплексный, многофакторный характер. Степень поражения печени колеблется от незначительного повышения функциональных проб печени до значительного гепатоцеллюлярного или холестатического повреждения. В большинстве случаев после выздоровления пациентов от инфекции COVID-19 отмечается разрешение повреждения печени или улучшение показателей функциональных проб печени. Однако, в литературе сообщалось о тяжелых повреждениях желчевыводящих путей, прогрессирующих до печеночной недостаточности, у пациентов, нуждающихся в длительном пребывании в отделении интенсивной терапии или искусственной вентиляции легких. Из-за времени своего проявления эта форма прогрессирующего холестатического поражения была названа холангиопатией COVID-19

**Кляритская Ирина Львовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Стилиди Елена Игоревна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. aleandreeva1@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Максимова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Мошко Юрий Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimty@mail.ru

**Иськова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь. Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7

**Кривой Валерий Валентинович**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryuy@mail.ru

или холангиопатией пост-COVID-19. Пост-COVID-19 холангиопатия распознается по резкому повышению уровня щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови, а также по рентгенологическим признакам повреждения желчных протоков. Холангиопатия COVID-19 возникает от нескольких недель до месяцев после первоначального заражения и во время выздоровления.

Ключевые слова: пост-COVID-19, холангиопатия, патогенез, профилактика, лечение.

## Abstract

### Post-COVID-19: liver and biliary tract damage. Cholangiopathy as a long-term outcome

*I.L. Kliaritskaia, E.I. Stilidi, E.V. Maksimova, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, V.V. Krivy*

Since its emergence in 2019, it has become apparent that COVID-19 infection can lead to multisystem involvement. In addition to pulmonary symptoms, hepatobiliary involvement has been widely reported. Liver damage in COVID-19 is complex and multifactorial. The extent of liver damage ranges from mildly elevated liver function tests to significant hepatocellular or cholestatic damage. In most cases, after patients recover from COVID-19 infection, there is resolution of liver damage or improvement in liver function tests. However, severe biliary tract injury progressing to liver failure has been reported in the literature in patients requiring prolonged intensive care unit stays or mechanical ventilation. Because of its timing, this form of progressive cholestatic disease has been termed COVID-19 cholangiopathy or post-COVID-19 cholangiopathy. Post-COVID-19 cholangiopathy is recognized by a sharp increase in serum alkaline phosphatase and bilirubin levels, as well as radiological signs of bile duct damage. COVID-19 cholangiopathy occurs weeks to months after initial infection and during recovery.

Key words: post-COVID-19, cholangiopathy, pathogenesis, prevention, treatment.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название SARS-CoV-2-инфекции, — COVID-19 «Corona Virus Disease 2019» — заболевание, вызванное новым коронавирусом 2019). Летальность от этой инфекции составляет 0,5-3% [1].

К настоящему времени известно, что вирус SARS-CoV-2 может поражать клетки желудочно-кишечного тракта, а также печень. У 2-10% пациентов с COVID-19 в образцах крови и кала уже на ранней стадии заболевания выявляется РНК SARS-CoV-2, при этом наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, боль в животе, тошнота, рвота [1, 2]. Недавние работы показали, что нарушения функции печени обнаруживаются у 14-53% пациентов с COVID-19 [3]. Дисфункция печени при COVID-19 чаще развивается у мужчин, пожилых людей и лиц с более высоким индексом массы тела. Нарушения функции печени, по данным лабораторных исследований, затрагивают более одной трети стационарных пациентов, ухудшая их прогноз, увеличивая риск тяжелой инфекции SARS-CoV-2 и удлиняя продолжительность госпитализации [3].

### Хроническое заболевание печени, осложненное COVID-19

Новое когортное исследование, проведенное Kim и соавт. [4] с участием 867 пациентов с хроническими заболеваниями печени и COVID-19 показало, что АБП, декомпенсированный цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома может быть предиктором более высокой общей смертности в ходе инфекции. Это наблюдение было недавно подтверждено в последующем крупном когортном исследовании 745 па-

циентов с хроническими заболеваниями печени и сопутствующей инфекцией SARS-CoV-2 (в том числе 386 пациентов с циррозом и 359 без цирроза). Смертность среди больных циррозом была значительно выше (32% против 8%,  $P < 0,001$ ) и увеличивалась в зависимости от декомпенсации функции печени (класс Чайлда-Пью). Дыхательная недостаточность была указана как причина смерти (71%). Было обнаружено, что факторами риска являются возраст, тяжесть заболевания печени и АБП и ассоциированы со смертью у всех обследованных больных [5]. Еще один ретроспективный анализ пациентов с COVID-19 в Шанхае показали, что мужской пол, тяжесть COVID-19, вместе с наличием стеатоза печени на КТ были причинными факторами, тесно связанными с нарушением функции печени [6]. Другой метаанализ 11 исследований с участием 2043 пациентов с положительным результатом на COVID-19 показали, что распространенность хронических заболеваний печени колеблется от 3% до 11% [7].

### Профилактика повреждения печени у пациентов с COVID-19

Поражение печени при COVID-19 имеет комплексный, многофакторный характер. В рамках повреждающего воздействия непосредственно со стороны SARS-CoV-2 необходимо учитывать такие факторы, как цитокиновый шторм, эндотелиопатию, гиперкоагуляцию, а также прямое поражение вирусом гепатоцитов и/или холангиоцитов, в совокупности способствующие развитию воспаления и гипоксии в печени с последующей индукцией фиброгенеза. Общими патогномичными механизмами поражения печени при COVID-19 являются стеатоз, вос-

паление, холестаз и фиброз печени. Компенсация состояния предсуществующего ХЗП и тщательный подбор медикаментозной терапии с учетом патогномоничных механизмов потенциальной гепатотоксичности лекарственных препаратов позволяют уменьшить риски неблагоприятных исходов.

У всех пациентов с COVID-19 для выявления повреждения печени должны контролироваться такие биохимические показатели, как АЛТ/АСТ, билирубин, альбумин и протромбиновое время. Если отмечается повышение уровней АСТ и ЛДГ в сыворотке, а уровень АЛТ остается нормальным, следует учитывать повреждение скелетных мышц или миокарда, а не повреждение печени. Учитывая, что хронические заболевания печени являются одними из самых распространенных фоновых заболеваний пациентов с COVID-19, клиницисты должны обращать внимание на степень активности ранее существовавшей болезни печени. При лечении хронического гепатита В следует избегать прекращения применения противовирусных препаратов, чтобы предотвратить реактивацию гепатита В, а также рассматривать необходимость их стартового назначения в случае, если для лечения инфекции COVID-19 у пациентов с вирусным гепатитом В используются системные глюкокортикостероиды. Пациенты с аутоиммунным гепатитом, находящиеся на длительной терапии глюкокортикостероидами и/или иммунодепрессантами, имеют высокий риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и нуждаются в тщательном наблюдении с целью ранней диагностики коронавирусной инфекции. Наиболее интенсивный мониторинг частоты осложнений и вторичных инфекций необходим для пациентов с циррозом печени, у которых отмечается ослабление иммунитета. Индуцируемый вирусом SARS-CoV-2 «цитокиновый шторм» является основным механизмом прогрессирования заболевания с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, септического шока и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности и смерти. Поэтому своевременное лечение критических случаев имеет большое значение для профилактики вторичных повреждений печени. Кроме того, важно рационализировать лечение и избегать использования избыточных доз и продолжительности терапии, чтобы уменьшить вероятность лекарственного повреждения печени.

## Лечение повреждений печени у пациентов с COVID-19

Терапия COVID-19 в тяжелых случаях – это комплекс витальных мероприятий, таких как интенсивная терапия, коррекция гипоксемии путем поддержки оксигенации или искусственной вентиляции легких, непрерывная терапия при синдроме цитокинового шторма и поддержание эффективного кровообращения, необходимых для профилактики и лечения полиорганной недостаточности, включая повреждение печени [8]. Хотя некоторые клиници-

сты предположили, что использование НПВП в раннем периоде может оказать негативное влияние на исход COVID-19 [9]. Всемирная организация здравоохранения не исключает применение НПВП при наличии клинических показаний. Повреждения печени у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, часто являются преходящими и обратимыми без специального лечения, а о печеночной недостаточности сообщается редко. Тем не менее, при тяжелом или остром повреждении печени необходима тщательная диагностика любых основных заболеваний и оценка степени повреждения печени для прогнозирования начала развития печеночной недостаточности. Первоначальный скрининг включает тщательный анамнез ранее существовавшего заболевания печени, воздействия гепатотоксинов (алкоголь, лекарства, химические вещества и травы), оценку гипоксии и состояния кровообращения. Больным гипоксическим гепатитом рекомендуется усилить кровообращение и респираторную поддержку. У пациентов с подозрением на лекарственное повреждение печени следует рассмотреть возможность быстрой отмены или снижения доз гепатотоксичных препаратов. Терапия пациентов с НАЖБП в условиях пандемии COVID-19 должна включать использование гепатопротективных плейотропных препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с высоким профилем безопасности и минимальным риском (отсутствием) лекарственных взаимодействий. Дополнительным преимуществом использования УДХК в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции является универсальная способность молекулы тормозить развитие фиброза и оказывать выраженное системное иммуномодулирующее и противовоспалительное воздействие не только в печени, но и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких (типичного осложнения инфекции COVID-19) [10].

С 2020 г. урсодезоксихолевая кислота (УДХК) рассматривается медицинским сообществом в качестве первого средства для снижения и профилактики цитокинового шторма, вызванного COVID-19 [11].

Кроме того, мексиканские ученые в своем эксперименте доказали, что УДХК способна препятствовать внедрению SARS-CoV2 в клетку человека за счет взаимодействия с S-протеином и мембранной моделью SARS-CoV-2, дестабилизируя взаимодействие вируса с его клетками-мишенями и препятствуя их инфицированию [12]. Введение УДХК в дозе 500 мг/сут защищает печень от повреждения, особенно если инфекция SARS-CoV-2 коррелирует с повышением уровней трансаминаз и общего билирубина в сыворотке [13].

Способность УДХК достоверно снижать уровень АЛТ описана в систематическом обзоре и метаанализе 2020 г. [14]. Кроме того, УДХК оказывает цитопротективный, антиапоптотический, антиоксидантный и антифибротический эффект на клетки

печени

[15], что служит обоснованием ее назначения пациентам с COVID-19.

У больных с хронической алкогольной болезнью печени доказано эффективным оказывается адеметионин [16]. Кроме того, пребиотики и пробиотики могут рассматриваться для обеспечения кишечного микробиологического баланса и предотвращения бактериальных инфекций. Однако эти лекарства являются только адъювантным лечением и их не следует переоценивать.

## Жизнь после COVID 19

Коронавирус по-прежнему остается самым коварным заболеванием из всех известных в истории эпидемий. И коварство его заключается в непредсказуемости последствий в период восстановления. Даже, при легком течении, нет гарантии, что ваш организм не перенес серьезный удар и ему не нанесен серьезный ущерб. Однако, наибольшие риски развития отсроченных осложнений встречаются у пациентов, перенесших коронавирус в средней и тяжелой формах.

Сейчас уже врачами накоплен достаточный опыт и понимание механизма пагубного воздействия на организм человека вируса COVID-19. Прежде всего, страдает легочная система, что неизбежно приводит к нарушению кислородного обмена в тканях организма. Это, в свою очередь, запускает цепную реакцию образования тромбозов и ведет к серьезной функциональной патологии внутренних органов.

## Постковид в практике врача, печень как мишень

Вопрос ведения больных с постковидным синдромом касается врачей всех специальностей, но в первую очередь данной группой пациентов занимаются терапевты. При первичном обследовании такого больного, помимо прочих показателей, важно оценить функцию печени и при необходимости начать своевременное лечение. Среди лиц, перенесших COVID-19, по результатам гистологического исследования была отмечена высокая распространенность стеатоза, застоя в синусах печени, тромбоза сосудов и фиброза, а также портального и лобулярного воспаления, пролиферации клеток Купфера. Другим актуальным вопросом является проведение ревакцинации. Помимо того, что сам SARS-CoV-2 может вызвать поражение печени, важно помнить, что наличие хронического заболевания печени любой этиологии является фактором риска тяжелого течения COVID-19.

Развитие инфекции COVID-19 в ряде случаев сопровождается симптомами гепатоцеллюлярного или смешанного повреждения печени, которые коррелируют со степенью тяжести заболевания и часто имеют преходящий характер.

Необходимо уделять внимание лечению ранее существовавших хронических заболеваний печени, контролировать функцию печени пациентов с COVID-19. Своевременное лечение тяжелых случаев имеет большое значение для профилактики вторичных повреждений печени. Следует упорядочить лечение и предотвратить использование необоснованных лекарственных препаратов, оптимизировать режим дозирования рекомендованных средств, чтобы уменьшить вероятность повреждения печени, вызванного лекарственными средствами.

## Пост-COVID-19 холангиопатия, как долгосрочный исход

### Определение и диагностические критерии пост-COVID-19 холангиопатии

Хотя нет четкого консенсуса в отношении диагностических критериев холангиопатии после COVID-19, в большинстве исследований пациенты с тяжелой холангиопатией COVID-19 определялись как имеющие уровень ЩФ, превышающий норму более чем в 1,5 раза, уровень билирубина в сыворотке, превышающий норму более чем в 2 раза, или уровень ГГТ, превышающий норму более чем в 3 раза [17]. У этих пациентов часто не было сепсиса или основного хронического заболевания печени, которое может способствовать холестазу или повреждению печени. Аномалии желчных протоков отмечаются при дополнительных исследованиях. Результаты магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) включают, среди прочего, стриктуры желчных путей, бусинчатый внешний вид внутрипеченочных протоков, дилатацию желчных протоков и аномалии общего желчного протока. У некоторых пациентов может потребоваться биопсия печени для дальнейшего подтверждения диагноза. Результаты биопсии включают повреждение холангиоцитов, фиброз протоков, стриктуры, внутрисосудистые микротромбы и т. д. (Табл. 1). Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) может быть показана в некоторых случаях для дальнейшей оценки желчных протоков и лечения желчных стриктур или лечения холедохолитиаза, который может способствовать холестазу.

Пост-COVID-19 холангиопатия распознается по резкому повышению уровня щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови, а также по рентгенологическим признакам повреждения желчных протоков. Холангиопатия COVID-19 возникает от нескольких недель до месяцев после первоначального заражения и во время выздоровления.

## Патофизиология связанного с COVID-19 повреждения желчных протоков

Механизмы, с помощью которых COVID-19 приводит к повреждению желчевыводящих путей, неясны; тем не менее, на основе обзора биопсий печени и аутопсий у пациентов с COVID-19 со значительным холестатическим повреждением было выдвинуто несколько гипотез (таблица 4). Одна из таких теорий подчеркивает возможность ишемии желчных протоков, приводящей к некрозу холангиоцитов [18]. Эпителий внутрипеченочных желчных протоков часто более восприимчив к ишемии из-за его единственного источника артериального кровоснабжения из печеночной артерии по сравнению с общим желчным протоком и гепатоцитами, снабжаемыми воротной веной и печеночной артерией. Серия вскрытий, проведенная Lagana et al. и Bütikofer et al., показала синусоидальные микротромбы с легким стеатозом печени у пациентов с COVID-19. В некоторых исследованиях отмечено наличие агрегации тромбоцитов в синусоидах без грубых внутрисосудистых тромбов [19]. Напротив, другие исследования не сообщали о каких-либо доказательствах тромботического повреждения [20].

