

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

2022 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

TOM 12

№ 4

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор,
АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий
национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)

Виноградский Борис Викторович — д.м.н.,
Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)

Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Заугольникова Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор,
Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)

Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф.,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент,
Общая больница Тампы, (Тампа, США)

Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент,
Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)

Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор,
Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)

Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Ребров Андрей Петрович — д.м.н., профессор,
Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)

Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор,
Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)

Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор,
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, заведующая отделением нейрореабилитации
и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор,
Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ
им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор,
Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, Россия)

Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор,
Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)

Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор,
Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова
(Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бойков Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
РКНПБ Минздрава РФ (Москва, Россия)

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор,
МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор,
член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького (Донецк, ДНР)

Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН,
СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН,
ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН,
НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)

Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)

Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр
эндокринологии (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор,
Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН,
Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН,
ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический
журнал для работников
здравоохранения

Включён в Перечень
ведущих рецензируемых
периодических изданий
ВАК Минобрнауки РФ



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., доцент кафедры
терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный университет» (Ульяновск, Россия)
Кочетков Андрей Валерьевич, к.м.н. (Москва, Россия)

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Бабяк Алина
reklama@medarhive.ru

Подписано в печать 23.06.2022 года
Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»
г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
www.onebook.ru

Контент доступен под лицензией
Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной
электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс Округ» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-4

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Lyudmila Yu. Ilchenko** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Nadezhda A. Bylova** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Tatiana V. Adasheva — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)
Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, DPR)
Boris V. Vinogradsky — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gennady E. Gendlin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Tatyana V. Zaigonlikova — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Alexander A. Karabinenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Alexander S. Matveevskii — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Vladimir E. Medvedev — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Vadim P. Mikhin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Andrey P. Rebrov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Saratov State Medical University named after I.N. Razumovsky (Saratov, Russia)
Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Mikhail E. Statsenko — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Nataliya A. Suponeva — doctor of medical sciences, professor, member correspondent of the Russian Academy of Sciences, head of the department of neurorehabilitation and physiotherapy, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Natalia A. Hohlicheva — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, Russia)
Anna I. Chesnikova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Alexander V. Yagoda — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Sergey S. Yakushin — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Sergey A. Boitsov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, DPR)
Vadim I. Mazurov — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Victor V. Maleev — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Evgeny L. Nasonov — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Yuri P. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Vladimir P. Terentev — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Vladimir P. Tiurin — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Evgeny V. Shliakhto — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal
for health professionals

Included the List of the Russian
reviewed scientific magazines
in which the main scientific
results of theses on competition
of academic degrees
of the doctor and candidate
of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Olga A. Chernova
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Elena V. Efremova, Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)
Andrey V. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Ilya G. Fedorov — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Babiak Alina
reklama@medarhive.ru

Signed for printing on 23.06.2022
Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Ural-Press Okrug» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-4

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Т.Е. Куглер, И.С. Маловичко, В.Б. Гнилищкая,
А.Л. Христуленко, Н.Ф. Яровая

Ингибиторы протонной помпы в период пандемии COVID-19 245

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

В.В. Лялина, И.А. Борщенко, С.В. Борисовская, Э.А. Скрипниченко,
Р.В. Биняковский, В.В. Тришина, И.Г. Никитин

Острый остеопоретический перелом позвоночника. Часть 1. Определения, клиническая картина, оценка болевого синдрома, диагностическая визуализация, введение в дифференциальный диагноз 254

Р.Н. Мустафин

Перспективы лечения идиопатического легочного фиброза 267

В.Э. Медведев

Диагностика и терапия психосоматических расстройств генеративного цикла женщин в общей медицинской практике (обзор литературы) 276

Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова

Новые диагностические возможности определения активности язвенного колита: роль нейтрофилов 285

И.С. Долгополов, М.Ю. Рыков, В.А. Осадчий

Регенеративная терапия при хронической сердечной недостаточности: перспективы использования клеточных и бесклеточных технологий 293

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А.В. Мелехов, А.И. Агаева, И.Г. Никитин

Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения 302

А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, М.А. Королев,
К.Н. Сафарова, К.Д. Дорогойкина, Д.М. Бичурина

Уровень IgA антител к CD74 у пациентов со спондилоартритами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника 310

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова, Д.С. Евдокимов, А.А. Козак, П.В. Лисукова

Клинический случай синдрома такоцубо в раннем послеоперационном периоде ринопластики 316

С 2021 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ
ТОЛЬКО ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2021):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURES

- T.E. Kugler, I.S. Malovichko, V.B. Gnilitzskaya,
A.L. Khristulenko, N.F. Yarovaya*
Proton Pump Inhibitors in the COVID-19 Pandemic 245

REVIEW ARTICLES

- V.V. Lyalina, I.A. Borshenko, S.V. Borisovskaya, E.A. Skripnichenko,
R.V. Binyakovskiy, V.V. Trishina, I.G. Nikitin*
Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 1. Definitions, Clinical Presentation,
Pain Assessment, Diagnostic Imaging, Introduction to Differential Diagnosis 254
- R.N. Mustafin*
Prospects for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis 267
- V.E. Medvedev*
Diagnosis and Therapy of Psychosomatic Disorders in Reproductive Cycle of Women
in General Medical Practice (Review) 276
- E.V. Bolotova, K.A. Yumukyan, A.V. Dudnikova*
New Diagnostic Possibilities for Determining the Activity of Ulcerative Colitis:
The Role of Neutrophils 285
- I.S. Dolgoplov, M.Yu. Rykov, V.V. Osadchij*
Regenerative Therapy for Chronic Heart Failure: Prospects for the Use of Cellular and
Acellular Technologies 293

ORIGINAL ARTICLE

- A.V. Melekhov, A.I. Agaeva, I.G. Nikitin*
Symptoms in the Long Period after the Coronavirus Infection: Results of Long-Term Follow-Up 302
- A.P. Rebrov, I.Z. Gaydukova, A.V. Aparkina, M.A. Korolev,
K.N. Safarova, K.D. Dorogoikina, D.M. Bichurina*
The Level of IgA Antibodies to CD74 in Patients with Spondyloarthritis and
Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine 310

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- S.A. Boldueva, V.S. Feoktistova, D.S. Evdokimov, A.A. Kozak, P.V. Lisukova*
A Clinical Case of Takotsubo Syndrome in the Early Postoperative Period of Rhinoplasty 316

SINCE 2021, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
ONLY THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2021):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



**Т.Е. Куглер*, И.С. Маловичко, В.Б. Гнилицкая,
А.Л. Христуленко, Н.Ф. Яровая**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького», Донецк, ДНР

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

**T.E. Kugler *, I.S. Malovichko, V.B. Gnilitckaya,
A.L. Khristulenko, N.F. Yarovaya**

State Educational Organization of Higher Professional Education
«M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, DPR

Proton Pump Inhibitors in the COVID-19 Pandemic

Резюме

Безопасность применения ингибиторов протонной помпы (ИПП) при коронавирусной инфекции (COVID-19) является недостаточно изученной. ИПП являются мощными супрессорами желудочной секреции и входят в десятку наиболее широко используемых препаратов в мире. Предполагается, что препараты влияют на восприимчивость к вирусу, тяжесть течения и исходы у пациентов с диагнозом COVID-19. Это беспокойство основано на механизме действия ИПП — подавлении кислотности желудочного сока, который считается первой линией защиты от инфекций. В совокупности результаты большинства исследований и метаанализов подтверждают возможность того, что использование ИПП может способствовать развитию более тяжелой формы COVID-19. Однако учесть все потенциальные факторы риска тяжести COVID-19 в реальной клинической практике представляется затруднительным, поэтому следует с большой осторожностью относиться к выводам о причинно-следственных связях применения ИПП. Дополнительная интересная точка зрения на использование ИПП во время пандемии заключается в том, что их прием может привести к снижению всасывания некоторых витаминов. С другой стороны, в литературе появилось несколько исследований в отношении защитных терапевтических эффектов ИПП. Все больше доказательств иммуномодулирующей и антифиброзной роли ИПП, что может быть использовано в лечении COVID-19. Кроме того, способность препаратов подщелачивать содержимое эндосом и лизосом служит препятствием для проникновения вируса в клетки. В представленном обзоре проанализированы возможные эффекты приема ИПП у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, смертность, тяжесть течения, факторы риска, лечение, витамины

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.01.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Для цитирования: Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Гнилицкая В.Б. и др. ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 245-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-245-253. EDN: VNZABM

Abstract

The safety of proton pump inhibitors (PPIs) use in coronavirus infection (COVID-19) is not well understood. PPIs are potent suppressors of gastric secretion and become one of the ten most widely used drugs in the world. They are expected to influence virus susceptibility, severity, and outcomes in patients diagnosed with COVID-19. This concern is based on their mechanism of action — suppression of gastric acidity, which is considered the first line of defense against infections. Taken together, the results of most studies and meta-analyses support that PPIs use has been associated with increased risk of COVID-19 and severe outcomes. However, taking into account all potential risk factors for disease severity seems impossible in the real world in the context of COVID-19, so conclusions about causal relationships between PPI use and COVID-19 should be treated with great caution.

*Контакты: Татьяна Евгеньевна Куглер, e-mail: kugler2@mail.ru

*Contacts: Tatyana E. Kugler, e-mail: kugler2@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>

An additional interesting point about the use of PPIs in the pandemic is that it reduced absorption of certain vitamins. On the other hand, several studies have appeared in the literature regarding the protective therapeutic effects of PPIs. There is growing evidence of an immunomodulatory and antifibrotic role of PPIs that could be used in the treatment of COVID-19. In addition, their ability to alkalize the contents of endosomes and lysosomes serves as an obstacle to the penetration of the virus into host cells. This review analyzes the possible effects of PPIs in patients with COVID-19.

Key words: *proton pump inhibitors, COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, mortality, severe outcomes, risk factors, treatment, vitamins*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.03.2022

Accepted for publication on 05.04.2022

For citation: Kugler T.E., Malovichko I.S., Gnilitkaya V.B. et al. Proton Pump Inhibitors in the COVID-19 Pandemic. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 245-253. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-245-253. EDN: VNZABM

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТФаза — аденозинтрифосфатаза, ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

Введение

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) послужил причиной развития пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), о которой впервые было сообщено в декабре 2019 г. [1]. Заражение SARS-CoV-2 привело к более чем 5,9 млн смертей во всем мире от COVID-19 к началу 2022 г., вызвав глобальный кризис в области здравоохранения [2]. Хотя основные постинфекционные проявления, вызванные этим вирусом, включают поражение дыхательной системы, было обнаружено, что SARS-CoV-2 затрагивает почти все органы, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [3]. Tian Y., et al. (2020) [4] описали наличие желудочно-кишечных симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с частотой от 3 % до 79 %.

Существует несколько подтвержденных факторов риска тяжелого течения COVID-19: пожилой возраст, курение, ожирение, сахарный диабет, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекция, наличие хронических заболеваний легких, почек, сердечно-сосудистой системы [1]. Были высказаны также опасения относительно использования различных лекарственных препаратов в контексте COVID-19. Появились данные, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) обладают возможным модулирующим действием на тяжесть заболевания [5]. Однако в дальнейшем не были получены доказательства положительной или отрицательной связи использования ингибиторов АПФ при COVID-19 [6-8].

На сегодняшний день существует неопределенность в отношении безопасности использования ингибиторов протонной помпы (ИПП) при инфицировании SARS-CoV-2, поскольку имеющиеся данные указывают как на защитные, так и неблагоприятные эффекты. Предполагается, что ИПП влияют на восприимчивость к вирусу, тяжесть течения и исходы у пациентов с COVID-19. Это беспокойство основано на механизме

действия препаратов — подавлении кислотности желудочного сока [9]. SARS-CoV-2 имеет сходство с двумя другими ранее идентифицированными коронавирусами, а именно с тяжелым острым (SARS-CoV) и ближневосточным (MERS-CoV) респираторными синдромами [10]. Сообщалось, что SARS-CoV инактивируется в кислых условиях (pH 1,0-3,0), тогда как более высокий уровень pH желудочного сока в диапазоне, достигаемом с помощью ИПП, не инактивирует вирус [11]. Это представляется важным, поскольку SARS-CoV-2 может попадать в организм не только через дыхательную, но и пищеварительную систему [3]. Вирус использует рецептор АПФ-2, который широко экспрессируется в ЖКТ, для быстрого проникновения и репликации в энтероцитах [12]. Кроме того, поскольку кишечник является самым большим иммунным органом и способен принимать колонии быстро реплицирующего SARS-CoV-2, существует опасение, что вирус может распространиться за пределы ЖКТ, в том числе в дыхательные пути через «ось кишечник-легкие» [3, 13]. Таким образом, желудочный сок считается первой линией защиты, и риск заражения вирусной инфекцией повышается при пониженной кислотности [14].

В представленном обзоре проанализирована безопасность применения ИПП в период пандемии COVID-19. Был проведен поиск исследований, посвященных связи приема ИПП и коронавирусной инфекции, в трёх электронных базах данных, включая MEDLINE/PubMed, Кокрановскую библиотеку и Google Scholar в период с января 2020 г. по март 2022 г.

Прием ИПП как фактор риска и тяжелого течения COVID-19

ИПП являются мощными супрессорами желудочной секреции и входят в десятку наиболее широко используемых препаратов в мире. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США (FDA) одобрило эти препараты для долгосрочной терапии ряда желудочно-кишечных заболеваний, включающих пептическую язву, пищевод Барретта, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром Золлингера-Эллисона, а также для профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Однако менее, чем за 30 лет, использование ИПП превратилось в эпидемию в области здравоохранения — назначение без четких показаний регистрируется до 70 % случаев. По данным исследований ИПП назначаются 2/3 госпитализированных пациентов без соответствующих показаний [15]. Принято считать, что ИПП относительно хорошо переносятся, в большинстве случаев пациенты описывают такие нежелательные реакции, как головная боль, сыпь, головокружение и желудочно-кишечные симптомы, включая тошноту, боль в животе, метеоризм, запор и диарею. В целом, врачи не обеспокоены серьезными побочными эффектами ИПП при утвержденных дозировках в течение короткого периода лечения, составляющего около двух недель. Но при длительном, часто необоснованном применении, количество нежелательных явлений значительно нарастает [16, 17]. Хотя крупное рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) Moayyedi P., et al. (2019), включавшее 17 598 пациентов, не подтвердило большинство предполагаемых побочных эффектов, было обнаружено, что ежедневное употребление ИПП в течение 3 лет увеличивало вероятность кишечной инфекции на 33 % (отношение шансов (ОШ)=1,33; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,75) [18]. Этот эффект, вероятно, был связан с гипохлоргидрией и возникал из-за того, что длительное использование ИПП снижало микробное разнообразие в кишечнике, способствующее колонизации некоторых патогенных кишечных бактерий [19]. При этом авторы не обнаружили повышенного риска для наиболее опасных ассоциаций, о которых ранее сообщалось, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ОШ=1,04; ДИ 0,93–1,15), заболевания почек (ОШ=1,17; ДИ 0,94–1,45), деменция (ОШ=1,20; ДИ 0,81–1,78), пневмония (ОШ=1,02; ДИ 0,87–1,19), переломы (ОШ=0,96; ДИ 0,79–1,17), злокачественные новообразования (ОШ=1,04; ДИ 0,77–1,40) [18, 20]. Хотя не все исследователи согласны с корректностью методологии и длительности проведенной работы, считая недостаточными доказательства продолжительного безопасного применения ИПП [21, 22].

В июле 2020 г. Almario C.V., et al. [23] провели онлайн-опрос среди американского населения (n=53 130), определивший 6,4 % участников с положительным результатом теста на COVID-19. При выполнении регрессионного анализа было обнаружено, что у лиц, использующих ИПП 1 раз/сут (ОШ= 2,15; 95 % ДИ 1,90–2,44) или 2 раза/сут (ОШ=3,67; 95 % ДИ 2,93–4,60), значительно увеличились шансы на получение положительного результата теста на COVID-19, по сравнению с теми, кто не принимал ИПП (таблица 1). Однако исследование имело ряд существенных недостатков: группа, получавшая ИПП, была моложе, чем

общая выборка; количество участников, протестированных на COVID-19, не было указано ни в когорте, ни в отдельных группах; неясно, были ли участники контрольной группы протестированными и COVID-19-отрицательными, или они представляли собой совокупность протестированных и непроверенных участников [24]. Tarlow B., et al. (2020) [25] указали также на недостатки необычного распределения демографических данных в работе Almario C.V.

Напротив, Lee S.W., et al. (2021) [1] обнаружили данные общенационального когортного исследования и сообщили, что краткосрочное текущее использование ИПП может быть фактором риска развития тяжелой формы COVID-19, но не заражения. Аналогичным образом, Zhou J., et al. (2021) [26] представили данные о связи приема ИПП с тяжелыми исходами COVID-19, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, интубацию или смерть. По результатам ретроспективного обсервационного исследования 152 госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19, Luxenburger H., et al. (2021) [27] заявили о повышенном риске вторичных инфекций (уровень статистической значимости $p=0,032$) и острого респираторного дистресс-синдрома при приеме ИПП после учета других предрасполагающих сопутствующих заболеваний. Более того, ГЭРБ также стала важным независимым прогностическим фактором ($p=0,034$), что указывает на важную роль микроаспирации в патогенезе вторичной инфекции у данной категории пациентов.

Метаанализ, проведенный Kim H.B., et al. (2021), выявил значимую взаимосвязь между использованием ИПП и тяжелыми исходами COVID-19 (в том числе развитием острого респираторного дистресс-синдрома), хотя и с высокой степенью гетерогенности (отношение рисков (ОР) =1,53; 95 % ДИ 1,20–1,95, $I^2=74,6\%$) [28]. Что касается анализа подгрупп пациентов, принимавших ИПП, увеличение тяжелых исходов COVID-19 наблюдалось у лиц моложе 60 лет, азиатской национальности и при госпитализации. Однако при отдельном анализе исследований с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) или статус курения значимой связи не наблюдалось. Все исследования, вошедшие в метаанализ, имели обсервационный дизайн. Некоторые важные факторы, связанные с использованием ИПП при COVID-19, не были учтены в нескольких исследованиях. Например, использование сопутствующих препаратов, таких как ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или статины. В то время как в других исследованиях, которые были скорректированы с учетом этих факторов, значимой связи между использованием ИПП и тяжестью COVID-19 не наблюдалось (ОР =1,24, 95 % ДИ: 0,76–2,00, $I^2=68,7\%$).

По данным Israelsen S.B., et al. (2021) (n = 83 224) [29] текущее использование ИПП ассоциировалось с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 и не было связано с увеличением риска тяжелых исходов заболевания, включая госпитализацию в отделение интенсивной терапии или смерть, как сообщалось в предыдущих метаанализах [30–33]. Кроме того, многоцентровое исследование в Северной Америке и общенациональное

исследование в Соединенном Королевстве, не включенные ни в один из метаанализов, также не обнаружили связи между применением ИПП и тяжелыми исходами COVID-19 [34, 35].

При проведении метаанализа итальянскими исследователями под руководством Zippi M. (2021) [9] не наблюдалось отличий в тяжести течения или смертности вследствие COVID-19 между пациентами, принимавшими и не принимавшими ИПП.

Другая точка зрения на использование ИПП во время пандемии COVID-19 заключается в том, что их применение может привести к снижению всасывания некоторых витаминов [36]. ИПП уменьшают биодоступность витамина С, что приводит к снижению его концентрации [37]. Данное наблюдение важно в контексте COVID-19, учитывая данные Feysaerts A.F, et al. (2020) [38], что низкие дозы (0,5-2 г/сут) витамина С могут быть использованы для профилактики,

Таблица 1. Крупные исследования и метаанализы, посвященные изучению связи между приемом ИПП и COVID-19

Table 1. Large studies and meta-analyses examining the association between PPI use and COVID-19

№	Автор/ Author	Дизайн исследования/ Study design	Общее количество пациентов/ Number of patients	Риск заражения COVID-19/ Risk of COVID-19	Риск тяжелых исходов и смертность от COVID-19/ Severe outcomes and mortality risk of COVID-19
1.	Almario C.V. et al. [23]	Онлайн-опрос/ Online survey	53 130 (14 855 принимали ИПП 1р/д)/ 53 130 (14 855 PPI use once daily)/	ОШ=2,15 (95 % ДИ 1,90-2,44) / OR=2,15 (95 % CI 1,90-2,44)	н/д no data
2.	Lee S.W. et al. [1]	Общенациональное когортное исследование/ Nationwide cohort study	132 216 (14 163 принимали ИПП)/ 132 216 (14 163 PPI users)	*ОШ=0,90 (95 % ДИ 0,78-1,01)/ *OR=0,90 (95 % CI 0,78-1,01)	ОШ=1,90 (95 % ДИ 1,46-2,77)/ OR=1,90 (95 % CI 1,46-2,77)
3.	Zhou J. et al. [26]	Общетерриториаль- ное исследование/ Territory-wide study	4 445 (524 принимали ИПП)/ 4 445 (524 PPI users)	*ОШ=1,18 (95 % ДИ 1,13-1,23)/ *OR=1,18 (95 % CI 1,13-1,23)	ОР=2,73 (95 % ДИ 2,05-3,64)/ HR=2,73 (95 % CI 2,05-3,64)
4.	Kim H.B. et al. [28]	Метаанализ/ Meta-analysis	18 109 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 18 109 (no data about PPI users)	*ОШ=1,26 (95 % ДИ 0,89-1,79)/ *OR=1,26 (95 % CI 0,89-1,79)	ОР=1,53 (95 % ДИ 1,20-1,95)/ HR=1,53 (95 % CI 1,20-1,95)
5.	Israelsen S.B. et al. [29]	Общенациональное исследование и метаанализ/ Nationwide study and meta-analysis	83 224 (4 473 принимали ИПП)/ 83 224 (4 473 PPI users)	ОШ=1,08 (95 % ДИ 1,03-1,13) / OR=1,08 (95 % CI 1,03-1,13)	*ОШ=1,0 (95 % ДИ 0,75-1,32)/ *OR=1,0 (95 % CI 0,75-1,32)
6.	Kow C.S. et al. [30]	Метаанализ/ Meta-analysis	37 372 (14 452 принимали ИПП)/ 37 372 (14 452 PPI users)	н/д no data	ОШ=1,46 (95 % ДИ 1,34-1,60)/ OR=1,46 (95 % CI 1,34-1,60)
7.	Li G.F. et al. [31]	Метаанализ/ Meta-analysis	318 261 (87 074 принимали ИПП)/ 318 261 (87 074 PPI users)	*ОШ=1,33 (95 % ДИ 0,86-2,07)/ *OR=1,33 (95 % CI 0,86-2,07)	ОШ=1,67 (95 % ДИ 1,19-2,33)/ OR=1,67 (95 % CI 1,19-2,33)
8.	Kamal F. et al. [32]	Метаанализ/ Meta-analysis	21 285 (н/д о количестве ИПП-пользователей) / 21 285 (no data about PPI users)	н/д no data	ОШ=1,79 (95 % ДИ 1,25-2,57) — тяжелые исходы/ OR=1,79 (95 % CI 1,25-2,57) — severe outcomes ОШ=2,12 (95 % ДИ 1,29-3,51) — смертность/ OR=2,12 (95 % CI 1,29-3,51) — mortality
9.	Toubasi A.A. et al. [33]	Метаанализ/ Meta-analysis	195 230 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 195 230 (no data about PPI users)	*ОШ=1,19 (95 % ДИ 0,62-2,28)/ *OR=1,19 (95 % CI 0,62-2,28)	ОШ=1,67 (95 % ДИ 1,41-1,97)/ OR=1,67 (95 % CI 1,41-1,97)
10.	Zippi M. et al. [9]	Метаанализ/ Meta-analysis	42 086 (н/д о количестве ИПП-пользователей)/ 42 086 (no data about PPI users)	н/д no data	*ОШ=1,65 (95 % ДИ 0,62-4,35, p=0,314) — тяжелые исходы/ *OR=1,65 (95 % CI 0,62-4,35, p=0,314) — severe outcomes *ОШ=1,77 (95 % ДИ 0,62-5,03, p=0,286) — смертность/ *OR=1,77 (95 % CI 0,62-5,03, p=0,286) — mortality

Примечания: *результаты исследования не являются статистически значимыми; ДИ — доверительный интервал, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, н/д — нет данных
Notes: *study results are not statistically significant; CI — confidence interval, PPI — proton pump inhibitors; HR — hazard ratio; OR — odds ratio

а высокие дозы приводят к снижению уровня медиаторов воспаления (интерлейкин-6 и эндотелин-1) при развитии тяжелой формы заболевания. Преимущества использования высоких доз витамина С в лечении COVID-19 также были представлены Hoang B.X., et al. (2020) [39]. Что касается роли магния и витамина D в патогенезе коронавирусной инфекции, следует учитывать гипомagneмию, как один из побочных эффектов использования ИПП. Кишечная абсорбция магния происходит посредством двух белков, расположенных на апикальной мембране энтероцитов — TRPM6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 6) и TRPM7 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7) [40–42]. ИПП снижают активность TRPM6, что приводит к уменьшению всасывания магния и возникновению гипомagneмии [43]. Жирорастворимому витамину D необходим магний, чтобы принять свою активную форму (1,25[OH]2D) [44], при этом все больше и больше научных работ показывают связь между низким уровнем витамина D и повышенной восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, а также тяжестью клинического течения заболевания [45, 46].

Следует отметить, что трактовать результаты исследований можно по-разному. Например, полученные данные о снижении противовоспалительной активности нейтрофилов при приеме ИПП, одни авторы рассматривают как фактор агрессии, учитывая уменьшение защиты от инфекционных агентов [28]. Другие исследователи предполагают, что данный феномен является протективным фактором, поскольку способность ИПП ингибировать выработку провоспалительных цитокинов свидетельствует об их способности подавлять цитокиновый шторм, связанный с COVID-19, и препятствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома [30].

В совокупности большинство вышеупомянутых исследований подтверждают возможность того, что использование ИПП может быть фактором риска развития более тяжелой формы COVID-19. Однако результаты научных работ следует интерпретировать с осторожностью, поскольку некоторые исследования дают ограниченную информацию о типе, дозе изучаемого препарата, продолжительности приема, сопутствующей терапии, а также показаниях к применению ИПП [47]. Большинство работ представляют собой ретроспективные обсервационные когорты или исследования по типу случай-контроль, которые склонны к систематической ошибке даже после проведения надлежащих корректировок. Например, существует значительный риск протопатической предвзятости, как в случае повышенного риска развития пневмонии при приеме ИПП [48]. Протопатическая предвзятость или обратная причинно-следственная связь является источником систематической ошибки, когда условия воздействия изменяются в ответ на демонстрацию потенциальных последствий. Курение, прием НПВП и ожирение повышают риск развития гастроэзофагеального рефлюкса и тяжесть течения ГЭРБ. Поскольку пациенты с ГЭРБ, принимающие ИПП, имеют

повышенный риск развития пневмонии, увеличение числа тяжелых исходов COVID-19 может произойти вследствие ожирения, курения или приема НПВП, а не из-за использования ИПП.

Примечательно, что все исследования, сообщающие о влиянии ИПП на тяжесть течения COVID-19, существенно различались по дизайну. Во-первых, исследуемые популяции были неоднородны, включая представителей разных национальностей и возрастов (от молодых до пожилых с несколькими сопутствующими заболеваниями), госпитализированных и не госпитализированных пациентов. Во-вторых, некоторые исследования имели очевидные недостатки дизайна. Например, сомнительная достоверность метода выборки в онлайн-опросе американского населения [23] была отмечена многими учеными [49–52]. Американский колледж гастроэнтерологии выпустил информационный бюллетень для гастроэнтерологов и пациентов на основе этой работы. Однако Tarlow B., et al. (2020) [25], изучив связь между использованием ИПП и COVID-19, используя базы данных Stanford STARR, не получили подтверждения результатов исследования Almaro C.V. [23], сделав вывод, что перед внесением изменений в практику необходимо более тщательное изучение вопроса и независимая проверка данных в надежных медицинских базах, не основанных на опросах.

Сила наблюдаемых ассоциаций в большинстве исследований была относительно слабой и находилась в зоне «потенциального смещения» (если ОШ <3 по результатам наблюдательных исследований, то можно говорить лишь о слабой связи между двумя событиями, носящей в таких случаях мультифакториальный характер, но не о причинно-следственной зависимости). Известно, что на исходы COVID-19 влияет множество факторов, включая мужской пол, возраст, географический регион, сопутствующие заболевания [53], соответственно, результаты необходимо интерпретировать применительно к конкретной группе населения. Например, Gao M., et al. (2021) [54] сообщили, что пациенты с ИМТ >23 кг/м² имеют линейное увеличение риска тяжелой формы COVID-19, ведущей к смерти. Perez-Araluce R., et al. (2021) [55] обнаружили, что соблюдение средиземноморской диеты было связано с более низким риском COVID-19. Следовательно, нельзя игнорировать ИМТ и влияние диеты пациента на риск и тяжесть течения заболевания, что наблюдалось в некоторых исследованиях.

Связь между использованием ИПП и тяжелыми последствиями COVID-19 была наиболее заметной в Азии. Первый возможный механизм — использование ИПП может подавлять секрецию желудочного сока в большей степени у азиатов из-за меньшей массы париетальных клеток. Во-вторых, частота генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 выше у азиатов по сравнению с представителями других регионов, что облегчает замедление метаболизма ИПП, и, следовательно, степень ингибирования кислотности желудочного сока может быть сильнее [56]. Наконец, распространенность инфекции *Helicobacter pylori*

в Азии выше, чем в Европе или Северной Америке [57], в связи с чем, ИПП могут сильнее ингибировать секрецию желудочного сока. Исследование Mena G.E., et al. (2021) [58], опубликованное в журнале Science (журнал Американской ассоциации содействия развитию науки), показало, что социально-экономический статус влияет на смертность, связанную с COVID-19, что также не учитывалось в большинстве приведенных исследований.

По данным Burchill E., et al. (2021) [59] COVID-19 оказывает прямое или косвенное влияние на микробиоту кишечника, предполагая разницу в иммунном ответе на возбудителя. Использование масок, соблюдение гигиены, социальное дистанцирование также влияют на исходы COVID-19. Учет всех потенциальных факторов риска, таких как ИМТ, диета, географический район, социально-экономический статус, состояние микробиоты кишечника, степень уменьшения социального взаимодействия и другие, еще не выявленные причины, кажется невозможным в реальной клинической практике, поэтому следует с большой осторожностью относиться к выводам о причинно-следственных связях применения ИПП и COVID-19.

Прием ИПП не ухудшает течение COVID-19

Было проведено несколько исследований, основанных на экспериментальных данных, подтвердивших преимущества использования ИПП при COVID-19 [24]. Tastemur S., et al. (2020) [60] предположили, что ИПП могут играть определенную роль в профилактике и лечении COVID-19, благодаря их противовоспалительным, иммуномодулирующим и антифибротическим свойствам.

Ray A., et al. (2020) [61] на основании имеющихся научных работ, предложили использовать ИПП в терапевтических целях при лечении COVID-19 (рис.1). Исследование *in vitro* показало, что препараты могут ингибировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли-α [62]. Кроме того, имеются данные, подтверждающие защитную роль омепразола и лансопризола в снижении окислительного стресса в эпителиальных и эндотелиальных клетках желудка. Было показано, что лансопризол снижает количество моноцитов, экспрессирующих ICAM-1 (Inter-Cellular

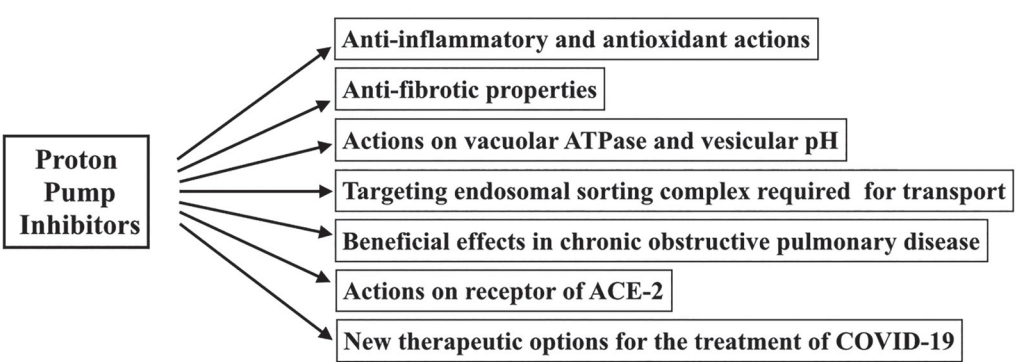
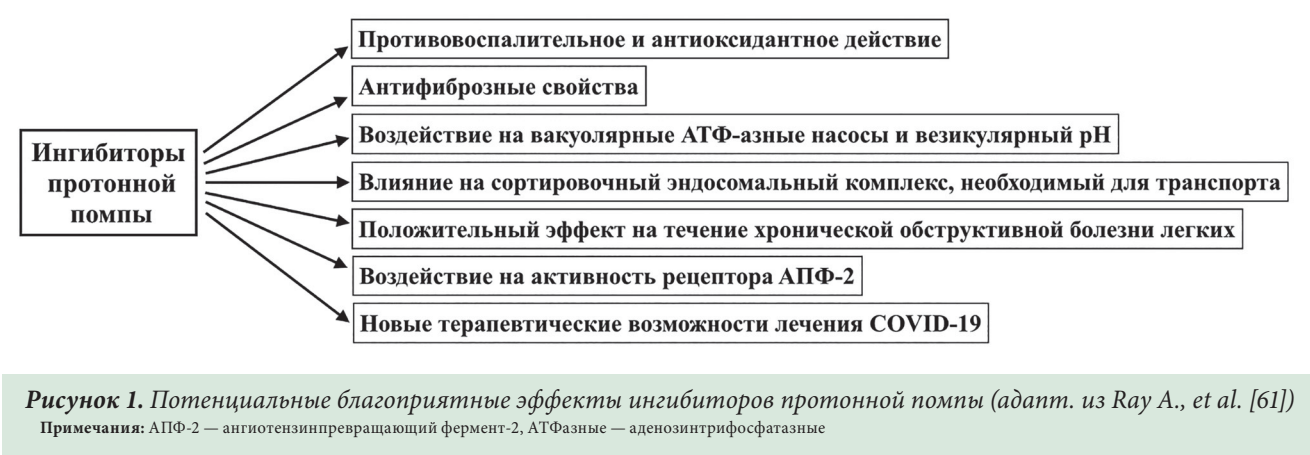


Figure 1. Potential beneficial effects of proton pump inhibitors. (adapt. from Ray A., et al. [61])
Notes: ACE-2 — angiotensin-converting enzyme 2, ATPase — adenosine triphosphatases

Adhesion Molecule 1), в периферической крови. По результатам исследования *in vivo*, омепразол снижал продукцию цитокинов эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки [61].

ИПП также способны регулировать фиброгенез, проявляя антифибротические свойства за счет ингибирования таких молекул, как фибронектин, коллаген и ферменты матриксной металлопротеиназы [63]. Многие исследования связывают использование ИПП с клиническим улучшением у пациентов, страдающих идиопатическим легочным фиброзом. Эти данные представляются важными, поскольку обсуждается применение антифибротических средств в лечении COVID-19 [61].

Вакуолярная аденозинтрифосфатаза (АТФаза), расположенная на плазматической мембране и на поверхности кислых органелл, таких как лизосомы и эндосомы, является одним из ключевых факторов, контролирующих везикулярный pH [64]. Подкисление эндосомы, опосредованное вакуолярной АТФазой, является важным шагом для проникновения вирусов, включая коронавирусы. Применение ИПП приводит к закислению цитозоля и подщелачиванию эндолизосом [65]. Скрининг *in vitro* 60 одобренных FDA препаратов выявил противовирусную активность омепразола, что обосновывает его применение при COVID-19 [66]. Было доказано, что прием омепразола, наряду с вонопразаном, связан с повышением pH внутри эндосом и аппарата Гольджи. Предполагается, что это происходит либо за счет блокирования насосов вакуолярной АТФазы, либо за счет действия в качестве буфера pH. Такие изменения уровня pH будут мешать обработке белка шипа (S1) эндосомальными протеазами и ограничивать распространение инфекции SARS-CoV-2 [61].

Как упоминалось ранее, SARS-CoV-2 использует АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в организм человека [12], при этом активность АПФ-2 зависит от уровня pH. Считается, что pH в диапазоне 7-7,5 оптимален для его функционирования [67]. Известно, что ИПП имеют тенденцию подщелачивать внутрипросветную среду путем ингибирования вакуолярной АТФазы. Поскольку значительное снижение активности рецепторов АПФ-2 происходит при pH выше 7,5, использование ИПП, повышающих уровень pH, может препятствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки [61].

В дополнение к прямому противовирусному действию, ИПП также могут использоваться совместно с другими терапевтическими средствами. В исследовании *in silico* омепразол повышал эффективность апропинина — ингибитора сериновой протеазы, и ремдесвира в 2,7 и 10 раз, соответственно [68]. Таким образом, комбинация апропинина и ремдесвира с омепразолом может быть потенциальным кандидатом для лечения COVID-19. Комбинация ИПП с НПВП, обладающими противовирусными свойствами, такими как индометацин, также была предложена в качестве нового терапевтического варианта при COVID-19 [69].

Таким образом, противовирусный механизм ИПП нуждается в дальнейшем изучении в клинических исследованиях, необходимых для подтверждения возможности использования ИПП в лечении COVID-19.

Заключение

На сегодняшний день существует неопределенность в отношении безопасности использования ИПП в период пандемии COVID-19, поскольку имеющиеся данные указывают как на защитные, так и неблагоприятные эффекты. В совокупности результаты большинства исследований и метаанализов подтверждают возможность того, что прием ИПП может быть фактором риска развития более тяжелой формы COVID-19. Однако эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая различный дизайн исследований, ограниченную информацию о сопутствующей терапии и других факторах риска тяжести заболевания, показаниях к применению ИПП и риск протопатической предвзятости. Существуют доказательства, что ИПП могут играть определенную положительную роль в профилактике и лечении COVID-19, благодаря их противовирусным, иммуномодулирующим и антифибротическим свойствам. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых и проспективных исследований для получения более убедительных доказательств, учитывая, что наличие эффектов применения ИПП, вероятно, повлияет на принятие клинических решений при COVID-19.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Куглер Т.Е. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>): окончательное утверждение публикации рукописи; согласие автора быть ответственным за все аспекты работы

Маловичко И.С.: сбор, анализ и интерпретация данных

Гнилицкая В.Б. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-8200>): сбор, анализ и интерпретация данных

Христуленко А.Л. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-4715>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Яровая Н.Ф.: формулировка выводов, работа с литературой

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kugler T.E. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>): final approval for the publication of the manuscript; consent of the author to be responsible for all aspects of the work

Malovichko I.S.: data collection, analysis and interpretation

Gnilitskaya V.B. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3813-8200>): data collection, analysis and interpretation

Khristulenko A.L. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9954-4715>): critical intellectual content check

Yarovaya N.F.: formulation of conclusions, work with literature

Список литературы/References

1. Lee SW, Ha EK, Yeniov AO, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70(1):76-84. doi:10.1136/gutjnl-2020-322248
2. World Health Organization (WHO) Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (date of the application: 01.03.2022)

3. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1831-1833.
4. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51: 843-851.
5. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 2441-8. doi:10.1056/NEJMoa2008975
6. Sattar Y, Mukuntharaj P, Zghouzi M, et al. Safety and efficacy of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in COVID-19 population. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):405-416. doi:10.1007/s40292-021-00462-w
7. Morales DR, Conover MM, You SC, et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. *Lancet Digit Health*. 2021; 3(2): e98-e114. doi:10.1016/S2589-7500(20)30289-2
8. Wang Y, Chen B, Li Y, et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93(3): 1370-1377. doi: 10.1002/jmv.26625
9. Zippi M, Fiorino S, Budriesi R, et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021; 9(12): 2763-2777. doi:10.12998/wjcc.v9.i12.2763
10. Jiang F, Deng L, Zhang L, et al. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35: 1545-1549.
11. Darnell ME, Subbarao K, Feinstone SM, et al. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods*. 2004; 121(1): 85-91. doi:10.1016/j.jviromet.2004.06.006
12. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020; 369: 50-4.
13. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020; 285: 198018.
14. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96: 94-102. doi:10.1111/j.1742-7843.2005.pto960202.x
15. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Почечная безопасность ингибиторов протонной помпы. *Архив внутренней медицины*. 2017. 6 (38): 415-422.
Dyadyk A.I., Kugler T.E. Renal safety of proton pump inhibitors. *Archive of internal medicine*. 2017; 7(6):415-422. [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-415-422
16. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, et al. Adverse effects associated with proton pump inhibitor use. *Cureus*. 2021;13(1):e12759. doi:10.7759/cureus.12759
17. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017; 153: 35-48.
18. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019; 157: 682-91.e2.
19. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, et al. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: Implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.18
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). *РЖГГК*. 2020;30(6):7-18.
21. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., et al. Deprescribing and Optimal Selection of Proton Pump Inhibitors (Contributions of the 26th United Russian Gastroenterology Week). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):7-18 [in Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18
22. Simin J, Liu Q, Fornes R, et al. Safety of proton pump inhibitors questioned based on a large randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1172-1178. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.067
23. Losurdo G, Di Leo A, Leandro G. What is the optimal follow-up time to ascertain the safety of proton pump inhibitors? *Gastroenterology* 2019; 158: 1175. h doi:10.1053/j.gastro.2019.09.053
24. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(10): 1707-1715. doi:10.14309/ajg.0000000000000798
25. Zhang XY, Li T, Wu H, et al. Analysis of the effect of proton-pump inhibitors on the course of COVID-19. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 287-298. doi:10.2147/JIR.S292303
26. Tarlow B, Gubatan J, Khan MA, et al. Are proton pump inhibitors contributing to SARS-COV-2 infection? *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(11): 1920-1921. doi:10.14309/ajg.0000000000000933
27. Zhou J, Wang X, Lee S, et al. Proton pump inhibitor or famotidine use and severe COVID-19 disease: a propensity score-matched territory-wide study. *Gut*. 2021; 70(10): 2012-2013. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323668
28. Luxemburger H, Sturm L, Biever P, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med*. 2021; 289(1): 121-124. doi:10.1111/joim.13121
29. Kim HB, Kim JH, Wolf BJ. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 1-9. doi:10.1007/s00228-021-03255-1
30. Israelsen SB, Ernst MT, Lundh A, et al. Proton pump inhibitor use is not strongly associated with SARS-CoV-2 related outcomes: A Nationwide Study and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(9): 1845-1854.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.011
31. Kow CS, Hasan SS. Use of proton pump inhibitors and risk of adverse clinical outcomes from COVID-19: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2021; 289(1): 125-128. doi: 10.1111/joim.13183
32. Li GF, An XX, Yu Y, et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021; 70(9): 1806-1808. doi:10.1136/gutjnl-2020-323366
33. Kamal F, Khan MA, Sharma S, et al. Lack of consistent associations between pharmacologic gastric acid suppression and adverse outcomes in patients with Coronavirus Disease 2019: Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2021; 160(7): 2588-2590.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.02.028
34. Toubasi AA, AbuAnzeh RB, Khraisat BR, et al. Proton pump inhibitors: current use and the risk of coronavirus infectious disease 2019 development and its related mortality. *Meta-analysis. Arch Med Res*. 2021; 52(6): 656-659. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.004
35. Fan X, Liu Z, Miyata T, et al. Effect of acid suppressants on the risk of COVID-19: A propensity score-matched study using UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 455-458.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.09.028
36. Elmunzer BJ, Spitzer RL, Foster LD, et al. Digestive manifestations in patients hospitalized with Coronavirus disease 2019. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(7): 1355-1365.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.041
36. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 2013; 4(3): 125-133. doi:10.1177/2042098613482484
 37. Henry EB, Carswell A, Wirz A, et al. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(6): 539-45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02568.x
 38. Feyaerts AF, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition.* 2020; 79-80: 110948. doi:10.1016/j.nut.2020.110948
 39. Hoang BX, Shaw G, Fang W, et al. Possible application of high-dose vitamin C in the prevention and therapy of coronavirus infection. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020; 23: 256-262. doi:10.1016/j.jgar.2020.09.025
 40. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(44):e17788. doi:10.1097/MD.00000000000017788
 41. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, et al. Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7. *Cell.* 2003; 114(2): 191-200. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00556-7
 42. Katopodis P, Karteris E, Katopodis KP. Pathophysiology of drug-induced hypomagnesaemia. *Drug Saf.* 2020; 43(9): 867-880. doi: 10.1007/s40264-020-00947-y
 43. Voets T, Nilius B, Hoefs S, et al. TRPM6 forms the Mg²⁺ influx channel involved in intestinal and renal Mg²⁺ absorption. *J Biol Chem.* 2004; 279(1): 19-25. doi: 10.1074/jbc.M311201200
 44. Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc.* 2018; 118(3): 181-189. doi: 10.7556/jaoa.2018.037
 45. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health.* 2020; 13(10): 1373-1380. doi: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
 46. Fiorino S, Zippi M, Gallo C, et al. The rationale for a multi-step therapeutic approach based on antivirals, drugs and nutrients with immunomodulatory activity in patients with coronavirus-SARS2-induced disease of different severities. *Br J Nutr.* 2021; 125(3): 275-293. doi:10.1017/S0007114520002913
 47. Hariyanto TI, Prasetya IB, Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Dig Liver Dis.* 2020; 52(12): 1410-1412. doi:10.1016/j.dld.2020.10.001
 48. Wang C-H, Li C-H, Hsieh R, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* 2019; 18: 163-172. doi:10.1080/14740338.2019.1577820
 49. Aby ES, Rodin H, Debes JD. Proton pump inhibitors and mortality in individuals with COVID-19. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1918. doi:10.14309/ajg.0000000000000992
 50. Dahly D, Elia M, Johansen M. A letter of concern regarding increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors by Almario, Chey, and Spiegel. *Zenodo.* 2020; 00: 1. doi:10.5281/zenodo.3940578
 51. Hajifathalian K, Katz PO. Regarding "Increased Risk of COVID-19 in patients taking proton pump inhibitors". *Am J Gastroenterol.* 2020; 115: 1918-1919. doi:10.14309/ajg.0000000000000920
 52. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT. Risk of COVID-19 in patients taking proton pump inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 00: 1. doi:10.14309/ajg.0000000000000949
 53. Yang W, Kandula S, Huynh M, et al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2): 203-212. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30769-6
 54. Gao M, Piernas C, Astbury NM, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9(6): 350-359. doi:10.1016/S2213-8587(21)00089-9
 55. Perez-Araluce R, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Lázaro CI, et al. Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort. *Clin Nutr.* 2021; S0261-5614(21)00190-4. doi: 10.1016/j.clnu.2021.04.001
 56. Caraco Y, Wilkinson GR, Wood AJJ. Differences between white subjects and Chinese subjects in the in vivo inhibition of cytochrome P450s 2C19, 2D6, and 3A by omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1996; 60: 396-404. doi:10.1016/S0009-9236(96)90196-4
 57. van Herwaarden MA, Samson M, van Nispen CHM, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13: 731-740. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00531.x
 58. Mena GE, Martinez PP, Mahmud AS, et al. Socioeconomic status determines COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. *Science.* 2021; 372(6545): eabg5298. doi: 10.1126/science.abg5298
 59. Burchill E, Lymberopoulos E, Menozzi E, et al. The unique impact of COVID-19 on human gut microbiome research. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 652464.
 60. Taştemur S, Ataseven H. Is it possible to use proton pump inhibitors in COVID-19 treatment and prophylaxis? *Med Hypotheses.* 2020; 143: 110018. doi:10.1016/j.mehy.2020.110018
 61. Ray A, Sharma S, Sadasivam B. The potential therapeutic role of proton pump inhibitors in COVID-19: hypotheses based on existing evidences. *Drug Res (Stuttg).* 2020; 70(10): 484-488. doi:10.1055/a-1236-3041
 62. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A new strategy with proton pump inhibitors for the prevention of acute exacerbations in COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2011; 5(2): 91-103. doi:10.1177/1753465810392264
 63. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: novel concepts of proton pump inhibitors as antifibrotic drugs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(12): 1345-1352. doi:10.1164/rccm.201512-2316PP
 64. De Milito A, Iessi E, Logozzi M, et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2007; 67(11): 5408-17. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-4095
 65. Pamarthi S, Kulshrestha A, Katara GK et al. The curious case of vacuolar ATPase: regulation of signaling pathways. *Mol Cancer.* 2018; 17(01): 41. doi:10.1186/s12943-018-0811-3
 66. Touret F, Gilles M, Barral K et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv.* 2020. doi:10.1101/2020.04.03.02384625
 67. Aragao DS, Cunha TS, Arita DY, et al. Purification and characterization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from murine model of mesangial cell in culture. *Int J Biol Macromol.* 2011; 49(1): 79-84. doi:10.1016/j.ijbiomac.2011.03.018
 68. Bojkova D, McCreig JE, McLaughlin K. SARS-CoV-2 and SARS-CoV differ in their cell tropism and drug sensitivity profiles. *bioRxiv.* 2020.04.03.024257. doi:10.1101/2020.04.03.024257
 69. Homolák J, Kodvanj I. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 106044. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106044



**В.В. Лялина^{*1,2}, И.А. Борщенко², С.В. Борисовская^{1,3},
Э.А. Скрипниченко¹, Р.В. Биняковский¹, В.В. Тришина¹,
И.Г. Никитин^{1,4}**

¹ — Кафедра госпитальной терапии № 2 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

² — Клиника «Ортоспайн», Москва, Россия

³ — ГБУЗ «ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ», Москва, Россия

⁴ — ФГАУ «НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава России, Москва, Россия

ОСТРЫЙ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕЛОМ ПОЗВОНОЧНИКА. ЧАСТЬ 1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ, ВВЕДЕНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

**V.V. Lyalina^{*1,2}, I.A. Borshenko², S.V. Borisovskaya^{1,3},
E.A. Skripnichenko¹, R.V. Binyakovskiy¹, V.V. Trishina¹,
I.G. Nikitin^{1,4}**

¹ — Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University),
Moscow, Russia

² — Orthospine clinic, Moscow, Russia

³ — Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ — National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow, Russia

Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 1. Definitions, Clinical Presentation, Pain Assessment, Diagnostic Imaging, Introduction to Differential Diagnosis

Резюме

Остеопороз — широко распространенное метаболическое заболевание скелета среди лиц 50 лет и старше. Значимым проявлением заболевания являются остеопоротические переломы, которые могут оказывать существенное влияние на качество жизни. Целью данной публикации является рассмотрение подходов к ведению пациентов с острым остеопоротическим переломом. Данная работа разделена на две части. В первой части рассматриваются общие сведения об остеопорозе, варианты течения остеопоротического перелома, дифференциальный диагноз болевого синдрома, методы визуализации переломов, дифференциальная диагностика остеопороза. Во второй части работы рассматриваются особенности дифференциальной диагностики остеопоротического перелома по данным визуализирующих методов, немедикаментозные, медикаментозные и хирургические методы лечения.

Ключевые слова: остеопоротический перелом, остеопороз, перелом позвоночника

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Вера Валерьевна Лялина, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

*Contacts: Vera V. Lyalina, e-mail: vera_lyalina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.11.2021 г.

Принята к публикации 04.02.2022 г.

Для цитирования: Лялина В.В., Борщенко И.А., Борисовская С.В. и др. ОСТРЫЙ ОСТЕОПОРЕТИЧЕСКИЙ ПЕРЕЛОМ ПОЗВОНОЧНИКА. ЧАСТЬ 1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ, ВВЕДЕНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 254-266. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-254-266. EDN: TLTRAB

Abstract

Osteoporosis is a widespread metabolic disease of the skeleton among the elderly. Osteoporotic fractures are significant manifestation of the disease, which can substantially affect the quality of life. The purpose of this article is to review approaches to the management of patients with acute osteoporotic fracture. This article consists of two parts. The first part reviews general information about osteoporosis, clinical course of osteoporotic fracture, differential diagnosis of pain syndrome, methods of visualization of fractures, differential diagnosis of osteoporosis. In the second part, we discuss differential diagnosis of osteoporotic fracture according to the data of imaging methods, non-pharmacologic, pharmacologic and surgical methods of treatment.

Key words: *osteoporotic fracture, osteoporosis, vertebral fracture*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.11.2021

Accepted for publication on 04.02.2022

For citation: Lyalina V.V., Borshenko I.A., Borisovskaya S.V. et al Acute Osteoporotic Vertebral Fracture. Part 1. Definitions, Clinical Presentation, Pain Assessment, Diagnostic Imaging, Introduction to Differential Diagnosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 254-266. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-254-266. EDN: TLTRAB

DXA — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual energy X-ray Absorptiometry), ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МФС — миофасциальный болевой синдром, ОП-перелом — остеопоретический перелом, STIR — Short Tau Inversion Recovery (последовательность инверсия-восстановление спинного эха, режим исследования с жироводавлением) СОЭ — скорость оседания эритроцитов, 25(OH)D — 25-гидроксикальциферол

Введение

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1].

В костной ткани постоянно происходят два противоположных процесса: костеобразование, осуществляемое остеобластами, и костная резорбция, которую определяют остеокласты. Остеобласты образуются из незрелых прогениторных клеток в надкостнице и костном мозге, вырабатывают костный матрикс, состоящий в основном, из коллагена I типа, и обеспечивают его минерализацию. Инсулиноподобный фактор роста II и трансформирующий фактор роста-бета стимулируют образование зрелыми остеобластами костной ткани. Остеобласты, окруженные матриксом, трансформируются в остеоциты, которые прекращают участие в процессах минерализации и синтеза матрикса, однако участвуют в паракринной регуляции активных остеобластов, а также, по некоторым данным, угнетают образование остеокластов. Остеокласты образуются из клеток моноцитарно-маркофагального ряда. В регуляции активности остеокластов участвуют: паратиреоидный гормон, кальцитонин и интерлейкин-6; растворимые факторы, такие как макрофагальный колониестимулирующий фактор (дефицит этого фактора вызывает

остеопетроз); факторы транскрипции. Пик костной массы у человека приходится примерно на 30 лет, затем происходит постепенное уменьшение костной массы [1,2].

Нарушение регуляции процессов костеобразования может привести к тяжелым нарушениям состояния скелета, характеризующимся как снижением (например, остеопороз), так и повышением (например, остеопетроз) массы кости. Ремоделирование костной ткани зависит от уровня эстрогенов, состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, старения и ассоциированного с ним секреторного фенотипа и т.д. [1, 3].

Старение и снижение функции половых желез — важнейшие факторы развития остеопороза. Дефицит эстрогена приводит к потере костной массы не только у женщин в постменопаузе, но и у мужчин. Исследования показывают, что скорость потери костной массы существенно увеличивается в первые несколько лет после начала менопаузы. Дефицит эстрогенов приводит к увеличению количества остеокластов и уменьшению числа остеобластов, что в целом приводит к снижению костной массы. Риск переломов в постменопаузе обратно пропорционален уровню эстрогена. Остеобласты, остеоциты и остеокласты экспрессируют рецепторы

эстрогена. Кроме того, эстроген влияет на кости опосредованно через цитокины и паракринные факторы [3].

Сенильный остеопороз связан как с чрезмерной активностью остеокластов, так и с прогрессирующим снижением количества остеобластов. После 30 лет резорбция костной ткани превышает костеобразование и приводит к остеопении и в тяжелых случаях — к остеопорозу. У женщин происходит потеря 30-40 % кортикальной кости и 50 % губчатой кости, мужчины теряют 15-20 % кортикальной кости и 25-30 % губчатой кости. Старение приводит к истончению кортикального слоя, увеличению пористости кортикальной ткани, истончению трабекул. [3]

Кальций, витамин D и паратиреоидный гормон участвуют в регуляции костеобразования. Недостаток кальция в пище или нарушение всасывания кальция в кишечнике может приводить к вторичному гиперпаратиреозу. Паратиреоидный гормон секретируется в ответ на низкий уровень кальция в сыворотке. Он увеличивает резорбцию костей (что повышает уровень кальция в плазме), снижает выведение кальция почками и увеличивает выработку в почках 1,25-дигидроксивитамина D (активной гормональной формы витамина D), которая увеличивает абсорбцию кальция и фосфора, ингибирует синтез паратиреоидного гормона. Дефицит витамина D распространен среди пожилых людей и может привести к вторичному гиперпаратиреозу из-за снижения всасывания кальция в кишечнике [3].

В целом все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический Wnt-сигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться нарушением внутренней микроархитектоники, снижением костной массы и, как следствие, переломами при минимальной травме [1].

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34 % женщин и 27 % мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44 % соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом [4].

Выделяют первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание, не связанное с другими причинами снижения прочности скелета. Первичный остеопороз занимает 95 % в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80 % в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет [5]. К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы, у мужчин до 50 лет и ювенильный остеопороз (у детей до 18 лет). Идиопатические и ювенильные формы первичного остеопороза встречаются крайне редко.

Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств. Перечень возможных причин вторичного остеопороза объединяет свыше 70 заболе-

ваний и патологических состояний и не менее 20 групп лекарственных препаратов и отдельных медикаментов. В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5 % у женщин и 20 % — у мужчин [5].

Возможно развитие смешанного характера остеопороза. Например, у женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом на фоне приема глюкокортикоидов может развиваться и вторичный глюкокортикоидный остеопороз.

Наиболее значимым клиническим проявлением остеопороза является остеопоротический перелом (ОП-перелом). На фоне остеопороза переломы возникают вследствие минимальной травмы (например, при падении с высоты собственного роста, подъеме тяжести, или даже при кашле, чихании, неловком повороте/наклоне туловища, тряске в транспорте и др.), поэтому такие переломы ещё называют низкоэнергетическими, низкотравматическими, патологическими. Термин «патологический перелом» относится к тем переломам, которые произошли вследствие заболевания, а не травматического воздействия, например, перелом у пациентов с метастатическим поражением скелета, вследствие болезни Педжета и т.д., и таким образом, перелом при остеопорозе также относится к патологическим [1].

ОП-переломы наиболее часто возникают в определенных участках скелета, поэтому они называются переломами-маркерами [6]. Для остеопороза характерны переломы проксимального отдела бедренной кости («шейки бедра»), дистального метаэпифиза лучевой кости, проксимального отдела плечевой кости, тел позвонков. Возможны также переломы ребер, костей таза, большеберцовой кости. При этом компрессионные переломы позвонков являются наиболее распространенным типом ОП-перелома [7]. Они, как правило, происходят в среднегрудном и в грудопоясничном отделах позвоночника (Th7 — L2) [8]. Переломы позвонков вследствие остеопороза встречаются у 7-12 % мужчин и у 7-16 % женщин старше 50 лет. По некоторым данным, у женщин старше 75 лет частота таких переломов достигает 30 % [9]. Анамнез ОП-перелома является фактором риска последующих переломов. Приблизительно у 19 % пациентов с компрессионным переломом позвонка произойдет еще один перелом в следующем году [10].

Клиническая картина ОП-перелома позвонка

Возможны два варианта поражения позвонков при остеопорозе: острый компрессионный перелом тела позвонка и хроническая компрессионная деформация.

Хроническая компрессионная деформация

Медленная, постепенная компрессия позвонков («замедленный перелом») на протяжении длительного времени протекает бессимптомно или малосимптомно. Пациенты описывают ноющие боли или чувство

тяжести в поясничном и/или нижнегрудном отделах, умеренной или небольшой интенсивности, быструю утомляемость спины в положении стоя [11]. Как правило, деформируются два-три позвонка, и в этом случае значимых деформаций позвоночного столба в целом не происходит. Такие переломы нередко становятся случайными находками при проведении визуализирующих исследований (рентгенографии, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

Если же развивается множественная компрессия или полная компрессия единичных позвонков, то наблюдаются постепенное уменьшение роста пациента, появление грудного кифоза и других деформаций туловища. В большинстве случаев у пациентов формируются более или менее выраженный болевой синдром и ограничения в повседневной двигательной активности.

Боль в спине при хронической компрессионной деформации представлена, в первую очередь, миотоническим и позвоночным болевыми синдромами. Деформация позвонка сопровождается также и структурными изменениями межпозвонковых дисков, фасеточных суставов, связочного аппарата, возможно вовлечение корешков спинного мозга, сужение спинального канала и другие нарушения. В связи с этим возможно развитие дискогенного, корешкового, фасеточного и других болевых синдромов.

Острый компрессионный перелом позвонка

Острый компрессионный перелом позвонков обнаруживается преимущественно у женщин через 15–20 лет после наступления менопаузы [11]. Как и другие ОП-переломы, острый перелом тела позвонка возникает в результате низкоэнергетического воздействия. В отличие от ОП-переломов других локализаций, большинство переломов позвоночника происходит не при падении, а вследствие компрессионной нагрузки, возникающей при подъеме груза, изменении положения тела или при обычной ежедневной активности; нередко указания на травмирующий момент отсутствуют [11].

Клиника острого перелома

Перелом сопровождается резкой болью в области травмированного позвонка [6]. Обычно страдают позвонки, испытывающие наибольшую осевую нагрузку (X–XII грудные и I–II поясничные позвонки) [11]. При повреждении грудных позвонков возможен опоясывающий характер болей, поясничных — иррадиация боли на переднюю часть живота или в область задней верхней подвздошной ости, что особенно характерно для перелома первого поясничного позвонка [6, 11]. Иррадиация боли в конечности при ОП-переломе наблюдается редко, в отличие от боли при межпозвонковых грыжах, однако это возможно в том случае, если происходит сдавление нервного корешка фрагментами кости или одновременно возникшей протрузией межпозвонкового диска.

Как и в случае хронической компрессионной деформации, болевой синдром при остром переломе представлен, как правило, позвоночным и миотоническим компонентами. Боль обусловлена периостальным кровоизлиянием, большим количеством одновременно возникших микропереломов трабекул и спазмом паравертебральных мышц [12]. В зависимости от степени повреждения и характера воздействия травмированного позвонка на окружающие структуры, возможны также и другие виды болей.

Выраженность боли может быть различной: от умеренной и терпимой, проходящей без лечения, до резко выраженной, требующей госпитализации и применения сильнодействующих обезболивающих. Острый период болей, как правило, продолжается 1–2 недели, затем постепенно стихает в течение 2–3 месяцев [11]. Более длительное существование болей может указывать на незаживающий перелом и/или прогрессирующую компрессию.

После свершившегося перелома боль может быть как острой, простреливающей при определенных движениях, так и монотонной, тупой. Разгибание позвоночника, положение сидя, попытка лечь на бок из положения сидя, повороты в постели, а также маневр Вальсальвы часто усиливают боль и могут сопровождаться мышечными спазмами [8].

Пальпация и/или перкуссия остистых отростков и паравертебральных структур может быть болезненной [8]. Пальпация осуществляется в положении пациента стоя, умеренным нажатием вдоль средней позвоночной линии. Перкуссия также проводится в положении пациента стоя. Для проведения перкуссии, врач располагает над позвоночником пациента ладонь одной руки, а кулаком другой руки постукивает по ней. Болезненность при пальпации/перкуссии указывает на возможные повреждения позвонка и является высоко специфичным клиническим симптомом.

Также пациенту необходимо провести неврологический осмотр для исключения возможной компрессии корешков или спинного мозга. Сенсорный дефицит, слабость в конечностях могут указывать на компрессию корешка или наличие костных фрагментов в позвоночном канале, в этом случае может потребоваться неотложное хирургическое вмешательство.

Дифференциальный диагноз болевого синдрома при остром ОП-переломе позвонка

Как правило, в клинической картине острого ОП-перелома преобладают позвоночный и миотонический синдромы [13], однако возможны и другие болевые синдромы, лечение которых требует различных подходов. Для каждого пациента необходимо составить как можно более подробную болевую картину для выбора адекватной лечебной тактики.

В отношении заболеваний позвоночника условно выделяют три группы болевых синдромов: вертеброгенную, неврологическую и миологическую (схема 1) [14].

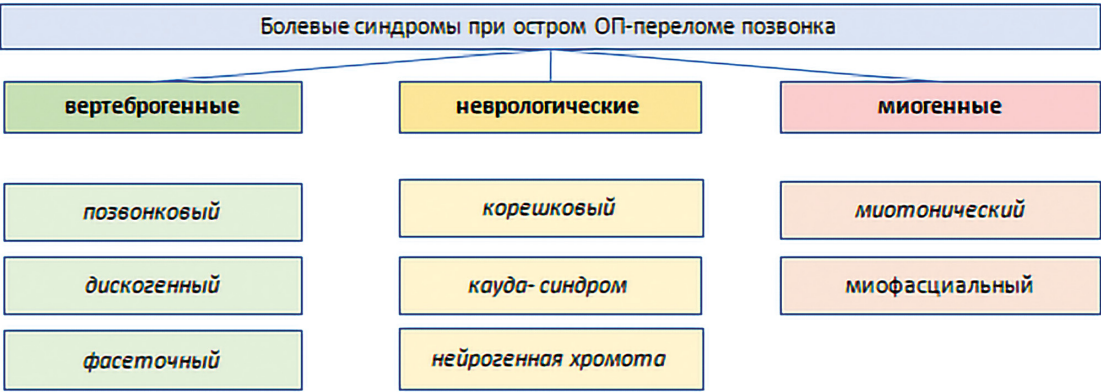
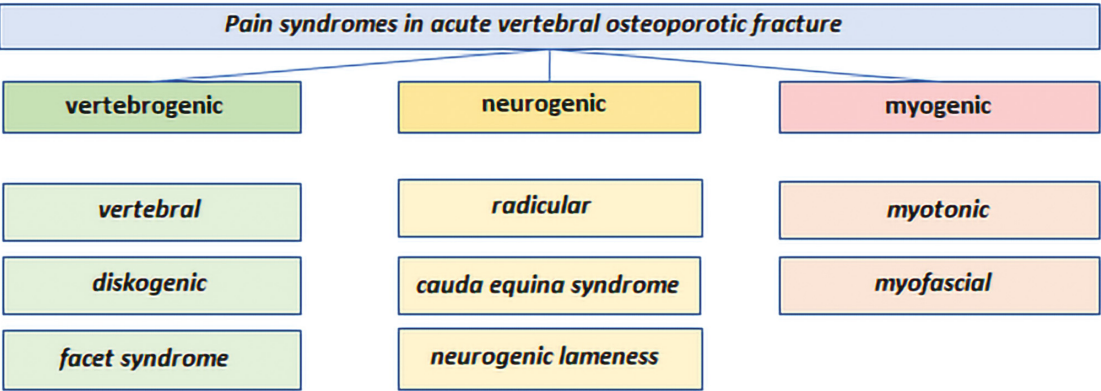


Схема 1. Болевые синдромы при остром ОП-переломе позвонка



Scheme 1. Pain syndromes in acute vertebral osteoporotic fracture

Под термином «вертеброгенная боль» понимают боль, связанную с любой патологией собственно позвоночника. Выраженные структурные изменения позвоночника, в свою очередь, могут приводить к неврологическим нарушениям (корешковый синдром, кауда-синдром, нейрогенная хромота, миелопатия), которые характеризуются неврологическими болевыми синдромами. Целесообразно также выделять миогенные болевые синдромы, связанные с реакцией мягкого скелета на структурные изменения в позвоночнике.

Позвонковая боль возникает при поражении непосредственно позвонков. Причинами такой боли, помимо ОП-перелома, могут быть инфекционное поражение позвонка (остеомиелит, туберкулёз) и метастазирование. По характеру — это боль механического ритма, сопровождающаяся пальпаторной/перкуторной болезненностью одного-двух остистых отростков [8].

Дискогенная боль развивается при поражении межпозвонкового диска. Эта боль характеризуется как внедерматомная (т.е., без чёткой локализации по дерматому). Наиболее часто дискогенная боль наблюдается в поясничном отделе, где она проявляется как двусторонняя боль в области поясницы, распространяющаяся в область ягодиц [14, 15]. Боль усиливается при сгибании позвоночника (наклоне вперед), ротации,

при длительном положении сидя, а также в положении стоя, при кашле/чихании/натуживании, а облегчается в положении лежа. Характерны провокация боли при вибрационной нагрузке (проба с камертоном) и так называемая «централизация» (появление/усиление боли по средней линии спины, которое провоцируется сгибанием) [14].

Артрогенная (фасеточная) боль свидетельствует об артрозе и/или перегрузке фасеточных (дугоотростчатых) суставов. Проявляется как тупая, монотонная, разлитая боль, которая усиливается при длительном стоянии, при разгибании и ротации позвоночника (при этих движениях происходит сильное натяжение суставных капсул и уменьшение объема сустава с тесным соприкосновением суставных поверхностей), а уменьшается при сидении, ходьбе, легком сгибании. Фасеточная боль, исходящая из поясничного отдела, нередко иррадирует в проксимальный отдел бедра, имитируя корешковый болевой синдром, однако в отличие от него, фасеточная боль никогда не распространяется ниже подколенной ямки. Также боль может распространяться на ягодицы, в паховую область, нижнюю часть живота и иногда даже в область промежности [16]. Для дифференциального диагноза артрогенной боли нередко применяется диагностическая блокада фасеточных суставов.

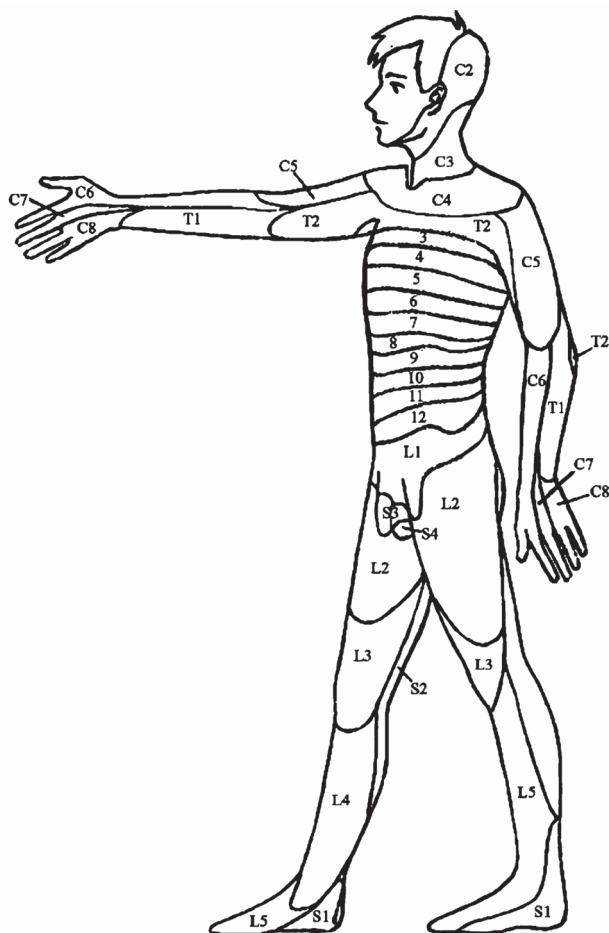


Рисунок 1. Дерматомы человека. Иллюстратор А.К. Рудых. Адаптировано из Hawkes H.C., et al. (2019) [17]

Figure 1. Human dermatomes. According to Hawkes H.C., et al. (2019) [17]. Illustrator A.K. Rudykh

Корешковая (радикулярная, нейропатическая) боль — односторонняя, с иррадиацией в ногу, часто ниже колена. Боль распространяется по дерматому (рисунок 1), несимметричная (унилатеральная), сопровождается чувствительными (онемение, парестезии) и двигательными (парез) нарушениями в зоне иннервации соответствующим корешком. Часто радикулопатия проявляется исключительно болью в конечности [15]. Характеристики корешковых болей представлены в таблице 1.

Кауда-синдром — синдром конского хвоста. Характеризуется выраженной болью в спине с распространением на обе ноги (симметрично или несимметрично), с развитием слабости и нарушением чувствительности в ногах и в S-дерматоме (межъягодичная складка), нарушением тазовых функций [19].

Нейрогенная хромота развивается при спинальном стенозе (сужении позвоночного канала), приводящим к сдавлению нервных структур до их выхода из межпозвоночных отверстий. При этом возникает боль в пояснице; боль, тяжесть, слабость в ногах; онемение, парестезии и слабость в голени. Болезненные ощущения

обычно появляются при ходьбе или длительном стоянии, исчезают после кратковременного отдыха и при наклоне вперед [14].

Миофасциальный и миотонический болевые синдромы. Изменения в мышцах могут быть как самостоятельной причиной боли в спине, так и сопутствовать болевым синдромам других типов, что происходит очень часто. Миофасциальный болевой синдром (МФС) характеризуется образованием в мышцах болезненных уплотнений, которые появляются в результате острой или хронической перегрузки отдельных мышц. Эти уплотнения называются триггерными точками, или миофасциальными узлами, также нередко встречается устаревшее название «миогелёз». Для МФС характерна локальная «точечная» и/или региональная боль, при этом ареал её распространения нередко не совпадает с топографическими границами мышцы-носителя триггера и может простирается далеко за её пределы. МФС приводит к асимметричному ограничению движений. При растяжении пораженной мышцы происходит уменьшение боли. Основным методом диагностики является пальпация, при которой в определённых участках мышцы выявляются резко болезненные триггерные точки. При стимуляции триггерных точек возобновляется или усиливается привычная беспокоящая пациента боль [20]. Миофасциальные боли могут быть изнуряющими, сохраняться на протяжении многих лет и оказывать значительное влияние на двигательную активность и, в целом, на качество жизни пациента. Наиболее часто на фоне структурных поражений нижне-грудного и поясничного отделов выявляется МФС, связанный с большой квадратной мышцей поясницы и грушевидной мышцей [21, 22].

Миотонические боли, напротив, более обширные, тупые, ноющие, тянущие. Они провоцируются движениями, значительно усиливаются в положениях, при которых растягиваются мышцы, окружающие позвоночный столб. Боли также могут усиливаться при длительном сохранении одной и той же позы (вождение автомобиля, долгий перелет). При пальпации паравerteбральные мышцы уплотнены, напряжены, болезненны [21]. Вторичная мышечная боль может стать хронической и существовать сама по себе даже после устранения первоначальной причины.

Диагностика

Диагностический поиск у пациента с острым ОП-переломом подразумевает верификацию и классификацию собственно перелома, а также дифференциальный диагноз его причин.

Верификация перелома

Применение визуализирующих методов.

Для верификации острого ОП-перелома используют рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Применение этих методов проиллюстрировано на рисунках 2 и 3.

Таблица 1. Характеристики корешковых болей (адаптировано из Wolf J.K. (1981) [18])

Корешки	Зона боли	Иррадиация	Расстройства чувствительности	Проявления мышечной слабости	Изменение рефлекса
Th	Опоясывающие боли и дизестезии в области соответствующих дерматомов				
L1	сразу под паховой складкой	Паховая область	Паховая область	Сгибание бедра	Кремастерный
L2	средняя треть передней поверхности бедра	Паховая область Передняя поверхность бедра	Передняя поверхность бедра	Сгибание бедра, приведение бедра	Абдукторный
L3	передняя часть бедра и колена	Передняя поверхность бедра, коленных суставов	Дистальные отделы переднемедиальной поверхности бедра, область коленного сустава	Разгибание голени, сгибание и приведение бедра	Коленный, абдукторный
L4	средняя часть голени и голеностопного сустава	Передняя поверхность бедра, медиальная поверхность голени	Медиальная поверхность голени	Разгибание голени, сгибание и приведение бедра	Коленный
L5	ягодицы, заднебоковая поверхность бедра, голень и стопа	Заднелатеральная поверхность бедра, латеральная поверхность голени, медиальный край стопы до I–II пальцев	Латеральная поверхность голени, тыльная поверхность стопы, I–II пальцы	Тыльное сгибание стопы (шлепающая стопа) и большого пальца, разгибание бедра	Нет
S1	задняя поверхность ноги и ягодицы	Задняя поверхность бедра и голени, латеральный край стопы	Заднелатеральная поверхность голени, латеральный край стопы	Подшвенное сгибание стопы и пальцев, сгибание голени и бедра	Ахиллов

Table 1. Characteristics of radicular pain (adapted from Wolf J.K. (1981) [18], with additions).

Radix	Site of pain	Irradiation	Sensory Disorders	Muscle weakness	Reflex alterations
Th	Girdle pain and dysesthesia in the area of the corresponding dermatomes				
L1	Below the groin fold	Groin area	Groin area	Hip flexion	Cremasteric
L2	Middle third of the anterior thigh	Groin area, Anterior thigh	Anterior thigh	Hip flexion, hip adduction	Adductor
L3	Anterior thigh and knee	Anterior thigh, knee	Distal anteromedial thigh, knee area	Lower leg extension, thigh flexion and adduction	Knee, Adductor
L4	Middle part of the lower leg and ankle	Anterior thigh, knee	Medial thigh	Lower leg extension, thigh flexion and adduction	Adductor
L5	Buttocks, posterolateral thigh, lower leg and foot	Posterolateral surface of the thigh, lateral surface of the lower leg, medial edge of the foot up to I — II fingers	Lateral surface of the lower leg, dorsum of the foot, I — II toes	Dorsiflexion of the foot (flap foot) and big toe, hip extension	No
S1	Posterior surface of the leg and buttocks	The back of the thigh and lower leg, lateral edge of the foot	Posterolateral surface of the leg, the lateral edge of the foot	Plantar flexion of the foot and toes, flexion of the lower leg and thigh	Achilles

Пациенту с подозрением на острый компрессионный перелом тела позвонка необходимо прежде всего выполнить рентгенографию грудного и/или поясничного отделов позвоночника.

Рентгенография является быстрым, доступным и недорогим методом [23]. Она позволяет выявить деформацию тела позвонка, однако не даёт возможности судить о давности перелома, что особенно важно в случаях, когда необходимо оценить динамику заживления, а также в ситуациях, когда перелом произошел на фоне уже имеющихся множественных деформаций других позвонков. Кроме того, рентгенография демонстрирует только состояние костных структур позвоночника, но не позволяет оценить состояние других

структур (дисков, связок, спинального канала), корешков и спинного мозга.

КТ-сканирование также является быстрым и достаточно доступным методом [23]. В отличие от рентгенографии, КТ предоставляет более подробную информацию о состоянии костных структур позвоночника, позволяя не только оценить анатомическую целостность, но и выявить компрессионные деформации отдельной части позвонка. Кроме того, КТ оценивает состояние позвоночного канала и его содержимого. Поэтому при подозрении на перелом, КТ может быть методом выбора. К недостаткам КТ следует отнести высокую стоимость и преимущественную визуализацию костных структур.