Другие теории включают прямое вирусное повреждение билиарного эпителия и прямое воспаление в результате синдрома высвобождения цитокинов. Синдром высвобождения цитокинов был описан у пациентов в критическом состоянии от COVID-19. Высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов приводит к прямому повреждению холангиоцитов и фиброзу. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), рецептор-хозяин для SARS-CoV-2, экспрессируется на респираторном эпителии, а также на холангиоцитах. Предыдущие исследования по оценке экспрессии ACE2 пришли к выводу, что этот рецептор чаще экспрессируется в кластерах холангиоцитов (59,7%) по сравнению с гепатоцитами (2,6%) [21]. Это объясняет возможность прямого повреждения холангиоцитов в тяжелых случаях COVID-19. Критически больные пациенты часто получают анестетики, такие как кетамин, в дополнение к антибиотикам и противовирусной терапии. Холангиопатия, связанная с кетамином, была описана в нескольких сообщениях о клинических случаях [22]. Такие препараты, как ремдесивир и амоксициллина клавуланат, вызывают повреждение печени, хотя преимущественно гепатоцеллюлярное [23].

## Случаи пост-COVID-19 холангиопатии и долгосрочные последствия

На сегодняшний день несколько авторов сообщили о случаях холангиопатии после COVID-19. В первоначально опубликованной серии случаев Roth NC и его коллеги сообщили о трех таких случаях [24]. У этих пациентов развился тяжелый холестаз после длительной госпитализации. У этих пациентов

были отмечены биохимические маркеры, соответствующие холестатическому повреждению, стойкой желтухе и результатам биопсии печени, свидетельствующим об умеренном перипортальном фиброзе, повреждении холангиоцитов с микрососудистыми изменениями. Эти нарушения сохранялись, несмотря на выздоровление от инфекции COVID-19 у всех пациентов. Цирроз печени не наблюдался, и ни у одного из пациентов не было хронического заболевания печени в анамнезе [24]. Ни в одном из этих случаев трансплантация печени не потребовалась. Эти пациенты получали гидроксихлорохин, тоцилизумаб в дополнение к профилактической антибиотикотерапии в течение стационарного курса. Точно так же Faruqui et al [24] сообщили о 12 случаях холангиопатии COVID-19. Среднее время до постановки диагноза холангиопатии в этих случаях составило более 100 дней. Сообщалось об уровнях билирубина до 13 мг/дл и ЩФ со средним значением около 1900 ЕД/л. Всем двенадцати пациентам потребовалась интубация, трем — экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Аномальные результаты МРХПГ были отмечены у всех пациентов. Эти находки включают бусинчатый вид внутрипеченочных протоков и гиперконтрастирование общего желчного протока. Результаты биопсии печени у этих пациентов включают обструкцию протоков, а также умеренный перипортальный фиброз без определенной потери визуализации протоков. Большинство этих пациентов лечились урсодиолом без каких-либо значительных улучшений. Трансплантация печени рассматривалась у пяти пациентов, однако только один пациент получил трансплантат от живого донора. У одного пациента из этой серии через год развился декомпенсированный цирроз с печеночной и почечной недостаточностью [23]. Исследовательская группа Keta-Cov [25] изучила 34 пациента, поступивших в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с пневмонией, вызванной COVID-19, в одном центре в Цюрихе. У четырех пациентов в этой когорте были постоянно повышенные маркеры холестаза и аномальные результаты МРХПГ. Находки МРХПГ в этой группе включают нерегулярные желчные протоки со стриктурами. Среднее время до постановки диагноза холангиопатии колебалось от двух недель до более девяти месяцев. Всем пациентам требовалась искусственная вентиляция легких и проводилась терапия гидроксихлорохином. В итоге двое из четырех пациентов скончались. Один пациент был внесен в список для трансплантации печени, и у одного пациента было стабильное, но персистирующее заболевание в течение одного года [24]. Linneweber et al. сообщили о двух пациентах в Германии, у которых развилось повреждение желчевыводящих путей во время выздоровления от инфекции COVID-19. У обоих пациентов развились стриктуры желчевыводящих путей и потребовалась ЭРХПГ и установка стента. Один пациент оставался стабильным, но ему потребовалось несколько ЭРХПГ, в то время как у другого пациента

**Результаты биопсии печени и дополнительных методов визуализации по данным ранее зарегистрированных исследований холангиопатии при COVID-19.**

| Литература                | Патология                                                                                                                                                                                                    | МРХПГ                                                                                                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faruqui et al, 2021       | Острая и хроническая обструкция крупных протоков<br>Перипортальный фиброз холестаза                                                                                                                          | Бусинчатый внешний вид<br>внутрипеченочных протоков<br>Билиарное гиперусиление                       |
| Roth et al, 2021          | Внутрипеченочное протоковое уплотнение<br>Билиарные стриктуры и дилатация<br>Перипортальный фиброз Регенерация холангиоцитов<br>Эндотелиальный отек печеночных артерий                                       | Бусинчатый вид желчных протоков<br>вместе с сегментами стриктур и<br>дилатаций                       |
| Rojas et al, 2021         | Холестаз<br>Перипортальное воспаление                                                                                                                                                                        | Нет обструкции желчевыводящих<br>путей                                                               |
| Daneshjoo et al, 2020     | Расширение портальных трактов<br>Эпителиальные изменения желчных протоков<br>Холестаз, цитолиз гепатоцитов и билиарная метаплазия<br>Очаговые билиарные инфаркты                                             | Уплотнение внутри- и внепеченочных<br>желчных протоков                                               |
| Tafreshi et al, 2021      | Мостовой фиброз<br>Перидуктальное выдающееся положение Холестаз и<br>повреждение холангиоцитов Прлиферация желчных<br>протоков                                                                               | Бусинчатый вид внутрипеченочных<br>желчных протоков.<br>Нормальная паренхима печени                  |
| Lee et al, 2021           | Бугристый фиброз<br>Бугристость желчных протоков и цитоплазматическая<br>вакуолизация эпителия Холестаз<br>Обтурация желчных протоков                                                                        | умеренное расширение<br>внутрипеченочных протоков                                                    |
| Durazo et al, 2021        | Дегенеративное повреждение холангиоцитов и<br>цитоплазматическая вакуолизация Внутрипеченочная<br>микроангиопатия Эндотелиальный отек печеночной артерии,<br>флебит воротной вены, синусоидальная обструкция | Бусинчатый внешний вид<br>внутрипеченочных протоков с<br>множественными сегментарными<br>стриктурами |
| Cesar Machado et al, 2022 | Повреждение холангиоцитов Нейтрофильный инфильтрат<br>Тяжелый холестаз и фиброз                                                                                                                              | Многоочаговые стриктуры и<br>сегментарное расширение внутри- и<br>внепеченочных желчных протоков     |

МРХПГ: магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Табл. 2.

**Предполагаемые механизмы холангиопатии COVID-19**

| № | Предполагаемый патогенез холангиопатии COVID-19                                                    |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Некроз холангиоцитов из-за ишемии желчных протоков                                                 |
| 2 | Воспаление, вызванное высвобождением цитокинов (синдром высвобождения цитокинов)                   |
| 3 | Медикаментозное поражение печени на фоне тяжелой инфекции COVID-19 (антибиотики, ремдесивир и др.) |
| 4 | Прямое вирусное повреждение                                                                        |
| 5 | Микротромбоз печеночных синусоидов и ишемическое повреждение                                       |
| 6 | Холангиопатия, связанная с кетамин, на фоне COVID-19                                               |

наблюдалось прогрессирующее почти полное разрушение внутрипеченочных желчных протоков, и он умер через 8 месяцев после первоначального диагноза [26]. Аналогичные результаты были получены в серии случаев Edwards et al, Bütikofer et al, Lee et al и Rojas et al.

Rojas et al описали случай холангиопатии COVID-19 у молодой женщины, прошедшей длительный госпитальный курс по поводу COVID-19. Через 3 нед. после госпитализации у пациентки развилась желтуха и расстройство функции печени. Пиковый билирубин был близок к 15 мг/дл, а ЩФ превышала

6000 ЕД/л. Интересно, что у этого пациента не было аномалий желчных протоков при МРХПГ или ЭРХПГ. Впоследствии пациенту была проведена биопсия печени, которая показала тяжелую обструктивную холестатическую картину с перипортальным воспалением. У этой пациентки в конечном итоге улучшилась функция печени, и трансплантация не потребовалась [24].

Durazo et al [20] сообщили о случае холангиопатии COVID-19 у 47-летнего мужчины с ожирением, которому потребовалась искусственная вентиляция легких и ЭКМО в условиях тяжелой инфекции

COVID-19. Через два с половиной месяца после первоначальной госпитализации у пациента развились заметное нарушение функции печени по результатам биохимического анализа крови. Был отмечен пиковый уровень билирубина, близкий к 20 мг/дл, и ЩФ, близкий к 2700 ЕД/л. На МРХПГ в этом случае были обнаружены диффузные внутривнутрипеченочные желчные стриктуры и бусины. Этот пациент успешно перенес трансплантацию печени и имел неосложненное послеоперационное течение.

Подобные случаи успешной трансплантации печени при рефрактерном холангите были описаны Lee et al, Tafreshi et al, Blondel et al, а также Rela et al и другими авторами. Сообщалось, что аллотрансплантаты у этих пациентов свободны от патологии. Несколько авторов сообщали о случаях стойких нарушений функции печени при стабильном заболевании [20, 21]. Скорость прогрессирования заболевания, по-видимому, варьируется в зависимости от случаев с неблагоприятными исходами, которые чаще отмечаются у мужчин, у пациентов с ожирением и метаболическими синдромом, а также у пациентов с более тяжелым течением COVID-19.

Холангиопатия после COVID-19 была описана в нескольких отчетах о случаях и сериях случаев. Это состояние характеризуется тяжелым прогрессирующим холестатическим поражением печени, которое может привести к печеночной недостаточности и потребовать трансплантацию. Прогрессирование и начало заболевания различаются у разных пациентов и недостаточно изучены. Лица с метаболическими факторами риска и сопутствующими заболеваниями, которым требуется длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких, подвергаются наибольшему риску развития холангиопатии при COVID-19. В опубликованной литературе чаще сообщается о данной патологии у мужчин. В настоящее время не существует эффективного лечения. В терапии этих пациентов использовались гидроксиклорохин, азитромицин и урсодезоксихолевая кислота. Основываясь на наблюдениях, о которых сообщалось в опубликованных случаях, у большинства пациентов сохраняется функция печени, в то время как у некоторых прогрессирует печеночная недостаточность и требуется трансплантация печени. В метаанализе, опубликованном Daneshjoo et al [24], авторы пришли к выводу, что 16% из 30 пациентов, описанных в исследовании, нуждались в трансплантации печени. Хотя это редкое осложнение инфекции COVID-19, медицинский персонал должен знать об этом клиническом состоянии. Пациенты с высоким риском должны находиться под пристальным наблюдением в течение периода восстановления, особенно если они перенесли тяжелое клиническое течение и длительное выздоровление.

Со временем мы будем обладать большим объемом информации относительно отдаленных исходов у пациентов с диагностированной холангиопатией, включая выживаемость после транспланта-

ции и клиническое течение у пациентов без печеночной недостаточности, но с неполным выздоровлением.

### Литература

1. Chen N., Zhou M., Dong X., Ou J., Gong F., Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 2020; 395(10223): 507-513.
2. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr; 5(4):335-337.
3. Zhang C, Shi L, Wang F. S Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5):428-430.
4. Kim D, Adeniji N, Latt N, Kumar S, Bloom PP, Aby ES, Perumalswami P, Roytman M, Li M, Vogel AS, Catana AM, Wegermann K, Carr RM, Aloman C, Chen V, Rabiee A, Sadowski B, Nguyen V, Dunn W, Chavin K, Zhou K, Lizaola-Mayo B, Moghe A, Debes J, Lee TH, Branch A, Viveiros K, Chan W, Chascsa D, Kvo P, Dhanasekaran R. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients with Chronic Liver Disease: US Multi-center Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 [PMID: 32950749 DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.027].
5. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, Pose E, Brenner EJ, Cargill T, Catana MA, Dhanasekaran R, Eshraghian A, García-Juárez I, Gill US, Jones PD, Kennedy J, Marshall A, Matthews C, Mells G, Mercer C, Perumalswami PV, Arvital E, Qi X, Su F, Ufere NN, Wong YJ, Zheng MH, Barnes E, Barritt AS 4th, Webb GJ. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol* 2020 [PMID: 33035628 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024].
6. Guo H, Zhang Z, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Qian Z, Zou Y, Lu H. Analysis of liver injury factors in 332 patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Aging (Albany NY)* 2020; 12:18844-18852.
7. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikindi SA, Bansal N, Singla V, Khare S, Srivastava A. Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN* 2020; 3566166.
8. Ronco C., Navalesi P., Vincent J.L. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care // *Lancet Respir Med*. –2020. –No. 8. –P. 240-241.
9. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists // *BMJ*. –2020. –No. 368. –P. 1086.
10. Schultz F, Hasan A., Alvarez-Laviada A., et al. The protective effect of ursodeoxycholic acid in an in vitro model of the human fetal heart occurs via targeting cardiac fibroblasts // *Prog Biophys Mol Biol*. –2016. –No. 120 (1-3). –P. 149-163.
11. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halbonb E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 109897.
12. Rodal Canales F.J., Perez-Campos Mayoral L., Hernandez-Huerta M.T., et al. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 22288.
13. Sivandzadeh G.R., Askari H., Safarpour A.R., et al. COVID-19 infection and liver injury: Clinical features, biomarkers, potential mechanisms, treatment, and management challenges. *World J. Clin. Cases*. 2021; 9 (22): 6178-6200.
14. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2020; 29 (4): 696-705.
15. Saigal S., Kapoor D., Sen Roy D. Ademetionine in patients with liver disease: a review // *Int J Res Med Sci*. –2019. –No. 7 (6). –P. 2482-2493.
16. Roth NC, Kim A, Vitkowski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, Crawford JM. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1077-1082.
17. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, Tryba M, Neubaus P, Seeboer D. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:131.
18. Farnqui S, Okoli FC, Olsen SK, Feldman DM, Kalia HS, Park JS, Stanca CM, Figueroa Diaz V, Yuan S, Dagher NN, Sarkar SA, Theise ND, Kim S, Shanbhogue K, Jacobson IM. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1414-1425.
19. Durazo FA, Nicholas AA, Mabaffey JJ, Sova S, Evans JJ, Trivella JP, Loy V, Kim J, Zimmerman MA, Hong JC. Post-Covid-19 Cholangiopathy-A New Indication for Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. 2021; 53:1132-1137.
20. Lagana SM, Kudose S, Inga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE,

- Del Portillo A, De Michele S, de Gonzalez AK, Sagi A, Khairallah P, Chong AM, Park H, Uhlemann AC, Leskowitz JH, Verna EC. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol.* 2020; 33:2147-2155.
21. Olry A, Meunier L, Délire B, Larrey D, Horsmans Y, Le Louët H. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection: The Rules Remain the Same. *Drug Saf.* 2020;43:615-617.
22. Edwards K, Allison M, Ghuman S. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: a rare disease precipitated by severe SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13
23. Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Hernández JC, Anaya JM. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100116.
24. Daneshjoo O, Ebrahimi P, Salebi LB, Pizzuti A, Garshasbi M. Identification of a novel RUNX2 gene mutation and early diagnosis of CCD in a cleidocranial dysplasia suspected Iranian family. *Clin Case Rep.* 2020;8:2333-2340.
25. Ding Z.Y., Li G.X., Chen L., et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J. Hepatol.* 2021; 74 (6): 1295-1302.
26. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wubai, China. *Lancet.* 2020;395 (10223): 497-506.

# Консенсус экспертов по сердечному амилоидозу: ключевые моменты

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

## Expert consensus on cardiac amyloidosis: key points.

Y.A. Lutai., O.N. Kryuchkova, V.V. Kilessa E.A. Itskova., E.U. Turna.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** сердце, амилоидоз, диагностика, лечение

### Резюме

#### Консенсус экспертов по сердечному амилоидозу: ключевые моменты.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, В.В. Килесса, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна.

Американская коллегия кардиологов в январе 2023 года представила обновленное практическое руководство по диагностике и лечению сердечного амилоидоза.

Системный амилоидоз представляет собой широкий спектр заболеваний, возникающих в результате неправильного сворачивания легкой цепи белков, в результате чего образуются b-слои амилоидных фибрилл. При сердечном амилоидозе амилоидные фибриллы накапливаются в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, провоцируя клеточное повреждение и нарушая эластичность ткани. Подавляющее большинство встречающихся случаев амилоидоза вызвано неправильным сворачиванием 1 из 2 белков: а) легкой цепи моноклонального иммуноглобулина, продуцируемой при нарушениях плазматических клеток костного мозга; б) транстиретина (сокращенно TTR) - транспортного белка тироксина и ретинола (витамина А), продуцируемого печенью, сосудистым сплетением и пигментированным эпителием сетчатки.

Критериями постановки диагноза сердечного амилоидоза, кроме особенностей клинической картины (кардиальных и экстракардиальных проявлений) являются результаты скрининга на моноклональные белки, генетическое тестирование, а также наличие инструментальных признаков амилоидоза по данным ЭКГ, ЭхоКГ, МРТ, ЭКГ и биопсии.

Препаратом первой линии для лечения амилоидоза сердца является селективный стабилизатор

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского.

**Килесса Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: vvkilessa@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского.

**Ицкова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского.

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского.

транстиретина – тафамидис. Также, по данным клинических исследований, доказана эффективность нестероидного противовоспалительного препарата дифлунизал.

При симптомах правожелудочковой сердечной недостаточности рекомендовано назначение петлевых диуретиков, блокаторов альдостерона, с осторожностью – ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина и  $\beta$  – адреноблокаторов. При наличии фибрилляции предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия независимо от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и антиаритмическая терапия по протоколу. Прогрессирующая сердечная недостаточность является показанием к трансплантации сердца.

## Abstract

### Expert consensus on cardiac amyloidosis: key points.

Y.A.Lutai., O.N.Kryuchkova, V.V.Kilessa E.A.Itskova., E.U.Turna.

*The American College of Cardiology released an updated practice guide for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis in January 2023.*

The systemic amyloidoses are a broad spectrum of diseases that result from misfolding of proteins that aggregate into  $\beta$ -sheet amyloid fibrils. In cardiac amyloidosis, amyloid fibrils accumulate in the interstitial space between cardiomyocytes, precipitating cellular injury and disrupting tissue elasticity. The vast majority of amyloidosis cases that occur will be caused by misfolding of 1 of 2 proteins: a) monoclonal immunoglobulin light chain produced in bone-marrow plasma cell disorders; b) transthyretin (abbreviated TTR), also known as pre-albumin, a thyroxine and retinol (vitamin A) transport protein produced by the liver, choroid plexus, and retinal pigmented epithelium.

The criteria for the diagnosis of cardiac amyloidosis, in addition to the features of the clinical picture (cardiac and extracardiac manifestations), are the results of screening for monoclonal proteins, genetic testing, as well as the presence of instrumental signs of amyloidosis according to ECG, echocardiography, MRI, ECG and biopsy.

The first-line drug for the treatment of cardiac amyloidosis is a selective transthyretin stabilizer – tafamidis. Also, according to clinical studies, the effectiveness of the non-steroidal anti-inflammatory drug diflunisal has been proven. With symptoms of right ventricular heart failure, it is recommended to prescribe loop diuretics, aldosterone blockers, with caution, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and  $\beta$ -blockers. In the presence of atrial fibrillation, anticoagulant therapy is recommended regardless of the score on the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scale and antiarrhythmic therapy according to the protocol. Progressive heart failure is an indication for heart transplantation.

**Keywords:** cardiac amyloidosis, diagnosis, treatment.

В январе 2023 года вышло новое практическое руководство Американской коллегии кардиологов «2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis» [1], в котором были рассмотрены современные подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и лечению амилоидоза сердца.

Системный амилоидоз представляет собой широкий спектр заболеваний, возникающих в результате неправильного сворачивания легкой цепи белков, в результате чего образуются  $\beta$ -слои амилоидных фибрилл. Идентифицировано более 35 амилоидогенных белков-предшественников, которые вызывают заболевания, характеризующиеся внеклеточным отложением нерастворимых амилоидных фибрилл в различных тканях и органах. При сердечном амилоидозе амилоидные фибриллы накапливаются в интерстициальном пространстве между кардиомиоцитами, провоцируя клеточное повреждение и нарушая эластичность ткани. Запущенный сердечный амилоидоз физиологически характеризуется как рестриктивная кардиомиопатия [1, 2].

Номенклатура системного амилоидоза включает букву «А» для амилоида, за которым следует аббревиатура неправильно свернутого белка. Подавляющее большинство встречающихся случаев амилоидоза вызвано неправильным сворачиванием 1 из 2 белков: а) легкой цепи моноклонального иммуноглобулина, продуцируемой при нарушениях плазматических клеток костного мозга; б) транстиретина (сокращенно TTR) – транспортного белка тироксина и ретинола (витамина А), продуцируемого печенью, сосудистым сплетением и пигментированным эпителием сетчатки [3]. Современная классификация системного амилоидоза представлена в таблице 1.

Клиническое распознавание и диагностика амилоидоза сердца на ранней стадии заболевания имеет решающее значение, предоставляя пациенту широкий спектр вариантов лечения, которые оказывают благоприятное влияние на выживаемость и/или предотвращают потенциально необратимую потерю физической активности и качества жизни [4].

Большинству пациентов с транстиретиновым амилоидозом сердца (ATTR-амилоидоз) диагно-

стика данного заболевания проводится несвоевременно. Это связано со схожестью симптоматики с другими, более распространенными заболеваниями сердца, а также совокупностью сопутствующих клинических симптомов [1].

Клинические признаки амилоидоза сердца можно разделить на кардиальные проявления (гипертрофия левого желудочка при отсутствии артериальной гипертензии, аортального стеноза, гипертрофической кардиомиопатии, симптомы сердечной недостаточности, диастолическая дисфункция, фибрилляция предсердий, заболевание проводящей системы и повышение сердечных биомаркеров) и экстракардиальные проявления (синдром запястного канала, спинальный стеноз, эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, предшествующую операцию на плече, протеинурию и периферическую или вегетативную невропатию). Данные проявления предложено называть «красными флагами» амилоидоза [1]. Наиболее частые из них представлены на рисунке 1.

Главная задача кардиолога при данном заболевании — заподозрить диагноз и оценить, есть ли экстракардиальные проявления амилоидоза. В этом помогут настороженность в отношении заболевания и внимание к «красным флагам» [1].

Процесс диагностики сердечного амилоидоза начинается со сбора жалоб, анамнеза, физического обследования, электрокардиограммы (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии [1, 9]. Несоответствие между амплитудой QRS (сниженный вольтаж, псевдоинфарктная картина) и толщиной стенок, наблюдаемое при проведении эхокар-

диографии, является хорошо известным признаком амилоидоза сердца [5, 6]. Однако данный критерий присутствует только у 30% пациентов, и, таким образом, его отсутствие не исключает диагноз. К эхокардиографическим диагностическим признакам относят: гипертрофию левого желудочка, дилатацию предсердий, гипертрофию свободной стенки правого желудочка, утолщение атриовентрикулярных клапанов и межпредсердной перегородки, диастолическую дисфункцию левого желудочка, низкотоковый низкоградиентный аортальный стеноз [5, 7, 8].

Магнитно-резонансная томография сердца дает возможность оценить толщину стенок и функциональное состояние сердца, выявить участки амилоидной инфильтрации при контрастном усилении гадолинием, что позволит дифференцировать амилоидоз от других инфильтративных заболеваний [1].

Для определения типа амилоидоза используют скрининг на моноклональные белки, включающий: анализ легких цепей в сыворотке, иммунофиксационный электрофорез сыворотки и мочи. Если все результаты отрицательные, AL-амилоидоз исключен. Если они положительные, следующим шагом является биопсия пораженного органа с масс-спектрометрией для подтверждения отложения AL [9].

Если AL исключен, для диагностики ATTR-CM можно использовать сканирование с пирофосфатом технеция. Генетическое тестирование необходимо для того, чтобы отличить ATTRwt-CM от ATTRv-CM [10].

Табл. 1

**Классификация амилоидоза (ВОЗ)**

| Белок амилоида    | Белок-предшественник                 | Клиническая форма амилоидоза                                                                                                |
|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AA                | SSA-белок                            | Вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе периодической болезни и синдроме Мак-ла-Уэллса |
| AL                | A. к-легкие цепи иммуноглобулинов    | Амилоидоз при плазмоклеточных дисक्रазиях - идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрема         |
| ATTR              | Транстиретин                         | Семейные формы полиневропатического, кардиопатического амилоидоза, системный старческий амилоидоз                           |
| Aβ <sub>2</sub> M | P.-микроглобулин                     | Диализный амилоидоз                                                                                                         |
| AGel              | Гелсолин                             | Финская семейная амилоидная полиневропатия                                                                                  |
| AApoAII           | Аполипопротеин A-II                  | Амилоидная полиневропатия (III тип по van Allen, 1956 г)                                                                    |
| AFib              | Фибриноген                           | Амилоидная нефропатия                                                                                                       |
| Aβ <sub>2</sub>   | p-белок                              | Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, наследственные кровоизлияния в мозг с амилоидозом                                       |
| APrPSc            | Прионовый белок                      | Болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера                                                         |
| AANF              | Предсердный натрийуретический фактор | Изолированный амилоидоз предсердий                                                                                          |
| AIAPP             | Амилин                               | Изолированный амилоидоз в островках Лангерганса при сахарном диабете 2 типа, инсулиноме                                     |
| ACal              | Прокальцитонин                       | При медулярном раке щитовидной железы                                                                                       |
| ACys              | Цистатин С                           | Наследственные кровоизлияния в мозг                                                                                         |

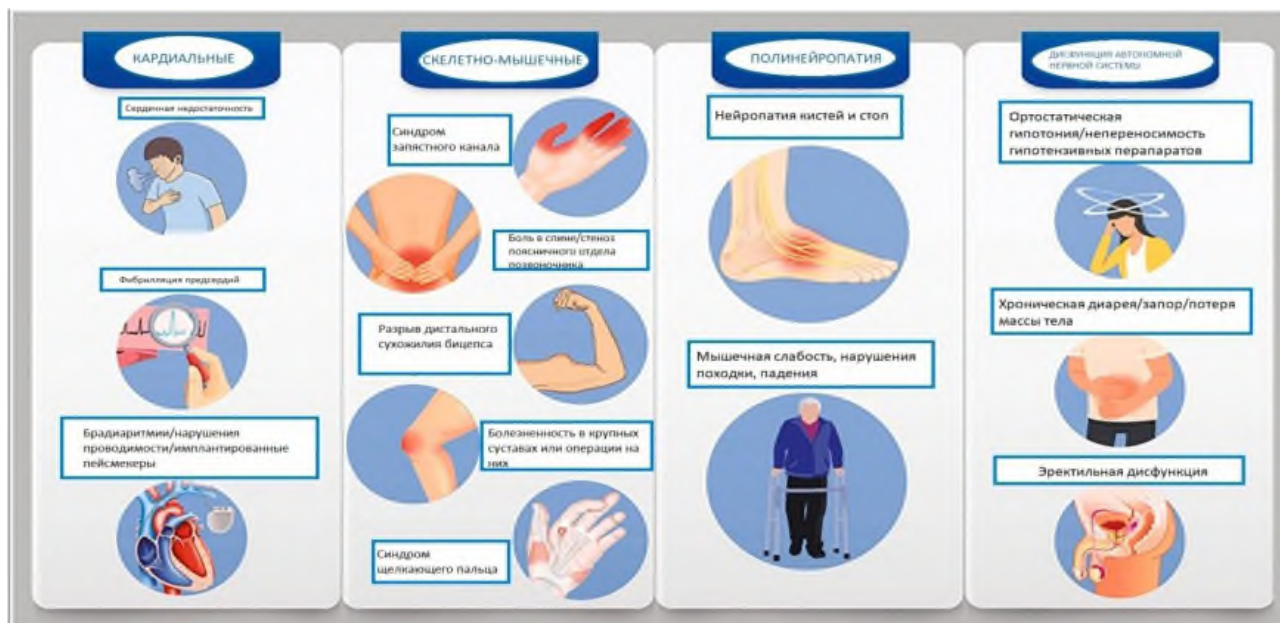


Рис.1 Клинические проявления амилоидоза сердца

Препаратом первой линии, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения сердечного амилоидоза ATTR, является тафамидис. Это селективный стабилизатор транстиретины (TTR). Он задерживает прогрессирование заболевания, но не приводит к регрессии. По данным клинических исследований, препарат снижает смертность от всех причин и уменьшает количество госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, имеет минимальные побочные эффекты [1, 11].

Схожий по структуре и действию — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) дифлунизал. Небольшие исследования показали его способность к замедлению прогрессирования заболевания при сравнительной ЭхоКГ оценке. На фоне лечения данным препаратом отмечено повышение выживаемости пациентов [1, 12].

Как правило, заболевание протекает с симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности. При назначении диуретической терапии следует отдать предпочтение петлевым диуретикам и антагонистам альдостерона. Тиазидные диуретики необходимо использовать с осторожностью из-за высокого риска форсированного диуреза, гипонатриемии и гипокалиемии.

Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина необходимо принимать с осторожностью из-за ортостатической гипотензии. При назначении  $\beta$ -адреноблокаторов следует помнить, что они могут уменьшить сердечный выброс и ухудшить состояние пациентов. Также не доказана эффективность ингибиторов SGLT-2 при амилоидозе сердца.

При наличии фибрилляции предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия независимо от количества баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, так как у данной когорты пациентов увеличивается

риск внутрисердечных тромбозов. Подходы к антиаритмической терапии аналогичны таковым у пациентов без амилоидоза. Препаратом выбора для контроля ритма у пациентов с амилоидозом сердца является амиодарон. Для контроля ЧСС при постоянной форме ФП назначают  $\beta$ -адреноблокаторы, а также дигоксин. При рефрактерном к терапии контролю ЧСС при постоянной форме ФП проводят абляцию АВ-соединения с последующей имплантацией электрокардиостимулятора.

Необходимо проводить тщательный мониторинг нарушений проводимости и ритма (желудочковых аритмий), которые очень часто встречаются при амилоидной кардиомиопатии. Установку кардиовертера-дефибриллятора рекомендуется проводить по стандартным рекомендациям лечения сердечной недостаточности [1].

При сопутствующем поражении почек при AL- и ATTR-амилоидозе рекомендуется диета с низким содержанием соли, диуретическая терапия и назначение антагонистов ангиотензина при протеинурии [13].

Новые методы лечения, еще не одобренные для сердечного амилоидоза, включают сайленсеры TTR, такие как патисиран или вутисиран (одобренные для полинейропатии ATTRv) и инотерсен. В настоящее время они одобрены только для лечения амилоидной полинейропатии [1].