Рисунок 2а. Цифровая рентгенография грудного отдела позвоночника. Снижение высоты вентральной части и формирование клиновидной деформации тел позвонков

Th8 (желтая стрелка) и Th9 (зеленая стрелка)

Figure 2a. Digital radiography of the thoracic spine: acute compression fracture of the T8 (yellow arrow), T9 (green arrow) vertebrae: decrease in the height of the ventral part of the body, wedge-shaped vertebral body

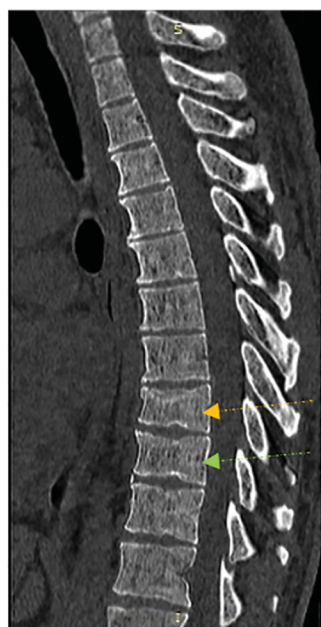


Рисунок 2б. КТ грудного отдела позвоночника, сагиттальная реконструкция. Снижение высоты вентральной части и формирование клиновидной деформации тела Th8 (желтая стрелка) и Th9 (зеленая стрелка). В теле Th8 прослеживается линия перелома в зоне компрессии и уплотнение губчатой части, костная «зазубрина» по вентральной поверхности как признак острого повреждения

Figure 2b. CT of the thoracic spine, sagittal reconstruction. Acute compression fracture of the Th8 (yellow arrow) and

Th9 (green arrow) vertebrae: decrease in the height of the ventral part of the bodies, wedge-shaped shape of the vertebral bodies, fracture line can be traced in the compression zone as well as compaction of the spongy part of the bodies, a bony «notch» along the ventral surface as a sign of acute compression in the Th8 vertebra

Рисунок 2. Острый компрессионный перелом грудного отдела позвоночника (Th8, Th9 и Th10) при использовании визуализирующих методов диагностики

Примечание: ВИ — взвешенное изображение, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, STIR — Short Tau Inversion Recovery (последовательность инверсия-восстановление спинного эха, режим исследования с жироподавлением)

Picture 2. Acute compression fracture of the Th8, Th9, Th10 vertebrae

Note: CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging, WI — weighted image, STIR — short tau inversion recovery)

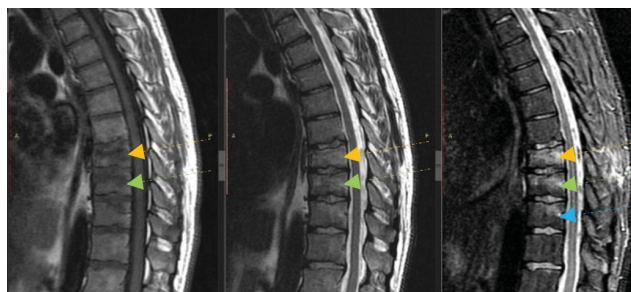


Рисунок 2в. МРТ грудного отдела позвоночника. Снижение высоты вентральной части тел, формирование клиновидной деформации тел позвонков Th8 (желтая стрелка) и Th9 (зеленая стрелка). Снижение интенсивности сигнала в T1-взвешенном изображении (T1-ВИ), повышение интенсивности в T2-взвешенном изображении (T2-ВИ), резкое повышение интенсивности сигнала в режиме жироподавления (STIR режим) от тел Th8 и Th9 как проявление острого костного отека на фоне «свежего» перелома. Аналогичные изменения выявляются также и в теле Th10 (голубая стрелка), указывая на контузию костной ткани или начинающийся компрессионный перелом

Figure 2b. MRI of the thoracic spine: acute compression fracture of the T8 (yellow arrow), T9 (green arrow) vertebrae: decrease in the height of the ventral part of the bodies, wedge-shaped shape of the vertebral bodies, decreased signal intensity in T1 WI, an increased intensity in T2 WI, significantly increased signal intensity in STIR mode from the body as a manifestation of an acute bone edema on the background of a «fresh» fracture. Similar changes in the body of the Th10 vertebra (blue arrow), as a reflection of bone contusion or incipient compression fracture.

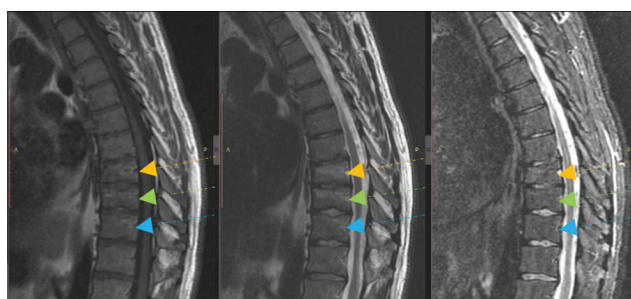


Рисунок 2г. МРТ грудного отдела позвоночника через 3,5 месяца после перелома. Признаки консолидации перелома и исчезновение костного отека: повышение интенсивности сигнала в T1-ВИ, изоинтенсивный сигнал или слегка гиперинтенсивный в T2-ВИ, изоинтенсивный сигнал от тел позвонков Th 8 (желтая стрелка) и Th 9 (зеленая стрелка) в STIR режиме указывает на исчезновения отека и замещения костного мозга в этой области жировой тканью. Регресс костного отека Th10 позвонка (голубая стрелка), перелом не развился, тело позвонка не деформировалось

Figure 2g. MRI of the thoracic spine 3.5 months after the fracture. Signs of fracture consolidation and disappearance of bone edema: increased signal intensity from the body in T1 WI, iso-intense or slightly hyperintense signal from the body in T2 WI, iso-intense signal from the vertebral bodies in STIR mode as a reflection of the of edema resolution and replacement of this area with adipose tissue of the bone marrow. Regression of bone edema of the Th10 vertebra (blue arrow), the fracture did not develop, the vertebral body is not deformed

МРТ подробно визуализирует все структуры позвоночника, спинной мозг и корешки, а также позволяет оценить стадию и динамику заживления перелома, основываясь на характеристиках костного отека (Рисунки 2в и 2г) [23]. С этой точки зрения, использование МРТ предпочтительнее рентгенографии и КТ, однако применение МРТ ограничено стоимостью, неравномерной

доступностью, наличием противопоказаний. Кроме того, необходимо учитывать, что МР-сканирование отдела позвоночника — это продолжительное исследование, которое требует около 30 минут, в течение которых пациент должен находиться в томографе неподвижно. Для пациента в острой стадии перелома и с выраженным болевым синдромом это может быть невозможно.

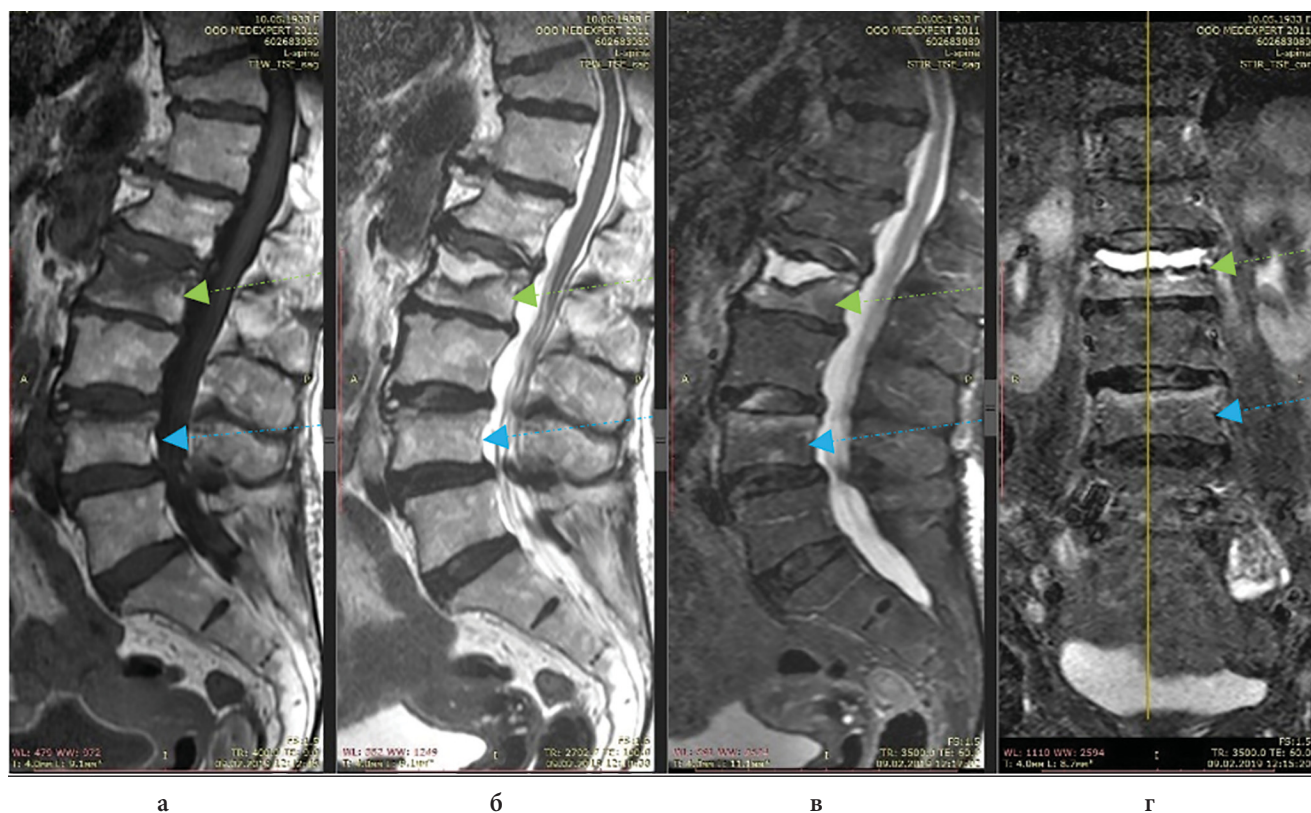


Рисунок 3 а, б, в, г. МРТ поясничного отдела позвоночника. Острый компрессионный перелом тела L2 (зеленая стрелка)

Picture 3 a, b, c, d. MRI of the lumbar spine. Acute compression fracture of the L2 vertebral body (green arrow)

Рисунок 3а. Сагиттальный срез, T1-ВИ: резкое снижение интенсивности сигнала от тела позвонка в зоне костного отека, линия костного сминания и уплотнения костной ткани с еще более низким сигналом (зеленая стрелка)

Picture 3a. Significantly decreased intensity of the signal from the vertebral body (green arrow) in the area of bone edema in T1 WI. Signal intensity in the line of bone compression and compaction of bone tissue is even lower

Рисунок 3б. Сагиттальный срез, в T2-ВИ: зона повышения сигнала от сохраненной части тела позвонка как проявление костного отека, резкое повышение сигнала от зоны перелома как проявление кровоизлияния в зоне перелома (зеленая стрелка)

Picture 3б. zone of increased signal intensity from the preserved part of the vertebral body (green arrow) as a manifestation of bone edema, significantly increased signal intensity from the fracture zone, as a manifestation of hemorrhage in the fracture zone in T2-WI (sagittal)

Рисунок 3в и 3г. Сагиттальный и фронтальный срезы, STIR режим: резкое повышение сигнала от зоны перелома, кровоизлияния и костного отека (зеленая стрелка)

Также выявляется минимальный компрессионный перелом верхней части тела L4 позвонка (голубая стрелка) в виде снижения интенсивности сигнала от субкортикальных отделов тела в T1-ВИ и T2-ВИ, и повышение интенсивности сигнала в STIR режиме от этой области

Pictures 3в and 3г. Significantly increased signal intensity from the zone of fracture (green arrow), hemorrhage and bone edema (sagittal and frontal sections) in STIR mode

Minimal compression fracture of the superior part of the body of the L4 vertebra (blue arrow): decreased signal intensity from the subcortical parts of the body in T1 WI, T2 WI and an increased signal intensity in STIR mode from this area

Рисунок 3. МРТ поясничного отдела позвоночника. Острый компрессионный перелом тела L2 позвонка

Примечание: МРТ — магнитно-резонансная томография, ВИ — взвешенное изображение (режимы T1 и T2), STIR — Short Tau Inversion Recovery (последовательность инверсия-восстановление спинного эха, режим исследования с жироподавлением)

Picture 3. Acute compression fracture of the L2 vertebral body

Note: MRI — magnetic resonance imaging, WI — weighted image, STIR — short tau inversion recovery

Таким образом, рентгенография и/или КТ позволяют быстро диагностировать перелом позвонка и получить ориентировочную информацию о состоянии окружающих структур. В случае, если по данным этих исследований и/или клинической картине есть основания говорить о значимых повреждениях межпозвонковых дисков, нервных корешков, спинного мозга и др., возникших вследствие перелома, то выполнение МРТ является обязательным. Кроме того, показаниями к выполнению МРТ являются неэффективность консервативного лечения, прогрессирование симптоматики, необходимость оценки динамики перелома.

Классификация ОП-переломов

И острый, и хронические ОП-переломы классифицируют по форме и степени.

По форме выделяют двояковогнутый («средняя деформация»), клиновидный («передняя деформация»), компрессионный («задняя деформация», «деформация сдавления») переломы (рисунок 4). [18] Чаще всего является передняя клиновидная деформация [8].

В зависимости от того, насколько уменьшилась высота позвонка, выделяют 3 степени переломов: 1 степень — снижение высоты позвонка на 20-25 %, 2 степень — на 25-40 %, 3 степень — >40 % [18]. Данная классификация удобна и наглядна, однако она не даёт представления об изменениях пространственной геометрии позвонка, происходящих в результате перелома, создавая, таким образом, обманчивое впечатление «повреждения в одной плоскости». Кроме того, необходимо помнить о возможности сочетания компрессионных и оскольчатых повреждений при остром ОП-переломе, которые могут стать причиной неврологических осложнений.

Дифференциальная диагностика остеопороза

Стандартным методом диагностики остеопороза является рентгеновская денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA). Наиболее информативным считается измерение плотности кости в области поясничных позвонков, а также проксимального отдела бедренной кости. Вычисляется набор показателей, среди которых абсолютное значение плотности кости (в граммах на квадратный сантиметр), а также Т-критерий (разница между плотностью кости пациента и данными референсной базы для соответствующего пола, расы и возраста, выраженная в стандартных отклонениях). Диагноз остеопороза у лиц старше 50 лет устанавливают на основании Т-критерия, который показывает, насколько костная плотность пациента отличается от нормы. Остеопороз диагностируют в том случае, если критерий в области L1-L4 и проксимального отдела бедренной кости составляет -2,5 стандартных отклонения и ниже [1].

В случае компрессионных деформаций, особенно множественных, сопровождающихся искривлением

позвоночника, прогрессирующим на протяжении многих лет, диагностика остеопороза не составляет труда: достаточно данных рентгенографии позвоночника, осмотра и анамнеза. Но важно понимать, что у пациентов с выраженными компрессионными деформациями, результат DXA в области поясницы нередко бывает ложноотрицательным, т.е. показатели плотности кости оказываются в норме или даже повышены. Это связано, в первую очередь, с тем, что просевший позвонок становится более компактным и воспринимается как зона повышенной плотности. Кроме того, искажению результатов могут способствовать кальциноз аорты, склероз замыкательных пластинок, кальцификация связок, разрастания остеофитов и другие морфологические изменения, развивающиеся с возрастом [23]. В таких случаях рекомендуется ориентироваться на показатели в области проксимального отдела бедра или проводить дополнительные изменения в дистальной трети предплечья [6].

Если перелом произошёл впервые у пациента без известного анамнеза остеопороза на фоне нормальной формы остальных позвонков, то необходимо особенно тщательно устанавливать его причину. Помимо остеопороза, это могут быть и другие заболевания: гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, метастатическое, инфекционное поражение и первичные неоплазии позвонков [8]. Таким образом, DXA играет важную, но не определяющую роль в диагностическом поиске, поскольку даже положительные результаты, подтверждающие остеопороз, не позволяют утверждать отсутствие других возможных причин перелома. С другой стороны, отрицательный результат денситометрии (нормальная или немного сниженная костная плотность) не означает отсутствие остеопороза, поскольку это высокоспецифичное, но низкочувствительное исследование, на результат которого влияет множество факторов [6]. В ряде случаев диагноз остеопороза может быть установлен даже при отрицательном результате DXA, если перелом возник при минимальной травме, и все другие его причины исключены [6].

Рекомендуется следующий ориентировочный план обследования (Таблица 2):

Из представленного списка наиболее сложным является исключение единичного метастатического и миеломного поражения позвонка, а также гемангиомы, окончательный диагноз которых в ряде случаев возможно установить только по данным биопсии. Если имеются веские подозрения на вторичный характер поражения позвонка и отмечается одиночное поражение этого позвонка, то целесообразно вначале провести пункционную игольчатую биопсию [25]. Если у пациента имеются показания к хирургическому лечению перелома (вертебропластике или кифопластике), то данные вмешательства рекомендуется выполнять только после получения результатов гистологического исследования. Это необходимо по той причине, что первичная биопсия может оказаться недостаточно информативной и потребуются повторный забор материала из позвонка, что будет невозможно при уже введенном в тело позвонка цементе.

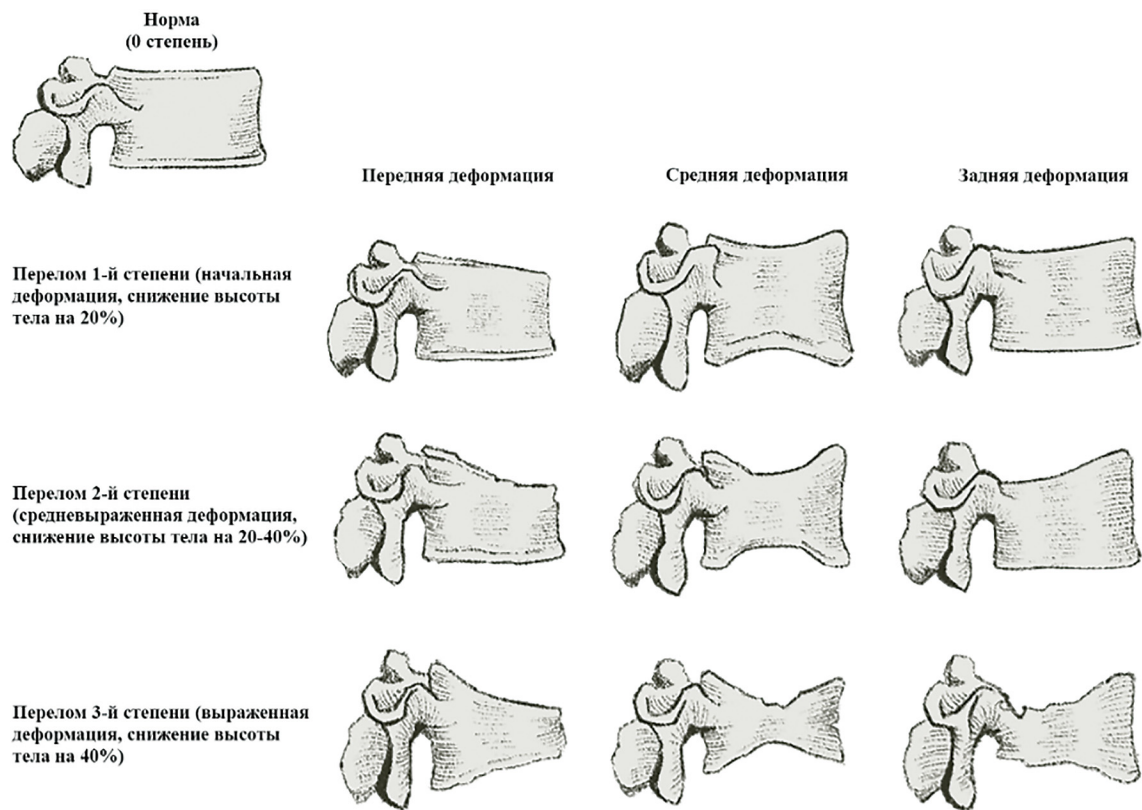
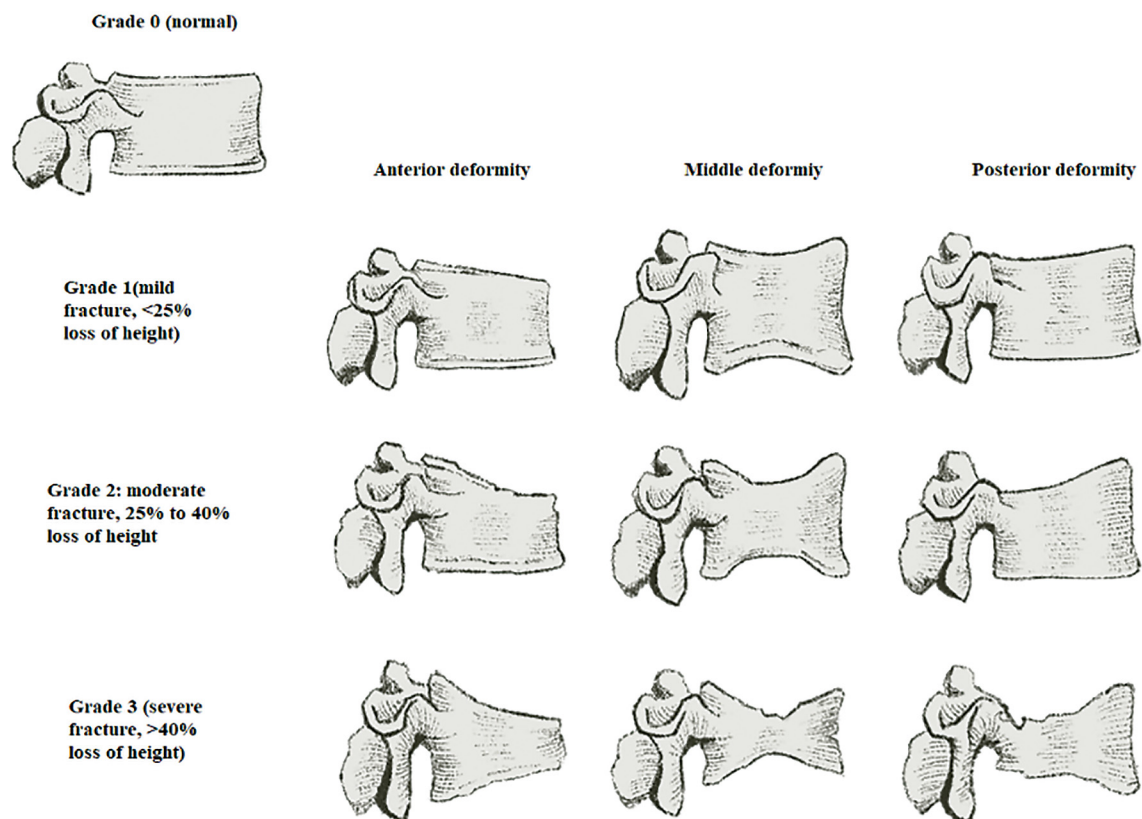


Рисунок 4. Классификация деформаций позвонков. Адаптировано по Н.К. Genant (1993) [24]. Иллюстратор А.К. Рудых



Picture 4. Classification of vertebral deformities. According to H.K. Genant (1993) [24]. Illustrator A.K. Rudykh

Таблица 2. Дифференциальный диагноз остеопороза
Таблица 2. Differential diagnosis of osteoporosis

Исследования/ Examinations	Предполагаемые заболевания/ Assumed diseases
Паратиреоидный гормон, щелочная фосфатаза, кальций общий (сыворотка) / Parathyroid hormone, alkaline phosphatase, total calcium (serum)	Гиперпаратиреоз / Hyperparathyreosis
СОЭ, общий белок и фракции (сыворотка) / ESR, total protein, plasma protein fraction(serum)	Миеломная болезнь / Multiple myeloma
Фосфор, 25(ОН)D ³ / Phosphorus, 25(ОН)D	Онкогенная остеомалация / Oncogenic osteomalacia
Сцинтиграфия скелета, онкопоиск / Skeletal scintigraphy, Comprehensive oncological examination	Метастатическое поражение скелета / Metastatic bone lesion
DXA	Остеопороз/Osteoporosis
Исключение причин вторичного остеопороза / Exclusion of secondary causes of osteoporosis	Эндокринные, ревматологические заболевания, патология ЖКТ, почек, крови, приём некоторых лекарственных средств (глюкокортикостероидов, алюминия в составе антацидов, барбитуратов, противоэпилептических препаратов, ингибиторов ароматазы), употребление алкоголя / Endocrinological, rheumatological, gastrointestinal, renal diseases, blood disorders, drugs (steroids, aluminum in antacids, antiepileptic drugs, barbiturates, aromatase inhibitors), alcohol
Биопсия позвонка (обязательна в случае хирургического лечения — кифопластики или вертебропластики) / Vertebral biopsy (If surgery (kyphoplasty or vertebroplasty) is planned, vertebral biopsy is mandatory)	Гемангиома, миеломная болезнь, метастатическое поражение, первичная неоплазия позвонка / Haemangioma, multiple myeloma, metastatic lesion, primary spine tumor

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, 25(ОН)D — 25-гидроксикальциферол, DXA — Dual-energy X-ray absorptiometry (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия)
Note: ESR — erythrocyte sedimentation rate, 25(ОН)D– 25-hydroxycalciferol, DXA — Dual-energy X-ray absorptiometry

Закключение

Боль в спине является сложной клинической проблемой и подразумевает проведение обширного дифференциально диагностического поиска. Остеопоретический перелом — одна из наиболее частых причин боли в спине у пациентов пожилого возраста. Диагностика остеопоретического перелома основывается на тщательном анализе клинических и лабораторных данных, а также требует целенаправленного применения современных визуализирующих методов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Лялина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи

Борщенко И.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): концепция и дизайн статьи, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи

Борисовская С.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): концепция и дизайн статьи, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи

Скрипниченко Э.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи

Биняковский Р.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>): обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи

Тришина В.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-661X>): обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи

Никитин И.Г. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Lyalina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>): concept and design of the article, scientific editing and revision, review of literature, approval of the final version of the article.

Borshenko I.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-5364>): concept and design of the article, scientific editing and revision, approval of the final version of the article.

Borisovskaya S.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>): concept and design of the article, scientific editing and revision, approval of the final version of the article.

Skrpichenko E.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>): review of literature, writing the first draft of the article, approval of the final version of the article.

Binyakovskiy R.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>): review of literature, writing the first draft of the article, approval of the final version of the article.

Trishina V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-661X>): review of literature, writing the first draft of the article, approval of the final version of the article.

Nikitin I.G. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): scientific editing and revision, approval of the final version of the article.

Список литературы/Reference:

- Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 24(2):4–47. doi:10.14341/osteo12930.
Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021; 24(2):4–47. doi:10.14341/osteo12930 [in Russian].
- Вёрткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз. Руководство для практических врачей. Москва: Эксмо-Пресс. 2015; 272 с.
Vertkin A.L., Naumov A.V. Osteoporosis. Guide for doctors. Moscow: Eksmo-Press. 2015; 272 p.
- Elam R.E.W., Jackson N.N. Osteoporosis. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/330598> (date of the application: 17.05.2020).
- Siminoski K., Warshawski R.S., Jen H. et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2006; 17(2):290–296. doi:10.1007/s00198-005-2017-y.
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014; 25(10):2359–2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2.
- Клинические рекомендации. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. 2018. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_1. (дата обращения: 17.05.2020).
Clinical guidelines. Pathologic fractures complicating osteoporosis. 2018. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/614_1. (date of the application: 17.05.2020) [in Russian].
- Genant H.K., Cooper C., Poor G. et al. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporosis International. 1999; 10(4): 259–264. doi:10.1007/s001980050224.
- Rosen H.N., Walega D.R. Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: Clinical manifestations and treatment. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-thoracolumbar-vertebral-compression-fractures-clinical-manifestations-and-treatment>. (date of the application: 17.05.2020).
- Boonen S., McClung M.R., Eastell R. et al. Safety and Efficacy of Risedronate in Reducing Fracture Risk in Osteoporotic Women Aged 80 and Older: Implications for the Use of Antiresorptive Agents in the Old and Oldest Old. Journal of the American Geriatrics Society. 2004; 52(11):1832–1839. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52506.x.
- Lindsay R. Risk of New Vertebral Fracture in the Year Following a Fracture. JAMA. 2001; 285(3):320–323. doi:10.1001/jama.285.3.320.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом, — алгоритм ведения, подходы к терапии. Клиницист. 2012; 6(1):86–90. doi:10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Back pain associated with osteoporosis — treatment patterns, approaches to therapy. The Clinician. 2012; 6(1):86–90. doi:10.17650/1818-8338-2012-1-86-90 [in Russian].
- Wu S.S., Lachmann E., Nagler W. Current Medical, Rehabilitation, and Surgical Management of Vertebral Compression Fractures. Journal of Women's Health. 2003; 12(1): 17–26. doi:10.1089/154099903321154103.
- Родионова С.С., Дарчия Л.Ю., Хакимов У.Р. Болевой синдром при переломах тел позвонков, осложняющих течение системного остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2017; 20(1):28–31.
Rodionova S.S., Darchia L.U., Khakimov U.R. Acute and chronic pain in vertebral fractures as systemic osteoporosis complication. Literature review. Osteoporosis and bone disease. 2017; 20(1):28–31 [in Russian].
- Ляшенко Е.А. Диагностика и лечение хронической боли в нижней части спины (взгляд практикующего врача). Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2013; 21(19):987–992.
Lyashenko E.A. Diagnosis and treatment of chronic low back pain (view of practicing doctor). Russian Medical Journal. Medical review. 2013; 21(19):987–992 [in Russian].
- Воробьева О.В. Дискогенные боли: от патогенетических концепций к терапии. Нервные болезни. 2020; (1):30–34. doi:10.24411/2226-0757-2020-12149.
Vorobieva O.V. Discogenic Pain: from Pathogenic Concepts to Therapy. The Journal of Nervous Diseases. 2020; (1):30–34. doi:10.24411/2226-0757-2020-12149 [in Russian].
- Воробьева О.В. Фасеточный синдром. Вопросы терапии и профилактики. Русский медицинский журнал. 2013; 21(32):1647–1650.
Vorobieva O.V. Facet syndrome. Issues of therapy and prophylaxis. Russian Medical Journal. 2013; 21(32):1647–1650 [in Russian].
- Hawkes C.H., Sethi K.D., Swift T.R. Limbs and Trunk. Instant Neurological Diagnosis. New York, Oxford University Press. 2019; 88–113.
- Wolf J.K. Segmental neurology: a guide to the examination and interpretation of sensory and motor function. Baltimore, University Park Press. 1981; 160 p.
- Eisen A. Anatomy and localization of spinal cord disorders. 2019. [Electronic resource]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/anatomy-and-localization-of-spinal-cord-disorders>. (date of the application: 17.05.2020).
- Симонс Д.Г., Трэвелл Д.Г., Симонс Л.С. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам. В 2 томах. Том 1. Верхняя половина туловища. Москва, Медицина. 2005; 1192 с.
Simons D.G., Travell D.G., Simons L.S. Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Volume 1: Upper Half of Body. Moscow, Medicine. 2005; 1192 p. [in Russian].
- Воробьева О.В. Болезненный мышечный спазм: диагностика и патогенетическая терапия. Медицинский совет. 2017; (5):24–27. doi:10.21518/2079-701X-2017-5-24-27.
Vorobyeva O.V. Painful muscle spasm: diagnosis and pathogenetic therapy. Medical Council. 2017; (5):24–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-24-27> [in Russian].
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Миофасциальный болевой синдром: диагностика и лечение. Клиницист. 2010; 4(1):55–59.
Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Myofascial pain syndrome: diagnosis and treatment. The Clinician. 2010; 4(1):55–59 [in Russian].
- Малевич Э.Е., Водянова О.В. Методы лучевой диагностики в оценке переломов позвонков при остеопорозе. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2018; 32(4):6–21.
Malevich E.E., Vodyanova O.V. Radiation diagnosis methods in the evaluation of osteoporotic vertebral fractures. International reviews: clinical practice and health. 2018; 32(4):6–21 [in Russian].
- Genant H.K., Wu C.Y., van Kuijk C. et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. Journal of Bone and Mineral Research. 2009; 8(9):1137–1148. doi:10.1002/jbmr.5650080915.
- Валиев А.К., Алиев М.Д. Роль чрескожной вертебропластики и биопсии в диагностике и лечении больных с опухолевым поражением позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012; (2):3–9.
Valiev A.K., Aliev M.D. Role of percutaneous vertebroplasty and biopsy in diagnostics and treatment of patients with spinal tumors. Bone and soft tissue sarcomas and tumors of the skin. 2012; (2):3–9 [in Russian].

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Prospects for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является тяжелым прогрессирующим заболеванием легких неизвестной этиологии со средней распространенностью 15 на 100000 населения в мире. Различают спорадические, синдромальные и семейные случаи болезни. Спорадические случаи относятся к многофакторным заболеваниям и ассоциированы с возрастом, вирусными инфекциями, курением и вдыханием пыли, контактом с химическими реагентами и лекарствами, гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. Выявлена ассоциация спорадического ИЛФ с аллельными вариантами генов *AKAP13*, *ATP11A*, *DPP9*, *DSP*, *IVD*, *IL1RN*, *FAM13A*, *MUC5B*, *SFTPC*, *SPPL2C*, *TERC*, *TERT*, *TOLLIP*. Синдромальный ИЛФ описан при синдроме Германского-Пудлака. Семейные случаи болезни обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки сурфактанта (*SFTPC*), муцина (*MUC5B*), нуклеазу деаденилирования (*PARN*), участвующие в функционировании теломер (*RTEL1*, *TERC*, *TERT*). В 2000 году Американское торакальное сообщество рекомендовало глюкокортикоиды и цитостатики для лечения ИЛФ с целью воздействия на воспалительный процесс при активации фибробластов и их аккумуляции во внеклеточном матриксе легких. Эти рекомендации до сих пор используются в практике, несмотря на публикации достоверных данных о повышенной смертности и случаях госпитализации пациентов с ИЛФ, принимающих преднизолон и азатиоприн. Согласно данным недавних метаанализов, наиболее эффективными в лечении ИЛФ являются пирфенидон (ингибитор синтеза факторов роста проколлагенов I и II) и нинтенадиб (ингибитор тирозинкиназы). Поскольку важную роль в этиопатогенезе болезни играют генетические факторы, перспективен поиск методов таргетной терапии с использованием в качестве мишеней специфических некодирующих РНК, изменения экспрессии которых не характерны для других бронхолегочных заболеваний. К ним относятся miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (уровень их снижается при болезни); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493, lncRNA AP003419.16, lncRNA AP003419.16 (повышенная экспрессия при ИЛФ).

Ключевые слова: диагностика, идиопатический легочный фиброз, лечение, механизм развития, микроРНК, наследственность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.01.2022 г.

Принята к публикации 06.05.2022 г.

Для цитирования: Мустафин Р.Н. ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 267-275. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-267-275. EDN: MPIILG

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe, progressive lung disease of unknown etiology with an average worldwide prevalence of 15 per 100,000. According to the etiology, IPF is classified into sporadic, syndromic, and familial cases. Sporadic cases refer to multifactorial diseases and are associated with age, viral infections, smoking and inhalation of dust, contact with chemicals and drugs, gastroesophageal reflux disease. There were revealed an association of sporadic IPF with allelic variants of the genes *AKAP13*, *ATP11A*, *DPP9*, *DSP*, *IVD*, *IL1RN*, *FAM13A*, *MUC5B*, *SFTPC*, *SPPL2C*, *TERC*, *TERT*, *TOLLIP*. Syndromal IPF develops in German-Pudlak syndrome. Familial cases of the disease are caused by mutations in the genes encoding surfactant (*SFTPC*), mucin (*MUC5B*), deadenylation nuclease (*PARN*), components of telomere functioning (*RTEL1*, *TERC*, *TERT*). In 2000, the American Thoracic Society recommended glucocorticoids and cytostatics for the treatment of ELISA in order to influence the inflammatory process due to the activation of fibroblasts and their accumulation in the extracellular matrix of the lungs. These recommendations are still used by many doctors, despite the publication of reliable data on the increased mortality and hospitalizations of IPF patients taking prednisolone and azathioprine.

*Контакты: Рустам Наилевич Мустафин, e-mail: ruji79@mail.ru

*Contacts: Rustam N. Mustafin, e-mail: ruji79@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

According to recent meta-analyses, pirfenidone (an inhibitor of the synthesis of procollagen I and II growth factors) and nintedanib (a tyrosine kinase inhibitor) are the most effective treatments for IPF. Since genetic factors play an important role in the etiopathogenesis of the disease, it is promising to search for methods of targeted therapy for IPF using specific noncoding RNAs as targets, changes in the expression of which are not specific of other bronchopulmonary diseases. These RNAs include miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (decreased expression in IPF); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493, lncRNA AP003419.16, lncRNA AP003419.16 (increased expression in IPF).

Key words: *diagnosis, idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, developmental mechanism, microRNA, heredity*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.01.2021

Accepted for publication on 06.05.2022

For citation: Mustafin R.N. Prospects for Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 267-275. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-267-275. EDN: MPIILG

ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, КТ — компьютерная томография, нкРНК — некодирующие РНК, ОГК — органы грудной клетки, ATS (American Thoracic Society) — Американское торакальное общество, EGCG (Epigallocatechin gallate) — эпигаллокатехин-галлат, ERS (European Respiratory Society) — Европейское респираторное общество, GWAS (Genome-wide association study) — полногеномный поиск ассоциаций, PRM — pulmonary rehabilitation mixture, TGF- β (transforming growth factor beta) — трансформирующий фактор роста β

Список генов с их расшифровкой:

AKAP13 (A-kinase anchor protein 13) — онкоген, кодирующий якорную киназу A 13

AP3B1 (Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1) — ген белка гетеродимерного комплекса AP-3, взаимодействующего с каркасным белком клатрином

ATP11A (Sodium/potassium/transporting ATPase subunit alpha-1) — ген субъединицы альфа-1 АТФазы, транспортирующей натрий и калий

DPP9 (Dipeptidyl Peptidase 9) — ген, кодирующий сериновую протеазу семейства S9B

DSP (Desmoplakin) — ген десмоплакина

IVD (Isovaleryl-CoA dehydrogenase) — ген изовалерил-КоА дегидрогеназы

IL1RN (Interleukin 1 Receptor Antagonist) — ген антагониста рецептора интерлейкина 1

FAM13A (Family With Sequence Similarity 13 Member A) — ген регуляции передачи сигнала, опосредованной малой ГТФазой

KANSL1 (KAT8 Regulatory NSL Complex Subunit 1) — ген субъединицы двух белковых комплексов (MLL1 и NSL1), участвующих в ацетилировании гистонов

MUC5B (Mucin 5B) — ген муцина

PARN (Poly(A)-Specific Ribonuclease) — ген нуклеазы деаденилирования

RTEL1 (Regulator of Telomere Elongation Helicase 1) — ген, кодирующий геликазу элонгации теломер

SFTPC (Surfactant Protein C) — ген, кодирующий белки сурфактанта

SPPL2C (Signal Peptidase Like 2C) — ген, кодирующий белок, участвующий в протеолизе мембранных белков

TERC (Telomerase RNA Component) — ген, участвующий в функционировании теломер

TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — ген, кодирующий обратную транскриптазу теломер

TOLLIP (Toll Interacting Protein) — ген убиквитин-связывающего белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами

Введение

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является тяжелым прогрессирующим интерстициальным заболеванием легких, распространенным в среднем 15:100 000 человек в мире [1]. По этиологии болезнь классифицируют на семейные, синдромальные и спорадические формы. Около 10 — 15 % всех случаев ИЛФ составляют семейные случаи [2]. Они обусловлены мутациями в генах *SFTPC* [3], *TERC* [4], *TERT* [5], *MUC5B* [6], *RTEL1*, *PARN* [7]. Синдромальные формы ИЛФ могут развиваться при синдроме Германского-Пудлака (мутация в гене *AP3B1*) [8]. Наиболее распространены спорадические случаи ИЛФ, которые ассоциированы со старением. Средний возраст пациентов при этих формах составляет 66 лет, а риск развития болезни повышается в 50 раз после 75 лет по сравнению с возрастной группой 18-34 лет [9]. Выявлена также ассоциация ИЛФ с вирусными инфекциями (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирусы [10], саркомы Капоши и гепатита С); курением и вдыханием металлической [11], кремниевой, бериллиевой и угольной пылью; контактом с асбестом, радиацией, лекарствами, такими как антибиотики (нитрофурантоин,

этамбутол), цитостатики (блеомицин, метотрексат), нестероидные противовоспалительные препараты [2]; гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [12]. Вышеперечисленные средовые факторы вызывают хроническое повреждение эпителия альвеол, что способствует развитию иммунного ответа с высвобождением трансформирующего фактора роста β (TGF- β), который является профибротическим цитокином, активирующим ангиогенез и продукцию компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и фибронектина) [2]. На рис. 1 изображена схема механизмов развития различных форм ИЛФ.