Прогрессирующая сердечная недостаточность (стадия D согласно новой классификации ХСН Американской ассоциации сердца), рефрактерная к лечению, — показание к трансплантации сердца. При ожидании трансплантации можно использовать «мост» в виде механической поддержки кровообращения. У пациентов с размером полости ЛЖ более 46 мм значительно улучшается прогноз и выживаемость после выполнения имплантации искусственного левого желудочка (left ventricular assist

device, LVAD). Альтернатива LVAD — устройства для временной механической поддержки кровообращения, такие как внутриаортальный баллонный контрпульсатор или чрескожная помпа на основе микроаксиального катетера [14].

Таким образом, ключевые моменты консенсуса включают раннюю диагностику, междисциплинарный подход с привлечением различных специалистов для правильной постановки диагноза и увеличения продолжительности и улучшения качества жизни пациентов в дальнейшем.

### Литература

1. 2023 Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
2. Lane T, Fontana M, Martinez-Nabarro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2019;140:16-26. 18.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2020;27: 217-222.
4. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7–e22Heart Association.
5. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *J Am Coll Cardiol HF.* 2019;7:709-716.
6. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, et al. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014;114:1089-1093.
7. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ ASE/ EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26: 2065-2123.
8. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ ASE/ EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 2 of 2-diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol.* 2020;27:659-673.
9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42:1554-1568.
10. Miller EJ, Campisi R, Shah NR, et al. Radiopharmaceutical supply disruptions and the use of (99m)Tc-hydroxymethylene diphosphonate as an alternative to (99m)Tc-pyrophosphate for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis: an ASNC information statement. *J Nucl Cardiol.* 2022;1-13.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379: 1007-1016.
12. Berk JL, Subr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF, Nordh E, Corato M, Loxza A, Cortese A, Robinson-Papp J, Colton T, Rybin DV, Bisbee AB, Ando Y, Ikeda S, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Kelly JW, Dyck PJ; Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 25;310(24):2658-67. doi: 10.1001/jama.2013.283815.
13. Heidenreich PA, 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: e263–e421.
14. Law S, Fontana M, Gillmore JD. Advances in diagnosis and treatment of cardiac and renal amyloidosis. *Cardiol Clin.* 2021;39:389-402.

# Исследование антиоксидантной активности мальвицина в условиях ишемии головного мозга

С.А. Даниелян, Д.И. Поздняков

## Study of malvidine activity in conditions of brain ischemia

S.A. Danielyan, D.I. Pozdnyakov

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск*

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, фокальная ишемия головного мозга, антиоксидантная активность, ферменты антиоксидантной защиты, перекисное окисление липидов, этилметилгидроксипиридина сукцинат, ацетилцистеин, холина альфосцерат, флавоноиды, мальвидин

### Резюме

#### Исследование антиоксидантной активности мальвицина в условиях ишемии головного мозга

*С.А. Даниелян, Д.И. Поздняков*

Работа посвящена исследованию соединения растительного происхождения – мальвицина на предмет антиоксидантной активности в условиях фокальной церебральной ишемии. Эксперимент был выполнен на крысах-самцах линии Вистар массой 220-240 г. 36 особей были разделены на шесть равных групп (n=6). В качестве референтных препаратов использовали Этилметилгидроксипиридина сукцинат (100 мг/кг), Ацетилцистеин (150 мг/кг), Холина альфосцерат (100 мг/кг). Мальвидин вводили в дозе (100 мг/кг). Все соединения вводились внутривентрикулярно на следующие сутки после операции и в течение трех суток. Фокальную ишемию головного мозга моделировали путем термокоагуляции правой среднетемпоральной артерии. Все манипуляции над животными проводились под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг). В результате эксперимента наблюдалось снижение ферментов эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы) на фоне фокальной ишемии головного мозга. Применение референтных препаратов за счет повышения активности антиоксидантной системы привело к коррекции данного состояния. Введение мальвицина, в свою очередь, также привело к увеличению концентрации ферментов АОЗ относительно группы крыс НК. Исходя из полученных данных, можно предполагать, что мальвидин представляет особый интерес для дальнейшего углубленного изучения.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия, фокальная ишемия головного мозга, антиоксидантная активность, ферменты антиоксидантной защиты, перекисное окисление липидов, этилметилгидроксипиридина сукцинат, ацетилцистеин, холина альфосцерат, флавоноиды, мальвидин

*Даниелян Сирануш Артуровна – преподаватель, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9898-0518. E-mail: 79682650210@yandex.ru, +79682624442*

*Поздняков Дмитрий Игоревич – кандидат фармацевтических наук, доцент, кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-0889-7855. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru, +79187560889.*

## Abstract

## Study of malvidine activity in conditions of brain ischemia

S.A. Danielyan, D.I. Pozdnyakov

The work is devoted to the study of a plant compound, malvidin, for antioxidant activity under conditions of focal cerebral ischemia. The experiment was carried out on male Wistar rats weighing 220-240 g. 36 animals were divided into six equal groups ( $n = 6$ ). Ethylmethylhydroxypyridine succinate (100 mg / kg), acetylcysteine (150 mg / kg), and Choline alfoscerate (100 mg / kg) were used as reference preparations. Malvidin was administered at a dose (100 mg / kg). All compounds were injected intraperitoneally on the next day after the operation and within three days. Focal cerebral ischemia was modeled by thermocoagulation of the right middle cerebral artery. All manipulations on the animals were performed under chloral hydrate anesthesia (350 mg / kg). As a result of the experiment, a decrease in the enzymes of endogenous antioxidant defense (AOD) (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase) was observed against the background of focal cerebral ischemia. The use of reference drugs by increasing the activity of the antioxidant system led to the correction of this condition. The administration of malvidin, in turn, also led to an increase in the concentration of AOD enzymes relative to the group of NK rats. Based on the data obtained, it can be assumed that malvidin is of particular interest for further in-depth study.

Key words: cerebral ischemia, focal cerebral ischemia, antioxidant activity, antioxidant defense enzymes, lipid peroxidation, ethylmethylhydroxypyridine succinate, acetylcysteine, choline alfoscerate, flavonoids, malvidin

## Введение

По данным ВОЗ, цереброваскулярные заболевания являются второй ведущей причиной смерти в мире и основной причиной инвалидности среди взрослых [1].

Ключевым фактором, опосредующим повреждение, связанное с инсультом, является окислительный стресс. Окислительный стресс представляет собой дисбаланс двух противоположных систем организма – производства активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантов, при этом повреждающие эффекты АФК более сильны по сравнению с компенсирующим эффектом антиоксидантов в клетках. АФК образуются в биологических системах как побочные продукты метаболизма, включая супероксидные радикалы ( $O_2^-$ ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильные радикалы (ОН) [2].

Следовательно, одним из защитных механизмов клетки от оксидативного стресса является активация антиоксидантных защитных систем организма. Выделяют несколько важнейших ферментативных антиоксидантов, которые преобразуют реакционно-активные свободные радикалы кислорода в менее токсичные соединения. К ним относятся: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП), каталаза [3].

Стоит отметить, что в производстве АФК участвуют митохондрии. Митохондрии являются электростанциями клетки и реализовывают ее основные функции, включая производство АТФ, внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , но вместе с этим митохондрии участвуют в производстве АФК, регуляции апоптотической гибели клеток и в активации семейства протеаз каспаз [4]. Окислительный стресс и дисфункция митохондрий играют важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, таких как ишемический инсульт [4-6].

Было доказано, что Холина альфосцерат представляет собой соединение, которое косвенно снижает активность основных внутриклеточных ферментов, генерирующих супероксид. Препарат увеличивал эффективность потребления кислорода митохондриями, связанного с комплексом I, что приводило к снижению биохимических признаков окислительного стресса [7].

Ацетилцистеин, являясь предшественником глутатиона, защищает клетки от окислительного стресса и поддерживает внутри них окислительно-восстановительный баланс, улучшая при этом выживаемость клеток [8].

Возможность применения Этилметилгидроксипиридина сукцината при нейродегенеративных болезнях обусловлена именно наличием антиоксидантных свойств данного препарата [9].

Полифенолы – это природные соединения с различными потенциальными фармакологическими эффектами, такими как антиоксидантный, противовоспалительный, метаболический и нейропротективный. Полифенолы могут нейтрализовать свободные радикалы, отдавая электрон или атом водорода, чтобы подавить образование свободных радикалов или деактивировать активные частицы и предшественники свободных радикалов [10, 11].

Одним из фенольных соединений, которое изучалось нами ранее, является мальвидин [12]. Известно, что данное соединение может противодействовать окислительному стрессу в нейрональных клетках [13].

Таким образом, данные классприродных соединений вызывает интерес в связи с их широким применением при различных патологических состояниях организма.

**Цель работы**

Изучить антиоксидантные свойства мальвидина

в условиях фокальной церебральной ишемии.

### Материал и методы

Исследование выполнено на 36 крысах-самцах линии Wistar массой 220-240 грамм, разделенных на 6 равных групп ( $n=6$ ). Работа с экспериментальными животными выполнялась в соответствии с общепринятыми этическими нормами: Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986). Все манипуляции соответствовали национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Первая группа крыс – ложнооперированные (Л/О) животные. Вторая группа животных – группа негативного контроля (НК), получала 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Второй – шестой группам крыс моделировали ишемическое повреждение головного мозга методом необратимой окклюзии правой средней мозговой артерии [14].

В качестве препаратов сравнения были выбраны Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор, 100 мг/кг, ЭкоФармИнвест, Россия) [15], Ацетилцистеин (АЦЦ, 100 мг/кг, Гермес Арцнаймиттель ГмбХ, Германия [8], и Холина альфосцерат (Церебро, 150 мг/кг, Верофарм) [16].

Препарат сравнения и исследуемые соединения вводили интрагастрально на следующие сутки после воспроизведения ишемии и далее на протяжении 3 суток. Исследуемое соединение – мальвидин, вводили животным в дозировке 100 мг/кг [12].

На четвертые суки крыс декапитировали, незамедлительно извлекали головной мозг для получения гомогената. Далее гомогенат головного мозга готовили на 100мМ трис-НСI буфере (рН 7,4) в соотношении 1:10 [17].

Активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу определяли в постядерной фракции гомогената головного мозга [18-20].

Обработку результатов эксперимента проводили методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США для операционной системы Windows). Полученные данные проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В том случае, если данные распределения оказывались нормальными, для сравнения средних использовали ANOVA с апостериорным критерием Ньюмена-Кейсла. В случае ненормального распределения результатов опыта, дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Вилкоксона.

### Результаты и обсуждение

После воспроизведения ишемии головного мозга у крыс группы НК наблюдалось снижение ферментов АОЗ относительно ЛО группы животных.

Так, на фоне фокальной церебральной ишемии у крыс группы НК отмечено снижение СОД на 76,9% ( $p<0,05$ ), ГП на 76% ( $p<0,05$ ) и каталазы на 87,2% ( $p<0,05$ ) в сравнении с группой ЛО (рис. 2, 3)

Введение животным препаратов сравнения привело к увеличению активности АОЗ относительно группы крыс НК. На фоне введения крысам Этилметилгидроксипиридина сукцината было отмечено повышение СОД на 58,5% ( $p<0,05$ ), ГП на 64% ( $p<0,05$ ) и каталазы на 74,8% ( $p<0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК. У животных, получавших в качестве фармакологической поддержки Ацетилцистеин, относительно группы крыс НК концентрация СОД была увеличена на 49% ( $p<0,05$ ), ГП на 43,2% ( $p<0,05$ ), каталазы на 65,6% ( $p<0,05$ ). Введение Холина альфосцерата крысам привело к увеличению СОД на 33,2% ( $p<0,05$ ), ГП на 35,6% ( $p<0,05$ ) и каталазы на 53,3% ( $p<0,05$ ) относительно группы крыс НК (рис. 2, 3).

Исследование влияния экспериментального соединения – мальвидина на концентрацию АОЗ в условиях фокальной ишемии головного мозга крыс показало, что на фоне введения мальвидина наблюдалось повышение концентрации ферментов АОЗ относительно группы крыс НК: концентрация СОД на 65,9% ( $p<0,05$ ), ГП на 51% ( $p<0,05$ ), каталаза на 68,4% ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что концентрация Глутатионпероксидазы у животных, получавших мальвидин, достоверно была выше, чем у группы крыс, получавших Холина альфосцерат (на 24,17%) и Ацетилцистеин (14%). При этом статистически значимых отличий при сравнении группы, получавших Этилметилгидроксипиридина сукцинат и группы, которой вводили Мальвидин, не обнаружено. У группы крыс, принимавших мальвидин, концентрация СОД относительно группы, которой вводили Этилметилгидроксипиридина сукцинат, была увеличена на 24,27%. В сравнении с группами, получавшими Ацетилцистеин и Холина альфосцерат, этот показатель был повышен на 38,2% ( $p<0,05$ ) и 52,9% ( $p<0,05$ ) (рис. 2,3).

В последние годы был достигнут прогресс в исследованиях, посвященных проблеме ишемического инсульта. Ученые сконцентрировали внимание на роли окислительного стресса на фоне ишемических повреждений, что создает перспективы для поиска новых соединений, оказывающих позитивное действие на течение ишемического инсульта [21]. Окислительный стресс характеризуется дисбалансом эндогенной антиоксидантной системы организма, при котором происходит выработка многочисленных свободных радикалов, включая АФК. В проведенном исследовании было обнаружено, что соединение мальвидин, относящееся к группе антоцианов, способно увеличивать концентрацию ферментов антиоксидантной системы организма. Так, мальвидин увеличивал концентрацию СОД на 68,6% ( $p<0,05$ ), ГП на 51% ( $p<0,05$ ) и каталазы на 68,4% ( $p<0,05$ ) относительно группы крыс НК. В этой связи остается открытым для обсуждения и



Рис. 1 Дизайн исследования

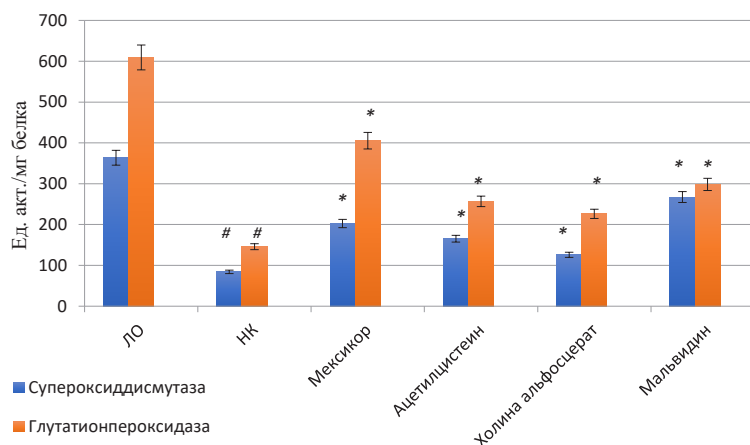


Рис. 2 Влияние препаратов сравнения и мальвидина на концентрацию супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в постышемной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне ишемии

Примечание: # – достоверно относительно ЛО группы крыс; \* – достоверно относительно группы крыс НК; Мексикор – этилметилгидроксипиридина сукцинат

исследования вопрос о механизме действия мальвидина. Учитывая сложный многонаправленный механизм возникновения окислительного стресса и его многочисленные последствия для организма, мы предполагаем, что мальвидин может оказывать влияние на митохондриальную дисфункцию, развивающуюся в рамках ишемического инсульта. Так как разобщение электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий лежит в основе возникновения окислительного стресса, возможно, мальвидин защищает митохондрии и сложные процессы, протекающие внутри ЭТЦ. Кроме того, активно обсуждается связь между маркерами окислительного стресса и динамикой возникновения тромбов на фоне ишемического инсульта [21]. Прямая связь между тромбозами и окислительным стрессом наводит на

предположение, что мальвидин может улучшать реологические свойства крови посредством уменьшения агрегации тромбоцитов и, соответственно, улучшать эндотелиальную функцию сосудов. Все вышеперечисленное служит основанием для проведения дальнейшего исследования мальвидина с целью изучения его подробных механизмов, направленных на терапию или профилактику ишемических состояний.

## Выводы

1. Экспериментально воспроизведенная ишемия головного мозга крыс приводит к окислительному стрессу, что выражалось в снижении ферментов антиоксидантной защиты клеток. У группы крыс

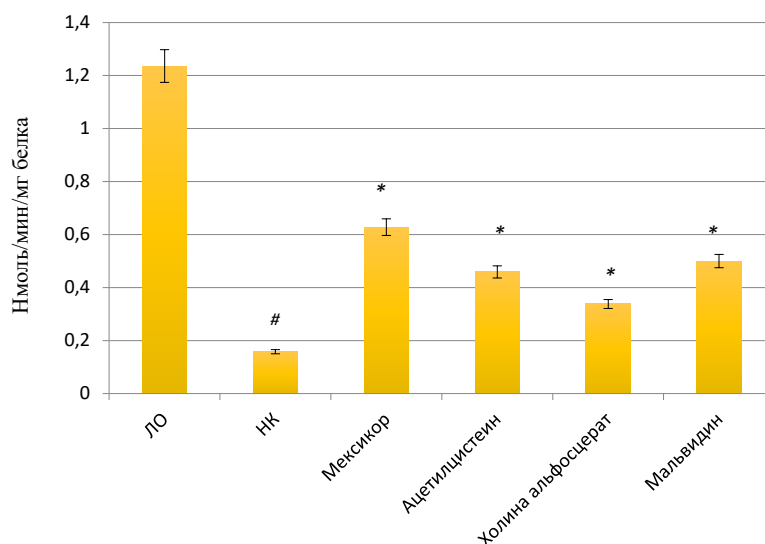


**Рис. 3 Влияние препаратов сравнения и мальвицина на концентрацию каталазы в постядерной фракции гомогената головного мозга крыс на фоне ишемии**

НК относительно группы ЛО животных концентрация СОД была снижена на 76,9% ( $p < 0,05$ ), ГП на 76% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 87,2% ( $p < 0,05$ ).

2. Введение референтных препаратов крысам вызывает усиление антиоксидантной защиты нейронов в сравнении с группой НК. У группы крыс, которой вводили Этилметилгидроксипиридина сукцинат, концентрация СОД возросла на 58,5% ( $p < 0,05$ ), ГП на 64% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 74,9% ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК. На фоне введения Ацетилцистеина крысам, отмечалось повышение концентрации СОД на 49% ( $p < 0,05$ ), ГП на 43,2% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 65,6% ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК. Терапия крыс Холина альфосцератом также привела к увеличению концентрации СОД на 33,2% ( $p < 0,05$ ), ГП на 35,5% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 53,3% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК.

3. На фоне введения мальвицина животным наблюдалось увеличение концентрации СОД на 68,6% ( $p < 0,05$ ), ГП на 51% ( $p < 0,05$ ) и каталазы на 68,4% ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК. Следует предполагать, что исследуемое соединение – мальвидин обладает антиоксидантной активностью, повышая концентрацию ферментов АОЗ. В дальнейшем особенный интерес представляет углубленное исследование мальвицина с целью выявления потенциального механизма действия.

### Литература

1. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8526438. doi: 10.1155/2017/8526438. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29317985; PMCID: PMC5727797.
2. G. Pizzino, N. Irrera, M. Cucinotta et al., "Oxidative stress: harms and benefits for human health," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, Article ID 8416763, 13 pages, 2017.
3. Kofler J, Hurn P.D, Traystman R.J. SOD1 overexpression and female sex exhibit region-specific neuroprotection after global cerebral ischemia due to

cardiac arrest // *J. Cereb Blood. Flow. Metab.* – 2005. – № 25. – P. 11-30.

4. Baxter P, Chen Y, Xu Y, Swanson R.A. Mitochondrial dysfunction induced by nuclear poly(ADP-ribose) polymerase-1: a treatable cause of cell death in stroke. *Transl Stroke Res*. 2014 Feb;5(1):136-44. doi: 10.1007/s12975-013-0283-0. Epub 2013 Sep 7. PMID: 24323707; PMCID: PMC4034530.
5. Zhao H, Han Z, Ji X, Luo Y. Epigenetic Regulation of Oxidative Stress in Ischemic Stroke. *Aging Dis*. 2016 May 27;7(3):295-306. doi: 10.14336/AD.2015.1009. PMID: 27330844; PMCID: PMC4898926.
6. Melo A, Monteiro L, Lima RM, Oliveira DM, Cerqueira MD, El-Bachá RS. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:467180. doi: 10.1155/2011/467180. Epub 2011 Nov 24. PMID: 22191013; PMCID: PMC3155775.
7. Striffler G, Tuboly E, Görbe A, Boros M, Pécz D, Hartmann P. Targeting Mitochondrial Dysfunction with L-Alpha Glycerylphosphorylcholine. *PLoS One*. 2016 Nov 18;11(11):e0166682. doi: 10.1371/journal.pone.0166682. PMID: 27861548; PMCID: PMC5115775.
8. Tardiolo G., Bramanti P., Mazzoni E. Overview on the Effects of N-Acetylcysteine in Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2018; 13;23(12). pii: E3305. doi:10.3390/molecules23123305.
9. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия // *Поликлиника*. – 2009. – № 5. – С. 32-36.
10. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tasson MC, Rabu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797. doi: 10.1155/2016/7432797. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27738491; PMCID: PMC5055983.
11. Kleinschmitt C., Grund H., Winkler K. et al. Post-stroke inhibition of induced NADPH oxidase type 4 prevents oxidative stress and neurodegeneration // *PLoS Biology*. – 2010. – № 8. – P.1-13.
12. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нугарян С.А. Дозозависимое влияние церебропротективных свойств мальвицина. *Медицинская наука Армении НАН РА*. 2019;(2):3-11.
13. Matsunaga N., Imai S., Inokuchi Y. et al., "Bilberry and its main constituents have neuroprotective effects against retinal neuronal damage in vitro and in vivo," *Molecular Nutrition and Food Research*, vol. 53, no. 7, pp. 869-877, 2009.
14. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Нугарян С.А., Хури Е.И., Мирошников К.А., Сосновская А.В., Олохова Е.А. Оценка респираторной функции митохондрий в условиях патологий различного генеза. *Фармация и фармакология*. – 2019. – Vol.7, №1. – P.20-31. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-20-31.
15. Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I. Endothelotropic activity of 4-hydroxy-3, 5-di-tert-butylcinnamic acid in the conditions of experimental cerebral ischemia // *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol.4, №2. – P. 1-10. DOI: 10.3897/rpharmacology.4.26519.
16. Shul'ginova A.A., Laskov V.B., Konophya A.I., Karaulov A.V. Pharmacological correction of red blood cell membrane lipid spectrum in patients

*with chronic cerebral ischemia on the background of hypertensive disease // Eksp Klin Farmakol. – 2016. – Vol.79, № 7. – P.3-7.*

17. Владимиров Ю.А., Арчаков, А.П. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.

18. Чумаков В.Н., Осинская А.Ф. Количественный метод определения активности цинк-медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // *Вопр. мед. химии.* – 1977. – № 5. – С. 712-716.

19. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16-19.

20. Probaska, J.R. The glutathione peroxidase activity of glutathione-S-transferases // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1980. – Vol. 611. – P. 87-98.

21. Li, Z, Bi, R, Sun, S, et al. The Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke-Related Thrombosis // *Oxid Med Cell Longev.* – 2022. – Vol.16.

## **Амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты в условиях экспериментального инсулинорезистентного сахарного диабета**

Е.О. Сергеева, И.Л. Абисалова, Д.И. Поздняков, Е.А. Олохова

## **Amylin-modifying properties of hesperidin and ferulic acid in experimental insulin-resistant diabetes mellitus**

E.O. Sergeeva, I.L. Abisalova, D.I. Pozdnyakov, E.A. Olokhova

*Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»; ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России*

### **Резюме**

**Амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты в условиях экспериментального инсулинорезистентного сахарного диабета**

*Е.О. Сергеева, И.Л. Абисалова, Д.И. Поздняков, Е.А. Олохова*

Проблема терапии инсулинорезистентного сахарного диабета на сегодняшний день не теряет своей актуальности. Современные исследования показывают, что перспективными антидиабетическими средствами могут являться вещества, оказывающие воздействие на продукцию и эффекты амилина. В этой связи были оценены амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты при курсовом применении у крыс с инсулинорезистентным сахарным диабетом. В итоге было показано, что применение гесперидина и феруловой кислоты повышало концентрацию амилина и инсулина в сыворотке крови крыс, при достоверном уменьшении уровня глюкозы на 34,9% ( $p < 0,05$ ) и 23,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Стоит отметить, что эффект от применения анализируемых веществ был сопоставим с таковым у референта – прамлинтида.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, амилин, флавоноиды, гесперидин, феруловая кислота.

### **Abstract**

**Amylin-modifying properties of hesperidin and ferulic acid in experimental insulin-resistant diabetes mellitus**

*E.O. Sergeeva, I.L. Abisalova, D.I. Pozdnyakov, E.A. Olokhova*

The problem of treatment of insulin-resistant diabetes mellitus does not lose its relevance today. Modern research shows that promising antidiabetic agents can be substances that affect the production and effects of amylin. In this regard, the amylin-modifying properties of hesperidin and ferulic acid were evaluated during course use in rats with insulin-resistant diabetes mellitus. As a result, it was shown that the use of

*Абисалова Ирина Леонидовна – кандидат фармацевтических наук, и.о. заведующего кафедрой патологии e-mail: iraabi@yandex.ru  
Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии  
Пятигорского медико-фармацевтического института e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.  
Олохова Елена Александровна – преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России e-mail: eva-alena@inbox.ru  
Сергеева Елена Олеговна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии. e-mail: maklea@yandex.ru*

hesperidin and ferulic acid increased the concentration of amylin and insulin in the blood serum of rats, with a significant decrease in glucose levels by 34.9% ( $p < 0.05$ ) and 23.3% ( $p < 0.05$ ), respectively. It is worth noting that the effect of the use of the analyzed substances was comparable to that of the referent – pramlintide.

Keywords: diabetes mellitus, insulin resistance, amylin, flavonoids, hesperidin, ferulic acid.

## Введение

В настоящее время развитие метаболического синдрома становится весьма распространенным. Это связывают с малоподвижным образом жизни людей и калорийным питанием. Важными факторами развития метаболического синдрома становятся ожирение и инсулинорезистентность. Метаболический синдром представляет собой сочетание как гормональных, так и метаболических и гемодинамических нарушений, приводящих к развитию сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

При лечении метаболического синдрома применяют различные направления: • изменение образа жизни; • устранение ожирения; • воздействие на инсулинорезистентность и гипергликемию; • лечение артериальной гипертензии; • устранение дислипотеидемии; • лечение гиперурикемии, подагры [3].

Коррекция флавоноидами в профилактике и диетотерапии нарушений углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа представляется перспективным направлением.

Лечение и профилактика, направленные на нормализацию липидного и других видов обмена, позволяет эффективно корректировать все факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при развитии метаболического синдрома [4, 5]. Основой защитного действия флавоноидов и их разнообразной фармакологической активности является влияние этих соединений на многочисленные ферментные системы: транспортные АТФазы, циклические нуклеотиды и фосфодиэстеразы, ФЛ A<sub>2</sub>, C 5- и 12-липосигеназы, циклооксигеназу, протеинкиназу C, тирозиназу, миелопероксидазу, лейцинаминопептидазу, глицеральдегиддегидрогеназу, катехол-О-метилтрансферазу, орнитин-декарбоксилазу, альдозазу, гиалуронидазу, гистидиндекарбоксилазу и другие. В результате этого в тканях и жидкостях организма изменяются концентрации цАМФ и цГМФ, лейкотриенов, простагландинов, ионов Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, гистамина и других биологически активных веществ. Флавоноидные компоненты снижают уровень триглицеридов, свободных жирных кислот в сыворотке крови и уменьшают содержание общего и свободного холестерина и триглицеридов в печени. Антиоксидантный эффект флавоноидов способствует сохранению высокой активности ферментов пентозного шунта, цикла трикарбоновых кислот и (– окисления жирных кислот в гепатоцитах [6].

Перспективным флавоноидом является геспе-

ридин – 7-О-рамноглюкозид гесперитина, который относится к флаванонам и является 5,7,3(-тригидрокси-4(-метоксифлаваноном).

Гесперидин был выделен из отходов мандарина после обработки их хлороформом при помощи оксида кальция. Выход фракции составляет 10,1%. Его идентификацию проводили при помощи ТСХ, БХ, УФ- и ИК- и ПМР-спектроскопии. Совокупность полученных данных позволяет однозначно идентифицировать выделенное вещество как гесперидин [7].

Феруловая кислота (ФК) (3-гидрокси-4-метоксифенилпропеновая кислота) – природное соединение растительного происхождения. В растительных клетках ФК образуется в результате метаболизма фенольных аминокислот – фенилаланина и тирозина. ФК обладает широким спектром биологической активности. Фармакологические эффекты ФК обусловлены антиоксидантным действием – торможением процессов перекисного окисления липидов в биомембранах, влиянием на активность мембраносвязанных ферментов, ингибированием свободнорадикальных стадий синтеза простагландинов и лейкотриенов, катализируемых циклооксигеназой и липооксигеназой, а также посредством блокирования специфических рецепторов медиаторов воспаления. Для ФК доказана гепатопротекторная и антиоксидантная активность, поэтому ее можно рассматривать как перспективный объект исследований на моделях, вызывающих развитие метаболического синдрома [8].

## Цель исследования

Оценить амилин-модифицирующие свойства гесперидина и феруловой кислоты в условиях инсулинорезистентного сахарного диабета.

## Материал и методы

Работа выполнена на 50 мышах линии Balb/c массой 18-20 грамм ( $n=10$  каждая группа). Животные были получены из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская обл.). Перед непосредственным проведением эксперимента животные помещались в карантинное отделение на 14 дней. Во время исследования животные содержались в контролируемых условиях вивария при температуре воздуха  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительной влажности  $60 \pm 5\%$  и 12-ти часовой смене суточного цикла в макролоновых клетках по 5 особей. Доступ к корму и воде не ограничивали. Биометодология и содержание животных соответствовали международным этическим нормам обращения с лабо-

раторными животными (Directive 2010/63 / EU of the European Parliament and of the council on the protection of animals used for scientific purposes, September 22, 2010).

Сахарный диабет инсулинорезистентного типа воспроизводили у животных путем внутривентральной инъекции стрептозотоцина в дозе 35 мг/кг на фоне диеты с высоким содержанием фруктозы (20% раствор). Через 14 дней после введения стрептозотоцина у животных осуществляли измерение уровня глюкозы в крови. В дальнейший эксперимент отбирались особи с концентрацией глюкозы в крови выше 16 ммоль/л [9].