При постановке диагноза ИЛФ учитывают особенности клинической картины болезни, данных радиологических исследований, физиологических параметров пациентов. Большинству пациентов с ИЛФ рекомендуется хирургическая биопсия легкого (открытая торакотомия или видеоторакоскопия). Главной целью следующего гистологического исследования является подтверждение диагноза ИЛФ [13]. К основным клиническим проявлениям ИЛФ относятся одышка (у 88 % пациентов), сухой кашель (70 %) и боли в грудной клетке (24 %) [5]. В 2000 году Американское торакальное

общество установило большие и малые критерии ИЛФ. К большим критериям относятся: 1) отсутствие других известных причин идиопатических заболеваний легкого, таких как воздействие токсических лекарств и факторов окружающей среды, заболевания соединительной ткани; 2) снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) часто с повышенным отношением объема

форсированного выдоха/ЖЕЛ, признаки нарушенного газообмена; 3) бибазиллярные ретикулярные аномалии с минимальными затемнениями по типу матового стекла при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК); 4) отсутствие признаков альтернативного диагноза по результатам трансбронхиальной биопсии легкого или бронхоальвеолярного лаважа.

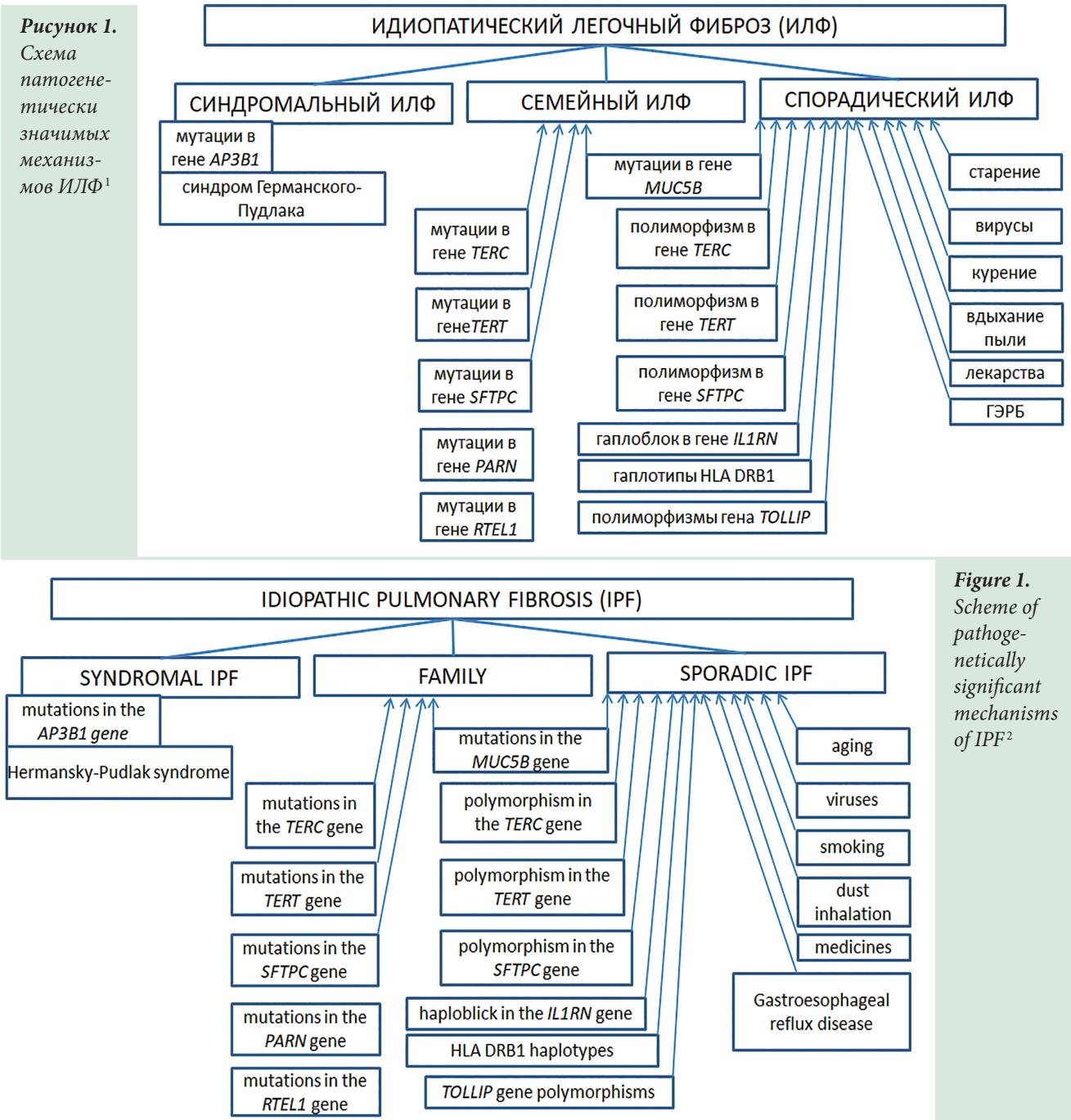


Figure 1.
Scheme of pathogenetically significant mechanisms of IPF²

¹ ГЭРБ — гастроэзофагальная рефлюксная болезнь; ген *AP3B1* — Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1 — ген белка гетеродимерного комплекса AP-3, взаимодействующего с каркасным белком клатрином; ген *TERC* — Telomerase RNA Component — ген, участвующий в функционировании теломер; ген *TERT* — Telomerase Reverse Transcriptase — ген, кодирующий обратную транскриптазу теломер; ген *SFTPC* — Surfactant Protein C — ген, кодирующий белки сурфактанта; ген *PARN* — Poly(A)-Specific Ribonuclease — ген нуклеазы деаденилирования; ген *RTEL* — Regulator of Telomere Elongation Helicase 1 — ген, кодирующий геликазу элонгации теломер; ген *MUC5B* — Mucin 5B — ген муцина; ген *IL1RN* — Interleukin 1 Receptor Antagonist — ген антагониста рецептора интерлейкина 1; гаплотип *HLA DRB1* — Human Leukocyte Antigens DR beta chain; ген *TOLLIP* — Toll Interacting Protein — ген убиквитин-связывающего белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами

² *AP3B1* gene — Adaptor Related Protein Complex 3 Subunit Beta 1; *TERC* gene — Telomerase RNA Component; *TERT* gene — Telomerase Reverse Transcriptase; *SFTPC* gene — Surfactant Protein C; *PARN* gene — Poly(A)-Specific Ribonuclease; *RTEL* gene — Regulator of Telomere Elongation Helicase 1; *MUC5B* gene — Mucin 5B; *IL1RN* gene — Interleukin 1 Receptor Antagonist; *HLA DRB1* — Human Leukocyte Antigens DR beta chain; *TOLLIP* gene — Toll Interacting Protein

К малым критериям относятся: 1) возраст старше 50 лет; 2) скрытое начало необъяснимой одышки при физической нагрузке; 3) продолжительность болезни более 3 месяцев; 4) бибазиллярные хрипы на вдохе (по качеству сухие или типа «липучки») [13]. Определяющими в постановке диагноза являются результаты КТ ОГК с субплевральными «сота́ми» и тракционными бронхоэктазами (рис. 2) или специфические сочетания рентгенологических и гистологических признаков у пациентов после хирургической биопсии легкого [11].

Поскольку важным механизмом развития ИЛФ является воспаление, приводящее к активации фибробластов и их аккумуляции во внеклеточном матриксе, для лечения болезни в 2000 году Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) рекомендовало прием глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 0,5 мг на кг массы тела в сутки), азатиоприна (2–3 мг/кг массы тела) или циклофосфида (2 мг/кг массы тела) [13]. К сожалению, эти рекомендации до сих пор используются практикующими врачами, хотя уже в 2012 году появились данные о неэффективности данной терапии. Более того, пациенты с ИЛФ, принимающие комбинацию преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина, характеризовались повышенным риском смертности и госпитализации [14]. Несмотря на проводимое лечение, выживаемость при ИЛФ составляет около 3 лет [15]. Поэтому исследование молекулярных механизмов развития ИЛФ может стать основой для разработки новых эффективных способов лечения. Так, одним из подходов является активация экспрессии сиртуина (ацетилазы гистонов) SIRT7, что снижает выработку коллагенов фибробластами легкого. Уровни SIRT7 снижаются в тканях легких пациентов с ИЛФ и экспериментальных мышей с индуцированным блеомицином ИЛФ [15]. Поскольку до 15 % всех случаев болезни являются моногенными [2], то есть обусловлены мутациями в специфическом гене, рассмотрение

механизмов их развития может стать основой для разработки патогенетической терапии ИЛФ.

По данным КТ ОГК проводится дифференциальная диагностика ИЛФ с легочными проявлениями системной склеродермии и ревматоидного артрита, асбестозом и саркоидозом. Данные заболевания в общем сходны с признаками ИЛФ на КТ. Однако для асбестоза характерно наличие паренхиматозных тяжей фиброза и плевральных бляшек. Для исключения системных заболеваний соединительной ткани необходима лабораторная диагностика крови. Сходная с ИЛФ картина КТ ОГК в виде ретикулярных затемнений и сотовых структур наблюдается при подостром и хроническом гиперчувствительном пневмоните, при котором, однако, не выявляют характерного для ИЛФ бибазиллярного преобладания [13]. Необходимо отметить, что факторы риска развития ИЛФ являются причинами развития заболеваний легких (рис. 3), с которыми проводится дифференциальная диагностика [2, 11].

Семейные формы идиопатического легочного фиброза

Клинические проявления моногенных случаев ИЛФ, обусловленных мутациями в специфических генах, характеризуются более ранней манифестацией [16], аутосомно-доминантным типом наследования и варьирующей пенетрантностью. Данные формы ИЛФ были описаны еще в 1958 году [17]. Наиболее часто (18 % всех семейных случаев) выявляются мутации в генах, кодирующих теломеразный комплекс: *TERT* (с.97C>T, с.430G>A, с.1456C>T, с.2240delT, с.2593C>T, с.2594G>A, с.3346_3522del [4]; с.1892G>A, с.2594G>A, с.2648T>G [5]) и *TERC* (с.37a>g) [4]. Характерна мажорная миссенс-мутация 128T>A в экзоне 5 гена *SFTPC* (кодирует сурфактант) [3]. Более редко выявляются мутации с.602delG, с.1451C>T, с.1940C>T, с.2005C>T, с.3371A>C в гене *RTEL1*, кодирующем геликазу, регулирующую элонгацию теломер, а также мутации IVS4-2a>g, с.529C>T, с.563_564insT, с.751delA, IVS16+1g>a, с.1262A>G в гене *PARN*, кодирующем нуклеазу деаденилирования [7].

Нужно отметить, что спорадические случаи ИЛФ могут быть ассоциированы с аллельными вариантами генов, мутации в которых являются причиной семейного ИЛФ. Так, описана ассоциация rs12696304 в гене *TERC*, rs7725218 в гене *TERT* [18], полиморфизмов G4702C, C4859G, G4877A, G5089A, C5210A, G5236A, G5574A, A5786C, T6108C, C6699T в гене сурфактанта *SFTPC* [16] с развитием спорадического ИЛФ. Аллельный вариант rs35705950 (замена нуклеотида в промоторной области) в гене *MUC5B* (кодирует муцин) описан в качестве причины как семейных [6], так и спорадических случаев ИЛФ [18–20]. Значение мутаций в генах *TERT* [4, 5], *TERC* [4], *RTEL1* [7] в развитии моногенных форм ИЛФ, а также ассоциация спорадических форм болезни с аллельными вариантами генов *TERT* и *TERC* [18], продукты экспрессии которых необходимы для функционирования теломер, объясняет ассоциацию ИЛФ со старением. Действительно, в патогенезе заболевания

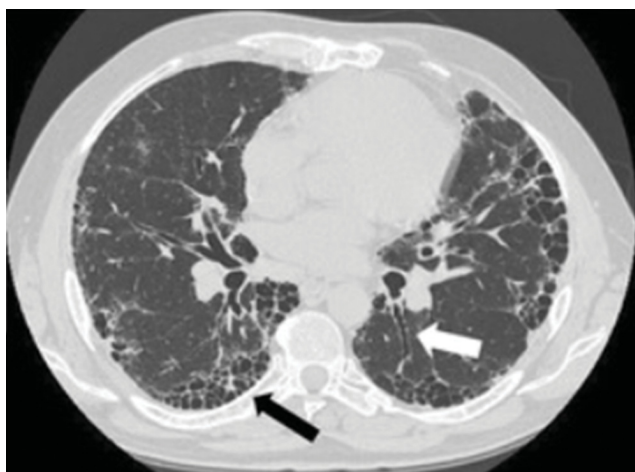


Рисунок 2. Типичные проявления ИЛФ на срезах КТ ОГК (черной стрелкой изображено «сотовое легкое», белой — тракционные бронхоэктазы) [11]

Figure 2. Typical manifestations of IPF on CT sections of the chest (the black arrow shows the «honeycomb lung», the white arrow shows traction bronchiectasis) [11]

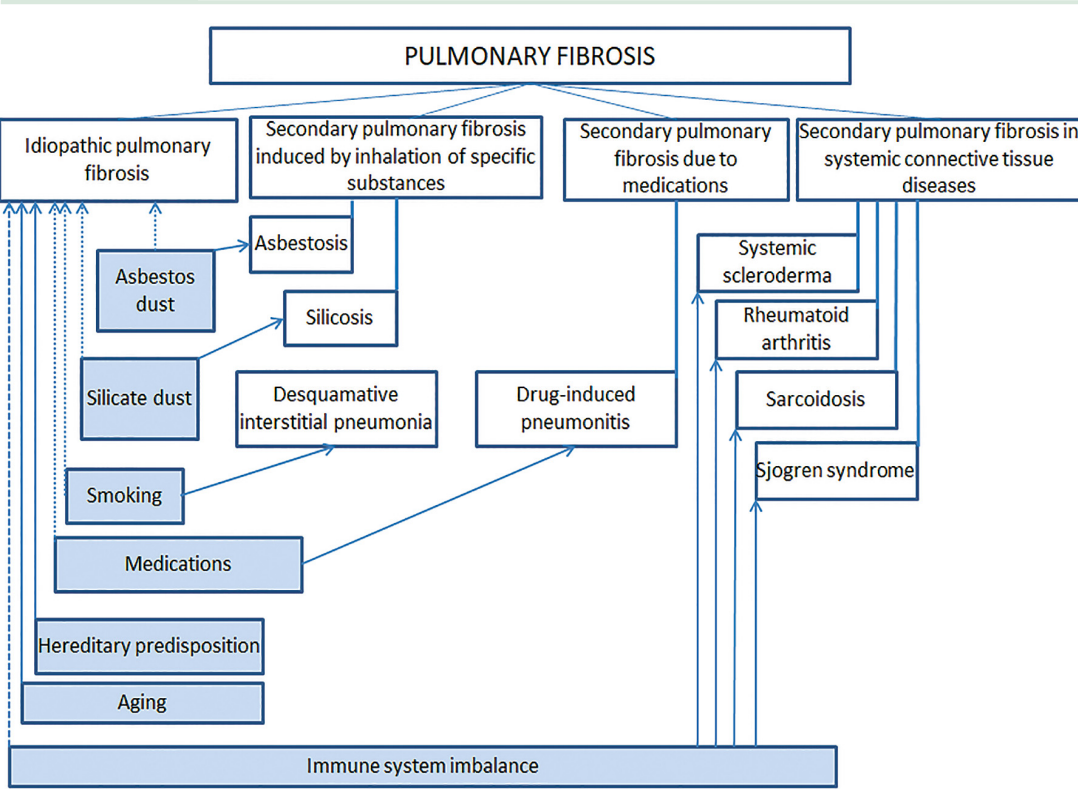
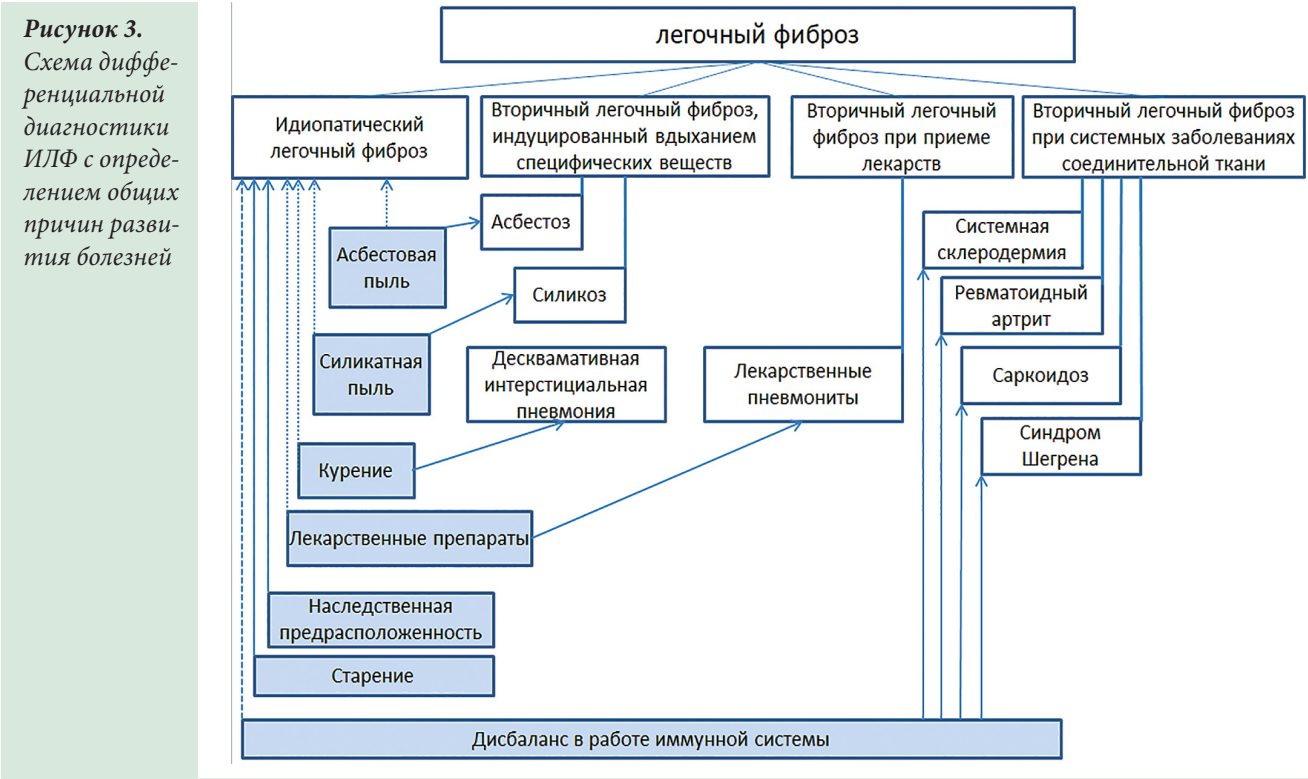


Figure 3.
Scheme of differential diagnosis of IPF with the definition of common causes of disease development

отмечены геномная нестабильность, дисфункция митохондрий, клеточное старение и потеря протеостаза [21]. Согласно результатам метаанализов, выявлены аллельные варианты множества других генов, ассоциированных с ИЛФ, не являющихся моногенными формами болезни. Многие из продуктов этих генов могут быть вовлечены в патогенез ИЛФ. Например, гаплоген VNTR*2 в гене рецептора интерлейкина *IL1RN* достоверно был ассоциирован в 5 различных клинических исследованиях, свидетельствует о патологических

воспалительных реакциях [22]. О роли аутоиммунных процессов говорят данные ассоциации гаплогенов *DRB1*15:01* и *DQB1*06:02* генов главного комплекса гистосовместимости *HLA* [23]. Выявлена также ассоциация аллельных вариантов гена *TOLLIP*, который кодирует Toll-взаимодействующий белок, участвующий в работе врожденной иммунной системы (варианты rs111521887, rs5743894, rs5743890) [19]. Согласно результатам полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), с ИЛФ оказались ассоциированы аллельные

варианты генов, роль белковых продуктов которых еще не выяснена. К ним относятся ген сериновой протеазы *DPP9* (rs12610495), лимфобластного онкогена *AKAP13* (rs62023891), десмоплакина для межклеточных контактов *DSP* (rs2076295), компонента комплекса ацетилирования гистонов *KANSL1*, мембранной АТФазы, регулирующей транспорт ионов кальция *ATP11A* (rs9577395), изовалерил-КоА дегидрогеназы *IVD* (rs59424629), индуцируемый гипоксией ген, ассоциированный с раком легкого *FAM13A* (rs2013701) [18], лизосомального мембранного белка с консервативным трансмембранным доменом *SPPL2C* (rs17690703) [19]. Исследование роли специфических генов в развитии ИЛФ может стать основой для разработки как критериев точной диагностики, так и лечения болезни.

Современные методы лечения идиопатического легочного фиброза

Учитывая ключевую роль фибробластов в патогенезе ИЛФ [15], наиболее перспективно применение антифиброзных препаратов для лечения заболевания. Проведенный в 2016 году метаанализ результатов лечения 2254 пациентов ИЛФ показал значительную эффективность пирфенидона (ингибитор синтеза факторов роста проколлагенов I и II) и нинтендиба (ингибитор тирозинкиназы) в отношении улучшения сниженных показателей FVC (forced vital capacity — форсированной ЖЕЛ) в течение 12 месяцев. Выявлена неэффективность N-ацетилцистеина и развитие при его применении ряда нежелательных лекарственных реакций [24]. Сходные данные получены в метаанализе 2021 года, показавшие большую эффективность памревлумаба (человеческое моноклональное антитело, ингибирующее активность фактора роста соединительной ткани). Однако общую смертность снижал только пирфенидон [25]. Следует отметить, что нинтеданиб, эффективный также при лечении рака легкого, действует на те же пути, включая MAPK, PI3K/AKT, JAK/STAT, TGF- β , VEGF, Wnt [26], в которые вовлечены микроРНК (рибонуклеиновая кислота), ассоциированные с ИЛФ [27]. Современная терапия ИЛФ включает, помимо антифиброзных препаратов, ингибиторы протонной помпы, кислородотерапию и трансплантацию легких. В ряде случаев показана эффективность антибактериальных и противовирусных препаратов, в связи с ролью бактерий и вирусов в развитии ИЛФ. Обнаружено, например, что макролиды, обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами при ИЛФ, препятствуя выработке медиаторов иммунной системы [2].

Помимо фармацевтических препаратов, рассматривается также возможность применения традиционной медицины в терапии ИЛФ. В качестве потенциально многоцелевого перорального препарата для лечения ИЛФ предложена китайская фитотерапевтическая смесь (PRM — pulmonary rehabilitation mixture), которая используется десятилетиями. Фармакодинамические исследования показали, что PRM влияет на состояние эпителия, эндотелия, фибробластов, тромбоцитарный

фактор роста, toll-подобный рецептор-4, фактор роста фибробластов. В состав PRM входят 8 трав: корни астрагала, кодонопсиса, ландышника, псевдоженьшеня, анемаррены и солодки, луковицы рябчика Тунберга, плоды лимонника китайского [1]. Было показано воздействие компонентов зверобоя *Hypericum longistylum* на сигнальные пути TGF- β 1/Smad3, что говорит об их потенциальном применении для лечения ИЛФ [28]. Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) зеленого чая ингибирует агрегацию патологических структур SP-A2 за счет усиления нестабильности этого белка и активации его протеосомной деградации. Поэтому EGCG может стать препаратом в лечении ИЛФ [29].

Поскольку в развитии болезни важную роль играют генетические факторы, важным направлением является поиск путей воздействия на данные механизмы развития ИЛФ. Наиболее перспективно изучение роли эпигенетических факторов, поскольку они обратимы и могут быть скорректированы с помощью некодирующих РНК (нкРНК), которые сами являются потенциальными мишенями для воздействия. Примером может служить микроРНК miR-506, которая специфически связывается с РНК гена субъединицы p65 NF- κ B (ядерный фактор транскрипции генов апоптоза, клеточного цикла и иммунного ответа), подавляя его экспрессию. При ИЛФ уровни данной микроРНК значительно снижены, поэтому miR-506 может быть использована для ингибирования избыточной пролиферации клеток и воспаления в тканях легкого [30]. Еще в 2010 году была описана эффективность применения антисмысловых miR-21 у мышей с фиброзом легкого, индуцированным блеомицином. Эффект данных молекул также мог быть обусловлен подавлением пролиферации, поскольку усиленная экспрессия miR-21 характерна для злокачественных новообразований, а при ИЛФ способствует патологической активации фибробластов, которые синтезируют данную микроРНК. MiR-21 регулирует экспрессию Smad7 за счет влияния на TGF- β 1, что способствует гиперпродукции межклеточного матрикса [31].

Выявлена обратная корреляция экспрессии miR-708-3p с развитием фиброза легких, что говорит о потенциальном использовании данной микроРНК в лечении ИЛФ. Непосредственными мишенями для miR-708 являются транскрипты генов дезинтегрин и металлопротеиназы 17 (*ADAM17*). В эксперименте на животных показана терапевтическая эффективность данной микроРНК при фиброзе легких [32]. Антифибротическим действием обладает также miR-184, которая подавляет TGF- β -индуцированные фиброзные процессы в легком и может быть рассмотрена для таргетной терапии ИЛФ [33]. Помимо микроРНК, в лечении ИЛФ могут быть использованы длинные нкРНК. Несмотря на то, что в клинических исследованиях было показано снижение экспрессии 1376 и повышение — 440 различных длинных нкРНК в плазме крови пациентов ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми, изменение уровней определенных из них наиболее специфично. К ним относится lncRNA AP003419.16, которая экспрессируется на самых высоких уровнях и активирует сигнальные пути TGF- β 1 [34]. Интерферирующая последовательность

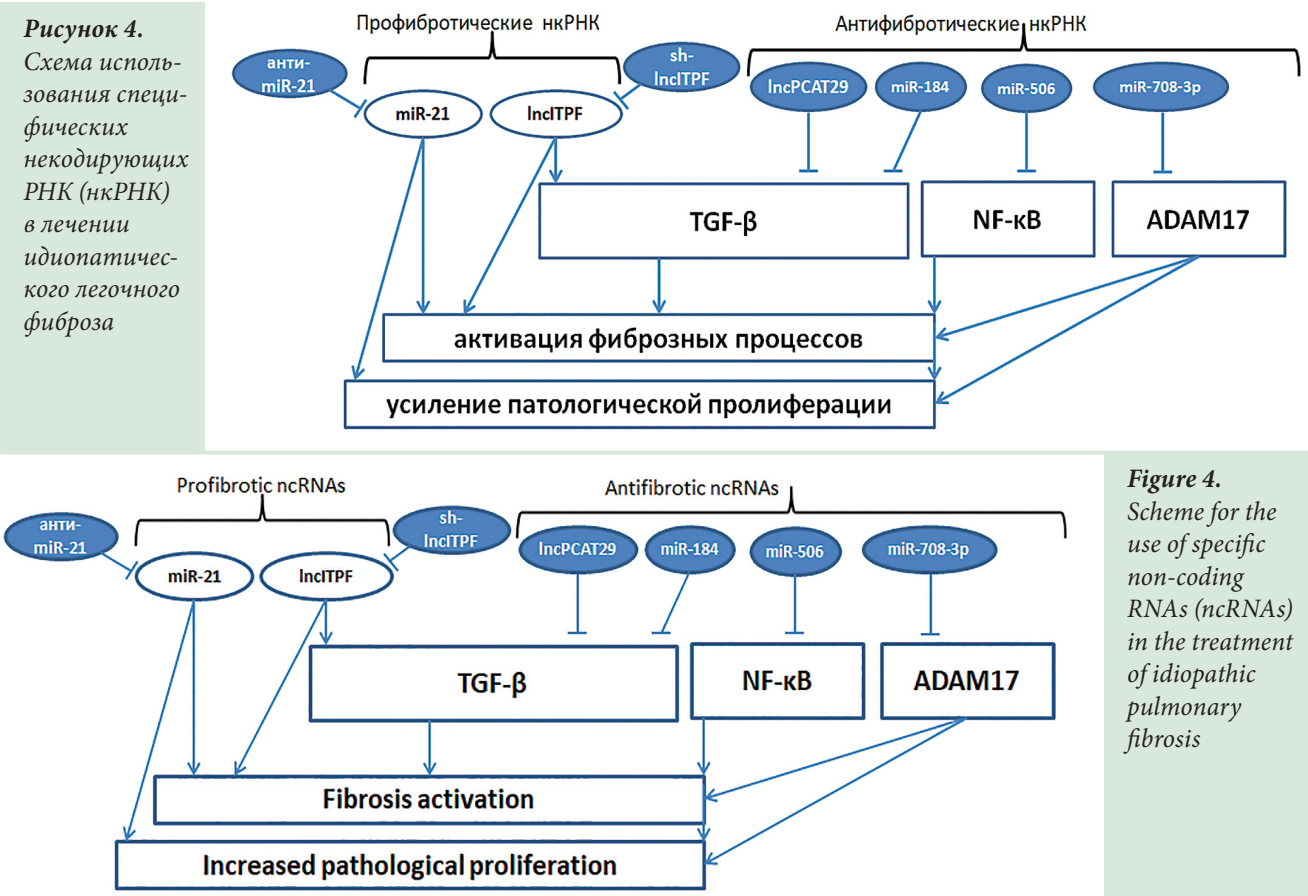


Figure 4.
Scheme for the use of specific non-coding RNAs (ncRNAs) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

Таблица 1. Специфические для ИЛФ микроРНК
Table 1. IPF-specific miRNAs

МикроРНК (локализация гена)/ miRNAs (gene localization)	Характер изменения экспрессии при ИЛФ/ механизм влияния/ Expression changes specificity in IPF/ mechanism of influence	Автор/ Reference
miR-9-5p (5q14.3)	снижается / препятствует развитию фиброза	[38]
miR-27b (9q22.32)	decreases / prevents fibrosis	
miR-153 (2q35)	снижается / подавляет TGF-β	
miR-184 (15q25.1)	снижается / подавляет TGF-β и p53	[33]
miR-326 (11q13.4)	снижается / препятствует развитию фиброза	[38]
miR-340 (5q35.3)	повышается/ воздействует на сигналинг MAPK	[41]
miR-374 (Xq13.2)	снижается / подавляет сигналинг mTOR, экспрессию MID1 убиквитинлигазы	[27, 42]
miR-424 (Xq26.3)	повышается / стимулирует фиброз	[38]
miR-487b (14q32.31)	повышается / подавляет экспрессию IL-33	[36, 43]
miR-489 (7q21.3)	снижается / препятствует развитию фиброза	[38]
miR-493 (14q32.2)	повышается / ингибирует пути Wnt/B-catenin, Wnt/PCP, MEK/ERK, PI3K/AKT	[43, 44]
miR-630 (15q24.1)	снижается / регулирует экспрессию генов CDH2, VIM, EZH2, SOCS2, TFG, TLR4, Smad9, EP300	[45]
miR-1343 (11p13)	снижается / ингибирует рецепторы TGF-β	[40]

для профибротической lncITPF (участвующей в путях TGF β) была уже использована в клинике у пациентов с ИЛФ. Данный препарат, названный sh-lncITPF, на практике снижал индекс фиброза легкого [35]. Анти-фибротическая lncRNA PCAT29 (prostate cancer-associated transcript 29) подавляет TGF- β и может быть использована для воздействия на пути TGF- β при ИЛФ [36]. Таким образом, исследования нкРНК в развитии ИЛФ могут стать основой как для диагностики, так и для разработки более эффективных методов лечения заболевания (рис. 4).

МикроРНК в качестве потенциальных диагностических маркеров идиопатического легочного фиброза

Помимо описанных выше микроРНК, которые могут рассматриваться в качестве мишеней для таргетной терапии, у пациентов ИЛФ определено значительное изменение экспрессии miR-29, miR-21-5p, miR-92a-3p, miR-26a-5p, let-7d-5p [37]. При ИЛФ меняются уровни микроРНК, активирующих TGF- β (miR-424) и подавляющих его транскрипцию (miR-9-5p, miR-18a-5p, miR-26a, miR-27b, miR-101, miR-153, miR-326, miR-489, miR-1343) [38]. MiR-323a ингибирует как TGF- β , так и TGF- α сигнальные пути. Экспрессия данной микроРНК значительно снижена в ткани легкого пациентов ИЛФ [39]. Фибробласты ткани легкого пациентов с ИЛФ экспрессируют более низкие уровни miR-101 [40]. У пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми ~~контролем~~ меняются уровни множества специфических микроРНК, которые могут быть вовлечены в патогенез болезни. Выявлено 47 микроРНК участвующих в регуляции актинового цитоскелета, сигнальных путях TGF- β , Wnt, PI3K-Akt, Notch, HIF-1 и митоген-активируемой протеинкиназы [27]. Анализ научной литературы, представленной в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science показал, что изменения экспрессии многих из ассоциированных с ИЛФ микроРНК определяются также при других заболеваниях бронхолегочной системы, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Однако для ряда микроРНК характерно изменение экспрессии только при ИЛФ (таблица 1). Данные микроРНК могут быть использованы в качестве диагностических маркеров болезни, а также для разработки эффективной таргетной терапии ИЛФ.

Заключение

ИЛФ встречается в среднем с частотой 1:6500 населения. От 10 до 15% случаев заболевания являются аутосомно-доминантными моногенными болезнями, обусловленными мутациями в генах теломеразного комплекса (*TERC*, *TERT*, *RTEL*), сурфактанта (*SFTPC*), нуклеазы деаденирования (*PARN*) и муцина (*MUC5B*). Спорадические случаи ИЛФ ассоциированы с аллельными вариантами различных генов, продукты которых могут участвовать в патогенезе заболевания.

Доказана неэффективность лечения ИЛФ с помощью глюкокортикоидов и цитостатиков, которые могут усугубить течение заболевания и повышают риск смертности. Современными эффективными методами лечения, внедренными в клинику, являются назначение пирфенидона (ингибитора синтеза фактора роста проколлагенов), нинтенадиба (ингибитора тирозинкиназы) и памревлумаба (моноклонального антитела против фактора роста соединительной ткани). Перспективными методами лабораторной диагностики ИЛФ рассматриваются такие как определение уровней микроРНК, изменение экспрессии которых специфично только для данного заболевания. К ним относятся miR-9-5p, miR-27b, miR-153, miR-184, miR-326, miR-374, miR-489, miR-630, miR-1343 (уровень снижается); miR-340, miR-424, miR-487b, miR-493 (уровень повышается). МикроРНК и длинные некодирующие РНК могут быть также использованы для разработки таргетной терапии ИЛФ.

Список литературы/Reference:

1. Zhao J., Ren Y., Qu Y. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of pulmonary rehabilitation mixture for the treatment of pulmonary fibrosis. *Sci. Rep.* 2017; 7: 3458. doi: 10.1038/s41598-017-02774-1.
2. Chioma O.S., Drake W.P. Role of Microbial Agents in Pulmonary Fibrosis. *Yale J. Biol. Med.* 2017; 90: 219-227.
3. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. 1; 165(9): 1322-8. doi: 10.1164/rccm.200112-123OC.
4. Tsakiri K.D., Cronkhitte J.T., Kuan P.J. et al. Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007; 104(18): 7552-7. doi: 10.1073/pnas.0701009104.
5. Fernandez B.A., Fox G., Bhatia R. et al. A Newfoundland cohort of familial and sporadic idiopathic pulmonary fibrosis patients: clinical and genetic features. *Respir. Res.* 2012; 13:64. doi: 10.1186/1465-9921-13-64.
6. Seibold M.A., Wise A., Speer M. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1503-12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
7. Stuart B.D., Choi J., Zaidi S. et al. Exome sequencing links mutations in PARN and RTEL1 with familial pulmonary fibrosis and telomere shortening. *Nat. Genet.* 2015; 47: 512-517. doi: 10.1038/ng.3278.
8. Gochoico B.R., Huizing M., Golas G.A. et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol. Med.* 2012; 18(1): 56-64. doi: 10.2119/molmed.2011.00198.
9. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2006; 174: 810-816. doi: 10.1164/rccm.200602-163OC.
10. Sheng G., Chen P., Wei Y. et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest.* 2020; 157(5): 1175-1187. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.032.
11. Sgalla G., Iovene B., Clavetto M. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir. Res.* 2018; 19(1): 32. doi: 10.1186/s12931-018-0730-2.
12. Methot D.B., Leblanc E., Lacasse Y. Meta-analysis of Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2019; 155: 33-43. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.038.

13. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 161: 646-64. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
14. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G., Anstrom K. et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(21): 1968-77. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Wyman A.E., Noor Z., Fischelevich R. et al. Sirtuin 7 is decreased in pulmonary fibrosis and regulates the fibrotic phenotype of lung fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017; 312: L945-L958. doi: 10.1152/ajplung.00473.2016.
16. Lawson W.E., Grant S.W., Ambrosini V. et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. *Thorx.* 2004; 59(11): 977-80. doi: 10.1136/thx.2004.026336.
17. McKusick V.A., Fisher A.M. Congenital cystic disease of the lung with progressive pulmonary fibrosis and carcinomatosis. *Ann. Intern. Med.* 1958; 48: 774-90. doi: 10.7326/0003-4819-48-4-774.
18. Allen R.J., Guillen-Guio B., Oldham J.M. et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2020; 201(5): 564-574. doi: 10.1164/rccm.201905-1017OC.
19. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(4): 309-317. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70045-6.
20. Lee M.G., Lee Y.H. A meta-analysis examining the association between the MUC5B rs35705950 T/G polymorphism and susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *Inflamm. Res.* 2015; 64(6): 463-70. doi: 10.1007/s00011-015-0829-6.
21. Gulati S., Thannickal V.J. The Aging Lung and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Med. Sci.* 2019; 357: 384-389. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.008. doi: 10.1016/j.amjms.2019.02.008.
22. Korthagen N.M., van Moorsel C.H., Kazemier K.M. et al. IL1RN genetic variations and risk of IPF: a meta-analysis and mRNA expression study. *Immunogenetics.* 2012; 64: 371-377. doi: 10.1007/s00251-012-0604-6.
23. Fingerlin T.E., Zhang W., Yang I.V. et al. Genome-wide imputation study identifies novel HLA locus for pulmonary fibrosis and potential role for auto-immunity in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Genet.* 2016; 17(1): 74. doi: 10.1186/s12863-016-0377-2.
24. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 40: 95-103. doi: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
25. Martino E.D., Provenzano A., Vitulo P. et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pirfenidone, Niniedanib, and Pamrevlumb for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 2021; 55(6): 723-731. doi: 10.1177/1060028020964451.
26. Landi C., Carleo A., Vantaggiato L. et al. Common molecular pathways targeted by nintedanib in cancer and IPF: A bioinformatic study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2020; 64: 101941. doi: 10.1016/j.pupt.2020.101941.
27. Yang G., Yang L., Wang W. et al. Discovery and validation of extracellular/ circulating microRNAs during idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Gene.* 2015; 562: 138-44. doi: 10.1016/j.gene.2015.02.065.
28. Li X., Liu S., Zhai Y. et al. In vitro screening for compounds from *Hypericum longistylum* with anti-pulmonary fibrosis activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019; 29: 126695. doi: 10.1016/j.bmcl.2019.126695.
29. Quan Y., Li L., Dong L. et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits aggregation of pulmonary fibrosis associated mutant surfactant protein A2 via a proteasomal degradation pathway. *Int. J. Biochem. Cel. Biol.* 2019; 116: 105612. doi: 10.1016/j.biocel.2019.105612.
30. Zhu M., An Y., Zhang X. et al. Experimental pulmonary fibrosis was suppressed by microRNA-506 through NF-kappa-mediated apoptosis and inflammation. *Cell. Tissue Res.* 2019; 378: 255-265. doi: 10.1007/s00441-019-03054-2.
31. Liu G., Friggeri A., Yang Y. et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207(8): 1589-97. doi: 10.1084/jem.20100035.
32. Liu B., Li R., Zhang J. et al. MicroRNA-708-3p as a potential therapeutic target via the ADAM17-GATA/STAT3 axis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(3): e465. doi: 10.1038/emmm.2017.311.
33. Li J., Pan C., Tang C. et al. miR-184 targets TP63 to block idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting proliferation and epithelial-mesenchymal transition of airway epithelial cells. *Lab Invest.* 2021; 101(2): 142-154. doi: 10.1038/s41374-020-00487-0.
34. Hao X., Du Y., Qian L. et al. Upregulation of long noncoding RNA AP003419.16 predicts high risk of aging-associated idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6): 8085-8091. doi: 10.3892/mmr.2017.7607.
35. Song X., Xu P., Meng C. et al. LncITPF Promotes Pulmonary Fibrosis by Targeting hnRNP-L Depending on Its Host Gene ITGBL1. *Mol. Ther.* 2019; 27(2): 380-93. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.08.026.
36. Liu H.C., Liao Y., Liu C.Q. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(23): 8076-8083. doi: 10.26355/eurev_201812_16497.
37. Bagnato G., Roberts W.N., Roman J., Gangemi S. A systematic review of overlapping microRNA patterns in systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26: pii: 160125. doi: 10.1183/16000617.0125-2016.
38. Kang H. Role of MicroRNAs in TGF- β Signaling Pathway-Mediated Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: pii: E2527. doi: 10.3390/ijms18122527.
39. Ge L., Habel D.M., Hansbro P.M. et al. miR-323a-3p regulates lung fibrosis by targeting multiple profibrotic pathways. *JCI Insight.* 2016; 1(20): e90301. doi: 10.1172/jci.insight.90301.
40. Huang C., Xiao X., Yang Y. et al. MicroRNA-101 attenuates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast proliferation and activation. *J. Biol. Chem.* 2017; 292: 16420-16439. doi: 10.1074/jbc.M117.805747.
41. Wei Y.Q., Guo Y.F., Yang S.M. et al. MiR-340-5p mitigates the proliferation and activation of fibroblast in lung fibrosis by targeting TGF- β /p38/ATF1 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(11): 6252-61. doi: 10.26355/eurev_202006_21523.
42. Unterbrunner K., Matthes F., Schilling J. et al. MicroRNAs miR-19, miR-340, miR-374 and miR-542 regulate MID1 protein expression. *PLoS One.* 2018; 13(1): e0190437. doi: 10.1371/journal.pone.0190437.
43. Zhang Y.F., Gu L.N., Qi J. et al. Construcion of potential idiopathic pulmonary fibrosis related microRNA and messenger RNA regulatory network. *Chin. Med. J. (Engl).* 2021; 134(5): 584-86. doi: 10.1097/CM9.0000000000001276.
44. Huang L., Huang L., Li Z., Wei Q. Molecular Mechainsims and Therapeutic Potential of miR-493 in Cancer. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 2019; 29(6): 521-528. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019030056.
45. Li R., Wang Y., Song X. et al. Potential regulatory role of circular RNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Med.* 2018; 42: 3256-68. doi: 10.3892/ijmm.2018.3892.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284
EDN: OJJERG

УДК 618.1/2-06:616.89-008.1



В.Э. Медведев

Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии
факультета непрерывного медицинского образования медицинского института
Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ПСИХО- СОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ГЕНЕРАТИВНОГО ЦИКЛА ЖЕНЩИН В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

V.E. Medvedev

Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology,
Faculty of Con-tinuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship
University of Russia (RUDN University), Ministry of Education and Science of Russia,
Moscow, Russia

Diagnosis and Therapy of Psychosomatic Disorders in Reproductive Cycle of Women in General Medical Practice (Review)

Резюме

Своевременное выявление врачами общей медицинской практики психических и психосоматических расстройств у пациенток при планировании, а также во время ведения беременности и в послеродовой период, остается значимой медицинской задачей. Частота встречаемости гетерогенных психосоматических расстройств (аффективные, тревожные, дисморфические, соматовегетативные, психотические) на фоне менструаций, беременности и в послеродовом периоде достигает 80 %. В свою очередь, психосоматические расстройства являются факторами риска для отсроченного наступления и сокращения продолжительности менструаций, развития предменструального синдрома, неадекватных эмоциональных реакций при менструациях, перебоев в цикле, снижения регулярности и удовлетворенности половой жизнью, фертильности, невынашивания беременности, сокращения лактационного периода, раннего наступления менопаузы с большой длительностью и клинической тяжестью пременопаузы и др. При индивидуальном подходе к назначению схемы лечения требуется учитывать факторы риска (наследственность, коморбидные расстройства, пол, возраст и др.) развития нежелательных явлений (НЯ), баланс эффективности и безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: психические расстройства, депрессия, тревога, дисморфическое расстройство, психозы, предменструальный синдром, беременность, лактация, послеродовой период

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 25.11.2021 г.

Принята к публикации 09.03.2022 г.

Для цитирования: Медведев В.Э. ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ГЕНЕРАТИВНОГО ЦИКЛА ЖЕНЩИН В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 276-284. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284. EDN: OJJERG

*Контакты: Владимир Эрнстович Медведев, e-mail: melkorcord@mail.ru

*Contacts: Vladimir E. Medvedev, e-mail: melkorcord@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8652-596X>

Abstract

The incidence of different psychiatric disorders (affective, anxious, dysmorphic, psychotic) during menstruation, pregnancy and the postpartum period reaches 80 %. Mental disorders are risk factors for the delayed onset and shortening of menstruations, manifestation of the premenstrual syndrome (PMS), inadequate emotional reactions during menstruations, disruptions in the menstrual cycle, decreased regularity and satisfaction of sexual activity, fertility, pregnancy failure, reduction of the lactation period, early onset of menopause with long duration and clinical severity of premenopause, etc. An individual approach to treatment should take into account risk factors (heredity, comorbid disorders, sex, age, etc.) of adverse events (AD), the balance of efficacy and safety of drugs.

Key words: *mental disorders, depression, anxiety, dysmorphic disorder, psychoses, premenstrual syndrome, pregnancy, lactation, postpartum period*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 25.11.2021

Accepted for publication on 09.03.2022

For citation: Medvedev V.E. Diagnosis and Therapy of Psychosomatic Disorders in Reproductive Cycle of Women in General Medical Practice (Review). The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 276-284. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-276-284. EDN: OJJERG

DACH-syndrome (Depression — депрессия; Anxiety — беспокойство, тревога; Craving — изменения пристрастий; Hyperhydration — гипергидратация), DSM — Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, ДМР — дисморфическое расстройство (дисморфия, дисморфофобия), АКТГ — адренокортикотропный гормон, БАР — биполярное расстройство, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, МКБ-11 — Международная классификация болезней, НЯ — нежелательные явления, ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство, ОМД — относительная младенческая доза, ПМДР — предменструальное дисфорическое расстройство (Premenstrual Dysphoric Disorders), ПМС — предменструальный синдром, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ТТГ — тиреотропный гормон, ТЦА — трициклические антидепрессанты

Своевременное выявление врачами общей медицинской практики психических и психосоматических расстройств у пациенток при планировании, а также во время ведения беременности и в послеродовой период, остается значимой медицинской задачей.

Целью настоящего обзора явилось проведение анализа результатов основных научных исследований, касающихся патогенетических и клинико-динамических характеристик генеративного цикла женщины (менструального цикла и беременности). По ключевым словам «психические расстройства, депрессия, тревога, дисморфическое расстройство, психозы, предменструальный синдром, беременность, лактация, послеродовой период, лечение» проведен поиск в базах данных статей отечественных и зарубежных авторов (PubMed, eLibrary, Scopus и ResearchGate), опубликованных за последние 25 лет.

Согласно преобладающим в конце XX — начале XXI вв. научным представлениям, в основе психосоматических расстройств на фоне менструаций, беременности и в послеродовой период лежат резкие и циклические колебания уровня эстрогенов в крови, изменения распространенности рецепторов к эстрогену в структурах головного мозга, регулирующих эффект (в т.ч. в миндалине, гиппокампе, гипоталамусе), а также подавление прогестероном активности ГАМК-ергических нейронов (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) [1-2]. Среди других возможных причин указываются снижение секреции гонадолиберина, мелатонина, стимулирующее влияние тиреолиберина на секрецию тиреотропного гормона (ТТГ), кортиколиберина на адренокортикотропный гормон (АКТГ) и вазопрессина на кортизол [1-2].

С другой стороны, наличие у пациенток актуальных психических/психосоматических расстройств является фактором риска отсроченного наступления и сокращения продолжительности менструаций, развития предменструального синдрома (ПМС), неадекватных эмоциональных реакций (страх, восторг) при менструациях, перебоев в цикле, снижения регулярности (50,4 %) и удовлетворенности (62,2 %) половой жизнью, фертильности (сокращение числа овуляций, беременностей, родов), невынашивания беременности, сокращения лактационного периода, раннего наступления менопаузы с большой длительностью и клинической тяжестью пременопаузы и др. [3].

Первые классификации психических нарушений, связанных с репродуктивным циклом у женщин включали расстройства, связанные с беременностью; послеродовые (первые 6 недель (4 недели — 12 месяцев) после родов) и лактационные (начиная с 7-й недели после родов) [4]. Также в DSM-II (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — DSM) (1968) как диагноз исключения был представлен «послеродовой психоз». В МКБ-11 (Международная классификация болезней) выделена самостоятельная рубрика 6E20-6E21 «Психические расстройства, ассоциированные с репродуктивным циклом».

Среди психических расстройств, наиболее часто связанных с репродуктивным циклом женщин и обнаруживающихся в ходе общемедицинского обследования, представлены депрессивные, тревожные, дисморфические и психотические симптомокомплексы.

Депрессивные симптомы наблюдаются при предменструальном синдроме у 27 % женщин, клинически очерченное предменструальное дисфорическое

расстройство (ПМДР) — у 7%. Депрессии диагностируются у 5-41 % беременных и у 12-22 % в послеродовом периоде [5-7].

Клиническая картина депрессий, связанных с генеративным циклом женщин, характеризуется преобладанием астенической, астено-апатической симптоматики в сочетании с тревогой, фобиями, дисфорией, заторможенностью, плаксивостью, идеями виновности, нарушениями сна (гиперсомния), гиперфагией, соматизированными (истералгии) расстройствами. Нередко наблюдаются диссоциированные (смешанные) расстройства: приподнятое настроение с полной бездеятельностью и двигательной заторможенностью, а также лабильность настроения с беспричинными переходами от депрессии к мании с эйфорией и озлобленностью [8-9].

Тревожные расстройства, включая паническое, генерализованное, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и токофобию (патологическая боязнь родов) в наибольшей степени распространены у беременных (13 %) и в послеродовый (до 43 %) период [10-11].

Тревожные расстройства, тропные к мнительным личностям, стрессогенным факторам, межличностным конфликтам, осложнениям беременности (гестоз и др.), характеризуются раздражительностью, внутренним напряжением, умеренными вегетативными нарушениями (головокружение, сонливость, заторможенность) [12].

Клиническая картина дисморфического расстройства (дисморфия, дисморфобия, ДМР), связанного у 15-47 % женщин с генеративным циклом, по нашим наблюдениям, гетерогенна [13-15]. Наиболее частыми симптомами являются необоснованная убежденность в наличие минимального или даже несуществующего для объективного наблюдателя дефекта внешности, избыточная детализация природы мнимого недостатка или дефекта, подробное изложение или, наоборот, несостоятельность в попытках разъяснить по существу, точно описать, в чем заключается недостаток внешности. В ряде наблюдений пациентки испытывают страх перед тем, что другие люди увидят воображаемую деформацию внешности, что может привести к социальной изоляции.

Наряду с наблюдением в общей медицинской сети для пациентов с ДМР характерно обращение к специалистам эстетической медицины с необычными, не соответствующими реальности, просьбами (например, сделать подтяжку лица в возрасте 20-30 лет, добиться «идеальной симметрии» (синдром «Златовласки»)) [13-15].

Другими проявлениями ДМР становятся либо избыточное рассматривание себя в зеркале («симптом зеркала») с целью найти выгодный ракурс, в котором предполагаемый «дефект» не виден, и определить, какая именно коррекция необходима, либо, напротив, «отрицательный симптом зеркала» — пациентки убирают из своего обихода все зеркала, другие предметы, имеющие отражающие поверхности. Ещё одно частное

проявление ДМР — «отрицательный симптом фотографии» (пациенты категорически отказываются от фотографирования) и «камуфлирующий макияж» элементами одежды, волосами, макияжем, положением тела [15-17].

В 83 % наблюдений, наряду с делегируемой врачам агрессией (стремление к операциям и другим медицинским процедурам), отмечается тенденция к аутоагрессивному поведению [18]. Помимо многочисленных и настойчивых посещений врачей и косметологов, пациенты изводят близких постоянными требованиями подтвердить (или опровергнуть) наличие дефекта внешности, проводят поиск информации (чтение специализированной литературы, популярных изданий) имеющей отношение к коррекции «дефекта».

Частота манифестации психотических состояний в послеродовый период составляет 1-2 случая на 1 тыс. (3-5 % рожениц) [11, 19]. Среди последних около 43,5 % — «изолированные послеродовые психозы» [20], 72-88 % — в структуре биполярного расстройства (БАР) I типа или шизоаффективного расстройства [21, 22], 12 % — в рамках динамики шизофрении [22].

Распространенность **предменструального синдрома** (ПМС/ПМДР, N94.3 по МКБ-10; «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом» N94.8; «Другие уточненные расстройства настроения (аффективные расстройства)» F38.8; синдром предменструального напряжения, «циклическая болезнь», овариальный циклический синдром, предменструальная болезнь, предменструальное дисфорическое расстройство (Premenstrual Dysphoric Disorders), DACH-syndrome (Depression — депрессия; Anxiety — беспокойство, тревога; Craving — изменения пристрастий; Hyperhydration — гипергидратация [23]) составляет 25-95 % среди всех женщин [24], 62,6-80 % — в различных регионах России, 70-100 % — среди женщин с психическими расстройствами [23].

В возрасте до 30 лет ПМС фиксируется у 20 %, 30-39 лет — у 47 %, после 40 лет — у 55 % женщин [26].

При этом у 30-40 % пациенток репродуктивного возраста ПМС достигает клинической значимости, а у 4-5 % приводит к временной потере трудоспособности [25].

Симптомокомплекс при ПМС включает более 200 различных психоэмоциональных, соматовегетативных и обменно-эндокринных нарушений на фоне дисфункции гипоталамуса (Таблица 1) [1, 23].

Доминирующая в жалобах симптоматика позволяет выделить несколько форм ПМС (Таблица 2), из которых лишь одна (отечная) не включает психопатологических проявлений [1, 25].

Особенности динамических характеристик ПМС позволяют нам выделить несколько форм сменяющих друг друга предменструальных нарушений. При *предменструальном напряжении* симптом/ы значимо не влияют на функционирование пациенток; при собственно *ПМС* в течение двух менструальных циклов отмечается наличие как минимум 3-х дневных ухудшений состояния (психические и/или физические симптомы), снижающих функционирование; при *ПМДР* нарастает

Таблица 1. Психопатологические симптомы предменструального синдрома
Table 1. Psychopathological symptoms of premenstrual dysphoric disorders

«Негативные»/ «Negative»	«Позитивные»/ «Positive»
Тревога, страх или беспокойство/Anxiety, fear or anxiety	Избыток энергии/Excess energy
Подавленность/Sadness	Расширение круга интересов/Widening of interests
Плаксивость/Tearfulness	Повышенная работоспособность /Increased capacity for work
Трудности концентрации внимания/Difficulty concentrating	Частая смена деятельности/Frequent changes in activities
Физическая слабость/Physical weakness	Повышенная социальная активность/Increased social activity
Нарушения аппетита и жажда/Disorders of appetite and thirst	Самоуверенность/Self-confidence
Снижение либидо/Decreased libido	Повышенное либидо/Increased libido
Головные боли/Headaches	Большая, чем в другие дни, удовлетворенность своей внешностью/ Higher than in other days satisfaction with own appearance
Боль и напряжение в молочных железах/ Breast pain and tension	

Таблица 2. Клинические варианты предменструального синдрома
Table 2. Clinical variants of premenstrual dysphoric disorders

Название/ Name	Ведущие симптомы/ Leading symptoms
Эмоционально-аффективный/ Emotional-affective	Субдепрессивное настроение/Subdepressive mood Дисфория/Dysphoria Плаксивость/Tearfulness
Цефалгический/Cephalgic	Мигренозные или головные боли напряжения/Migrainous or tension headaches
Кризовый/Crisis	Симптоадреналовые кризы по типу панических атак/Sympathoadrenal crises like panic attacks
Отечный/Oedematous	Нагрубание и болезненность молочных желез/Swelling and soreness of the mammary glands Лицевые отеки/Facial swelling Вздутие живота/Bloating
Комбинированный/ Combined	

доминирование в психоэмоциональной тревожно-депрессивной симптоматики, влияющей на функционирование и имеющей повторяемость в течение нескольких менструальных циклов; а при предменструальном усилении — обострение имеющихся соматических заболеваний и психических расстройств [2]. В последнем случае речь идет о высокой коморбидности ПМС с монополярными депрессивными расстройствами и БАР (60 %), дистимией (53 %), тревожными расстройствами (80 %), расстройствами личности [27-29].

Беременность — важный фактор естественного психологического развития женщины (достижение статуса зрелости, установление социальной идентичности, исполнение гендерной роли, закрепление брака) [28].

Врачам терапевтических специальностей необходимо помнить, что некоторые хронобиологические характеристики беременности сопряжены с риском не только соматических и/или внутриродовых, но и психических осложнений. По данным ряда исследований, возраст матери младше 20 лет или старше 30-34 лет, три и более беременностей, роды зимой или в демисезонный (зимне-весенний) период в северном полушарии коморбидны с развитием «материнского пренатального стресса», с патохарактерологическими или психопатологическими (тревожными, паническими, депрессивными, дисморфическими, психотическими) расстройствами у матери [29-33]. При этом

большинство пациенток с выраженным пренатальным стрессом (3,5-5 % из 6 %) вынужденно принимают селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [34].

Развитию во время беременности пренатального стресса способствуют гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [35], высокий уровень кортизола и проникновение 10-20 % его через плацентарный барьер [35, 36], увеличение катехоламинов (адреналин, норадреналин) в симптоадреналовой системе [11], спазм сосудов плаценты, снижение маточно-плацентарного кровотока и развитие гипоксии у плода [37], нарушение нейрональной пролиферации и миграции у плода [34].

Распространенность выраженного (высокого) пренатального стресса достигает 6 % среди всех беременных [38], 11,8 % — на 18-й неделе беременности, 13,5 % — на 32-й [39].

Среди негативных последствий пренатального стресса установлены повышенный риск невынашивания, преждевременных родов, акушерских проблем, низкой массы тела потомства при рождении, нарушение материнского взаимодействия с ребенком, развитие у ребенка соматических (астма, гиперлипидемия, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия) заболеваний в подростковом и взрослом возрасте [32, 40-43]. У родившихся на фоне пренатального материнского стресса девочек отмечаются нарушения овуляторного цикла, способности к зачатию и вынашивания

беременности, родовой деятельности, лактации, возникновение послеродовой депрессии; у мальчиков — феминизация и нарушение сперматогенеза [43].

Одним из осложнений пренатального стресса у 40 % женщин является персистенция психических расстройств и после родов [10, 11], а также развитие психических заболеваний (задержка речевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, поведенческих, аффективных, когнитивных, аутизм и шизофрения) у ребенка [42-43].

Психосоматические расстройства в послеродовом периоде имеют длительную историю изучения¹. Несмотря на это до настоящего времени отсутствует единое представление о продолжительности послеродового периода: его оценивают в 4 недели, 3 недели или 12 месяцев [20-22].

Наиболее частые психические расстройства в послеродовом периоде — тревожные (15-80%) [11, 22], аффективные (10-33% — депрессивные, до 20% — гипоманиакальные) и дисморфические [13-17, 44]. При этом у 40 % пациенток депрессии манифестируют ещё в период беременности [10, 11]. Непосредственно послеродовая депрессия повышает риск возникновения депрессий в будущем, поэтому расценивается как маркер общей подверженности аффективным расстройствам [18].

Лечение психосоматических расстройств во время менструального цикла, беременности и лактации в общей медицинской сети

Анализ литературы приводит к заключению, что вопрос о фармакологической коррекции ПМС и предменструального усиления остается дискуссионным. Для устранения физиологического снижения уровня серотонина в лютеиновую фазу цикла, связанного с уменьшением концентрации половых стероидов, рассматриваются заместительная гормональная терапия (комбинированные оральные контрацептивы), агонисты гонадотропин-рилизинг гормона длительного действия) в комплексе с «общеукрепляющими» препаратами, витаминами, биологически активные добавки, физиотерапией [45, 46]. Альтернативно для компенсации падения уровня серотонина указывается на эффективность краткосрочного назначения его агонистов — антидепрессантов из группы СИОЗС [45].

Данные о психофармакотерапии психических расстройств у беременных основываются не на результатах

доказательных клинических исследований (проведение которых затруднено из-за этических и юридических ограничений), а на накоплении информации о случаях самостоятельного или врачебного, обусловленного тяжелым психическим состоянием женщины, назначения препаратов.

Основной принцип принятия решения о назначении лекарственной терапии — оценка пользы/риска для матери и плода при увеличении тяжести или рецидива психического расстройства в условиях отсутствия адекватной фармакотерапии. Психотропные препараты назначаются исключительно в ситуации, когда риск сохранения и развития психического расстройства явно и значимо выше риска нежелательных явлений (НЯ). В частности, при выборе любого средства следует исходить из данных о том, что все препараты в той или иной мере проникают через плацентарный барьер. Степень влияния лекарственного средства на плод зависит, прежде всего, от гестационных сроков. В частности, на ранних сроках беременности (до 12 нед.) есть вероятность развития тяжелых структурных аномалий — эмбриопатий [46].

Приводим данные о результатах приема беременными разных групп психотропных препаратов.

Антидепрессанты в течение беременности в Соединённых Штатах Америки получают 8,7 % женщин [47]. В мире использование антидепрессивной терапии при беременности за 1995-2005 гг. увеличилось в 3 раза [47]. При этом 57 % женщин, прекративших прием антидепрессантов в связи с беременностью, вынужденно возобновляют терапию в связи с ухудшением психического состояния [47].

Наиболее часто во время беременности женщины принимают тимолептики из группы СИОЗС. В экспериментах на мышах/крысах установлено, что СИОЗС снижают массу тела плода, замедляют становление двигательных рефлексов, физического роста, ухудшают способность к обучению, повышают окружность головы, тревожность, депрессивность и летальность [10,48].

Сравнение спектра неонатальных НЯ, проведенное М.П. Марачевым (2018), у детей при приеме во время беременности антидепрессантов представлен в Таблице 3 [49].

Из представленных в литературе данных следует, что суждения о тератогенном потенциале **антипсихотических препаратов** не обоснованы [49, 50]. Однако частота других неонатальных НЯ при приеме во время беременности любых антипсихотиков колеблется от 15,6 % до 34 % (Таблица 4).

Необходимо заметить, что в цитируемых исследованиях не оценивалось наличие других возможных факторов развития указанных НЯ (наследственность,

¹ Гиппократ (400 г. до н.э.) описал случай «послеродового делирия» с тяжелой бессонницей и беспокойством, развившийся у женщины в течение недели после рождения близнецов. Т. Ruggier (XI в.) отмечал «невольный плач» у рожениц, который связывал с «чрезмерной влажностью матки» F. Plater (XVI в.) описывал бред и гневливость в послеродовом периоде. В XVIII в. акушер F. Oslander наблюдал послеродовую манию с быстрым началом и нарастанием симптоматики в виде сильного волнения, возбуждения, дезорганизованности речи, а также ненормального содержания мыслей по поводу материнства («ребенок все еще в матке», «ребенок — Иисус Христос», «ребенок может летать»). L. Berger объяснял такие симптомы, как головная боль или ступор в послеродовой период «раздражающим воздействием грудного молока на мозг». J. Esquirol, напротив, утверждал, что развитие психических расстройств обусловлено подавлением или невозможностью лактации [97-99].

Таблица 3. Неонатальные нежелательные явления антидепрессантов
Table 3. Neonatal Adverse Events of Antidepressants

Препараты/ Drugs	Неонатальные НЯ/ Adverse Event
ТЦА/ТСА: Кломипрамин/Clomipramine	Небольшое увеличение риска сердечно-сосудистых дефектов/ Increased risk of cardiovascular defects
СИОЗС/SSRI: Пароксетин и др./Paroxetine	Сердечно-сосудистые мальформации/Cardiovascular malformations Персистирующая легочная гипертензия, респираторный дистресс/ Persistent pulmonary hypertension, respiratory distress Тремор/Tremor Гипогликемия/Нypoglycemia (19%)
СИОЗСН/SNRI: Венлафаксин/ Venlafaxine	Сравнительно безопасен/Relatively safe
Дулоксетин/Duloxetine	Недостаточно данных/Insufficient data
ДРУГИЕ/OTHER: Миртазапин/Mirtazapine Тразодон/Trazodone	Недостаточно данных/Insufficient data

Примечание: ТЦА — трициклические антидепрессанты, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
Note: TCA — tricyclic antidepressants, SSRIs — selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs — selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

Таблица 4. Неонатальные нежелательные явления антипсихотиков
Table 4: Neonatal Adverse Events of Antipsychotics

НЯ (частота выявления)/ Adverse Events (frequency)	Группа /Препараты/ Group /Drugs	
	Традиционные/ Traditional	Атипичные/ Atypical
	Галоперидол/Haloperidol Флуфеназин/Flufenazine	Арипипразол/Aripiprazole Кветиапин/Quetiapine Клозапин/Clozapine Оланзапин/Olanzapine Рисперидон/Risperidone
Акушерские/ Obstetrical (34%)	Преждевременные роды/Preterm birth	
Неонатальные/ Neonatal (15,6-21,6%)	Недоношенность/Prematurity Задержка нейроразвития/Neurodevelopmental delay Аномалии центральной нервной системы /central neurology system abnormalities Респираторные/Respiratory Кардиологические (пороки сердца)/Cardiology (heart defects) Патология желудочно-кишечного тракта/Gastrointestinal pathology Низкая масса тела/Low body weight Сахарный диабет/Diabetes mellitus	

этническое происхождение, курение, злоупотребление психоактивными веществами, ожирение, сахарный диабет, социально-экономический статус, дополнительная медикаментозная терапия), ассоциированных с ними в исследованиях на иных популяциях больных.

Нормотимики оказывают негативное влияния на развитие плода и детей, рожденных от матерей, принимающих эти препараты, в 2-8,6% наблюдений (Таблица 5) [49].

В послеродовой период (период грудного вскармливания) для оценки степени влияния препаратов на ребенка используется показатель «относительная младенческая доза» (ОМД, англ. Relative Infant Dose), т.е. доза, получаемая через грудное молоко ребенком относительно материнской дозы, выражаемая в процентах.

Например, антидепрессанты СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин) хорошо проходят через плацентарный барьер и попадают в молоко [49-51].

При ОМД <10% доза препарата считается «относительно безопасной» для ребенка (Таблица 6) [49-51].

Психотерапия психосоматических расстройств репродуктивного цикла у пациенток направлена на построение конструктивной психологической защиты (в частности, самоконтроль и ответственность) и адаптивных поведенческих копинг-стратегий (реатрибуция со снижением угрожающего смысла соматизированной симптоматики, формированием убежденности в отсутствии опасной для жизни телесной болезни, адекватной оценкой реальной ситуации и отказом от манипуляций [51].

Таблица 5. Неонатальные нежелательные явления нормотимиков
Table 5: Neonatal Adverse Events of Mood Stabilizers

Препараты/ Drugs	Неонатальные НЯ, частота/ Neonatal Adverse Events, frequency (%)
Литий/ Lithium	4,1-8 % Сердечно-сосудистые аномалии, аномалия Эпштейна, аритмия, гипогликемия, несахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, зоб, вялость, заторможенность, аномалии развития печени и респираторные нарушения/ Cardiovascular abnormalities, Epstein's abnormality, arrhythmia, hypoglycemia, non-sugar diabetes, thyroid dysfunction, goiter, dullness, lethargy, liver abnormalities, and respiratory disorders
Вальпроаты/ Valproates	4,5-8,6 % Врожденные пороки (дефект межжелудочковой перегородки, ротолицевые дефекты, гипосподия, аномальное строение костей верхних конечностей, гипоплазия фаланг пальцев, дефекты нервной трубки)/ Congenital defects (interventricular septal defect, roto-facial defects, hypospadias, abnormal upper limb bone structure, hypoplasia of finger phalanges, neural tube defects) The neuro-psychic development disorders Behavioral Расстройств нервно-психического развития Поведенческие
Карбамазепин/ Carbamazepine	4-5 % Врожденные пороки (spina bifida, единственный желудочек и дефект атриовентрикулярной перегородки, дефект межпредсердной перегородки, расщелины неба, гипоспадия, полидактилия, краниосиностоз)/ Congenital malformations (spina bifida, single ventricle and atrioventricular septal defect, atrial septal defect, cleft palate, hypospadias, poplidactyly, craniosynostosis)
Ламотриджин/ Lamotrigine	2-5,6 % Изолированная расщелина неба или хейлосхизис/ Isolated cleft palate or cheiloschisis

Таблица 6. Относительная младенческая доза (ОМД) психотропных препаратов
Table 6. Relative Infant Dose (RID) of Psychotropic Drugs

Препараты/ Drugs	ОМД <10 % «относительно безопасна»/ RID <10 % «relatively safe», %	ОМД >10 % / RID>10 %
Антидепрессанты СИОЗС/ Antidepressants SSRI	Сертралин/Sertraline Пароксетин/Paroxetine Флувоксамин/Fluvoxamine	Циталопрам/Citalopram Эсциталопрам/Excitalopram Флуоксетин/Fluoxetine
Антидепрессанты ТЦА/ Antidepressants TCA	Амитриптилин/Amitriptyline (1,5 %) Кломипрамин/Clomipramine (2,8 %) Имипрамин/Imipramine (0,15 %)	
Нормотимики/ Mood Stabilizer	Вальпроаты/Valproates Карбамазепин/Carbamazepine	Ламотриджин/Lamotrigine (9,2–18,3 %) Литий/Lithium (12–30,1 %)

Примечание: ТЦА — трициклические антидепрессанты, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
Note: RID — relative infant dose, TCA — tricyclic antidepressants, SSRIs — selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SSRIs — selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

Заключение

Таким образом, психосоматические расстройства, ассоциированные с патологически протекающими менструальным циклом, беременностью и лактационным периодом, оказывают существенное негативное влияние на социальное функционирование женщины и психическое и соматическое здоровье плода и ребенка. Диагностика, терапия и профилактика этих расстройств является сложной мультидисциплинарной задачей, требующей участия как врачей общей практики, так и узких специалистов (гинеколог, психиатр, невролог).

Список литературы/Referense:

1. Мазо Г.Э. , Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 112 с.
Maso GE, Neznanov NG. Depressive disorder. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 112 p. [In Russian].

2. Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В. с соавт. Взаимосвязь и взаимовлияние менструально-генеративной функции и депрессивных расстройств у женщин. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10(2): 45–51
DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
Tyuvina N.A., Voronina E.O., Balabanova V.V. et al. Relationship and mutual influence of menstrual-generative function and depressive

- disorders in women. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018; 10(2): 45–51. [In Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-45-51
3. Butts H.F. Post-partum psychiatric problems. A review of the literature dealing with etiological theories. *J Natl Med Assoc*. 1969; 61(2): 136-139.
 4. Васильева А.В. Проблемы женского психического здоровья — междисциплинарный ракурс. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 2(10): 51-56.
Vasilieva A.V. The problems of female mental health are an interdisciplinary perspective. *RMW. Medical review*. 2018; 2(10): 51-56. [In Russian].
 5. Дубницкая Э.Б. Непсихотические депрессии, связанные с репродуктивным старением женщин (лекция). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010; 4: 18-21.
Dubnitskaya E.B. Non-psychotic depressions associated with women's reproductive aging (lecture). *Mental disorders in general medicine*. 2010; 4: 18-21. [In Russian].
 6. Graziottin A., Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause Int*. 2009; 15(2): 76-81. doi: 10.1258/mi.2009.009021.
 7. Woods N.F., Smith-Dijulio K., Percival D.B., et al. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15(2): 223-232. doi: 10.1097/gme.0b013e3181450fc2
 8. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2015; 7(2): 75-79. doi: 10.14412/2074-2711-2015-2-75-79
Tyuvina N.A., Balabanova V.V., Voronina E.O. Gender features of depressive disorders in women. *Neurology, neuropsychiatry and psychosomatics*. 2015; 7(2): 75-79. [In Russian]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-2-75-79>
 9. Silverstein B., Edwards T., Gamma A., et al. The role played by depression associated with somatic symptomatology in accounting for the gender difference in the prevalence of depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013; 48(2): 257–263. doi: 10.1007/s00127-012-0540-7
 10. Monicheva A., Glazova N., Manchenko D., et al. Effects of early-life fluvoxamine exposure on social behaviours of white rats depend on the timing of its perinatal administration/ *European Neuropsychopharmacology*. 2020; 1(40): 70-71 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.09.095>
 11. World Health Organization. Reproductive health strategy. Geneva: WHO; 2004 (WHO/RHR/04.8). file:///C:/Users/Melkor/AppData/Local/Temp/WHO_RHR_06.3_eng.pdf (Дата обращения: 09.03.2022).
 12. Khan A.A., Gardner C.O., Prescott C.A., et al. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry*. 2002 Aug; 159(8): 1427–1429. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.8.1427
 13. Медведев В.Э., Фролова В.И., Авдошенко К.Е., с соавт. Патохарактерологические и патопсихологические расстройства у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012; 3: 60-64.
Medvedev V.E., Frolova V.I., Avdoshenko K.E., et al. Pathocharacterological and pathopsychological disorders in plastic surgeon and beautician patients. *Experimental and clinical dermatocosmetology*. 2012; 3: 60-64. [In Russian].
 14. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., с соавт. Депрессии с расстройствами пищевого поведения: клиника и терапия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):49–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-449-56
Medvedev V.E., Frolova V.I., Gushanskaya E.V., et al. Depression with eating disorders: clinic and therapy. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020; 12(4): 49–56. [In Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-49-56
 15. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., с соавт. Психические расстройства с необоснованным недовольством собственной внешностью у пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2016;6:49-54.
Medvedev V.E., Frolova V.I., Martynov S.E., et al. Mental disorders with unreasonable dissatisfaction with their own appearance in patients of a plastic surgeon and beautician. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016; 6: 49-54. [In Russian].
 16. Медведев В.Э. Диморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2016; (8)1: 49-55.
Medvedev V.E. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (8)1: 49–55. [In Russian].
 17. Медведев В.Э., Фролова В.И., Мартынов С.Е., с соавт. Диморфическое расстройство в структуре психических расстройств пациентов пластического хирурга и косметолога. *Психическое здоровье*. 2017; 2: 48-55.
 18. Medvedev V.E., Frolova V.I., Martynov S.E., et al. Dysmorphic reasoning in the structure of mental disorders of plastic surgeon and cosmetologist patients. *Mental health*. 2017; 2: 48-55. [In Russian].
 19. Hirst K.P., Moutier C.Y. Postpartum major depression. *Am Fam Physician*. 2010; 82(8): 926-933.
 20. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: The NICE Guideline on Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; 2007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21678630/> (Дата обращения: 09.03.2022).
 21. Gilden J., Kamperman A.M., Munk-Olsen T., et al. Long-Term Outcomes of Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2020 Mar 10; 81(2): 19r12906. doi: 10.4088/JCP.19r12906.
 22. Munk-Olsen T., Laursen T.M., Mendelson T., et al. Risks and predictors of readmission for a mental disorder during the postpartum period. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Feb; 66(2): 189-95. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.528.
 23. Sit D., Rothschild A.J., Wisner K.L. A review of postpartum psychosis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 May; 15(4): 352-368. doi: 10.1089/jwh.2006.15.352.
 24. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Предменструальный синдром: взгляд психиатра. *Психические расстройства в общей медицине*. 2017; 3–4: 31–36.
Mazo G.E., Gorobets L.N. Premenstrual syndrome: the view of a psychiatrist. *Mental disorders in general medicine*. 2017; 3–4: 31–36. [In Russian].
 25. Oettel M., Schillinger E. Estrogens and Antiestrogens I and II. Springer, Berlin, Heidelberg. 1999- 256p.
 26. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. М., 1988; 286 с.
 27. Smetnik VP, Tumilovich LG, Glezer GA et al. Climacteric syndrome. М., 2006. 1988; 286 p. [In Russian].

28. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром. ... Kiev: Zapovit, 2003.- 278 p.
29. Tatarchuk T.F., Ventskovskaya I.B., Shevchuk T.V. Premenstrual syndrome.... Ki-ev: Zapovit, 2003; 278 p. [In Russian].
30. Sassoon S.A., Colrain I.M., Baker F.C. Personality disorders in women with severe premenstrual syndrome. *Arch Womens Ment Health*. 2011; 14(3): 257-264. doi: 10.1007/s00737-011-0212-8.
31. Тювина Н.А., Николаевская А.О. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 1. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(4): 117-124. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-117-124
Tyuvina N.A., Nikolaev A.O. Infertility and mental disorders in women. Message 1. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2019; 11(4): 117-124. [In Russian]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-4-117-124>
32. Davies C., Segre G., Estradé A., et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020 May; 7(5): 399-410. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30057-2.
33. Kępińska A.P., MacCabe J.H., Cadar D., et al. Schizophrenia polygenic risk predicts general cognitive deficit but not cognitive decline in healthy older adults. *Transl Psychiatry*. 2020 Dec 8; 10(1): 422. doi: 10.1038/s41398-020-01114-8.
34. Loomans E.M., van Dijk A.E., Vrijkotte T.G., et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort. *Eur J Public Health*. 2013 Jun; 23(3): 485-491. doi: 10.1093/eurpub/cks097.
35. Pearson R.M., Fernyhough C., Bental R., et al. Association between maternal depressogenic cognitive style during pregnancy and offspring cognitive style 18 years later. *Am J Psychiatry*. 2013 Apr; 170(4): 434-441. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050673.
36. Srinivasan R., Pearson R.M., Johnson S., et al. Maternal perinatal depressive symptoms and offspring psychotic experiences at 18 years of age: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2020 May; 7(5): 431-440. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30132-2.
37. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 3(3): 26-32.
Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A. and others. Maternal stress and child health in the short and long term. *RMW. Medical review*. 2019; 3(3): 26-32. [In Russian].
38. Udagawa J., Hino K. Impact of Maternal Stress in Pregnancy on Brain Function of the Offspring. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2016; 71(3): 188-194. Japanese. doi: 10.1265/jjh.71.188.
39. Morel Y., Roucher F., Plotton I., et al. D. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016 Jun; 77(2): 82-89. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.023.
40. Гарданова Ж.Р., Брессо Т.И., Есаулов В.И. и др. Особенности формирования материнской доминанты у молодых девушек. Наука, техника и образование. 2017; 11(41): 70-74.
Gardanova J.R., Bresso T.I., Esaulov V.I. and others. Features of the formation of the Mate-Rhine dominant in young girls. *Science, technology and education*. 2017; 11(41): 70-74. [In Russian].
41. Monk C., Georgieff M.K., Xu D., et al. Maternal prenatal iron status and tissue organization in the neonatal brain. *Pediatr Res*. 2016 Mar; 79(3): 482-488. doi: 10.1038/pr.2015.248.
42. Beijers R., Buitelaar J.K., de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014; 23(10): 943-956. doi: 10.1007/s00787-014-0566-3.
43. Staneva A.A., Bogossian F., Wittkowski A. The experience of psychological distress, depression, and anxiety during pregnancy: A meta-synthesis of qualitative research. *Midwifery*. 2015; 31(6): 563-573. doi: 10.1016/j.midw.2015.03.015.
44. Martinez-Torteya C., Katsonga-Phiri T., Rosenblum K.L., et al. Postpartum depression and resilience predict parenting sense of competence in women with childhood maltreatment history. *Arch Womens Ment Health*. 2018 Dec; 21(6): 777-784. doi: 10.1007/s00737-018-0865-7.
45. Beversdorf D.Q., Stevens H.E., Jones K.L. Prenatal Stress, Maternal Immune Dysregulation, and Their Association With Autism Spectrum Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2018; 20(9): 76. doi: 10.1007/s11920-018-0945-4.
46. Ulmer-Yaniv A., Djalovski A., Priel A., et al. Maternal depression alters stress and immune biomarkers in mother and child. *Depress Anxiety*. 2018; 35(12): 1145-1157. doi: 10.1002/da.22818.
47. Тювина Н.А., Коробкова И.Г. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(1): 22-28. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-22-28
Tyuvina N.A., Korobkova I.G. Comparative characterization of clinical features of depression in type I and II bipolar affective disorder. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; 8(1): 22-28. [In Russian]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-22-28>
48. Horackova H., Karahoda R., Cervený L., Vachalova V., Ebner R., Abad C., Staud F. Effect of Selected Antidepressants on Placental Homeostasis of Serotonin: Maternal and Fetal Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 20; 13(8): 1306. doi: 10.3390/pharmaceutics13081306.
49. Al-Fadel N., Alrwisan A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Potential Risks of Motor Outcomes and Intellectual Disabilities in Offspring: A Systematic Review. *Drugs Real World Outcomes*. 2021; 8(2): 105-123. doi: 10.1007/s40801-021-00232-z.
50. Petersen I., Gilbert R.E., Evans S.J., et al. Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul; 72(7): 979-985. doi: 10.4088/JCP.10m06090blu.
51. Barnes T.R.E. Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011; 25 (5): 567-620. doi: 10.1177/0269881110391123
52. Марачев М.П. Особенности психофармакотерапии в период беременности и лактации. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018; 3-4: 34-42.
Marachev M.P. Features of psychopharmacotherapy during pregnancy and lactation. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2018; 3-4: 34-42. [In Russian].
53. Sørensen M.J., Kjaersgaard M.I., Pedersen H.S., et al. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jul 10; 10(7): e0132280. doi: 10.1371/journal.pone.0132280.
54. Медведев В.Э. Психопатологические аспекты инволюционной истерии. *Consillium medica [женское здоровье]*. 2012; 6: 26-9.
Medvedev V.E. Psychopathological aspects of involutionary hysteria. *Consillium medica [women's health]*. 2012; 6: 26-9. [In Russian].