Гесперидин и феруловую кислоты вводили перорально в виде тонкодисперсной суспензии в дозах 100 мг/кг на протяжении 14 дней с момента измерения уровня глюкозы крови и рандомизации животных по экспериментальным группам. В качестве референта использовали прамлинтид (XuchangFineChemicalIndustrial, КНР) – пептидный неамилоидогенный аналог амилина, вводимый внутривентрально в дозе 50 мкг/кг [10]. Сравнение эффективности проводимой терапии осуществляли с группой ложнооперированных животных (ЛО) и группой мышей негативного контроля (НК).

Спустя 14 дней у мышей осуществляли забор крови с последующим получением сыворотки, в которой оценивали содержание глюкозы, амилина и инсулина. Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли спектрофотометрически ферментативным глюкозооксидазным тестом с использованием набором реактивов «Ольвекс Диагностикум» и системы автоматического биохимического анализатора BS-380 (Mindray, КНР).

Концентрацию амилина и инсулина определяли методом ИФА с применением видоспецифичных наборов реактивов CloudClone (США). Анализ выполнен с использованием микропланшетного ИФА-ридера InfiniteF50 (Tecan, Австрия).

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса «STATISTICA 6.0». Полученные данные подвергались тесту на нормальность распределения согласно критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы – ANOVA с пост-тестом Ньюмена-Кейлса и непараметрические методы статического анализа – Краскелла-Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В ходе исследования было показано, что у НК группы животных по отношению к ЛО мышам наблюдалось повышение уровня глюкозы в сыворотке крови (рис. 1) в 5,9 раза ( $p < 0,05$ ). На фоне введения прамлинтида, гесперидина и феруловой кислоты содержание глюкозы в крови у животных уменьшилось в сравнении с НК группой мышей на 41,3%

( $p < 0,05$ ); 34,9% ( $p < 0,05$ ) и 23,3% ( $p < 0,05$ ). При этом, статистически значимых отличий между группами, получавшими референт и анализируемые вещества, не установлено.

Также было установлено, что у НК группы животных наблюдается снижение содержания амилина (рис. 2) и инсулина (рис. 3) в сыворотке крови на 53,0% ( $p < 0,05$ ) и 87,6% ( $p < 0,05$ ), соответственно. В тоже время применение прамлинтида способствовало повышению концентрации амилина на 43,5% ( $p < 0,05$ ), а инсулина – на 97,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичными показателями нелеченых животных.

На фоне введения животным гесперидина отмечено увеличение (относительно НК группы мышей) содержания амилина и инсулина в сыворотке крови животных на 26,3% ( $p < 0,05$ ) и 67,1% ( $p < 0,05$ ), соответственно, тогда как при применении феруловой кислоты данные показатели повысились соответственно на 18,5% ( $p < 0,05$ ) и 51,2% ( $p < 0,05$ ).

Стоит отметить, что достоверных отличий между группами животных, которым вводили прамлинтид и исследуемые вещества, обнаружено не было.

## Обсуждение результатов

Сахарный диабет представляет собой гетерогенное заболевание, основным критерием которого является повышение концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Одной из самых опасных и трудно поддающихся терапии форм диабета является инсулинорезистентный тип [11]. В настоящее время для лечения инсулинорезистентного сахарного диабета применяется ряд лекарственных препаратов, среди которых можно выделить относительно новую и перспективную группу – аналоги амилина, которые часто используются в качестве средств адъювантной терапии [12]. На сегодняшний день из группы аналогов амилина наиболее широко используется прамлинтид, применение которого позволяет значительно улучшить гликемический контроль [13].

Однако, применение прамлинтида сопряжено с развитием нежелательных реакций. Например, *Ghanizada et al., 2021* показали, что применение прамлинтида может вызвать мигреноподобные боли у 88% пациентов, получающих данный препарат [14]. Кроме того, прамлинтид обладает сложной фармакокинетикой, что в ряде случаев делает невозможным проведение терапии или значительно затрудняет режим введения препарата [15]. В этой связи актуальным можно считать поиск веществ, обладающих амилин-модифицирующими свойствами, для которых характерны более стабильные фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Среди таких соединений можно выделить вещества природного происхождения – гесперидин и феруловую кислоту. Данное исследование показало, что в условиях инсулинорезистентного сахарного диабета курсовое введение гесперидина и феруловой

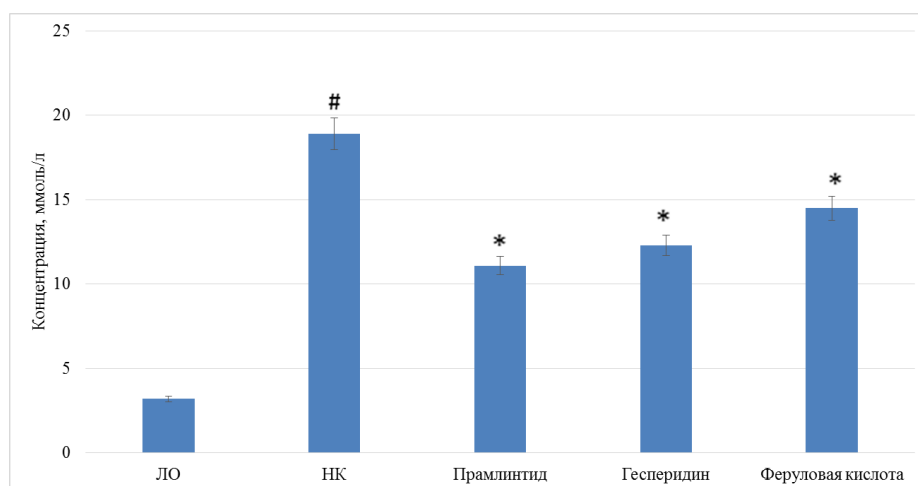


**Рис. 1. Изменение концентрации глюкозы в сыворотке крови животных с инсулинорезистентным сахарным диабетом, получавших прамлинтид и анализируемые соединения ( $M \pm SD$ ).**

Примечание: # – достоверно относительно ЛО животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ); \* – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ).

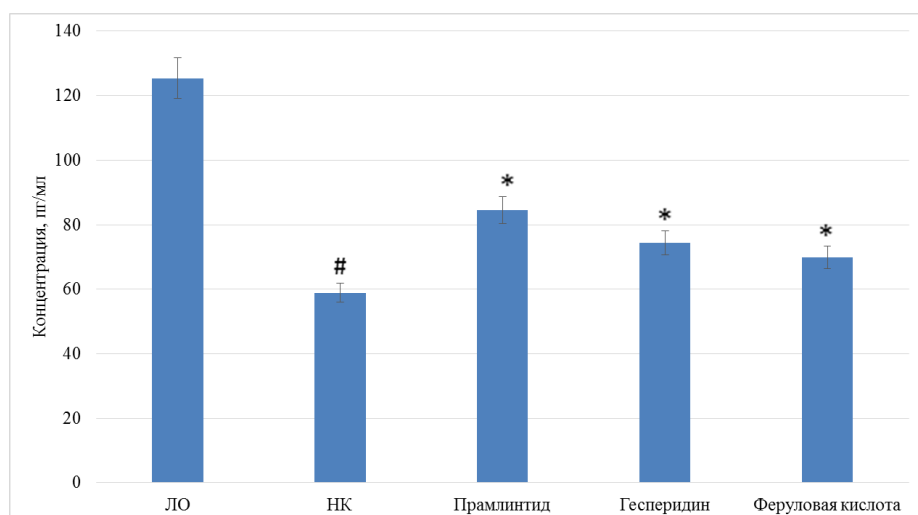


**Рис. 2. Изменение концентрации амилазы в сыворотке крови животных с инсулинорезистентным сахарным диабетом, получавших прамлинтид и анализируемые соединения ( $M \pm SD$ ).** Примечание: # – достоверно относительно ЛО животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ); \* – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ).

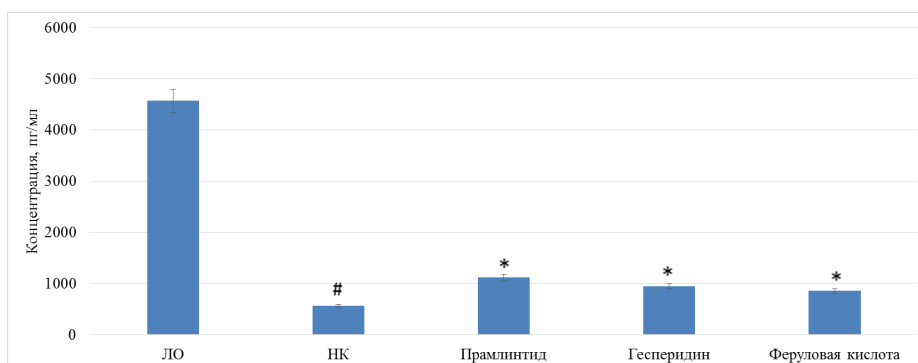


**Рис. 3. Изменение концентрации инсулина в сыворотке крови животных с инсулинорезистентным сахарным диабетом, получавших прамлинтид и анализируемые соединения ( $M \pm SD$ ).**

Примечание: # – достоверно относительно ЛО животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ); \* – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена-Кейлсар  $< 0,05$ ).

кислоту повышало у животных секрецию, как инсулина, так и амилина. При этом, гесперидин на уровне тенденции оказывал более выраженное действие, чем феруловая кислота (статистически значимых отличий установлено не было). Подобный характер действия анализируемых веществ может быть связан с особенностями секреции амилина и инсулина, также цитопротективным действием феруловой кислоты и гесперицина. Амилин секретируется совместно с инсулином  $\beta$ -клетками островкового аппарата поджелудочной железы, при этом пик продукции отмечается после приема пищи [16]. Таким образом, снижение цитотоксического действия стрептозотоцина на  $\beta$ -клетки островков Лангерганса может приводить к повышению секреции как инсулина, так и амилина, что может определять характер гипогликемического эффекта. Известно, что гесперидин и феруловая кислота обладают цитопротекторным действием, реализуемым главным образом за счет подавления окислительного стресса и модификации посттрансляционных сигнальных путей, повышающих выживаемость клеток [17, 18].

Таким образом, применение гесперицина и феруловой кислоты, по всей видимости, способствовало сохранению жизнеспособности  $\beta$ -клеток, что в свою очередь приводило к повышению продукции инсулина и амилина, а также развитию гипогликемического действия.

## Заключение

На основании полученных результатов можно предполагать, что новым аспектом гипогликемического действия гесперицина и феруловой кислоты может являться модификация амилин-зависимых путей регуляции гомеостаза глюкозы, которая связана с повышением жизнеспособности  $\beta$ -клеток и увеличением секреции амилина.

## Литература

1. Nozari N. Screening and management of Metabolic Syndrome // *Shiraz E-Medical Journal*. 2011. Vol. 12. № 3. P. 144-149.
2. Косыбаева А.Е., Чоудхари С., Погуляева И.В., Кожамбердиева Д.А., Батирова С.Ф. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) // *Международный студенческий научный вестник*. – 2018. – № 1.; URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18124> (дата обращения: 25.10.2023).
3. The Recommendations of the Experts of the All-Russia Scientific Society of Cardiologists for the Diagnosis and Treatment of Metabolic Syndrome. The 2-nd review. Moscow: 2009. (in Russian).
4. Чу С., Кургизова О.Ю. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы // *ActaBiomedicaScientifica*. 2016. Т.1, №5. С. 187-194. <https://doi.org/10.12737/23422>
5. Wang S, Du Q, Meng X, Zhang Y. Natural polyphenols: a potential prevention and treatment strategy for metabolic syndrome // *FoodFunct*. 2022. Vol.13, No.19. P.9734-9753. doi: 10.1039/d2fo01552h.
6. Gouveia HJCB, Urquiza-Martínez MV, Manbães-de-Castro R, Costa-de-Santana BJR, Villarreal JP, Mercado-Camargo R, Torner L, de-Souza-Aquino J, Toscano AE, Guzmán-Quevedo O. Effects of the Treatment with Flavonoids on Metabolic Syndrome Components in Humans: A Systematic Review Focusing on Mechanisms of Action // *Int J Mol Sci*. 2022 Vol. 23, No. 15. P. 8344. doi: 10.3390/ijms23158344.
7. Влияние флавоноидов на механизмы развития окислительного стресса при токсических поражениях печени: автореферат дис.... кандидата фармацевтических наук: 14.00.25 / Сергеева Елена Олеговна; [Место защиты: Пятигор. гос. фармацевт. акад.]. – Пятигорск, 2007. – 23 с.

8. Активность кислоты феруловой в условиях цитотоксического повреждения / Назарова А.Е., Оганова М.А., Абисалова И.А. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, ПИЛ-КМВ, 2010. – 116с.
9. Chao PC, Li Y, Chang CH, Shieh JP, Cheng JT, Cheng KC. Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes // *Biomed Pharmacother*. 2018 Vol. 101. P 155-161. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.084.
10. Kern KA, DiBrog AM, Przybylski JT, Miellicki-Baase EG. Effects of pramlintide on energy intake and food preference in rats given a choice diet // *PhysiolBehav*. 2021. Vol. 240 P. 113541. doi:10.1016/j.phys-beh.2021.113541.
11. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)] // *Wien KlinWochenschr*. 2023 Vol. 135, P.7-17. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y.
12. Kruse T, Hansen JL, Dahl K, et al. Development of Cagrilintide, a Long-Acting Amylin Analogue. *JMedChem*. 2021;64(15):11183-11194. doi:10.1021/acs.jmedchem.1c00565.
13. Maikawa CL, Chen PC, Vuong ET, Nguyen LT, Mann JL, d'Aquino AI, Lal RA, Maabs DM, Buckingham BA, Appel EA. Ultra-Fast Insulin-Pramlintide Co-Formulation for Improved Glucose Management in Diabetic Rats // *AdvSci (Weinh)*. 2021 Vol. 8, No. 21 P.e2101575. doi: 10.1002/advs.202101575.
14. Ghanizade H, Al-Karagholi MA, Walker CS, et al. Amylin Analog Pramlintide Induces Migraine-like Attacks in Patients // *AnnNeurol*. 2021 Vol. 89, No. 6 P.1157-1171. doi:10.1002/ana.26072
15. Kommera SP, Kumar A, Chitkara D, Mittal A. Pramlintide an Adjunct to Insulin Therapy: Challenges and Recent progress in delivery // *JPharmacol-ExpTher*. 2023. P. 2023-001679. doi:10.1124/jpet.123.001679
16. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential // *PharmacolRev*. 2015 Vol. 67, No. 3. P.564-600. doi:10.1124/pr.115.010629
17. Chen MC, Ye YY, Ji G, Liu JW. Hesperidin upregulates heme oxygenase-1 to attenuate hydrogen peroxide-induced cell damage in hepatic L02 cells // *J Agric Food Chem*. 2010. Vol. 58, No. 6. P.3330-3335. doi:10.1021/jf904549s
18. Li D, Rui YX, Guo SD, Luan F, Lin R, Zeng N. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives // *LifeSci*. 2021. Vol. 284, P.119921. doi:10.1016/j.lfs.2021.119921

# Аллергический ринит в сочетании с эозинофильным эзофагитом. Клинический случай.

Н.В. Жукова, Т.А. Цапьяк

## Allergic rhinitis in combination with eosinophilic esophagitis. Clinical case.

N.V. Zhukova, T.A. Tsapyak

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, аллергический ринит, аллергены, эозинофилы, аллергенспецифическая иммунотерапия

### Резюме

Аллергический ринит в сочетании с эозинофильным эзофагитом. Клинический случай.