**Е.В. Болотова¹, К.А. Юмукян^{1,2}, А.В. Дудникова^{*1}**¹— ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ

E.V. Bolotova¹, K.A. Yumukyan^{1,2}, A.V. Dudnikova^{*1}¹— State budgetary educational institution of higher professional education «Kuban state medical university» Ministry of health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia²— State Public Health Budget Institution Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital of Krasnodar Region Public Health Ministry, Krasnodar, Russia

New Diagnostic Possibilities for Determining the Activity of Ulcerative Colitis: The Role of Neutrophils

Резюме

Заболеваемость язвенным колитом в последние годы растет, и его развитие в молодом возрасте стало тенденцией, которая прогностически неблагоприятна. Клиническая картина язвенного колита часто расплывчата, что приводит к изначально ошибочному диагнозу. Оценка эффективности лечения и риска рецидива язвенного колита, требующая инвазивного вмешательства — одна из основных диагностических проблем. Целью исследования был анализ данных современной научной литературы о неинвазивных биомаркерах язвенного колита. Проанализированы данные зарубежных и отечественных статей по теме исследования, опубликованных в Pubmed и eLibrary за последние 5-10 лет. Биомаркеры нейтрофильного происхождения являются перспективным направлением в первичной диагностике и оценке активности язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, нейтрофилы, неинвазивные биомаркеры

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.01.2022 г.

Принята к публикации 29.03.2022 г.

Для цитирования: Болотова Е.В., Юмукян К.А., Дудникова А.В. НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА: РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 285-292. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-285-292 EDN: KUOZBX

Abstract

The incidence of ulcerative colitis has been increasing in recent years, and its manifestation at a young age has become a trend that is prognostically unfavorable. The clinical picture of ulcerative colitis is often vague, which leads to an initially erroneous diagnosis. One of the main problems is to assess the effectiveness of treatment and the risk of recurrence of ulcerative colitis, which requires invasive intervention. The aim of the study was to analyze the data of modern scientific literature on noninvasive biomarkers of ulcerative colitis. The data of foreign and domestic articles on the research topic published in Pubmed and eLibrary over the past 5-10 years are analyzed. Biomarkers of neutrophil origin are a promising direction in the primary diagnosis and assessment of ulcerative colitis activity.

Key words: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, neutrophils, noninvasive biomarkers

*Контакты: Анна Валерьевна Дудникова, e-mail: avdudnikova@yandex.ru

*Contacts: Anna V. Dudnikova, e-mail: avdudnikova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 10.01.2022

Accepted for publication on 29.03.2022

For citation: Bolotova E.V., Yumukyan K.A., Dudnikova A.V. New Diagnostic Possibilities for Determining the Activity of Ulcerative Colitis: The Role of Neutrophils. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 285-292. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-285-292. EDN: KUOZBX

БК — болезнь Крона, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, ЛФ — лактоферрин, ММП — матриксные металлопротеиназы, СРБ — С-реактивный белок, СРК — синдром раздраженного кишечника, ФК — фекальный кальпротектин, ЯК — язвенный колит, ANCA — Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), HNE — нейтрофильная эластаза семейства сериновых протеаз, IL-6 — интерлейкин 6, NGAL — Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (нейтрофильная желатиназа), TIMPS 1-4 — Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1-4 (тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-4).

Введение

Язвенный колит (ЯК) является одним из двух основных подтипов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Распространенность ЯК, в среднем, составляет 50-230 случаев на 100 000 человек, а ежегодный прирост — 5-20 на 100 000 человек с тенденцией к увеличению во всех возрастных группах [1]. Патогенез ЯК до конца не изучен, появляются все новые исследования, посвященные разработке новых диагностических методик, что особенно важно, учитывая хроническое и непредсказуемое течение ЯК. Самостоятельное заживление и стойкая ремиссия ЯК при отсутствии лекарственной терапии встречается редко, повторные изъязвления и постоянное обновление эпителия увеличивает риск развития колоректальной неоплазии и рака [2]. Заживление слизистых оболочек является ключевой терапевтической целью воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе ЯК, при этом эндоскопия является золотым стандартом. [3]. Вместе с тем, это инвазивное и обременительное для пациентов исследование, требующее мониторинга состояния слизистой оболочки на разных этапах заболевания. В связи с изложенным, поиск и внедрение новых эффективных малоинвазивных маркеров активности ЯК остается актуальным направлением. Поэтому целью нашего обзора явился анализ данных современной литературы относительно перспективных биомаркеров и их возможной прогностической значимости при ЯК.

Факторы риска развития и прогрессирования ЯК

Этиология заболевания в настоящее время остается не до конца изученной. ЯК исторически являлся заболеванием населения европейских стран, однако, в последние годы наметился рост заболеваемости среди неевропейских групп населения, включая афроамериканскую и азиатскую, что послужило причиной изучения генетических детерминант развития ВЗК [1, 4]. Исследования выявили около 200 локусов восприимчивости к ВЗК в европейской популяции и, по меньшей мере, 35 локусов в азиатской, часть из которых определена как специфичная для Азии [4]. Многие

генетические исследования привели к выявлению полиморфизма генов ВЗК, включая *NOD2/CARD15*, *IL-10*, *IL23R* [4]. Нарушение гомеостаза кишечника в настоящее время рассматривается как основной фактор, способствующий патогенезу и прогрессированию воспаления кишечника при ВЗК [5]. Как показывают современные исследования, нарушению микробиома кишечника способствуют генетические особенности. Так рецептор простагландина EP4, кодируемый *PTGER4*, является необходимым для поддержания целостности эпителиального барьера и нарушение его структуры связано с развитием ВЗК [5].

Несомненно, важна роль взаимодействия генетических и средовых факторов риска развития ВЗК. Так, в работе Min Zhao и соавт. (2022 г.) было проанализировано 255 исследований и определено 25 факторов риска развития ВЗК, семь из которых были актуальны как для восточной, так и для западной популяции: семейная история БК или ЯК, анамнез курения, аппендэктомия, тонзиллэктомия, употребление мяса и мясных продуктов, дефицит витамина D [6]. Остальные факторы, включающие проживание в городской местности, текущее курение, прием антибиотиков и оральных контрацептивов, кесарево сечение, прием изотретиноина, ожирение, употребление жира, яиц и безалкогольных продуктов были связаны с повышенным риском ВЗК только в одной из популяций. Из них факторами риска развития ВЗК для восточного населения стали: употребление яиц, повышенное потребление жира и жирных кислот (как мононенасыщенных, так и полиненасыщенных) [6]. Вместе с тем, авторами определено более 20-ти протективных факторов для ВЗК, восемь из которых стали общими для восточной и западной популяций: наличие домашних и сельскохозяйственных животных, многочисленные роды, физическая активность, анамнез грудного вскармливания, инфицирование *H. pylori*, текущий статус курения и потребление кофе [6]. Примечательно, что защитная роль *H. pylori* так же была ранее продемонстрирована в метаанализе Y.Zhong (2021 г.): получены отрицательные корреляции между *H. pylori* и распространенностью ВЗК, *H. pylori* оказывала защитное действие против ВЗК, а эрадикация *H. pylori* согласно данным метаанализа способствовала рецидиву ВЗК [7].

Недавно проведенный метаанализ 19-ти исследований продемонстрировал важную роль питания в развитии ВЗК [8]. Целью этого исследования стало обобщение данных о повседневном рационе питания взрослых с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми, сопоставимыми по возрасту и полу. Выяснилось, что взрослые с ВЗК получают недостаточно энергии, клетчатки, жирорастворимых витаминов, важных питательных веществ, таких как фолиевая кислота, витамины B1, B2, B3, B6, калий, магний и фосфор. Было обнаружено, что взрослые с ЯК потребляют значительно больше жира и меди, а пациенты с БК значительно меньше белка, железа и клетчатки по сравнению со здоровыми контрольными группами. Другим важным выводом этого обзора стало то, что потребление основных продуктов, считающиеся основой здорового питания, таких как злаки, бобовые, фрукты, овощи и молочные продукты признано недостаточным для людей с ВЗК [8]. Исходя из этого в популяции, возможно, выделить группы лиц с высоким риском развития ЯК для более ранней, в том числе неинвазивной диагностики заболевания.

Инструментальные исследования при ЯК

Предпочтительным методом верификации ЯК является эндоскопическое исследование, позволяющее непосредственно выявить его макроскопические признаки, а также получить материал для гистологического исследования [9]. Эндоскопически при ЯК отмечаются отек слизистой оболочки, исчезновение/ослабление сосудистого рисунка, псевдополипы, исчезновение гаустрации, диффузная гиперемия и гранулярность слизистой оболочки [2]. Следует отметить, что описанные эндоскопические признаки могут наблюдаться при других колитах, в связи с чем, для дифференциальной диагностики принципиальное значение имеет не столько спектр эндоскопических находок, сколько их локализация и характер распространения по кишке [3]. Гистологически для данного заболевания характерен базальный плазмодитоз и нарушение строения слизистой оболочки и/или крипт. Нарушение строения слизистой оболочки и крипт включает несколько явлений: ветвление крипт, изменение размеров крипт, атрофию и неровность слизистой оболочки. Вышеуказанные признаки свидетельствуют о хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки, появляясь при длительности воспаления свыше 4-х недель и сохраняясь в фазу ремиссии [3, 10]. У пациентов с обострением ЯК присутствуют и другие признаки воспаления: обнаруживаются группы нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки, нейтрофилы проникают в поверхностный эпителий и в эпителий крипт с образованием «криптабсцессов», определяются эрозии и грануляционная ткань. Эти признаки свидетельствуют об активности процесса и в фазу обострения наблюдаются на фоне признаков хронизации, исчезая при неактивном ЯК [11].

В настоящее время клинические исследования регулярно включают эндоскопическую оценку заживления в качестве конечной точки, и консенсус экспертов рекомендует его в качестве важной цели лечения в клинической практике [11]. Несмотря на прогресс в медикаментозном лечении ЯК, значительная доля пациентов имеет рецидивы заболевания [3, 11]. Это объясняется тем, что у пациентов, достигших заживления слизистой по данным эндоскопии, обычно наблюдается активное микроскопическое воспаление слизистой оболочки толстой кишки [12]. Многочисленные исследования демонстрируют сохранение микроскопического воспаления у большинства пациентов с эндоскопически диагностированной ремиссией, что позволяет предположить, что эндоскопическая оценка слизистой оболочки сама по себе может не полностью характеризовать уровень воспаления при ЯК [13, 14]. Таким образом, имеются основания полагать, что гистологическая ремиссия связана с улучшением клинического результата и именно этот параметр может быть конечной терапевтической целью при лечении ЯК.

Роль нейтрофилов в патогенезе ЯК

У пациентов с ЯК наблюдается массивная инфильтрация нейтрофилами кишечной стенки с последующей выработкой активных форм кислорода и высвобождением сериновых протеаз, матриксных металлопротеиназ и миелопероксидазы [15]. Установлено, что нейтрофилы экспрессируют более 1200 клеточных белков, из которых более 400 находятся в секреторных пузырьках и почти 300 в гранулах [16]. Активность заболевания параллельна прогрессирующей нейтрофильной инфильтрации, вовлечению крипт и экссудации нейтрофилов, от минимальной воспалительной активности до выраженного изъязвления [15, 16]. Таким образом, нейтрофильная инфильтрация является отличительной чертой гистопатологии ЯК, отражающей центральную роль нейтрофилов как эффекторных клеток в повреждении слизистой оболочки [17]. Инфильтрация нейтрофильных клеток в эпителий и собственную пластинку является важнейшим компонентом оценки тяжести ЯК, в частности, для гистологической оценки ЯК в баллах Райли и Гебо, а также в недавно предложенном гистологическом индексе Нэнси [17]. Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки коррелирует с эндоскопической тяжестью ЯК и такими системными показателями воспаления, как уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови [16, 17]. У пациентов с ЯК выявлено нарушение регуляции апоптоза нейтрофилов, что может быть связано с высвобождением антиапоптотических цитокинов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), продлевающим продолжительность жизни гранулоцитов во время воспаления слизистой оболочки [14]. Неконтролируемое накопление нейтрофилов и персистенция в слизистой оболочке кишечника при активном ЯК могут задерживать своевременное разрешение воспаления кишечника [14-17]. Таким образом,

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

Неинвазивные биомаркеры нейтрофильного происхождения при ЯК

В настоящее время в качестве перспективных неинвазивных маркеров активности ЯК наиболее широко исследованы фекальные маркеры нейтрофильного происхождения: фекальный кальпротектин (ФК) и лактоферрин (ЛФ) [18].

Фекальный кальпротектин (ФК) представляет собой цинк — и кальций-связывающий белок массой 36 кДа. Основным его источником являются нейтрофилы и, в меньшей степени, моноциты и макрофаги. Кальпротектин составляет 60 % растворимых цитозольных белков нейтрофилов и используется в качестве маркера круговорота нейтрофилов. Его можно обнаружить в различных биологических жидкостях, таких как сыворотка крови, слюна и моча, кал [18]. Концентрация ФК в кале пропорциональна миграции нейтрофилов в желудочно-кишечный тракт, и, таким образом, кальпротектин является наиболее широко измеряемым маркером в кале [18, 19]. В клинической практике измерение ФК используется для дифференциации функциональных расстройств кишечника, главным образом синдрома раздраженного кишечника, и воспалительных заболеваний кишечника [18]. У пациентов с ВЗК он применяется в качестве ценного неинвазивного инструмента для мониторинга активности заболевания [20].

Лактоферрин — это белок, связывающий железо в количестве 80 кДа, который был впервые идентифицирован в молоке и присутствует во многих других выделениях. Лактоферрин высвобождается из вторичных гранул нейтрофилов при активации и выполняет множество функций. В дополнение к своим антибактериальным свойствам, он участвует в иммунном ответе, росте клеток и дифференцировке клеток [14].

В нескольких клинических исследованиях изучалась полезность ФК и ЛФ в дифференциальной диагностике ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК), для прогнозирования рецидива и в качестве биомаркера активности заболевания при ЯК [21, 22]. Недавно проведенное многоцентровое поперечное исследование ACERTIVE, включавшее 371 пациента показало, что уровни ФК были статистически выше у пациентов с эндоскопической и гистологической активностью, были предложены уровни отсечения 150–250 мкг/г [23]. В крупном исследовании, проведенном в 2013–2017 г с участием 185 пациентов показало, что уровни ФК ≥ 170 мкг/г предсказывает эндоскопическую активность, а ФК ≥ 135 мкг/г предсказывает гистологическую активность [24]. Поэтому в клинической практике для оптимизации идентификации пациентов с постоянной эндоскопической и гистологической активностью

заболевания могут быть выбраны более низкие пороговые значения ФК. Систематический обзор ФК и ЛФ в качестве суррогатов для эндоскопического мониторинга при ЯК, выполненный М.Н. Mosli и соавт. (2017 г.), обнаружил их высокую чувствительность и специфичность (0,88 и 0,73 для ФК и 0,82 и 0,79 для ЛФ соответственно) [16]. В других опубликованных исследованиях чувствительность и специфичность ФК и ЛФ варьирует от 70 % до 90 % [25].

У пациентов с ЯК показатель ФК коррелировал с эндоскопической активностью заболевания с более высокой точностью, достигающей 89 %, по сравнению с индексом клинической активности, повышением уровня СРБ и лейкоцитозом крови (общая точность: 73 %, 62 % и 60 % соответственно) [26]. Кроме того, ФК используется для дифференцировки тяжести колита (чувствительность: 84 %, специфичность: 88 %, AUC: 0,92) [27]. ФК является прогностическим фактором для оценки лечения и течения заболевания (рецидив и послеоперационный рецидив), ремиссии (чувствительность: 92,3 %, специфичность: 82,4 %, AUC=0,924) и обострения ЯК (чувствительность 76 %, специфичность 85 %) [28]. У пациентов с ЯК, получавших инфликсимаб, снижение уровня ФК являлось прогностическим фактором ремиссии заболевания [29, 30]. ФК используется для комплексной оценки пациентов в клинических исследованиях, тестирующих новые лекарственные средства [23–26].

ЛФ также был использован для прогнозирования рецидива ЯК. Предельное значение ЛФ 140 мкг/г кала предсказывало рецидив с чувствительностью 67 % и специфичностью 68 % [29, 30]. W.A. Faubion и соавт. (2018 г.) проведена сравнительная оценка биомаркеров при ЯК и БК по сравнению с эндоскопическими показателями [31]. Маркерами, показавшими наиболее сильную взаимосвязь с эндоскопической картиной, являлись ФК, ЛФ и липокалин [31]. Систематический обзор Y. Wang, и соавт. (2015 г.) демонстрирует, что ЛФ кала является чувствительным и специфичным маркером, который может дифференцировать ВЗК от СРК, по крайней мере, на когортном уровне [32]. Самые высокие уровни ЛФ наблюдались у пациентов с ЯК. Вместе с тем, информативность ЛФ в качестве биомаркера ЯК была поставлена под сомнение и D. Turner соавт. (2010 г.), поскольку ЛФ продемонстрировал ограниченную ценность в прогнозировании чувствительности к кортикостероидам при тяжелом детском ЯК [30].

Учитывая прочную связь с ВЗК, ФК в настоящее время является общей вторичной конечной точкой в клинических интервенционных исследованиях. M.T. Ostermann и соавт. (2014 г.) обнаружили, что увеличение дозы месалазина приводило к последовательному снижению уровней ФК, что коррелировало с более низкой частотой рецидивов [33]. В нескольких работах P. Molander и соавт. (2013 г.) показано, что нормализация уровня ФК после индукционного лечения инфликсимабом предсказывает устойчивую клиническую ремиссию [34].

Важно понимать, что как ЛФ, так и ФК происходят из активированных нейтрофилов (а также макрофагов)

и их уровни хорошо коррелируют с количеством нейтрофилов в кишечнике [35]. Оба маркера обладают антимикробными свойствами, включая связывание железа, которое необходимо бактериям для размножения и связывания липополисахарида [19, 21]. Использование данных белков как биомаркеров обусловлено их устойчивостью к протеолитическому расщеплению и стабильностью в кале [23].

Другие биомаркеры нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК

Нейтрофилы являются многофункциональными клетками, координирующими и инициирующими иммунный ответ организма хозяина на внедрение инфекционного агента или тканевое повреждение. В процессе дегрануляции активированных нейтрофилов на клеточную поверхность и во внеклеточное пространство высвобождаются лейкоцитарные протеазы, которые регулируют взаимодействие систем врожденного и адаптивного иммунитета путем модуляции экспрессии и активности клеточных рецепторов, продуцируемых различными клетками цитокинов [35]. Сенсорами лейкоцитарных и бактериальных протеиназ являются протеолитически активируемые рецепторы, экспрессируемые на поверхности тромбоцитов, лейкоцитов крови и макрофагов, а также эпителиальных, эндотелиальных, тучных, дендритных и прочих клеток, участвующих в развитии воспаления и иммунного ответа [36]. Оценка интенсивности дегрануляции нейтрофилов может быть важной с точки зрения патогенеза многих заболеваний, а также оценки свойств иммуностимулирующих препаратов.

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) состоит из 24-х цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса в нормальных физиологических процессах [37]. Их активность регулируется тканевым ингибитором ММП (TIMPS1-4) [38]. Одним из наиболее тщательно исследованных ферментов ММП является ММП-9 (матриксная металлопротеиназа-9, желатиназа В или желатиназа 92 кДа), демонстрирующая повышенный уровень в сыворотке и слизистой оболочке кишечника у пациентов с активным ЯК [38]. В исследовании 85 пациентов с ЯК, 64 пациентов с БК и 27 пациентов контрольной группы, уровень ММП-9 в сыворотке крови положительно коррелировал с активностью заболевания и был значительно выше в активной фазе ВЗК по сравнению с неактивной, а также при активном ЯК по сравнению с активной стадией БК [39]. Отмечена положительная корреляция ММП-9 с уровнями IL-6 в сыворотке крови, количеством тромбоцитов и лейкоцитов при ЯК. Установлено, что уровни ММП-9 в кале достоверно коррелируют с общим баллом по шкале Майо, уровнями сывороточного СРБ и ФКП [39]. Представлены данные I фазы клинического исследования для GS-574 (антитела против ММП-9), в котором продемонстрирована частота клинического ответа у 43 % пациентов с ЯК против 13 % в группе плацебо [40].

У пациентов с ЯК и БК с активным заболеванием, по сравнению с контрольными группами, в сыворотке крови повышен уровень липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), что указывает на его потенциал в качестве биомаркера активности ЯК [38]. M.de Bruin и соавт. в двух недавних исследованиях изучали комплекс MMP-9/NGAL в качестве сурrogатного маркера заживления слизистой оболочки как при ЯК, так и при БК [41]. Они измерили уровень ММП9/NGAL в сыворотке крови в двух независимых когортах ЯК, получавших инфликсимаб, и отметили, что снижение уровня MMP-9/NGAL наблюдавшееся среди испытуемых могло предсказать заживление слизистой оболочки с высокой специфичностью, достигающей 91 % [41].

Элафин (ингибитор пептидазы-3 или антилейкопротеаза) является ингибитором эластазы нейтрофильных клеток и обладает широкой антимикробной активностью. В исследованиях J. Wang и соавт., уровни элафина в биоптатах толстой кишки были повышены при наличии стриктур у пациентов с ВЗК, что по мнению авторов, иллюстрирует изменение баланса между протеазами и антипротеазами [42]. Вместе с тем, W. Zhang и соавт. в недавно опубликованном исследовании продемонстрировали статистически значимое снижение мРНК элафина при активном ЯК и его повышение в период ремиссии [43]. Относительная экспрессия элафиновой мРНК в лейкоцитах периферической крови при ЯК отрицательно коррелировала со скоростью оседания эритроцитов, С-реактивным белком и модифицированными баллами Майо, а при БК она отрицательно коррелировала с показателями индекса клинической активности [43].

Нейтрофильная эластаза семейства сериновых протеаз (HNE), хранящаяся в азурофильных гранулах нейтрофилов, обладает широкой субстратной специфичностью и способна разрушать структурные белки, включая эластин, коллагены и протеогликаны [44]. Внеклеточная активность HNE в дополнение к элафину контролируется многими другими эндогенными ингибиторами протеаз, такими как $\alpha 1$ -антитрипсин ($\alpha 1$ -AT), ингибитор секреторной лейкопротеазы (SLPI) и $\alpha 2$ -макроглобулин [45]. Согласно данным некоторых авторов, уровни эластазы нейтрофильных клеток человека повышены в тканях слизистой оболочки у пациентов с ЯК, поэтому они могут быть использованы в качестве биомаркера активности заболевания [46].

Наличие аутоантител против белков нейтрофильных клеток является отличительной чертой многих аутоиммунных заболеваний. В ряде публикаций описываются различные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), являющиеся биомаркерами для диагностики и прогноза ЯК [47, 48]. В частности, анти-протеиназа-3 ANCA значительно более распространен при ЯК, чем у пациентов с БК [48]. Это предполагает возможную роль анти-протеиназа 3 ANCA в качестве серологического биомаркера не только для диагностики, но и для дифференциации ЯК от БК.

Другой сериновой протеазой, связанной с ЯК, является Cat-G. Обнаружено, что экспрессия Cat-G выше

в биоптатах толстой кишки и образцах кала у пациентов с ЯК по сравнению со здоровыми [48]. Экспрессия PAR4 не только выше в этих биоптатах, но также локализуется, в основном, в криптах. Напротив, в биоптатах здоровых добровольцев экспрессия PAR4 наблюдается в цитоплазме неэпителиальных клеток [48].

Маркеры поверхности нейтрофилов CD16, CD177, CD64

Внешняя поверхность нейтрофилов экспрессирует молекулы, которые могут быть биомаркерами или мишенями для лекарств. Соответственно, потенциальная значимость этих молекул в качестве биомаркеров чрезвычайно важна [35, 36]. Эти молекулы являются не просто маркерами на поверхности нейтрофилов, но также участвуют в регуляции клеточных функций. Так, CD16, или Fc гамма-рецептор типа IIIb, обнаруженный на поверхности нейтрофилов, а также на естественных клетках-киллерах и моноцитах/макрофагах, представляет собой Fc-рецептор с низким сродством к IgG [36, 49]. Исследования *in vitro* показали, что CD16 участвует в активации нейтрофилов иммунными комплексами, но не играет роли в других функциях нейтрофилов, таких как фагоцитоз или уничтожение бактерий. Это делает CD16 особенно привлекательной потенциальной терапевтической мишенью при воспалительных заболеваниях, поскольку его ингибирование не поставит под угрозу защиту хозяина от инфекции [50]. Нейтрофильный CD16 также участвует в контексте терапевтического ответа при ВЗК [36, 49]. В литературе описаны индуцированные инфликсимабом нейтрофильные специфичные CD16-связанные аутоантитела [50].

CD177 является еще одним поверхностным маркером, избирательно экспрессируемым отдельным подмножеством нейтрофилов. Интересно, что экспрессия CD177 на нейтрофилах была связана с клинической реакцией на лечение кортикостероидами при тяжелом ЯК [50]. Транскрипт CD177 увеличивался в два раза у пациентов с ЯК, не реагирующих на системную терапию кортикостероидами, а при тестировании на прогностическую значимость стал одним из 10-ти лучших классификаторов резистентности к стероидам у этих пациентов [50]. Для лечения ЯК имеет значение экспрессия CD64, поскольку повышенная регуляция CD64 коррелирует с потерей эффективности инфликсимаба, а экспрессия мРНК CD64 в толстой кишке увеличивается у пациентов, не отвечающих на инфликсимаб.

Заключение

Инфильтрация нейтрофилами занимает центральное место в патогенезе ЯК. Имеющиеся в настоящее время данные о роли биомаркеров нейтрофильного происхождения в диагностике ЯК чрезвычайно обширны и представляют собой потенциальный научно-практический интерес. Основными проблемами их

применения в настоящее время является разнообразие точек отсечения, методик и сроков сбора образцов кала, высокая стоимость выполнения диагностических тестов. Дальнейшее совершенствование понимания патофизиологии и повышение валидации биомаркеров нейтрофильного происхождения вероятно позволят создать оптимальный алгоритм, включающий ряд клинико-лабораторных маркеров, который поможет снизить потребность в инвазивных диагностических манипуляциях в рутинной практике.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Болотова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>): редактирование текста

Юмукян К.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9825-7610>): сбор материала и анализ полученных данных, написание текста

Дудникова А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>): анализ результатов, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Bolotova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>): text editing

Yumukyan K.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>): collection of material, analysis of the received data, writing text

Dudnikova A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>): analysis of the received data, writing text

Список литературы/ References

1. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114): 2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
2. Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020; 75(1): 27-35. doi:10.15690/vramn1219
Maev I.V., Shelygin Y.A., Skalinskaya M.I., et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020; 75(1): 27-35 doi:10.15690/vramn1219 [In Russian]
3. Тертычный А.С., Ахриева Х.М., Маев И.В., др. Проблемы диагностики гистологической ремиссии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Архив патологии. 2017; 79(3): 3-9. doi:10.17116/patol20177933-9
Tertychny A S, Akhrieva Kh M, Maev I V et al. Diagnostic problems of histological remission in patients with inflammatory bowel disease. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79(3): 3-9 doi:10.17116/patol20177933-9 [In Russian]
4. Tang L, Xu M. Candidate polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2020; 30; 753: 144814. doi: 10.1016/j.gene.2020.144814
5. Wu PB, Qian R, Hong C, et al. Association between PTGER4 polymorphisms and inflammatory bowel disease risk in Caucasian: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(34): e19756. doi: 10.1097/MD.00000000000019756.

6. Zhao M, Feng R, Ben-Horin S, et al. Systematic review with meta-analysis: environmental and dietary differences of inflammatory bowel disease in Eastern and Western populations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 55(3): 266-276. doi: 10.1111/apt.16703
7. Zhong Y, Zhang Z, Lin Y, Wu L. The Relationship Between *Helicobacter pylori* and Inflammatory Bowel Disease. *Arch Iran Med.* 2021; 1; 24(4): 317-325. doi: 10.34172/aim.2021.44
8. Lambert K, Pappas D, Miglioretto C et al. Systematic review with meta-analysis: dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54(6): 742-754. doi: 10.1111/apt.16549
9. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018; 28(3): 54–62. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
Khalif IL, Shapina MV, Golovenko AO, et al. Chronic inflammatory bowel diseases: the course and treatment methods in Russian Federation (Results of multicenter population-based onestage observational study). *Russian Journal Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018; 28(3): 54–62. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62 [In Russian]
10. Rath T, Atreya R, Neurath MF. Is histological healing a feasible endpoint in ulcerative colitis? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 15(6): 665-674. doi: 10.1080/17474124.2021.1880892
11. Solitano V, D'Amico F, Allocca M., et al. Rediscovering histology: what is new in endoscopy for inflammatory bowel disease? *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211005692. doi: 10.1177/17562848211005692
12. Arkteg CB, Wergeland Sørbye S, Buhl Riis L, et al. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248224. doi: 10.1371/journal.pone.0248224
13. Shah J, Dutta U, Das A, et al. Relationship between Mayo endoscopic score and histological scores in ulcerative colitis: A prospective study. *JGH Open.* 2019; 4(3): 382-386. doi: 10.1002/jgh3.12260
14. Muthas D, Reznichenko A, Balendran CA, et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 52(2): 125-135. doi: 10.1080/00365521.2016.1235224.
15. Singh UP, Singh NP, Murphy EA, et al. Chemokine and cytokine levels in inflammatory bowel disease patients. *Cytokine.* 2016; 77: 44-49. doi:10.1016/j.cyto.2015.10.008
16. Arkteg CB, Wergeland Sørbye S, Buhl Riis L, et al. Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0248224. doi:10.1371/journal.pone.0248224
17. Ayling RM, Kok K. Faecal Calprotectin. *Adv Clin Chem.* 2018; 87: 161-190. doi: 10.1016/bs.acc.2018.07.005
18. Drury B, Hardisty G, Gray RD, Ho GT. Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Mechanisms and Clinical Translation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021; 12(1): 321-333. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.03.002
19. Fu Y, Wang L, Xie C, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 2669. doi: 10.1038/s41598-017-02835-5
20. Nemakayala DR, Cash BD. Excluding inflammatory bowel disease in the irritable bowel syndrome patient: how far to go? *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; 35(1): 58-62. doi: 10.1097/MOG.0000000000000493
21. Magro F, Lopes S, Coelho R et al. Portuguese IBD Study Group [GEDII]. Accuracy of Faecal Calprotectin and Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin in Evaluating Subclinical Inflammation in Ulcerative Colitis-the ACERTIVE study. *J Crohns Colitis.* 2017; 11(4): 435-444. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw170
22. Hart L, Chavannes M, Kherad O, et al. Faecal Calprotectin Predicts Endoscopic and Histological Activity in Clinically Quiescent Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(1): 46-52. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz107
23. MH, Zou G, Garg SK, et al. C-Reactive Protein, Faecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(6): 802-19; quiz 820. doi: 10.1038/ajg.2015.120
24. Frin AC, Filippi J, Boschetti G, et al. Accuracies of fecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase, neopterin and zonulin to predict the response to infliximab in ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(1): 11-16. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.001
25. Sakuraba A, Nemoto N, Hibi N, et al. Extent of disease affects the usefulness of fecal biomarkers in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021; 21(1): 197. doi: 10.1186/s12876-021-01788-4
26. Grabherr F, Effenberger M, Pedrini A, et al. Increased Faecal Neopterin Parallels Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021; 12(1): e00293. doi: 10.14309/ctg.0000000000000293
27. Jangi S, Holmer AK, Dulai PS, et al. Risk of Relapse in Patients With Ulcerative Colitis With Persistent Endoscopic Healing: A Durable Treatment Endpoint. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(4): 567-574. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa184
28. Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial, *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016; 10(7): 786–794. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw044
29. Rubio MG, Amo-Mensah K, Gray JM, et al. Faecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2019; 10(5): 54-63. doi: 10.4291/wjgp.v10.i5.54
30. Turner D, Leach ST, Mack D, et al. Faecal calprotectin, lactoferrin, M2-pyruvate kinase and S100A12 in severe ulcerative colitis: a prospective multicentre comparison of predicting outcomes and monitoring response. *Gut.* 2010; 59(9): 1207-12. doi: 10.1136/gut.2010.211755
31. Faubion WA Jr, Fletcher JG, O'Byrne S, et al. EMerging BiomARKers in Inflammatory Bowel Disease (EMBARK) study identifies faecal calprotectin, serum MMP9, and serum IL-22 as a novel combination of biomarkers for Crohn's disease activity: role of cross-sectional imaging. *Am J Gastroenterol.* 2018; 108(12): 1891-900. doi: 10.1038/ajg.2013.354
32. Wang Y, Pei F, Wang X, et al. Diagnostic accuracy of faecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(10): 12319-32
33. Osterman MT, Abera FN, Cross R, et al. Mesalamine dose escalation reduces faecal calprotectin in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014; 12(11): 1887,1893 e3.
34. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, et al. Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohn's Colitis.* 2013; 7(9): 730-5. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.018

35. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., и др. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. *Иммунология*. 2015; 4: 257-263
Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., CHudilova G.A., et al. Neutrophil granulocytes: a new look at the "old players" in the immunological field. *Immunology*. 2015; 4: 257-263 [In Russian]
36. O'Sullivan S, Gilmer JF, Medina C. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: an update. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 964131. doi: 10.1155/2015/964131
37. Sandborn WJ, Bhandari BR, Fogel R, et al. Randomised clinical trial: a phase 1, dose-ranging study of the anti-matrix metalloproteinase-9 monoclonal antibody GS-5745 versus placebo for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44(2): 157-69
38. Thorsvik S, Damås JK, Granlund AV, et al. Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(1): 128-135. doi: 10.1111/jgh.13598
39. de Bruyn M, Arijis I, De Hertogh G, et al. Serum Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 Complex as a Surrogate Marker for Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(12): 1079-87. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv148
40. Wang J, Ortiz C, Fontenot L, et al. High circulating elafin levels are associated with Crohn's disease-associated intestinal strictures. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0231796. doi: 10.1371/journal.pone.0231796
41. Zhang W, Teng G, Wu T, et al. Expression and Clinical Significance of Elafin in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(12): 2134-2141. doi: 10.1097/MIB.0000000000001252
42. Barry R, Ruano-Gallego D, Radhakrishnan ST, et al. Faecal neutrophil elastase-antiprotease balance reflects colitis severity. *Mucosal Immunol*. 2020; 13(2): 322-333. doi: 10.1038/s41385-019-0235-4
43. Jakimiuk K, Gesek J, Atanasov AG, et al. Flavonoids as inhibitors of human neutrophil elastase. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021; 36(1): 1016-1028. doi: 10.1080/14756366.2021.1927006
44. Curciarello R, Sobande T, Jones S, et al. Neutrophil Elastase Proteolytic Activity in Ulcerative Colitis Favors the Loss of Function of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *J Inflamm Res*. 2020; 13: 233-243. doi: 10.2147/JIR.S234710
45. Mizuochi T, Arai K, Kudo T, et al. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(6): 1538-1544. doi: 10.1111/jgh.15296.
46. Xu Y, Xu F, Li W, et al. The diagnostic role and clinical association of serum proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2020; 55(7): 806-813. doi: 10.1080/00365521.2020.178192
47. De Bruyn M, Ceuleers H, Hanning N, et al. Proteolytic Cleavage of Bioactive Peptides and Protease-Activated Receptors in Acute and Post-Colitis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(19): 10711. doi: 10.3390/ijms221910711
48. Malech HL, DeLeo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2020; 2087: 3-10. doi: 10.1007/978-1-0716-0154-9_1
49. Fujita M, Kawabata H, Oka T, et al. Rare Case of Adult Autoimmune Neutropenia Successfully Treated with Prednisolone. *Intern Med*. 2017; 56(11): 1415-1419. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7619
50. Planell N, Masamunt MC, Leal RF, et al. Usefulness of Transcriptional Blood Biomarkers as a Non-invasive Surrogate Marker of Mucosal Healing and Endoscopic Response in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(11): 1335-1346. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx09

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;7(2):161-170.
doi: 10.1016/S2468-1253(21)00377-0. Epub 2021 Nov 29.

Juan S Lasa, Pablo A Olivera, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet

Эффективность и безопасность биопрепаратов и препаратов малых молекул у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени: систематический обзор и сетевой метаанализ

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

Введение. В настоящее время арсенал средств для лечения язвенного колита средней и тяжелой степени постоянно растет. Авторы постарались сравнить относительную эффективность и безопасность биопрепаратов и препаратов малых молекул для лечения пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени.

Методы. В этом систематическом обзоре и сетевом метаанализе авторы провели поиск в MEDLINE, Embase и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний без языковых ограничений для статей, опубликованных в период с 1 января 1990 по 1 июля 2021. Базы данных основных конгрессов за январь с 1 июля 2018 года по 3 июля 2021 года проверялись вручную. Фаза 3 включала плацебо-контролируемые или прямые рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), оценивающие эффективность и безопасность биологических препаратов или препаратов малых молекул в качестве индукционной или поддерживающей терапии у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени. РКИ фазы 2 были исключены из-за небольшого размера выборки и включения доз, не изученных в дальнейшем в РКИ фазы 3. Первичным исходом была индукция клинической ремиссии. Сетевой метаанализ был проведен в рамках частотной структуры, в результате чего были получены попарные отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Поверхность под кумулятивным рейтингом (SUCRA) использовалась для ранжирования включенных агентов для каждого результата. Более высокие баллы SUCRA коррелируют с лучшей эффективностью, тогда как более низкие баллы SUCRA коррелируют с большей безопасностью. Также представлены поддерживающие данные по эффективности для испытаний с прямым лечением и рандомизированных респондеров. Это исследование зарегистрировано в PROSPERO, CRD42021225329.

Выводы. Поиск дал 5904 результата, из которых 29 исследований (четыре из которых были прямыми РКИ) соответствовали нашим критериям включения и были включены. Из них 23 исследования оценивали индукционную терапию биологическими или препаратами малых молекул, включающими 10 061 пациента с язвенным колитом. Оценка риска систематической ошибки показала низкий риск систематической ошибки для большинства включенных исследований. Упадацитиниб значительно превосходил все другие препараты по индукции клинической ремиссии (инфликсимаб [ОШ 2,70, 95% ДИ 1,18-6,20], адалимумаб [4,64, 2,47-8,71], голимумаб [3,00, 1,32-6,82], ведолизумаб [3,56, 1,84-6,91], устекинумаб [2,92, 1,31-6,51], этролизумаб [4,91, 2,59-9,31], тофацитиниб [2,84, 1,28-6,31], филготииниб 100 мг [6,15, 2,98-12,72], филготииниб 200 мг [4,49, 2,18-9,24] и озанимода (2,70, 1,18-6,20) и занял самое высокое место по индукции клинической ремиссии (SUCRA 0,996). При оценке нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений различий между активными подходами к лечению не наблюдалось. Ведолизумаб занимал самое низкое место как по нежелательным явлениям (SUCRA 0,184), так и по серьезным нежелательным явлениям (0,139), тогда как упадацитиниб занимал самое высокое место по нежелательным явлениям (0,843), а озанимод занимал самое высокое место по серьезным нежелательным явлениям (0,831).

Интерпретация: Упадацитиниб был наиболее эффективным препаратом для индукции клинической ремиссии (основной результат), но наименее эффективным препаратом с точки зрения нежелательных явлений у пациентов с язвенным колитом средней и тяжелой степени. Ведолизумаб был лучшим препаратом с точки зрения безопасности. Из-за недостатка прямых сравнений в опубликованной литературе приведенные результаты могут помочь клиницистам позиционировать лекарства в алгоритмах лечения.

**И.С. Долгополов¹, М.Ю. Рыков^{*1,2}, В.А. Осадчий^{1,3}**¹ — ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет»
Минздрава России, Тверь, Россия² — Медицинская клиника «НАКФФ», Москва, Россия³ — ГБУЗ ТО «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Тверь, Россия

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

I.S. Dolgoplov¹, M.Yu. Rykov^{*1,2}, V.V. Osadchij^{1,3}¹ — Tver State Medical University, Tver, Russia² — Medical clinic "NAKFF", Moscow, Russia³ — Clinical Emergency Hospital, Tver, Russia

Regenerative Therapy for Chronic Heart Failure: Prospects for the Use of Cellular and Acellular Technologies

Резюме

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее распространенных и тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС), на фоне которой существенно снижается продолжительность и качество жизни пациентов. Применяемые в настоящее время фармакологические и немедикаментозные методы лечения недостаточно эффективны, а трансплантация сердца ограничена организационными и техническими сложностями, возникающими при выполнении этого оперативного вмешательства, а также недостаточной доступностью донорских органов. Известно, что потенциал клеток миокарда к репарации невелик, поэтому регенеративная терапия может быть востребована, как новое перспективное направление лечения ХСН.

Существует несколько направлений клеточной терапии, способствующей улучшению процессов репарации миокарда. Одним из них является трансплантация соматических стволовых клеток, которая считается безопасной и несколько улучшает сократимость миокарда, преимущественно за счет паракринных механизмов регуляции клеточного цикла. В качестве альтернативы этой методики, для трансплантации непосредственно в поврежденные участки миокарда могут быть использованы кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC). Однако до начала применения таких клеток у лиц, страдающих ХСН, предстоит решить проблемы их потенциальной онкогенности и недостаточно хорошей выживаемости в условиях редукции кровотока на фоне тяжелого коронарного атеросклероза. В ряде исследований рассматривались и другие направления клеточной терапии, в частности бесклеточный подход к прямому перепрограммированию, заключающийся в преобразовании эндогенных сердечных фибробластов в индуцированные кардиомиоцитоподобные клетки. В обзоре рассматривается текущая ситуация и перспективы использования регенеративных клеточных и бесклеточных технологий при ХСН, которые могут быть введены в клиническую практику в ближайшем будущем.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, регенеративная клеточная терапия, клеточные и бесклеточные технологии, кардиомиоциты, фибробласты

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.02.2022 г.

Принята к публикации 05.04.2022 г.

*Контакты: Максим Юрьевич Рыков, e-mail: wordex2006@rambler.ru

*Contacts: Maksim Yu. Rykov, e-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Осадчий В.А. РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 293-301. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-293-301. EDN: DXUZOХ

Abstract

Cardiovascular diseases are the second leading cause of death and disability worldwide after malignancies. Heart failure (HF) has a large impact not only on the economics of healthcare but also on the quality of life, functionality and life expectancy of patients. Pharmacological and non-pharmacological therapies have been developed, but these medical therapies have limited effects to cure patients with severe CH. Heart transplantation is limited due to the low number of donor organs. Human cardiac potential for spontaneous repair is insignificant, so regenerative therapy is in great demand as a new treatment strategy. Currently, there are several strategies for heart regeneration. Transplantation of somatic stem cells was safe and modestly improved cardiac function after myocardial infarction and in patients with CF mainly through paracrine mechanisms. Alternatively, new cardiomyocytes could be generated from induced pluripotent stem cells (iPSCs) to transplant into injured hearts. However, several issues remain to be resolved prior to using iPSC-derived cardiomyocytes, such as a potential risk of tumorigenesis and poor survival of transplanted cells in the injured heart. Recently, direct cardiac cell-free reprogramming has emerged as a novel technology to regenerate damaged myocardium by directly converting endogenous cardiac fibroblasts into induced cardiomyocyte-like cells to restore cardiac function.

Many researchers have reported direct reprogramming of the heart in vivo in animal and human cells. In this review, we review the current status of cardiac cell-based and cell-free regenerative technology, a great hope to treat cardiovascular diseases in clinical practice.

Key words: *chronic heart failure, regenerative cell therapy, cell and cell-free technologies, cardiomyocytes, fibroblasts*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.02.2022

Accepted for publication on 05.04.2022

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu., Osadchij V.V. Regenerative Therapy for Chronic Heart Failure: Prospects for the Use of Cellular and Acellular Technologies. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 293-301. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-293-301. EDN: DXUZOХ

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иПСК — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, КПК — клетки-предшественницы кардиомиоцитов, ЛЖ — левый желудочек, МНК — моноклеточные клетки, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭСК — эмбриональные стволовые клетки

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) обоснованно считается ведущей причиной инвалидности и смертности в большинстве стран мира. ИБС приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая представляет собой глобальную проблему современного общества, резко сокращает продолжительность и снижает качество жизни населения, увеличивает нагрузку на экономическую составляющую здравоохранения. Во всем мире ХСН страдают более 40 миллионов взрослого населения. Прогнозируется, что к 2030 году ее распространенность возрастет еще на менее чем 45-50 %. Частота выявления недостаточности кровообращения увеличивается по мере старения населения и приближается к критическому показателю 10 на 1000 жителей у лиц в возрастной группе старше 65 лет.

Патогенетической основой ХСН являются нарушения прежде всего систолической функции миокарда левого и правого желудочка. Как следствие, увеличивается объем межклеточной жидкости, возникают застойные явления по малому и большому кругу кровообращения, ухудшается перфузия органов и тканей, постепенно развивается полиорганная недостаточность. В классификациях недостаточности кровообращения, используемых в настоящее время в широкой клинической практике, в качестве базовых критериев оценки тяжести

ее течения, наряду со степенью ограничения функциональной активности пациента, выраженностью стойких изменений и их устойчивости к проводимой терапии, определяется потребность в механической поддержке кровообращения и трансплантации сердца. Такая необходимость продиктована резким снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у подавляющего большинства пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсированной ХСН. Причем анализ распространенности снижения сократительной функции ЛЖ выявляет ряд достоверных расовых и гендерных различий. Так, у афроамериканских мужчин наблюдается наиболее высокая частота выявления ХСН, сопровождающаяся существенным снижением ФВ, удельный вес которой приближается к 70 %. У женщин европеоидной расы, напротив, в 60 % случаев отмечается незначительно сниженная или нормальная ФВ [1, 2].

Лечение ХСН заключается в основном в назначении комплексной медикаментозной терапии, которая имеет патогенетическую направленность. В первую очередь оптимальная терапия способствует поддержанию сократительной функции миокарда левого желудочка, купированию легочной гипертензии, ликвидации стойких изменений, подавлению избыточной активности гуморальных регулирующих систем, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывающей генерализованные нарушения водно-солевого

баланса. Однако возможности медикаментозного лечения, особенно при развитии тяжелой застойной недостаточности кровообращения, часто ограничены, что обуславливает высокий уровень смертности таких пациентов. Одной из важнейших причин невысокой эффективности консервативного лечения является неуклонно прогрессирующий процесс дегенерации и гибели кардиомиоцитов, их постепенное замещение фибробластами, которые не способны должным образом обеспечить функциональную активность желудочков. В качестве альтернативы фармакотерапии терминальной ХСН могут рассматриваться оперативные методы лечения, такие как аортокоронарное шунтирование, пластика атрио-вентрикулярного кольца, протезирование клапанов, аневризмэктомия и некоторые другие. Однако, возможность их выполнения и эффективность различными авторами оценивается неоднозначно. Наиболее действенным среди них следует считать трансплантацию сердца, которая, однако, ограничена острым дефицитом доноров, строгими критериями отбора пациентов и высоким риском при проведении хирургического вмешательства. Таким образом, имеющиеся в настоящее время в распоряжении практического врача фармакологические и хирургические методы лечения ХСН в ряде случаев недостаточно эффективны и требуют дальнейшего совершенствования.

Одним из перспективных направлений лечения пациентов с ХСН может считаться регенеративная клеточная и бесклеточная терапия, которая позволит потенцировать процессы репарации миокарда и тем самым увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Принято считать, что кардиомиоциты у млекопитающих находятся в терминально дифференцированном состоянии. В результате этого млекопитающие не способны самостоятельно восстановить миокард, поврежденный под влиянием того или иного патологического фактора, в отличие, например, от амфибий или рыб, которые демонстрируют устойчивые регенеративные реакции участков миокарда при травматическом повреждении. Тем не менее, было показано, что новорожденные мыши обладают способностью регенерировать значительные участки сердечной мышцы после частичной хирургической резекции [3]. Исследования, проведенные группой ученых из Каролинского университета, показали, что пул кардиомиоцитов обновляется в процессе жизни и у людей со скоростью 0,5–1 % от всей популяции в год [4]. Однако регенерационная способность кардиомиоцитов человека недостаточна велика и не способна обеспечить восстановление участка миокарда более или менее значительных размеров. На начальном этапе попытки регенеративной терапии сердечной мышцы предпринимались с использованием моноклеональных клеток костного мозга (МНК). Несмотря на то, что ранние клинические испытания продемонстрировали улучшение сократительной функции миокарда, результаты последующих исследований были менее обнадеживающими [5]. С развитием клеточных технологий и возможностью получать *in vitro* клетки-предшественницы кардиомиоцитов (КПК), обладающих способностью пролиферировать

и дифференцироваться в зрелые специализированные клетки миокарда, наступил новый этап развития регенеративной клеточной терапии [6]. Введение культуры аутологичных КПК продемонстрировало некоторое улучшение сократительной функции сердечной мышцы и оказалось безопасным. Тем не менее, выживаемость трансплантированных клеток остается низкой, а их способность к дифференцировке в зрелые кардиомиоциты — весьма ограниченной. Вероятнее всего, позитивные эффекты, которые отмечаются при использовании клеточной терапии МНК и КПК, связаны скорее с паракринными воздействиями на функционирующие кардиомиоциты, чем их регенерацией [7]. Введение кардиомиоцитов, полученных в результате дифференцировки из аллогенных плюрипотентных стволовых клеток, таких как эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК), также показало свою эффективность. Однако применение этих источников клеток ограничено из-за низкой скорости приживления трансплантата, в связи с их потенциальной онкогенностью, риском отторжения и этическими причинами. В последнее время развиваются и бесклеточные регенеративные подходы. Одной из новейших технологий, направленных на регенерацию кардиомиоцитов и восстановление функциональных способностей миокарда, является терапия стволовыми клетками и репрограммирование резидентных фибробластов в кардиомиоциты непосредственно *in vivo* путем трансдукции определенных кардиоспецифичных факторов [8, 9].

В данном обзоре обобщены достижения современной медицинской науки и практики в изучении возможностей регенерации высокоспецифичных клеток сердца, перспективы и проблемы клинического применения клеточных и бесклеточных технологий при лечении ХСН в ближайшем будущем.

Регенеративная клеточная терапия поврежденных миокарда

Использование соматических стволовых клеток взрослого типа и эмбриональных клеток

На ранних стадиях регенеративных медицинских исследований МНК костного мозга вызвали значительный интерес, так как они показали кардиогенный потенциал *in vitro* и продемонстрировали эффективность на моделях инфаркта миокарда у грызунов [5, 10]. Небольшие клинические исследования различных способов введения МНК людям продемонстрировали умеренное увеличение фракции выброса и некоторую положительную динамику в области очагово-рубцовых изменений миокарда. Однако последующие многочисленные, рандомизированные и двойные слепые клинические испытания оказались неудачными при попытке воспроизвести ранее полученные результаты [5, 11]. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) костного мозга также показали кардиогенный потенциал *in vitro*

и улучшение сердечной функции на животных моделях инфаркта миокарда. Вместе с тем, многоцентровые клинические испытания, такие как POSEIDON, выявили лишь умеренное улучшение сердечной функции, а дальнейшие исследования продемонстрировали, что МСК не обладают способностью дифференцироваться в полноценные зрелые кардиомиоциты [12, 13].

Интерес к клеткам-предшественницам кардиомиоцитов (КПК) для клинических испытаний был вызван сообщением о том, что они способны дифференцироваться в трех направлениях, необходимых для регенерации структур миокарда, в частности кардиомиоциты, клетки гладкой мускулатуры и эндотелиальные клетки. В экспериментах *in vitro* была выявлена роль одного из гемопоэтических маркеров на поверхности КПК. В ряде доклинических испытаний *c-kit* (ген, кодирующий рецептор белковой тирозинкиназы *kit*) положительные КПК продемонстрировали регенераторный потенциал на моделях мелких и крупных животных [14]. Первые клинические испытания SCPIO, в которых пациентам с ишемической кардиомиопатией интракоронарно вводили аутологичные *c-kit* (+) КПК выявило небольшое увеличение фракции выброса и уменьшение размера зоны кардиосклероза [15]. В следующем исследовании CADUCEUS использовали смешанную популяцию КПК, включающую *c-kit* (+) клетки и кардиосферы [7]. Было показано, что интракоронарная инфузия аутологичных КПК в постинфарктом периоде является безопасной, технически осуществимой и эффективной. В частности, было отмечено достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение массы рубца, увеличение жизнеспособной массы сердца и улучшение локальной сократимости. Однако изменения фракции выброса, конечного систолического и диастолического объема левого желудочка на фоне лечения аутологичными КПК в основной и контрольной группе не имели существенных отличий. Более поздние исследования на животных показали, что *c-kit* (+) КПК лишь в небольшом количестве трансформировались в кардиомиоциты, а преобразовывались в основном в эндотелиальные клетки [16].

По результатам доклинических исследований клеточных культур, в качестве материала для регенераторной терапии миокарда также рассматривались клетки-предшественники скелетных мышц, локализирующиеся под базальной пластиной мышечных волокон. Однако при тестировании на животных моделях и в небольших клинических исследованиях на людях была отмечена высокая частота возникновения желудочковых аритмий, что увеличивало вероятность развития внезапной коронарной смерти [17]. Патофизиологической основой возникновения аномальных желудочковых экстрасистол и эпизодов пароксизмальной желудочковой тахикардии стало отсутствие электромеханической связи между трансплантированными клетками и клетками-хозяевами [18]. Результаты исследования MAGIC не показали эффективности использования клеток скелетных мышц при ишемической кардиомиопатии ни в ближайшей, ни в отдаленной перспективе [19, 20]. Проведенный метаанализ 667 пациентов из 11 исследований, получавших терапию аутологичными МНК по

поводу неишемической дилатационной кардиомиопатии, показал, что использование такой методики дает неплохие результаты в основном в плане роста величины фракции выброса левого желудочка и снижения его конечного диастолического объема. Кроме того, в группе пациентов, перенесших трансплантацию МНК, отмечалось улучшение результатов теста с шестиминутной ходьбой, по сравнению с контрольной группой [21].

В ряде исследований сообщается об успешном использовании кроветворных аутологичных стволовых CD34+ клеток человека, полученных из периферической крови на фоне мобилизации гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Так, по результатам рандомизированного исследования, включавшего 110 пациентов с ДКМП, в основной группе определялось достоверное повышение фракции выброса левого желудочка, увеличение расстояния ходьбы в течение 6 минут и снижение уровня N-концевого натрийуретического пептида В-типа, который является одним из надежных маркеров гиперволемии, наблюдающейся при ХСН. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла не менее 5 лет. При этом, их пятилетняя выживаемость оказалась в 2,3 раза выше, чем в контрольной группе. Повышение фракции выброса левого желудочка напрямую коррелировало с дозой трансплантированных в миокард CD34+ клеток [22]. Однако, в отличие от достаточно хороших результатов клеточной терапии при ДКМП, ее эффективность при лечении инфаркта миокарда, очагового или диффузного кардиосклероза различными авторами оценивается неоднозначно. В частности, требует дополнительного изучения способ введения стволовых клеток и их дозы. Также создается впечатление о тщательной селекции пациентов в группы исследования с учетом жестких критериев включения в протоколы [23].

Хорошие результаты были получены при интрамиокардиальном применении CD34+ МНК у пациентов со стенокардией напряжения 3–4 функционального класса, резистентной к комплексной антиангинальной терапии. Метаанализ рандомизированных двойных слепых исследований фазы-1 и фазы-2 ACT-34 и фазы-3 RENEW при долгосрочном наблюдении показал улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение интенсивности и частоты возникновения болевого синдрома в грудной клетке, а также достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда и клинически значимой ХСН у пациентов, получавших клеточную терапию [24]. Касаясь патогенетической основы столь хорошего терапевтического эффекта, авторы отмечают, что клетки, несущие на своей поверхности CD34+ рецептор, способны запускать процессы ангиогенеза и неоваскуляризации тканей сердца при помощи нескольких механизмов. Во-первых, CD34+ МНК дифференцируются в клетки гладкой мускулатуры и эндотелиальные клетки, которые являются основными структурными компонентами внутренних стенок сосудов. Это, в свою очередь, приводит к повторной эндотелизации сосудов и реваскуляризации миокарда [25]. Во-вторых, они осуществляют паракринную

регуляцию, вырабатывая факторы, стимулирующие ангиогенез и подавляющие апоптоз эндотелиальных клеток и кардиомиоцитов. Кроме того, факторы, выделяемые СД34+ МНК, способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса и мобилизации дополнительных клеток-предшественников [25, 26]. Проангиогенный механизм клеточной терапии СД34+ МНК опосредован также продукцией так называемых экзосом, представляющих собой мембраносвязанные нанопузырьки. Экзосомы переносят проангиогенные микроРНК, которые активируют процессы деления и дифференцировки стволовых клеток [27].

Концепция применения эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) привлекательна в свете их плюрипотентности и способности дифференцироваться в любом из направлений, в том числе в функциональные кардиомиоциты [28]. Однако клиническое применение ЭСК ограничено этическими проблемами, а также тем, что они обладают высокой иммуногенностью и могут вызывать реакцию отторжения. Кроме того, остается окончательно нерешенным вопрос о потенциальной генетической нестабильности этих клеток и формировании из них доброкачественных, а, возможно, и злокачественных новообразований [29, 30].

Кардиомиоциты, полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC)

Другой терапевтический подход предполагает использование функциональных кардиомиоцитов, полученных *in vitro* из аутологичных или аллогенных iPSC [31]. Такое направление лечения получило развитие после публикации результатов исследований Takahashi K. с соавт. [32, 33] о возможности напрямую перепрограммировать мышинные и человеческие фибробласты с использованием комбинации четырех факторов транскрипции: Oct 4, Sox 2, Klf 4 и c-Мус, также известных как факторы Яманака. iPSC, полученные таким путем, имеют общие с ЭСК основные морфологические и функциональные характеристики, демонстрируют экспрессию однопотипных генов, что позволяет считать их хорошей альтернативой клеткам эмбрионов [32–34]. Таким образом, открытие iPSC решило существующие этические проблемы и имеет большой потенциал для развития клеточной регенераторной терапии в эпоху персонализированной медицины. Перспективным также выглядит использование аутологичных для пациента фибробластов, перепрограммированных в iPSC, специфичных для тканей сердца. Группа японских исследователей сообщила, что трансплантированные кардиомиоциты, полученные из аллогенных iPSC, способны персистировать в тканях сердца у иммуносупрессивных макаков в течение 12 недель. При этом было отмечено улучшение сократительной функции миокарда и рост фракции выброса левого желудочка [35]. Анализируя нежелательные эффекты, исследователи отмечали высокую частоту развития желудочковых аритмий, связанных, вероятнее всего, с различной степенью зрелости

и функциональной активности транслированных кардиомиоцитов. Несмотря на то, что в последующих работах была продемонстрирована возможность получать более зрелую и однородную популяцию клеток, гетерогенность кардиомиоцитов, полученных из iPSC, может быть одним из существенных препятствий для внедрения методики в клиническую практику [36]. Еще одной проблемой является то, что iPSC демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и способность образовывать тератомы *in vivo* [37].

Прямое перепрограммирование клеток миокарда

Прямое репрограммирование резидентных фибробластов, формирующих рубец, в кардиомиоциты может изменить подходы к клеточной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, инфаркта миокарда (рисунок 1).

Показано, что комбинация нескольких кардиоспецифических факторов, таких как *Gata4* (ген, кодирующий белки для «цинковых пальцев» связывания с последовательностью ДНК «GATA» и играющих роль в дифференцировке клеток миокарда), *Mef2c* (ген, кодирующий миоцит-специфический энхансерный фактор 2С) и *Tbx5* (ген, кодирующий T-box 5фактор транскрипции), способна напрямую, минуя стадию стволовой клетки, преобразовывать фибробласты в клетки сердечной мышцы [9, 38]. Данная методика позволяет обойти ограничения, связанные с требованиями к количеству трансплантированных клеток, их приживаемостью и существенно снизить риск формирования тератом. В ходе эксперимента на животных перепрограммированные кардиомиоциты характеризовались хорошим межклеточным взаимодействием и структурной организацией, имели глобальные профили экспрессии генов, сходные с естественными клетками сердечной мышцы, и демонстрировали наличие электрофизиологических потенциалов и спонтанных сокращений. К сожалению, при проведении исследований с человеческими клетками данной комбинации факторов оказалось недостаточно [39]. Однако, несмотря на низкую эффективность перепрограммирования и отсутствие спонтанного биения, клетки продемонстрировали способность к созреванию и синхронному сокращению при совместном культивировании с кардиомиоцитами мышцы. В работах Cao N. с соавторами показано, что человеческие фибробласты способны превращаться в кардиомиоцитоподобные клетки с помощью комбинации девяти различных химических соединений [40].

Во время прямого перепрограммирования клеток сердца различные сигнальные пути, такие как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), Rho-ассоциированная киназа (ROCK), белки путей WNT (Сигнальный путь Wnt — один из внутриклеточных сигнальных путей млекопитающих, регулирующий эмбриогенез и дифференцировку клеток), Notch (трансмембранные белки, регулирующие клеточную дифференцировку и взаимодействие прилегающих друг к другу клеток) и Akt (белки семейства протеинкиназ B),

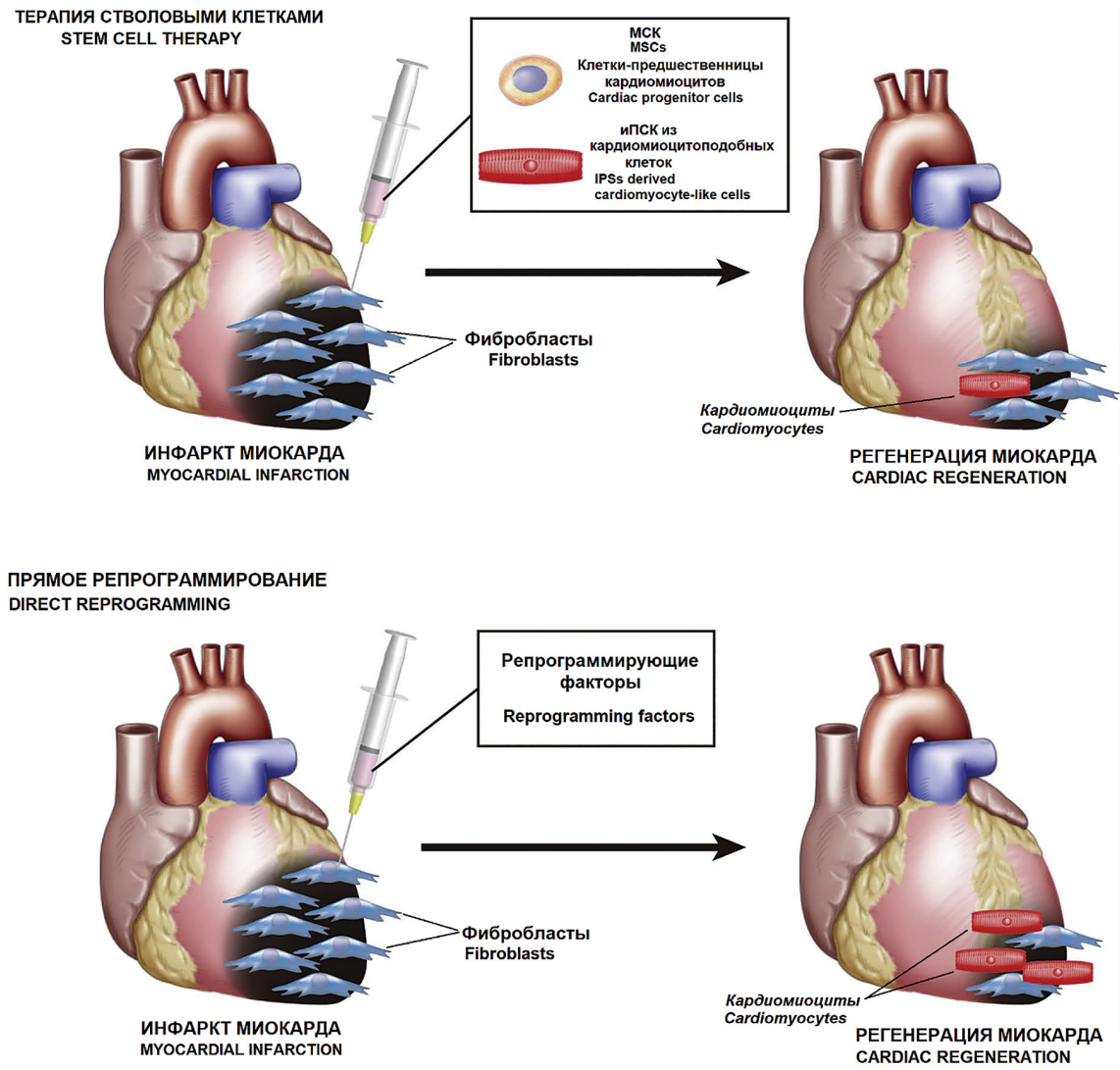


Рисунок 1. Стратегии регенерации поврежденного миокарда
Примечание: МСК-мезенхимальные стволовые клетки, иПСК (iPSC) — индуцированные плюрипотентные стволовые клетки
Figure 1. Strategies for regeneration of damaged myocardium
Note: MSC-mesenchymal stem cells, iPSCs — induced pluripotent stem cells

взаимодействуют друг с другом. Воздействие на эти пути на различных этапах может влиять на эффективность терапии. Примечательно, что путь TGF- β является одним из активных путей и в фибробластах. Показано, что ингибирование путей TGF- β и WNT увеличивает эффективность перепрограммирования [41, 42]. Вероятно, клеточные сигналы, обеспечивающие нормальное функционирование фибробластов, играют роль барьера при попытках трансформировать их в другие типы клеток, и должны быть супрессированы для успешного перепрограммирования. Эпигенетические барьеры являются еще одним препятствием для процесса прямого репрограммирования помимо сигнальных путей, характерных для фибробластов. Для достижения успешного перепрограммирования клетки должны иметь возможность задействовать гены, которые неактивны в данной клеточной популяции. Эпигенетические факторы контролируют их деятельность с помощью метилирования, ацетилирования и убиквитинирования гистонов [9]. Исследовательская группа Zhou Y. С соавт.

выделили Bmi1 (B cell-specific Moloney murine leukemia virus integration site 1) белок из группы протеинов, способных ремоделировать хроматин, который является критическим эпигенетическим барьером для прямого репрограммирования фибробластов в кардиомиоциты [43]. Авторы продемонстрировали, что Bmi1 регулирует ключевые кардиогенные гены посредством прямого связывания этих локусов в фибробластах, а ингибирование Bmi1 способствует их активации.

Конечной целью прямого перепрограммирования является восстановление поврежденного миокарда и улучшение функционального состояния сердечной мышцы путем преобразования эндогенных фибробластов в кардиомиоциты. В нескольких исследованиях сообщалось о прямом репрограммировании *in vivo* путем доставки набора необходимых для этого факторов в ишемизированный миокард мышей [44, 45]. С целью демонстрации происхождения этих кардиомиоцитов из резидентных сердечных фибробластов проводилось отслеживание клонов, которое давало возможность

подтвердить, что полученная клеточная популяция не является результатом слияния с существующими клетками миокарда. Эти исследования продемонстрировали, что индуцированные кардиомиоциты, сформировавшиеся *in vivo* по своим морфологическим и физиологическим параметрам, более похожи на эндогенные кардиомиоциты, чем полученные *in vitro*. Это может быть результатом воздействия факторов естественного микроокружения, таких как внеклеточный матрикс, секретируемые белки и межклеточные взаимодействия. Хотя перепрограммирование *in vivo* может улучшить сердечную функцию и уменьшить тяжесть фиброзных изменений после перенесенного инфаркта миокарда, широкому началу клинических испытаний препятствует использование ретровирусных и лентивирусных векторов доставки кардиоспецифических факторов в клетки. Вирусные векторы могут произвольно встраиваться в ДНК, изменять его последовательность и способствовать инсерционному мутагенезу. Перед началом внедрения в клиническую практику методик прямого перепрограммирования клеток сердца необходимо разработать методы воздействия на эти клетки, исключающие интеграцию вирусов в ДНК. Интересный подход был предложен группой японских ученых, которые разработали полицистронный векторный вирус Сендай (вирус парагриппа мышей), экспрессирующий кардиоспецифические факторы Gata4, Mef2c и Tbx5 (SeV-GMT). Эффективность применения SeV-GMT была продемонстрирована в экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных моделях [46]. Вирус Сендай представляет собой несегментированный РНК-вирус семейства парамиксовирусов, который реплицируется только в цитоплазме и не интегрируется в геном хозяина. Примечательно, что применение новой технологии способствовало достоверному улучшению сократительной функции сердца и уменьшению тяжести рубцовых изменений миокарда у мышей в постинфарктном периоде, в сравнении с группой животных, получивших традиционную терапию с использованием ретровируса.

Заключение

Существующие терапевтические подходы к лечению повреждений миокарда, приводящих к развитию ХСН, не могут полностью предотвратить развитие фиброзных изменений в ишемизированных участках сердечной мышцы и восстановить их нормальную функциональную активность. Клеточная терапия была предложена в клиническую практику как многообещающий подход к регенерации сердечной мышцы. Однако результаты клинических испытаний соматических стволовых клеток показали их умеренное влияние на сократительную функцию. Одна из причин такого результата может быть связана с низким приживлением пересаженных клеток. Вероятно, дальнейшие работы по изучению оптимальных доз клеток и времени их трансплантации, путей введения, а также разработка новых технологий, таких как системы доставки клеток на основе биоматриц, и методы тканевой инженерии, смогут помочь преодолеть эти проблемы. Прямое

перепрограммирование клеток миокарда может стать одним из основных направлений регенеративной медицины при хронической недостаточности кровообращения. После открытия кардиоспецифических факторов технологии прямого перепрограммирования клеток сердца значительно продвинулись вперед в направлении клинического применения. Однако непосредственно перед началом клинических испытаний необходимо решить несколько проблем. Во-первых, эффективность репрограммирования остается низкой, а генерированные кардиомиоциты демонстрируют гетерогенную зрелость. Эффективность репрограммирования может быть увеличена за счет идентификации дополнительных факторов транскрипции, микро-РНК, появления новых активных химических соединений и разработки методов модификации эпигенетических механизмов регуляции функционирования генов. Во-вторых, назрела необходимость разработать стандартный оптимальный протокол для генерации кардиомиоцитов, что позволит получать сравнимые результаты исследований в этой области. Наконец, необходимо проведение экспериментов непосредственно на моделях ХСН. Практически все исследования и доклинические работы по перепрограммированию клеток сердца *in vivo* проводились в остром периоде инфаркта миокарда. Остается неизвестным, может ли перепрограммирование *in vivo* применяться к моделям ХСН, при которой имеется большой запрос на регенеративные технологии. Регенеративная медицина является перспективным методом лечения хронической недостаточности кровообращения, а широкое использование различных видов клеточной терапии могло бы существенно улучшить его ближайшие и отдаленные результаты, снизить уровень смертности при этом заболевании.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Долгополов И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>): формулирование идеи, целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, участие в научном дизайне работы

Рыков М.Ю. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>): участие в разработке концепции, формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка и редактирование текста, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания

Осадчий В.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-1351>): сбор данных, участие в составлении черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, статистическая обработка результатов

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Dolgoplov I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>): idea formation, formulation and development of key goals and objectives, analysis and interpretation of data, preparation of a manuscript with the introduction of valuable intellectual content, participation in the scientific design of the work

Rykov M.Yu. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>): participation in the development of the concept, formulation and development of key goals and objectives, data collection, analysis and interpretation of results, preparation and editing of the text, its critical revision with the introduction of valuable intellectual content

Osadchiy V.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9099-1351>): data collecting, participating in the drafting of the manuscript with the introduction of valuable comments of intellectual content, statistical processing of the results

Список литературы/Referents:

- Benjamin EJ, Virani S, Callaway C, et al. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e67–e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016; 134: e282–e293. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.07.001
- Porrello ER, Mahmoud AI, Simpson E et al. Transient regenerative potential of the neonatal mouse heart. *Science* 2011; 331:1078–80. doi: 10.1126/science.1200708
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324:98–102. doi: 10.1126/science.1164680
- Behfar A, Crespo-Diaz R, Terzic A et al. Cell therapy for cardiac repair—lessons from clinical trials. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:232–46. doi: 10.1038/nrcardio.2014.9
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114:763–76. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00687-1
- Makkar RR, Smith RR, Cheng K et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379:895–904. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60195-0
- Miyamoto K, Akiyama M, Tamura F et al. Direct in vivo reprogramming with Sendai virus vectors improves cardiac function after myocardial infarction. *Cell Stem Cell* 2018; 22:91–103 e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.010
- Ieda M, Fu JD, Delgado-Olguin P et al. Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors. *Cell* 2010; 142:375–386. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.002
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001; 410(6829):701-5. doi: 10.1038/35070587
- Hirsch A, Nijveldt R, van der Vleuten P et al. Intracoronary infusion of mononuclear cells from bone marrow or peripheral blood compared with standard therapy in patients after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: results of the randomized controlled HEBE trial. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 1736–1747. doi: 10.1093/eurheartj/ehq449
- Hare JM, Fishman JE, Gerstenblith G et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012; 308:2369–79. doi: 10.1001/jama.2012.25321
- Dixon JA, Gorman RC, Stroud RE et al. Mesenchymal cell transplantation and myocardial remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: S220–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842302
- Bolli R, Tang XL, Sanganalath SK et al. Intracoronary delivery of autologous cardiac stem cells improves cardiac function in a porcine model of chronic ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2013; 128:122–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001075
- Bolli R, Chugh AR, D'Amario D et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomized phase 1 trial. *Lancet* 2011; 378:1847–57. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61590-0
- van Berlo JH, Kanisicak O, Maillet M et al. c-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature* 2014; 509:337–41. doi: 10.1038/nature13309
- Nair N and Gongora E. Stem cell therapy in heart failure: Where do we stand today? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866(4):165489. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.06.003
- Leobon B, Garcin I, Menasche P, et al., Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 :7808–7811. doi: 10.1073/pnas.1232447100
- Menasche P, Alfieri O, Janssens S, et al., The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation, *Circulation* 2008; 117: 1189–1200. doi: 10.1073/pnas.1232447100
- Brickwedel J, Gulbins H, Reichenspurner H. Long-term follow-up after autologous skeletal myoblast transplantation in ischaemic heart disease, *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18: 61–66. doi: 10.1093/icvts/ivt434
- Nso, N., Bookani, K.R., Enoru, S.T. et al. The efficacy of bone marrow mononuclear stem cell transplantation in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy—a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2021, doi: 10.1007/s10741-021-10082-0.
- Vrtovec B, Poglajen G, Lzeai L et al. Effects of intracoronary CD34+ stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients: 5-year follow-up. *Circ. Res.* 2013; 112: 165–173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.276519.
- Rai B, Shukla J, Henry TD et al. Angiogenic CD34 Stem Cell Therapy in Coronary Microvascular Repair—A Systematic Review. *Cells.* 2021; 10(5): 1137. doi: 10.3390/cells10051137.
- Henry TD, Losordo DW, Traverse JH et al. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur Heart J.* 2018; 39(23):2208–2216. doi: 10.1093/eurheartj/ehx764.
- Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation. *Microvasc Res.* 2010; 79(3):200–6. doi: 10.1016/j.mvr.2010.01.012
- Roncalli JG, Tongers J, Renault MA et al. Endothelial progenitor cells in regenerative medicine and cancer: a decade of research *Trends Biotechnol.* 2008; 26(5):276–83. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.01.005.
- Mathiyalagan P, Liang Y, Kim D et al. Angiogenic mechanisms of human CD34+ stem cell exosomes in the repair of ischemic hindlimb. *Circ Res.* 2017; 120:1466–1476. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310557.
- Fijnvandraat AC, Van Ginneken A, Schumacher C, et al., Cardiomyocytes purified from differentiated embryonic stem cells exhibit characteristics of early chamber myocardium, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2003; 35: 1461–1472. doi: 10.1016/j.yjmcc.2003.09.011.
- Passier R, Van Laake LW, Mummery C. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*, 2008; 453: 322–329. doi: 10.1038/nature07040

30. Nussbaum J, Minami E, Laflamme M, et al., Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J*, 2007; 21: 1345–1357. doi: 10.1096/fj.06-6769com
31. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation* 2012;126: S29–37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084343.
32. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006; 126: 663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024.
33. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007; 131:861–72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.
34. Guenther M, Frampton G, Soldner F, et al., Chromatin structure and gene expression programs of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 2010; 7: 249–257. doi: 10.1016/j.stem.2010.06.015.
35. Shiba Y, Gomibuchi T, Seto T et al. Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature*, 2016;538:388–91. doi: 10.1038/nature19815.
36. Tohyama S, Hattori F, Sano M et al. Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell*, 2013; 12:127–37. doi: 10.1016/j.stem.2012.09.013.
37. Faiella W, Atoui R. Therapeutic use of stem cells for cardiovascular disease, *Clin Transl Med*, 2016; 5: 34. doi: 10.1186/s40169-016-0116-3.
38. Isomi M, Sadahiro T, Ieda M. Progress and challenge of cardiac regeneration to treat heart failure. *J Cardiol*, 2019; 73: 97–101. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.10.002.
39. Wada R, Muraoka N, Inagawa K et al. Induction of human cardiomyocyte-like cells from fibroblasts by defined factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013; 110:12667–72. doi: 10.1073/pnas.1304053110.
40. Cao N, Huang Y, Zheng J et al. Conversion of human fibroblasts into functional cardiomyocytes by small molecules. *Science*, 2016;352:1216–20. doi: 10.1126/science.aaf1502.
41. Ifkovits JL, Addis RC, Epstein JA et al. Inhibition of TGFbeta signaling increases direct conversion of fibroblasts to induced cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2014;9: e89678. doi: 10.1371/journal.pone.0089678.
42. Mohamed TM, Stone NR, Berry EC et al. Chemical enhancement of in vitro and in vivo direct cardiac reprogramming. *Circulation* 2017; 135:978–95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024692.
43. Zhou Y, Wang L, Vaseghi HR et al. Bmi1 is a key epigenetic barrier to direct cardiac reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2016;18:382–95. doi: 10.1016/j.stem.2016.02.003.
44. Qian L, Huang Y, Spencer CI et al. In vivo reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature*, 2012; 485:593–8. doi: 10.1038/nature11044.
45. Jayawardena TM, Finch EA, Zhang L et al. MicroRNA induced cardiac reprogramming in vivo: evidence for mature cardiac myocytes and improved cardiac function. *Circ Res*, 2015; 116:418–24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304510.
46. Miyamoto K, Akiyama M, Tamura F et al. Direct in vivo reprogramming with Sendai virus vectors improves cardiac function after myocardial infarction. *Cell Stem Cell*, 2018; 22:91–103 e5. doi: 10.1016/j.stem.2017.11.010.