Н.В. Жукова, Т.А. Цапьяк

Аллергическим заболеваниям присущ характер системной патологии, что способствует частому сочетанию (коморбидности) у пациентов нескольких форм аллергопатологии. При этом коморбидностью называется сочетание у пациента двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, а частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения. Например, такое распространенное (10-40% случаев в популяции) аллергическое заболевание, как аллергический ринит (АР), часто сочетается с аллергическим конъюнктивитом, синуситом, отитом, бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями. В доступной медицинской литературе по этому поводу имеется достаточно большое количество публикаций. Значительно меньшее их количество посвящено возможному сочетанию аллергического ринита с желудочно-кишечными проявлениями пищевой аллергии, в частности с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ), чему и будет посвящена данная публикация.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, аллергический ринит, аллергены, эозинофилы, аллергенспецифическая иммунотерапия.

### Abstract

Allergic rhinitis in combination with eosinophilic esophagitis. Clinical case.

N.V. Zhukova, T.A. Tsapyak

Allergic diseases are characterized by the nature of systemic pathology, which contributes to the frequent combination (comorbidity) of several forms of allergopathology in patients. In this case, comorbidity is a combination in a patient of two or more independent diseases or syndromes, none of which is a

**Жукова Наталья Валериевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: [Soigrp1to@yandex.ru](mailto:Soigrp1to@yandex.ru)  
**Цапьяк Татьяна Анатольевна**, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: [tsapyak69@mail.ru](mailto:tsapyak69@mail.ru)

complication of the other, and the frequency of this combination exceeds the probability of a random coincidence. For example, such a common (10-40% of cases in the population) allergic disease as allergic rhinitis is often combined with allergic conjunctivitis, sinusitis, otitis, bronchial asthma and other allergic diseases. There is a fairly large number of publications on this subject in the available medical literature. A significantly smaller number of them are devoted to the possible combination of allergic rhinitis with gastrointestinal manifestations of food allergies, in particular with eosinophilic esophagitis (EoE), which will be the focus of this publication.

Key words: eosinophilic esophagitis, allergic rhinitis, allergens, eosinophils, allergen-specific immunotherapy.

**В** традиционном обновляемых документах Программы ВОЗ «Аллергический ринит и его влияние на астму» (ARIA) в сотрудничестве с GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network) и AllerGen (The Allergy, Genes and Environment Network) ринитом называется воспаление слизистой оболочки носа, которое характеризуется ринореей, чиханием, блокадой носа и/или зудом в носу. При этом указанные симптомы возникают в течение не менее 2 дней подряд и сохраняются более 1 часа большую часть дней. Также подчеркивается, что актуальность проблемы аллергического ринита (АР) во многом обусловлена системным характером этого заболевания. АР представляет собой интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки носа и его пазух, обусловленное действием аллергенов и характеризуется заложенностью, выделениями, зудом носа, чиханием и нередко аносмией (хотя возможно наличие только нескольких из указанных симптомов).

Этиология и патогенез АР в последние годы подробно освещены в многочисленных публикациях. Традиционно развитие АР ассоциируется с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам, аллергенам домашней и библиотечной пыли, клещей домашней пыли, эпидермиса и экскрементов животных или птиц, аэроаллергенам насекомых (тараканы, комары, муравьи, моль, мотыль и др.), плесневых и дрожжевых грибов, несколько реже – к профессиональным (в том числе химическим), пищевым и медикаментозным аллергенам и пр. АР относится к группе атопических заболеваний, в основе которых лежит IgE-зависимый (немедленный) тип аллергической реакции по классификации П. Джелла и Р. Кумбса (1969), что непосредственно отражается на особенностях клинической картины заболевания, подходах к его диагностике и лечению. Так, при контакте с причинно-значимым аллергеном у предрасположенных к развитию АЗ пациентов сенсибилизация сопровождается гиперпродукцией В-лимфоцитами специфических IgE-антител (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. При повторном контакте с «виновным» аллергеном в организме происходит его связывание с IgE, которые фиксированы на рецепторах тучных клеток и базофилов. В дальнейшем это приводит к дегградации клеток-мишеней, высвобождению гистамина, лейкотриенов, простагландинов, брадикинина, тромбоцит-активирующего фактора

и развития аллергического воспаления, которое сопровождается гиперсекрецией слизи и отеком слизистой оболочки полости носа, а также соответствующих симптомов со стороны органов зрения и слуха [1].

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа [2-5].

В формировании ЭоЭ имеет значение патогенетическое влияние трех групп факторов: воздействие ингаляционных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) [2-4, 6-8]. Триггерным фактором развития эзофагита являются аллергены внешней среды (пищевые и ингаляционные), которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, инициируют развитие иммунновоспалительного процесса. ЭоЭ часто протекает на фоне других атопических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема). До 86% взрослых и 93% детей, больных ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения, около половины больных отмечают наличие таких заболеваний в анамнезе, что свидетельствует об атопическом характере ЭоЭ. Пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Зачастую заболевание носит семейный характер: около 8% больных детей имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ.

При воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты обладают выраженным цитотоксическим эффектом на клетки эпителия пищевода, эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены, эффект которых реализуется в повышении сосудистой про-

нищаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращений гладкомышечных клеток. Кроме эозинофилов, в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ наблюдается значительное увеличение числа мастоцитов, присутствующих в здоровом пищеводе в единичных количествах. На поверхности мастоцитов при ЭоЭ обнаруживаются синтезированные (системно или локально) IgE, способствующие активизации тучных клеток пищевыми антигенами. Активированные мастоциты способны высвобождать такие медиаторы воспаления, как цитокины, гистамин, протеазы. Массивное повреждение слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками быстро приводит к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов, происходит гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангионеогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге приводит к потере эластичности ткани и образованию стриктур пищевода [2, 3, 7].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может служить дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктом слизистой оболочку пищевода. Поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [4].

Заболеваемость ЭоЭ имеет неуклонную тенденцию к росту. Первичная заболеваемость в настоящее время оценивается как 5-10 на 100 000 населения в год [9]. Конкретных данных по заболеваемости ЭоЭ в Российской Федерации нет, в отечественной литературе описаны отдельные клинические случаи заболевания [3, 10], но следует констатировать, что пациенты с ЭоЭ все чаще встречаются в гастроэнтерологической практике.

## Клинический случай

В сентябре 2021 г. на прием к гастроэнтерологу обратился пациент К., 2000 г.р. с жалобами на эпизодически возникающие боли за грудиной, не связанные с какими-либо провоцирующими факторами. Самостоятельно принимал антациды – с невыраженным эффектом. Из анамнеза – рос и развивался соответственно возрасту. По данным амбулаторной карты: в возрасте 4-х месяцев и в 5 лет – аллергическая крапивница; с 9-месячного возраста – патология ЛОР-органов; в возрасте 1 года – анемия средней ст. тяжести, субфебрилитет неясной этиологии. В 2012 г. – стационарное обследование и лечение с диагнозом кандидомикоз пищевода; дисфункция желчного пузыря по гипокINETическому типу; аллергическая ринопатия. В 2015 г. – лечение в терапевтическом отделении с диагнозом внегоспитальная левосторонняя нижнедолевая пневмония.

В 2020 г. впервые стал отмечать появление боли за грудиной. При обращении за медицинской помощью установлен диагноз хронического тонзиллита в стадии обострения, однако боль в груди сохранялась и после курса лечения. В плане дальнейшего обследования по поводу сохраняющихся жалоб проведена ЭГДС.

**ЭГДС от 09.11.2021.** Протокол вмешательства: АД 120/70 мм рт. ст., пульс – 71 в мин. Анастезия – м/а Sol.Lidocaini 2%-2,0 ml. Пероральная подготовка: р-р Симетикона 100 мг/мл-1 мл + р-р Бикарбоната Натрия 1%-100 мл.

Эндоскоп свободно введен через правый средний носовой ход. Глоточная миндалина отечна, рыхлая, увеличена.

**Гортань и глотка.** Гортань симметрична, слизистая оболочка бледно-розового цвета, голосовые связки смыкаются синхронно. Грушевидные синусы без патологических изменений. Глоточный рефлекс сохранен.

**Пищевод.** Устье без видимых патологических изменений. На всем протяжении видна густая россыпь желтоватых экссудативных точечных налетов в виде линейных скоплений, занимающая до 90% поверхности, отмечаются диффузный отек и небольшая эритема, с формированием продольных борозд и невысокими циркулярными кольцами, в дистальной части пищевода видна циркулярная рубцовая стриктура минимально суживающая просвет. Вены не расширены. Взята биопсия.

Область пищеводно-желудочного перехода – расположена на 50 см от кончика носа (по проксимальному краю желудочных складок, а также по дистальному краю палисадных сосудов).

Z-линия (граница плоского и цилиндрического эпителия) на уровне 50 см от кончика носа, ровная. Нижний пищеводный сфинктер смыкается. Сужение, соответствующее пищеводному отверстию диафрагмы, расположено на отметке 50 см от кончика носа.

При осмотре в retroflexio из желудка кардиальная складка 2-й ст., вены дна желудка не расширены. Признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы не определяются.

**Желудок** – содержит слизь и слюну (удалены, желудок отмыт), просвет желудка симметричен. Стенки желудка эластичны, перистальтика прослеживается в теле и антральном отделе.

Желудок субъективно увеличен в объеме. Слизистая оболочка дна и тела равномерно-розового цвета, складки обычной толщины, эластичны, расправляются CO<sub>2</sub> полностью.

Собираемые венулы (RAC) видны нечетко.

Слизистая оболочка зоны угла и антрального отдела равномерно-розового цвета.

При осмотре в режиме NBI, микрорельеф и капиллярный узор слизистой оболочки желудка регулярный, соответствует отделам.

Пилорический канал – округлой формы, ритмично смыкается.

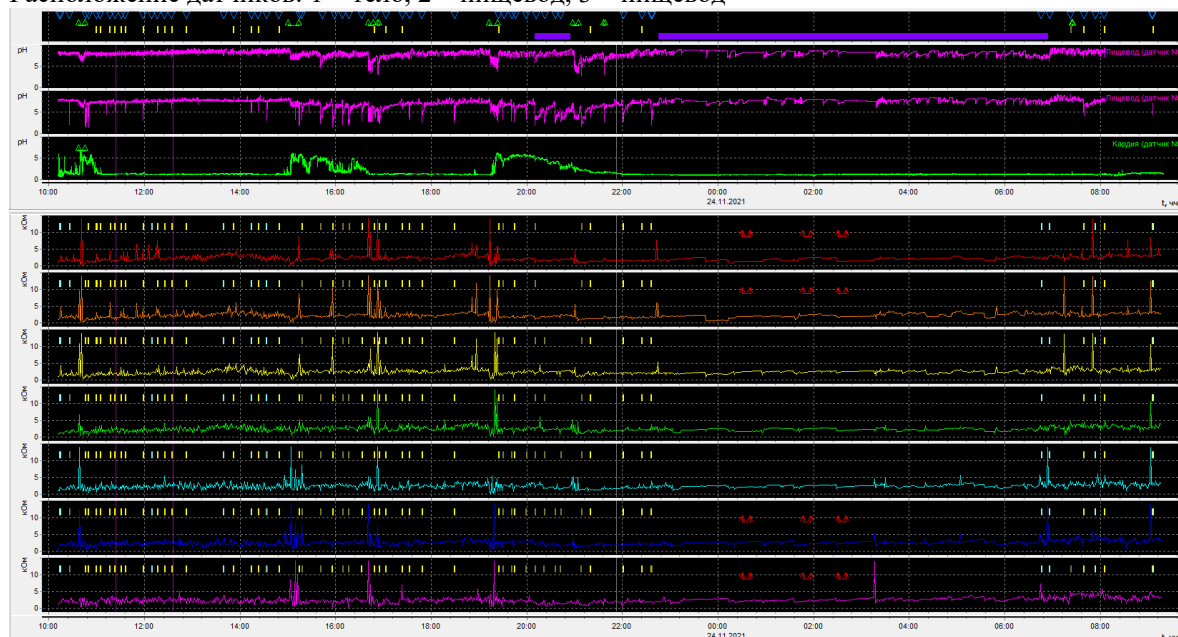
## Импеданс-рН-метрия (Гастроскан-ИАМ)

## Суточная внутрипищеводная импеданс-рН-метрия (Гастроскан-ИАМ, с.н. 6111101)

Ф.И.О.: К. Кирилл Андреевич, 21 год

Результаты анализа рН-грамм за период 23.11.2021 10:11:35 - 24.11.2021 09:16:17

Расположение датчиков: 1 – тело, 2 – пищевод, 3 – пищевод



## Тело (датчик №1)

| Результаты                               | Общие    | Стоя     | Лежа     |
|------------------------------------------|----------|----------|----------|
| Время (ч:мин:с)                          | 22:11:01 | 13:16:09 | 08:54:52 |
| Минимальное значение рН                  | 0,8      | 0,8      | 0,9      |
| Максимальное значение рН                 | 6,3      | 6,3      | 5,2      |
| Среднее значение рН                      | 1,7      | 1,8      | 1,4      |
| Медиана рН                               | 1,2      | 1,3      | 1,2      |
| Разброс рН                               | 1,2      | 1,4      | 0,8      |
| Время с рН в диапазоне от 0,9 до 2,5     | 19:24:35 | 11:14:10 | 08:10:25 |
| % времени с рН в диапазоне от 0,9 до 2,5 | 84,1     | 48,7     | 35,4     |

## Пищевод (датчик №2 на 5 см выше НПС)

| Результаты               | Общие    | Стоя     | Лежа     |
|--------------------------|----------|----------|----------|
| Время (ч:мин:с)          | 22:15:02 | 13:20:10 | 08:54:52 |
| Минимальное значение рН  | 1,5      | 1,5      | 2,0      |
| Максимальное значение рН | 9,4      | 9,4      | 8,7      |
| Среднее значение рН      | 7,4      | 7,2      | 7,5      |
| Медиана рН               | 7,6      | 7,5      | 7,8      |

Рис. 1. рН-импедансометрия

Двенадцатиперстная кишка. Просвет луковицы симметричен, содержит слизь, перистальтика сохранена, слизистая оболочка с диффузной эритемой, ворсинки нормальной длины, равномерно покрывают поверхность.

Постбульбарные отделы (D2-D3) содержат желчь, перистальтика чистая и высокоамплитудная, затрудняет осмотр, слизистая оболочка розового цвета, циркулярные складки выражены нормально,

ворсинки нормальной длины, равномерно покрывают поверхность слизистой.

БДС – доступная осмотру часть, обращенная в просвет двенадцатиперстной кишки, без видимых патологических изменений, устье осмотру недоступно.

Результаты патогистологического исследования слизистой пищевода – эзофагит эозинофильный E2R1E1F1S1.

|                                          |          |          |          |
|------------------------------------------|----------|----------|----------|
| Разброс pH                               | 3,1      | 3,1      | 2,9      |
| Время с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0     | 00:35:13 | 00:20:42 | 00:14:31 |
| % времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 | 2,5      | 1,5      | 1,0      |
| Число эпизодов ГЭР (кислые рефлюксы)     | 35       | 28       | 7        |
| Число ГЭР длительностью > 00:05:00       | 1        | 1        | 0        |
| Самый длительный ГЭР (время)             | 00:05:26 | 00:05:26 | 00:04:45 |
| Пищеводный клиренс для pH < 4            | 00:00:58 | 00:00:43 | 00:02:00 |

Показатели DeMeester для пищевода (приведены нормы для суточного исследования)

|            | Время с pH<4 АЕТ (общее,%) | Время с pH<4 (стоя,%) | Время с pH<4 (лежа,%) | число ГЭР | число ГЭР >5 мин | максимальный ГЭР (время) |
|------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------|--------------------------|
| Норма      | 4,5                        | 8,4                   | 3,5                   | 46,9      | 3,5              | 00:19:48                 |
| У пациента | 2,58                       | 2,55                  | 2,63                  | 35        | 1                | 00:05:26                 |

Обобщённый показатель DeMeester равен 10,20 (норма < 14,72).

### Пищевод (датчик №3)

| Результаты                               | Общие    | Стоя     | Лежа     |
|------------------------------------------|----------|----------|----------|
| Время (ч:мин:с)                          | 22:15:02 | 13:20:10 | 08:54:52 |
| Минимальное значение pH                  | 2,8      | 2,8      | 6,0      |
| Максимальное значение pH                 | 9,4      | 9,4      | 9,1      |
| Среднее значение pH                      | 8,2      | 8,2      | 8,2      |
| Медиана pH                               | 8,3      | 8,3      | 8,3      |
| Разброс pH                               | 1,2      | 1,4      | 0,5      |
| Время с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0     | 00:00:03 | 00:00:03 | 00:00:00 |
| % времени с pH в диапазоне от 0,8 до 4,0 | 0,0      | 0,0      | 0,0      |
| Число эпизодов ГЭР (кислые рефлюксы)     | 0        | 0        | 0        |
| Число ГЭР длительностью > 00:05:00       | 0        | 0        | 0        |
| Самый длительный ГЭР (время)             | —        | —        | —        |

### Результаты анализа импедансометрического сигнала

#### Общее количество рефлюксов

| Рефлюксы           | Кислые | Слабокислые | Слабощелочные | Всего |
|--------------------|--------|-------------|---------------|-------|
| Жидкие             | 17     | 0           | 1             | 18    |
| Смешанные          | 13     | 19          | 7             | 39    |
| Жидкие + Смешанные | 30     | 19          | 8             | 57    |
| Газовые            | —      | —           | —             | 16    |
| Всего              | —      | —           | —             | 73    |

#### Количественное распределение рефлюксов по уровню кислотности

| Положение | Кислые  |         | Слабокислые |        | Слабощелочные |        | Всего   |         | Медиана ВСТ (с) |        |
|-----------|---------|---------|-------------|--------|---------------|--------|---------|---------|-----------------|--------|
|           | Пациент | Норма*  | Пациент     | Норма* | Пациент       | Норма* | Пациент | Норма*  | Пациент         | Норма* |
| Общее     | 30      | 10 – 50 | 19          | 5 – 33 | 8             | 1 – 15 | 57      | 25 – 75 | 14,10           | 8 – 20 |
| Стоя      | 24      | 10 – 45 | 19          | 4 – 31 | 8             | 1 – 14 | 51      | 23 – 64 | 14,70           | 8 – 22 |
| Лежа      | 6       | 0 – 8   | 0           | 0 – 5  | 0             | 0 – 3  | 6       | 1 – 14  | 12,46           | 4 – 35 |

#### Количественное распределение рефлюксов по составу

| Положение | Жидкие  |         | Смешанные |         | Газовые |        | Всего |
|-----------|---------|---------|-----------|---------|---------|--------|-------|
|           | Пациент | Норма*  | Пациент   | Норма*  | Пациент | Норма* |       |
| Общее     | 18      | 10 – 55 | 39        | 11 – 42 | 16      | 3 – 30 | 73    |
| Стоя      | 12      | 8 – 46  | 39        | 10 – 41 | 15      | 3 – 29 | 66    |
| Лежа      | 6       | 0 – 13  | 0         | 0 – 3   | 1       | 0 – 1  | 7     |

#### 24-часовая экспозиция болюса

| Положение | Кислые      |           | Слабокислые |           | Слабощелочные |           | Всего       |        |           |           |
|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|---------------|-----------|-------------|--------|-----------|-----------|
|           | Время (мин) | Время (%) | Время (мин) | Время (%) | Время (мин)   | Время (%) | Время (мин) |        | Время (%) |           |
|           |             |           |             |           |               |           | Пациент     | Норма* | Пациент   | Норма*    |
| Общее     | 10          | 0,71      | 4           | 0,31      | 1             | 0,10      | 15          | 6 – 27 | 1,13      | 0,4 – 2,0 |

Рис. 1. pH-импедансометрия (продолжение)

|      |   |      |   |      |   |      |    |        |      |           |
|------|---|------|---|------|---|------|----|--------|------|-----------|
| Стоя | 9 | 0,63 | 4 | 0,31 | 1 | 0,10 | 14 | 5 – 21 | 1,05 | 0,6 – 2,7 |
| Лежа | 1 | 0,08 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1  | 0 – 5  | 0,08 | 0,0 – 0,9 |

**Время экспозиции болюса относительно уровня НПС**

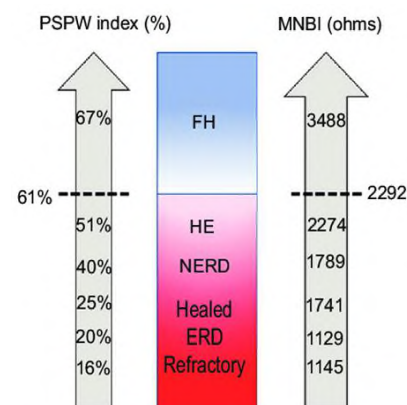
| Положение | на 5 см выше НПС (%) |       | на 15 см выше НПС (%) |       |
|-----------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|           | Пациент              | Норма | Пациент               | Норма |
| Общее     | 0,81                 | <1,4  | 0,38                  | <0,8  |
| Стоя      | 0,78                 | <2,1  | 0,37                  | <1,3  |
| Лежа      | 0,03                 | <0,7  | 0,01                  | <0,1  |

**Средний ночной базальный импеданс MNBI (кОм)**

| Измерение            | 1-й интервал<br>16.09.20 00:38:18-<br>00:48:18 | 2-й интервал<br>16.09.20 01:50:31-<br>02:00:31 | 3-й интервал<br>16.09.20 02:51:58-<br>03:01:58 | Среднее |
|----------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|
| Z <sub>7</sub> 160мм | 1,21                                           | 2,35                                           | 1,30                                           | 1,62    |
| Z <sub>6</sub> 140мм | 1,91                                           | 2,32                                           | 1,85                                           | 2,03    |
| Z <sub>2</sub> 50мм  | 2,72                                           | 2,13                                           | 2,31                                           | 2,38    |
| Z <sub>1</sub> 20мм  | 2,12                                           | 2,13                                           | 2,34                                           | 2,20    |

**Индекс PSPW**

|                 |       |
|-----------------|-------|
| Индекс PSPW (%) | 61,64 |
|-----------------|-------|

**Результаты анализа симптомов****Пищевод (датчик №2 на 5 см выше НПС)**

| Результаты                                 | чувство жжения в эпигастрии, за грудиной |                                                 |                                             |
|--------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                            | Кислые рефлюксы<br>(по данным pH-метрии) | Высокие рефлюксы<br>(по данным импедансометрии) | Все рефлюксы<br>(по данным импедансометрии) |
| Количество симптомов                       | 1                                        | 1                                               | 1                                           |
| Индекс симптома (SI) (%)                   | 0,0                                      | 0,0                                             | 0,0                                         |
| Индекс чувствительности симптома (SSI) (%) | 0,0                                      | 0,0                                             | 0,0                                         |
| Вероятность ассоциации симптома (SAP) (%)  | 0,0                                      | 0,0                                             | 0,0                                         |

**Рис. 1. pH-импедансометрия (продолжение)****Комментарии к pH-импедансометрии:**

Исследование проводилось на фоне отмены ИПП.

По результатам 24-часовой pH-метрии в теле желудка медиана интрагастрального pH составила 1,2 (норма 1,6 - 3,0) – гиперацидность. Значения интрагастрального pH в диапазоне от 0,5 до 2,5 находились на протяжении 19 часов 46 минут 59 сек. (84,1%) времени исследования. Сохраненная кислотопродуцирующая функция желудка, непрерывное кислотообразование.

Время консумции в пределах 40-60 минут на основных приемах пищи.

По результатам 24-часовой pH-метрии пищевода на уровне 5 см выше НПС зарегистрировано 35 эпизодов кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) (норма <40), из которых 1 длительностью более 5 минут (норма <3,5). Общее время закисления пищевода (с pH в диапазоне 0,8 - 4,0) составило 35 мин 13 сек. (2,5% времени исследования, норма до 4,0%). Наиболее продолжительный ГЭР фиксировался в течении 05 мин. 26 сек. Обобщенный показатель DeMeester равен 10,20 (норма <14,72).

На уровне 15 см выше НПС зарегистрирован 1 эпизод кислого ГЭР длительностью 3 сек. Общее время закисления пищевода (с pH в диапазоне 0,8 - 4,0) составило 03 сек. (0,0% времени исследования).

По результатам 24-часовой импедансометрии общее число ГЭР составило 73 (норма <80). Зарегистрировано 30 кислых (норма 10 – 50), 19 слабокислых (норма 5 – 33), 8 слабощелочных (норма 1 – 15) ГЭР. В зависимости от состава рефлюксата, 18 эпизодов рефлюкса было жидкими (норма 10 – 55), 39 – смешанными (норма 11 – 42), 16 – газовыми (норма 3 – 30).

24-часовая экспозиция болюса в пищеводе составила 15 мин. (норма 6 – 27 мин.) - 1,13% (норма 0,4 – 2,0 %). Общее время экспозиции болюса на 5 см выше НПС составило 0,81 % (норма <1,4%) времени исследования. На 15 см выше НПС данный показатель равен 0,38% (норма <0,8%).

Показатели базального уровня импеданса MNBI (на Z1 – 2,20 кОм) и индекса PSPW (61,64 %) соответствуют гиперсенситивному состоянию пищевода.

Жалобы на боли за грудиной, в эпигастрии за время исследования по данным, как pH-метрии, так и импеданс-pH-метрии не ассоциировались с ГЭР.

**Заключение:** Отсутствуют pH-импедансометрические признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Эндоскопические признаки эзофагита выявлены и при повторном исследовании в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова (г. Санкт-Петербург).

В течение 8 лет отмечает периодическую «заложенность» носа в течение всего года, а также выраженные явления ринита в летне-осенний период года (август-сентябрь). Лечится самостоятельно симптоматически сосудосуживающими и антигистаминными препаратами. Обратился в связи с рекомендацией ЛОР-врача, выявившего гиперемию миндалин и заподозрившего атипичное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

При оценке объективного статуса клинически значимых отклонений не выявлено.

Для проведения дифференциальной диагностики атипичной формы ГЭРБ пациент направлен на суточное мониторирование рН-импедансометрии пищевода.

#### рН-импедансометрия (см. рис. 1)

По результатам исследования исключена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

### Консультация оториноларинголога

**Риноскопия:** слизистая полости носа отечная, носовые ходы узкие, носовая перегородка искривлена влево – гребень, в средних носовых ходах – мелкие полипы, нижние носовые раковины отечны, носоглотка обозрима – свободна.

**Фарингоскопия:** слизистая глотки розовая, небные дужки «застойно» гиперемизированы, миндалины 2 ст, задняя стенка глотки с единичными гипертрофированными лимфоидными элементами.

Окончательный клинический диагноз, установленный ЛОР-врачом: Хроническая аллергическая риносинусопатия. Смещенная носовая перегородка. Хронический компенсированный тонзиллит.

Рекомендована консультация аллерголога с предварительным определением уровня специфических IgE.

### Консультация аллерголога

**IgE общий** – 168 МЕ/мл (N < 100).

При проведении аллергоскрининга методом Immunoblot, выявлено увеличение уровня специфических IgE к пыльце ольхи – 13,4 МЕ/мл, березы – 12,4 МЕ/мл, лещины – 3,1 МЕ/мл, дуба – 1,7 МЕ/мл амброзии полыннолистной – 42,- МЕ/мл, клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* – 27 МЕ/мл, клещу *Dermatophagoides pharinae* – 52 МЕ/мл, шерсти кошки 5,5 МЕ/мл, грибковой плесени *Alternaria Alternata* – 35 МЕ/мл.

**Заключение аллерголога:** круглогодичный аллергический ринит, легкой степени тяжести, аллергия к клещам домашней пыли. Поллиноз с риноконъюнктивальным синдромом, аллергия к пыльце сорных трав. Эозинофильный эзофагит.

**Рекомендовано** проведение аллергенспецифической иммунотерапии причинно-значимыми аллер-

генами.

Пациент получил инициальный курс аллергеном пыльцы амброзии 12SQ-AMB (таблетки-лиофилизат) в течение 4х месяцев предсезонно-сезонной терапии в 2022 г., а также начал терапию аллергенами клещей домашней пыли *Derm.pteroniss.* и *Derm. pharinae* – 12-SQ-HDM (таблетки-лиофилизат), которая будет продолжаться течение минимум трех лет до достижения стойкого клинического эффекта как со стороны купирования явлений круглогодичного аллергического ринита, так и со стороны уменьшения симптомов эозинофильного эзофагита.

Промежуточные результаты через год от начала терапии (2023 г.) аллергенами: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта купированы полностью, проявления круглогодичного аллергического ринита беспокоят только при значимом контакте с домашней пылью (уборка или ремонт дома), явления же сезонного аллергического ринита значительно уменьшились, в сезон цветения причинно значимого аллергена (амброзии) сохраняются риноррея или заложенность носа, чихание, однако выраженность симптомов значительно уменьшилась. Пациент продолжает наблюдение у аллерголога, аллерген-специфическую терапию планирует продолжать последующие несколько лет согласно действующим Клиническим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению аллергического ринита [10].

### Литература

1. Хаитов МР, Намазова-Баранова АС, Чукалин АГ, Дайхес НА, Ильина НН, Курбачева ОМ, Agache I, Bachert C, Bedbrook A, Canonica GW, Casale T, Cruz AA, Fokkens WJ, Hellings PW, Samolinski B, Vonsquet J. ARLA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. РАЖ. 2017;(3):46-54.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, Gonzalez-Cervera J, Larsson H, Mielke S, Papadopoulos A, Rodriguez-Sanchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335-358.
3. В.Т. Пвашкин, Е.К. Баранская, В.О. Кайбышева, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М., 2013. [V.T. Ivashkin, E.K. Baranskaya, V.O. Kaibysheva, A.S. Trukhmanov, A.A. Sheptulin *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo ezofagita.* M., 2013. (In Russ.)].
4. В.О. Кайбышева, А.М. Михалева Эозинофильный эзофагит, Издательство Медиа Сфера, 2021
5. В.О. Кайбышева, С.В. Кашин, А.М. Михалева, Н.С. Видяева, Р.О. Куваев, З.В. Галкова, Т.А. Ильчишина, В.В. Печникова, Е.А. Никонов, С.Г. Шаповальянц Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(1):58-83.
6. В.О. Кайбышева, А.М. Михалева, Е.А. Никонов, С.Г. Шаповальянц Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(2):5072. Kaibysheva VO, Mikhaleva LM, Nikonov EL, Shapoval'yants SG. *Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2019;8(2):5072. (In Russ., In Engl.).
7. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with metaanalysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3-15.
8. van Rbij BD, Verbeij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*

2013;25:47-5.

9. Warners M, de Rooij WE, Van Rhijn BD, Verbeij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Large Increase in Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. *Gastroenterology* 2017;152:862-863.

10. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.

## Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

### Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimtj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуется вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 источников, а для лекций и обзоров – 40 источников.

Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об о всех авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

**Редакция КТЖ**