Eur Heart J. 2022 Jun 28;ehac285.
doi: 10.1093/eurheartj/ehac285. Online ahead of print.

Parag Goyal, Michael Kim, Udhay Krishnan, Stephen A McCullough,
Jim W Cheung, Luke K Kim, Ambarish Pandey, Barry A Borlaug,
Evelyn M Horn, Monika M Safford, Hooman Kamel

Послеоперационная фибрилляция предсердий и риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности

Post-operative atrial fibrillation and risk of heart failure hospitalization

Цели. Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) связана с высоким риском развития инсульта и смерти. В настоящее время нет данных, связана ли ПОФП с последующей госпитализацией по поводу сердечной недостаточности. Это исследование направлено на изучение связи между ПОФП и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности среди пациентов, перенесших кардиохирургические и внесердечные операции.

Методы и результаты. Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных статистики, которые включали все посещения нефедеральных отделений неотложной помощи и госпитализации по скорой помощи в 11 штатах США. Исследуемая популяция включала взрослых в возрасте не менее 18 лет, госпитализированных для хирургического лечения без ранее установленного диагноза «сердечная недостаточность». Регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса использовались для изучения связи между ПОФП и случаями госпитализации по поводу сердечной недостаточности после внесения поправок на социально-демографические показатели и сопутствующие заболевания. Среди 76 536 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, у 14 365 (18,8%) развился эпизод ПОФП. В скорректированной модели Кокса ПОФП была связана с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности [отношение рисков (ОР) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,41]. В анализе чувствительности, исключающем сердечную недостаточность в течение 1 года после операции, ПОФП оставалась связанной с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности (ОР 1,15; 95% ДИ 1,01–1,31). Среди 2 929 854 пациентов, перенесших внесердечные операции, у 23 763 (0,8%) развилась ПОФП. В скорректированной модели Кокса ПОФП вновь была связана с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности (ОР 2,02; 95% ДИ 1,94–2,10), в том числе в анализе чувствительности, исключающем сердечную недостаточность в течение 1 года после операции (ОР 1,49; 95% ДИ 1,38–1,61).

Выводы. Послеоперационная фибрилляция предсердий связана с госпитализацией по поводу сердечной недостаточности среди пациентов без сердечной недостаточности в анамнезе, у пациентов, перенесших операции как на сердце, так и вне сердца. Эти результаты усиливают неблагоприятное прогностическое влияние ПОФП и позволяют предположить, что ПОФП может быть маркером для выявления пациентов с субклинической сердечной недостаточностью и пациентов с повышенным риском развития сердечной недостаточности.

**А.В. Мелехов*^{1,2}, А.И. Агаева¹, И.Г. Никитин^{1,2}**

¹— Кафедра госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

²— Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

СИМПТОМАТИКА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

A.V. Melekhov*^{1,2}, A.I. Agaeva¹, I.G. Nikitin^{1,2}

¹— Department of Internal disease named after G.I. Storozhakov of the medical faculty of Pirogov Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²— Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center of Treatment and Rehabilitation» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Symptoms in the Long Period after the Coronavirus Infection: Results of Long-Term Follow-Up

Резюме

Введение: данные о виде, частоте и продолжительности остаточных симптомов после COVID-19 неоднородны, что связано с методологическими особенностями проведения исследований. **Цель:** оценка частоты и выраженности симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы:** Проведен телефонный опрос пациентов, госпитализированных в ЛРЦ МЗ РФ в связи с COVID-19 в период 13.04.2020–10.06.2020: 195 пациентов (58,2 % выписанных) через 143 (131–154) дней после дебюта заболевания и 183 (54,6 % выписанных) через 340 (325–351) дней. **Результаты:** Субъективная оценка состояния своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенного COVID-19 на первом опросе составила 95 (80–100) и 80 (70–96) баллов ($p < 0,001$ для сравнения оценки до и после заболевания), на втором — 90 (80–100) и 80 (60–90) баллов, ($p < 0,001$ для сравнения оценки до и после заболевания и для сравнения оценки состояния здоровья после COVID-19 на двух этапах опроса). Разнообразные жалобы выявлены у 63 % опрошенных на первом этапе и у 75 % — на втором, количество выявленных симптомов составило 2 (0–6) и 4 (1–8) соответственно. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5 % опрошенных), боли в суставах (31,3 и 47,5 %) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2 %). Рост этих показателей можно связывать с изменением методики опроса. Выраженность лидирующих симптомов на втором опросе при оценке по десятибалльной шкале была низкой: утомляемость 3 (0–6) баллов, боль в суставах, слабость и одышка — 0 (0–5) баллов, чувство нехватки воздуха — 0(0–3) балла. **Заключение:** снижение самочувствия сохраняется в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции у значительной доли пациентов, однако выраженность лидирующих симптомов к 12 месяцу наблюдения достаточно низка.

Ключевые слова: COVID-19, последствия коронавирусной инфекции, постковид, выраженность симптомов

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.09.2021 г.

Принята к публикации 14.04.2022 г.

*Контакты: Александр Всеволодович Мелехов, e-mail: AMelekhov@med-rf.ru

*Contacts: Alexander V. Melekhov, e-mail: AMelekhov@med-rf.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>

Для цитирования: Мелехов А.В., Агаева А.И., Никитин И.Г. СИМПТОМАТИКА В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 302-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-302-309. EDN: ANXLZG

Abstract

Background: assessment of type, prevalence and duration of residual symptoms after COVID-19 in recent studies is controversial because of differences in design. **Aim:** to assess the prevalence and severity of symptoms in the long-term period after COVID-19. **Materials and methods:** patients hospitalized with COVID-19 in the period 13.04.2020-10.06.2020 were interviewed by phone: 195 (58,2 %) convalescents at 143 (131-154) days after disease onset and 183 (54,6 %) of them at 340 (325-351) days. **Results:** The subjective assessment of health status with 100-point scale before and after the COVID-19 was 95 (80-100) and 80 (70-96) points, $p < 0,001$, at first interview; 90 (80-100) and 80 (60-90) points, $p < 0,001$, at second one. Various complaints were detected in 63 % of respondents at the first interview and in 75 % at the second, the number of identified symptoms was 2 (0-6) and 4 (1-8) respectively. The most frequent complaints were weakness/fatigue (31.3 and 47.5 % of respondents), joint pain (31.3 and 47.5 %) and dyspnoea/shortness of breath (31.3 and 43.2 %). The growth of these indicators can be associated with a change in the interview methodology. The severity of the symptoms at second interview was low: fatigue — 3 (0-6) points, shortness of breath — 0 (0-3) points; joint pain, weakness and dyspnoea — 0 (0-5) points each. **Conclusion:** a decrease of health status can sustain for a long time after COVID-19. Symptoms persist in a significant proportion of convalescents, but their severity in the end of follow-up is quite low.

Key words: COVID-19, long covid, post-covid, severity of symptoms

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.09.2021

Accepted for publication on 14.04.2022

For citation: Melekhov A.V., Agaeva A.I., Nikitin I.G. Symptoms in the Long Period After the Coronavirus Infection: Results of Long-Term Follow-Up. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 302-309. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-302-309. EDN: ANXLZG

АКТИВ — Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, ЛРЦ — «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АСТИВ — Analysis of Comorbidities in survIVors, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, p_{MW} — метод Манна-Уитни, p_{χ^2} — метод χ^2 , p_w — метод Уилкоксона

Введение

Изучение долгосрочных последствий заболевания COVID-19 имеет важное значение для понимания течения болезни, оценки индивидуальной и популяционной оценки потребности в реабилитации, прогнозирования воздействия заболевания на пациентов и здравоохранение.

Несмотря на растущее число публикаций на тему остаточных симптомов после COVID-19, сведения об их виде, частоте, продолжительности и предикторах неоднородны, что связано с методологическими отличиями исследований. В зарубежных работах описана распространенность и характеристики последствий перенесенной коронавирусной инфекции на разных сроках наблюдения, преимущественно до полугода: 2 недели [1], 1-3 месяца [2-12], 3-6 месяцев [13-18], 6-12 месяцев [19-21]. В крупнейшем исследовании, посвященном сравнению частоты клинических и лабораторных симптомов у 73 435 пациентов, переболевших COVID-19, в сравнении с когортой не переболевших ($n=4\,990\,835$) за 6 месяцев наблюдения, продемонстрирована высокая частота признаков патологии дыхательной, нервной, суставной системы, а также большое разнообразие других проявлений постковидного синдрома. Их наличие

обуславливает значительное увеличение потребления лекарственных препаратов, в т.ч. обезболивающих и антидепрессантов. Наибольшая выраженность последствий описана у пациентов, госпитализированных в острый период COVID-19 в отделения интенсивной терапии, однако проявления постковидного синдрома наблюдаются и у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме [22].

Отечественными исследователями создан регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2» (АКТИВ) для изучения состояния пациентов, перенесших COVID-19 в Евразийском регионе. Опубликованы сведения о динамике коморбидности и частоте выявления симптоматики через 3 и 6 месяцев после выписки [23]. Отмечен ряд отличий самочувствия российских пациентов, перенесших COVID-19, связанных, возможно, с демографическими характеристиками популяции, особенностями организации оказания медицинской помощи и информационного фона во время пандемии.

Целью исследования является оценка частоты и выраженности симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Main characteristics of patients included in the study

	Госпитализи- рованы в связи с COVID-19/ Hospitalized due to COVID-19	1-й опрос/ 1st interview	2-й опрос/ 2nd interview
n	348	195	183
Сроки опроса, день после дебюта COVID-19/ Interview timing, day after COVID-19 debut		143 (131-154)	340 (325-351)
Возраст, лет/Age, years	58,9 (49-70)	56,2 (44,9-64,7)*	56,2 (44,9-65,3)*
Количество (%) женщин/Number (%) of women	197 (57 %)	105 (53,8 %)	101 (55,2 %)
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	28,4 (24,9-32,1)	29,7 (26,0-32,8)*	29,7 (26,2-33,0)*
День болезни в момент госпитализации/ Day of illness at the time of hospitalization	8 (6-11)	9 (7-11)	9 (7-11)
Продолжительность госпитализации (койко-дней)/ Length of stay in hospital (bed days)	17 (14-20)	16 (13,5-19)	16 (13-19)
Количество (%) пациентов с положительным ПЦР-тестом/ Number (%) of patients with a positive PCR test	246 (71 %)	138 (71,1 %)	127 (69,8 %)
Гипертоническая болезнь/Hypertonic disease	149 (42,8 %)	86 (44,1 %)	82 (44,8 %)
Сахарный диабет/Diabetes	44 (12,6 %)	29 (14,9 %)	28 (15,3 %)
ИБС/IHD	27 (7,8 %)	14 (7,2 %)	14 (7,7 %)
Фибрилляция предсердий/Atrial fibrillation	18 (5,2 %)	10 (5,1 %)	8 (4,4 %)
Хроническая сердечная недостаточность/Chronic heart failure	7 (2,0 %)	3 (1,5 %)	3 (1,6 %)
Когнитивное снижение/cognitive decline	16 (4,6 %)	11 (5,6 %)	11 (6,0 %)
Перенесенное ОНМК/Postponed stroke	12 (3,5 %)	5 (2,6 %)	5 (2,7 %)
Гипотиреоз (медикаментозно компенсированный)/ Hypothyroidism (medicated compensated)	22 (6,3 %)	9 (4,6 %)	9 (4,9 %)
ХОБЛ или бронхиальная астма/COPD or bronchial asthma	12 (3,5 %)	7 (3,6 %)	7 (3,8 %)
Активное онкологическое заболевание/Active cancer	45 (12,9 %)	20 (10,3 %)	19 (10,4 %)
Онкологическое заболевание в прошлом/Cancer in the past	9 (2,6 %)	5 (2,6 %)	5 (2,7 %)
Количество (%) пациентов, получавших лечение в ОРИТ/ Number (%) of patients treated in the ICU	59 (17,0 %)	29 (14,9 %)	27 (14,8 %)
Количество (%) пациентов, получавших оксигенотерапию/ Number (%) of patients receiving oxygen therapy	26 (7,5)	14 (7,2 %)	14 (7,7 %)
Количество (%) пациентов, получавших высокопоточную оксигенотерапию/ Number (%) of patients receiving high-flow oxygen therapy	9 (2,6 %)	5 (2,6 %)	4 (2,2 %)
Количество (%) пациентов, получавших ИВЛ/ Number (%) of patients receiving ALV	24 (6,7 %)	10 (5,1 %)	9 (4,9 %)
Гидроксихлорохин/Hydroxychloroquine	260 (80 %)	144 (77,8 %)	134 (76,6 %)
Азитромицин/Azithromycin	233 (71 %)	130 (70,3 %)	121 (69,1 %)
Антибиотики, кроме азитромицина/Antibiotics other than azithromycin	231 (80 %)	134 (83,2 %)	125 (82,8 %)
Антибиотики, включая азитромицин/Antibiotics, including azithromycin	295 (95 %)	178 (96,2 %)	169 (96,6 %)
НФГ или НМГ/UFH or LMWH	267 (82 %)	149 (81,4 %)	140 (80,9 %)
Лопинавир/ритонавир/Lopinavir/ritonavir	10 (3,1 %)	5 (2,7 %)	5 (2,9 %)
Глюкокортикостероиды/Glucocorticosteroids	38 (12 %)	23 (12,8 %)	21 (12,4 %)
Тоцилизумаб/Tocilizumab	21 (6 %)	13 (7,0 %)	10 (5,6 %)
Сарилумаб/Sarilumab	7 (2 %)	3 (1,6 %)	3 (1,7 %)
Барицитиниб/Baricitinib	13 (4 %)	10 (5,3 %)	9 (5,1 %)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
Note: IHD — ischemic heart disease, ALV — artificial lung ventilation, BMI — body mass index, UFH — unfractionated heparin, LMWH — low molecular weight heparin, ICU — intensive care unit, PCR — polymerase chain reaction, COPD — chronic obstructive pulmonary disease

Материалы и методы

За период 13.04.2020-10.06.2020 в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ЛРЦ) в связи с подозрением на коронавирусную инфекцию или с подтвержденным COVID-19 было пролечено 354 человека. Из медицинской документации ретроспективно были собраны сведения о возрасте, поле, ИМТ, сопутствующих заболеваниях, дате начала заболевания, результатах лабораторных и инструментальных исследований, особенностях и продолжительности лечения. Данные четырех пациентов, которым COVID-19 был исключен по результатам наблюдения, и двух пациентов, госпитализированных в отдаленном периоде после перенесенной ранее коронавирусной инфекции, в дальнейшем анализе не использовали. За время лечения в стационаре скончалось 14 пациентов, в т.ч. один с исключенным COVID-19.

В качестве пилотного исследования нами проведен телефонный опрос 195 (58,2%) выписанных пациентов через 143 (131-154) дней после начала заболевания. Помимо умерших в стационаре были исключены пациенты с известным психическим расстройством или деменцией, проживающие в домах престарелых и отказавшиеся от телефонного опроса.

Пациентов просили ответить (в формате «Да/Нет») на вопрос о наличии у них следующих симптомов: одышка, чувство нехватки воздуха, чувство заложенности в груди, кашель, выделение мокроты, слабость, утомляемость, боль в груди, отсутствие обоняния, отсутствие или нарушение вкуса, снижение аппетита, боль в суставах, боль в мышцах, заложенность носа, отделяемое из носа, головная боль, головокружение, диарея, покраснение глаз, сухость глаз, повышение температуры тела, тревога, подавленное настроение, выпадение волос. Для дальнейшего анализа использовали количество имеющихся симптомов.

Также мы просили оценить общее состояние своего здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале.

Через 340 (325-351) дней после начала заболевания нами повторно опрошены 183 (54,6%) выписанных пациента (93,9% от опрошенных на первом этапе). На втором этапе исследования мы детализировали ответы на вопросы, попросив оценить пациентов выраженность каждого симптома по 10-балльной шкале. Для сопоставления полученных данных с результатами предыдущего опроса ответ считали положительным, если пациент считал выраженность симптома ≥ 1 балла. Для анализа использовали количество имеющихся симптомов и сумму баллов, а также 100-балльную оценку общего состояния здоровья до и после перенесенной COVID-19.

Полученные результаты обрабатывались в программах Excel и Jamovi. Для описания непрерывных переменных использовалась медиана и интерквартильный размах. В случае неполных данных указано точное количество пациентов с известным значением параметра (n). Для сравнения независимых количественных переменных использовался метод Манна-Уитни (p_{MW}), качественных — метод χ^2 (p_{χ^2}), для сравнения зависимых переменных — метод Уилкоксона (p_W).

Результаты

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1. Диагноз COVID-19 был верифицирован хотя бы одним положительным назофарингеальным мазком на ПЦР на РНК SARS-CoV-2 за время болезни у 71% госпитализированных. Наличие ИБС определялось по убедительным признакам перенесенного инфаркта миокарда, реваскуляризации, высокой предстесовой вероятности или верифицированному коронарному атеросклерозу; ХСН — по снижению фракции выброса левого желудочка менее 40% или при лабораторной верификации диагноза до коронавирусной инфекции. Высокая частота онкологической коморбидности связана с тем, что 39 пациентов были переведены в ЛРЦ из другого лечебного учреждения, где получали химио- и/или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований.

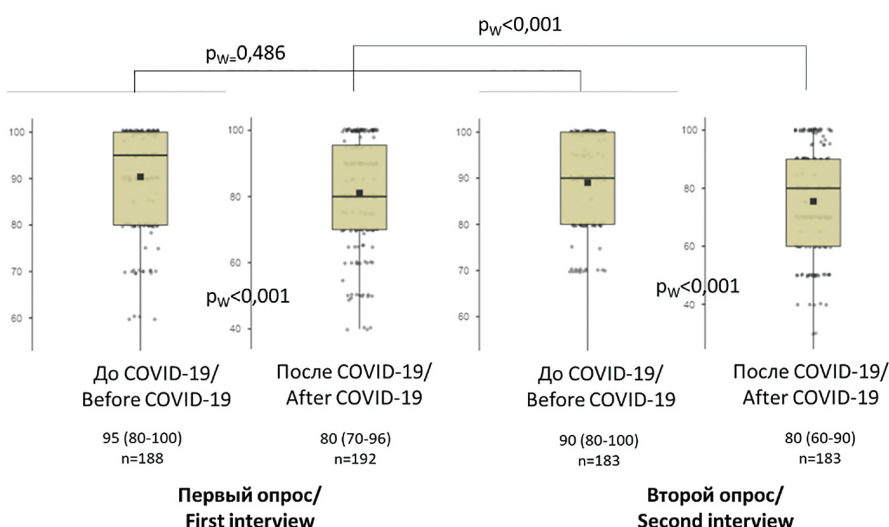


Рисунок 1. Субъективная оценка состояния своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенной коронавирусной инфекции на двух этапах телефонного опроса

Примечание: pW — метод Уилкоксона, Covid-19 — новая коронавирусная инфекция

Figure 1. The subjective assessment of health status with 100-point scale before and after the COVID-19 at first and second interview

Note: pW — Wilcoxon method, Covid-19 — new coronavirus infection

Возраст мужчин и женщин на трех этапах исследования статистически значимо не отличался. Опрошенные в сравнении с оставшейся частью госпитализированных пациентов были младше, а также имели большие значения ИМТ, в остальном опрошенная выборка была

репрезентативна по отношению к исходной когорте госпитализированных.
На Рисунке 1 представлены результаты субъективной оценки пациентами своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенного COVID-19 при

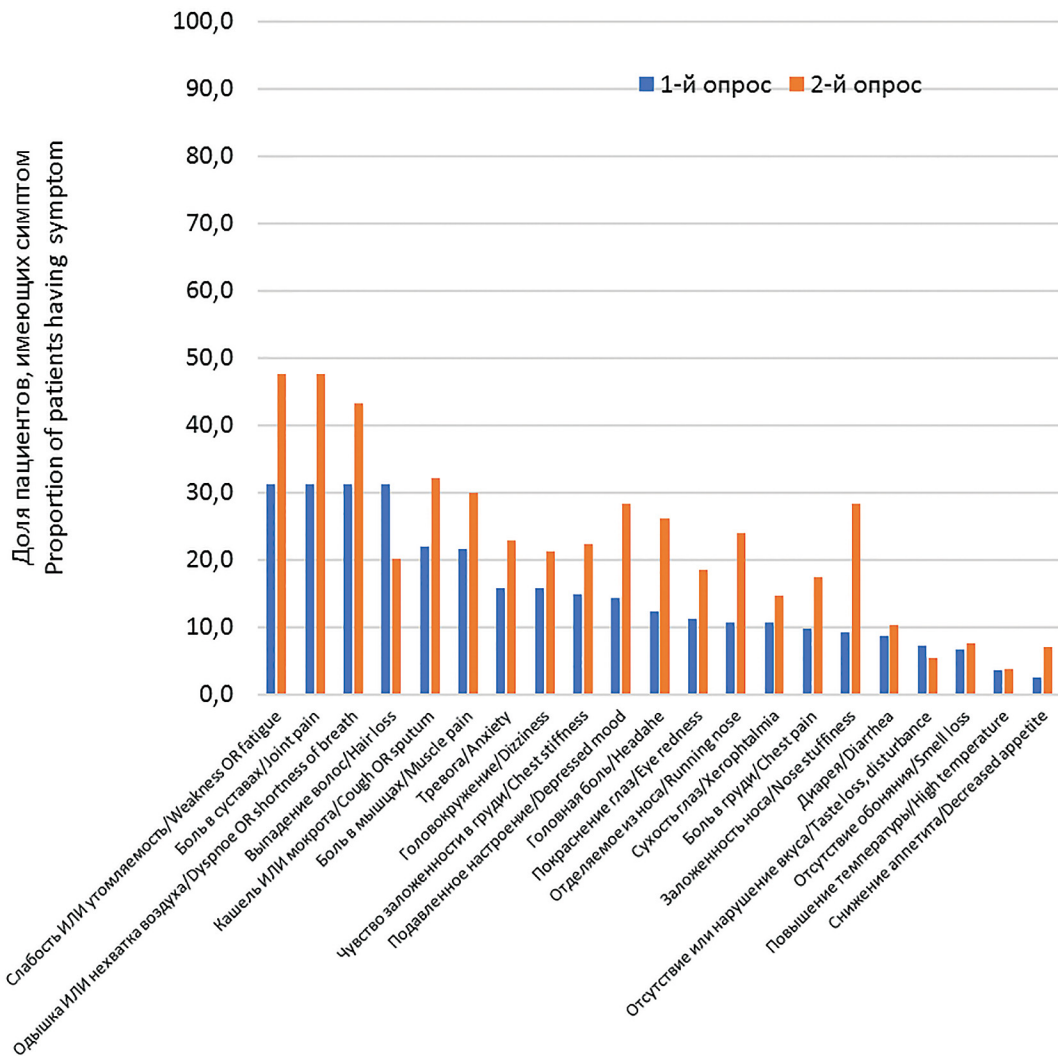
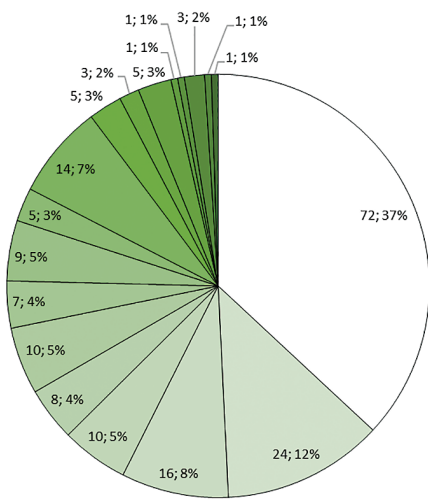


Рисунок 2. Частота выявления симптомов на двух этапах телефонного опроса
Figure 2. Prevalence of symptoms at first and second interview

Первый опрос/First interview



Второй опрос/Second interview

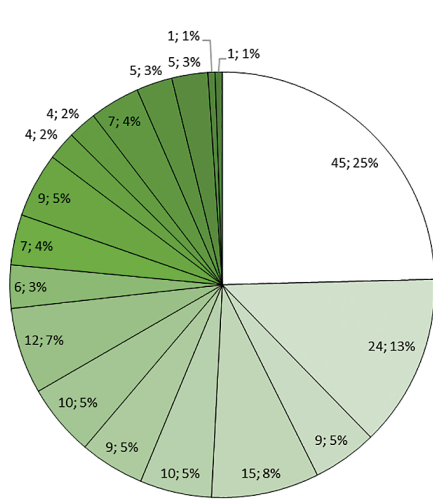


Рисунок 3. Количество и доля опрошенных пациентов с разным количеством симптомов на двух этапах телефонного опроса
Figure 3. Number and proportion of interviewed patients with different number of symptoms at first and second interview



Рисунок 4. Средняя выраженность симптомов, выявленных на втором опросе (по 10-балльной шкале). Цифрами указана медиана и интерквартильный размах выраженности симптома

Figure 4. The average severity of symptoms identified in the second interview (on a 10-point scale). The numbers indicate the median and interquartile range of symptom severity

первом и втором опросе. Отмечено статистически значимое снижение оценок после перенесенного заболевания, усугубившееся к моменту второго опроса. При этом оценки исходного состояния здоровья на разных этапах опроса значимо не отличались.

Частота выявления симптомов на двух этапах исследования представлена на Рисунке 2. Для удобства восприятия частота выявления одышки/чувства нехватки воздуха, слабости/утомляемости и кашля/выделения мокроты объединены, поскольку симптомы практически синонимичны.

Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5% участников двух опросов соответственно), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2%).

Рисунок 3 демонстрирует количество пациентов с различным количеством жалоб. Как видно, на первом этапе опроса ни одного симптома не было у 37% пациентов, а на втором — у 25%. Количество симптомов, выявленных у опрошенных составило 2 (0-6) на первом этапе и 4 (1-8) на втором.

Заметное увеличение частоты выявления практически всех симптомов на втором опросе можно объяснить изменением методики опроса с переходом от бинарной к более чувствительной, десятибалльной шкале. В связи с этим анализ статистической значимости отличий частоты симптомов на двух этапах исследования не проводили.

Как видно из Рисунка 4, выраженность лидирующих симптомов (утомляемость/слабость, одышка/чувство нехватки воздуха, боль в суставах и мышцах), оцениваемая пациентами по 10-балльной шкале при втором опросе была достаточно низкой.

Обсуждение

Выявлено статистически значимое и клинически заметное снижение субъективной оценки состояния своего здоровья по 100-балльной шкале, сохранявшееся в течение года после перенесенного COVID-19. Такая методика оценки на схожей выборке дала аналогичные результаты: пациенты, получавшие лечение от верифицированной коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях и в стационаре (возраст 48 (37-57) лет, 44% женщин) оценивали свое здоровье исходно в 85 (75-90) баллов, на 16-й неделе наблюдения (n=117) — в 80 (70-90) баллов, на 32-й неделе (n=66) — в 80 (75-90) баллов [24].

Разнообразные жалобы предъявляли 63% опрошенных через 143 (131-154) дней после дебюта заболевания и у 75% — через 340 (325-351) дней. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5%), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2% опрошенных), что может отражать сохраняющуюся дыхательную недостаточность и астенизацию.

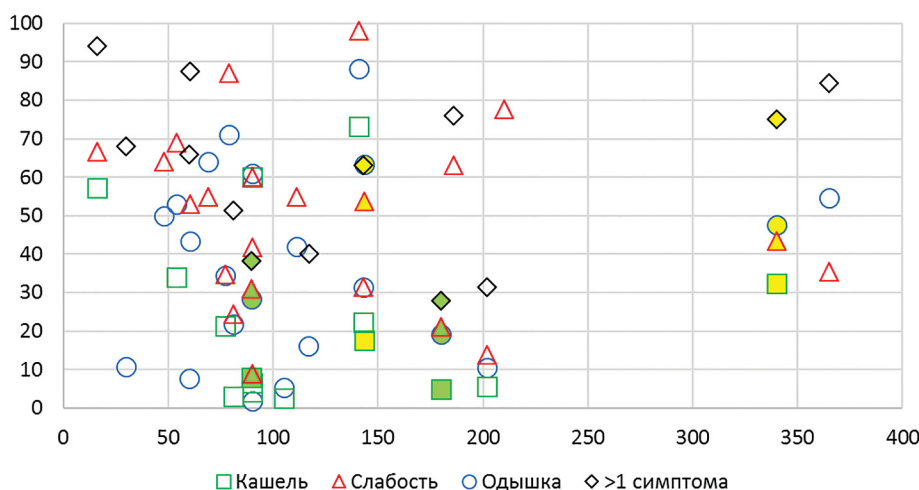


Рисунок 5. Частота выявления и длительность сохранения постковидных симптомов. Сравнение собственных данных (желтые маркеры) с результатами зарубежных работ и данными регистра АКТИВ (зеленые маркеры) [1-23]

Figure 5. Frequency of detection and duration of post-COVID symptoms. Comparison of own data (yellow markers) with the results of foreign studies and data from the АКТИВ register (green markers) [1-23]

При сопоставлении собственных результатов с данными зарубежных наблюдательных исследований и регистра АКТИВ [1-23] нельзя не отметить достаточно большой диапазон колебаний частоты основных выявляемых симптомов (Рисунок 5). Это объясняется существенными различиями дизайна этих исследований (количество, возраст пациентов, доля женщин, доля пациентов с верифицированным диагнозом, доля пациентов, нуждавшихся в госпитализации в остром периоде COVID-19, методология выявления симптоматики, коморбидность участников). Тем не менее, очевидно, что у значительной части пациентов разнообразные симптомы, ухудшающие самочувствие могут наблюдаться как минимум в течение 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции.

Включенные пациенты получали лечение в остром периоде COVID-19 в одном медицинском учреждении, что может ограничивать экстраполяцию результатов.

Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных с методологией телефонного опроса, определяющей субъективизм самостоятельной оценки выраженности симптомов пациентами, возможные вариации трактовки их названий. В частности, более легкой коммуникацией можно объяснить меньший возраст опрошенных. Тем не менее, выборка опрошенных оказалась репрезентативной в отношении всех госпитализированных по половому составу, частоте верификации коронавирусной этиологии заболевания, сопутствующих заболеваний и применения различных групп лекарственных препаратов, продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации.

Увеличение частоты выявления практически всех симптомов на втором опросе можно объяснить изменением методики опроса с переходом от бинарной к более чувствительной, десятибалльной шкале. Низкая выраженность выявленных при втором опросе симптомов

определяет критическое отношение к их клинической значимости.

Невозможно утверждать, что выявленные при опросах симптомы являются прямым следствием перенесенной коронавирусной инфекции, и не связаны с наличием сопутствующих заболеваний, поскольку сравнения с сопоставимой по полу, возрасту и коморбидности выборкой пациентов, не переносивших COVID-19 не проводилось. Кроме того, неизвестно, имели ли опрошенные пациенты какие-либо жалобы до перенесенного COVID-19 и какова была их выраженность. Частично преодолеть это ограничение в нашей работе мы смогли благодаря ретроспективной самооценке самочувствия пациентов до коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале. Устранение этих ограничений возможно только в рамках крупного проспективного сравнительного исследования с включением пациентов, не переносивших COVID-19, сопоставимых по полу, возрасту и коморбидности. В складывающихся обстоятельствах ожидать появления такого исследования не приходится.

Распространение новых штаммов, более легкое течение заболевания у вакцинированных могут заметно сказаться на частоте, выраженности и особенностях постковидных симптомов [25].

Заключение

Сниженная самооценка состояния здоровья, обусловленная разнообразными симптомами, сохраняется в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции у значительной доли пациентов, однако выраженность лидирующих симптомов к 12 месяцу наблюдения была достаточно низкой. Полученные нами данные о характере, распространенности и длительности сохранения постковидных симптомов в целом соответствуют результатам ранее проведенных работ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Мелехов А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста

Агаева А.И. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-135X>): сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста

Никитин И.Г. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): концепция и дизайн исследования, написание текста

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Melekhov A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402>): concept and design development, collection and data processing, statistical data processing, writing text

Agaveva A.I. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-135X>): collection and data processing, statistical data processing, writing text

Nikitin I.G. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>): concept and design development, writing text

Список литературы / References:

1. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(30): 993–998. Published 2020 Jul 31. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1
2. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021 Feb; 93(2): 1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
3. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021 Apr; 76(4):396–398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
4. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Feb;27(2):258–263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
6. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine.* 2021 Jan 7;31:100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
7. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021 Mar;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
8. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26;6(4):00542–2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
9. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021 Jan 19;149:e32. doi: 10.1017/S0950268821000145.
10. Sathyamurthy P, Madhavan S, Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus.* 2021 Aug 15;13(8):e17189. doi: 10.7759/cureus.17189
11. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020 Dec 7;35(47):e418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
12. Kashif A, Chaudhry M, Fayyaz T, et al. Follow-up of COVID-19 recovered patients with mild disease. *Sci Rep.* 2021 Jun 28; 11(1):13414. doi: 10.1038/s41598-021-92717-8.
13. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.* 2021 Jan 4;4(1):e2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
14. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
15. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* 2021 Apr;76(4):405–407. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
16. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021 Mar 30;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
17. Gautam N, Madathil S, Tahani N, et al. Medium-term outcome of severe to critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2021 Apr 24:ciab341. doi: 10.1093/cid/ciab341.
18. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
19. Yomogida K., Zhu S., Rubino F., et al. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection Among Adults Aged ≥18 Years — Long Beach, California, April 1–December 10, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(37), 1274–1277. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7037a2>
20. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
21. Maestre-Muñoz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med.* 2021;10(13):2945. doi:10.3390/jcm10132945
22. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021 Jun;594(7862):259–264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
23. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(10):4 708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
24. Peluso MJ, Kelly JD, Lu S, et al. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2021 Mar 12:2021.03.11.21252311. doi: 10.1101/2021.03.11.21252311.
25. Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1474–1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072.



**А.П. Ребров¹, И.З. Гайдукова², А.В. Апаркина^{*1},
М.А. Королев³, К.Н. Сафарова¹, К.Д. Дорогойкина¹,
Д.М. Бичурина⁴**

¹— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²— ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³— НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

⁴— ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

УРОВЕНЬ IGA АНТИТЕЛ К CD74 У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

**A.P. Rebrov¹, I.Z. Gaydukova², A.V. Aparkina^{*1},
M.A. Korolev³, K.N. Safarova¹, K.D. Dorogoikina¹,
D.M. Bichurina⁴**

¹— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskyy, Saratov, Russia

²— North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

³— Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk, Russia

⁴— State healthcare institution «Regional Clinical Hospital» Saratov, Russia

The Level of IgA Antibodies to CD74 in Patients with Spondyloarthritis and Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine

Резюме

По данным литературы аутоантитела IgA к антигену CD74 рассматриваются в качестве возможного маркера для диагностики аксиальных спондилоартритов (СпА). У пациентов с болью в спине в связи с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника (ДДЗП) уровень аутоантител к CD74 не изучался. Представляет интерес сопоставление уровня аутоантитела IgA к антигену CD74 у пациентов с хронической болью в спине при различных заболеваниях. **Цель** настоящего исследования — сравнение уровней аутоантитела IgA к антигену CD74 у пациентов со СпА и ДДЗП. **Материалы и методы.** В исследовании включено 87 пациентов (55 мужчин, средний возраст 41 [29; 49] лет) со СпА, отвечающих критериям аксиального спондилоартрита Assessment of Spondyloarthritis International Society (2009), и 39 пациентов (25 мужчин, средний возраст 45 [34; 53] лет) с ДДЗП, верифицированных неврологом (коды МКБ-Х — М 51.1 и М 54.4). Методом количественного иммуноферментного анализа измеряли содержание аутоантител IgA к CD74 в образцах сывороток у пациентов со СпА и ДДЗП. **Результаты.** Средний уровень аутоантител IgA к CD74 у пациентов со СпА составил 11,3 [5,4; 19,4] Ед/мл, у пациентов с ДДЗП — 6,9 [4,5; 13,7] Ед/мл ($p=0,024$). Концентрация аутоантитела IgA к антигену CD74, превышающая пороговое значение, выявлена у 58 (66,7%) пациентов со СпА и только у 11 (28,2%)

*Контакты: Алёна Васильевна Апаркина, e-mail: alena437539@yandex.ru

*Contacts: Alena V. Aparkina, e-mail: alena437539@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>

пациентов с ДДЗП ($p < 0,001$). У пациентов с ДДЗП повышение уровня аутоантител IgA к CD74 выявлено у 10 (40 %) из 25 мужчин и у 1 (7,1 %) из 14 женщин ($p = 0,029$, $\chi^2 = 4,785$). **Выводы.** У 2/3 пациентов со SpA установлено повышение уровня аутоантител IgA к CD74. При этом у пациентов со спондилоартритами значимо повышена концентрация аутоантител IgA к CD74 по сравнению с пациентами с ДДЗП.

Ключевые слова: IgA антитела к CD74, спондилоартрит, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.12.2021 г.

Принята к публикации 05.05.2022 г.

Для цитирования: Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В. и др. УРОВЕНЬ IGA АНТИТЕЛ К CD74 У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТИТАМИ И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 310-315. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-310-315. EDN: AZTSGS

Abstract

Background. According to the scientific literature, anti-CD74 IgA antibodies (IgA anti-CD74) are considered as a possible marker for the diagnosis of axial spondyloarthritis (SpA). The level of IgA anti-CD74 in patients with back pain due to degenerative spine disease has not been studied. Therefore, it could be interesting to compare the serum levels of IgA anti-CD74 in patients with chronic back pain in various diseases. **Aim:** to compare the levels of IgA anti-CD74 in patients with SpA and degenerative spine diseases. **Material and methods.** A total of 87 SpA patients (55 male, mean age 41 [29; 49] years) fulfilling the Assessment of Spondyloarthritis International Society (2009) criteria for Axial SpA, and 39 patients (25 male, mean age 45 [34; 53] years) with neurologist-verified degenerative spine diseases (ICD 10 codes — M 51.1 and M 54.4) were enrolled to the study. The serum levels of IgA anti-CD74 were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in all patients. **Results.** The median levels of IgA anti-CD74 in patients with SpA were 11.3 [5.4; 19.4] U/ml, in patients with degenerative spine disease — 6.9 [4.5; 13.7] U/ml ($p = 0,024$). IgA anti-CD74 serum levels were above the cut-off value in 58 (66.7 %) patients with SpA and only in 11 (28.2 %) patients with degenerative spine disease ($p < 0,001$). The elevated serum levels of IgA anti-CD74 were detected in 10 (40 %) of 25 male patients and in 1 (7.1 %) of 14 female patients ($p = 0,029$, $\chi^2 = 4.785$) with degenerative spine disease. **Conclusion.** Serum levels of IgA anti-CD74 were increased in two-thirds of patients with SpA. IgA anti-CD74 was significantly higher in SpA patients compared to patients with degenerative spine disease.

Key words: IgA antibodies to CD74, spondyloarthritis, degenerative-dystrophic diseases of the spine

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.12.2021

Accepted for publication on 05.05.2022

For citation: Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Aparkina A.V. et al. The Level of IgA Antibodies to CD74 in Patients with Spondyloarthritis and Degenerative-Dystrophic Diseases of the Spine. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 310-315. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-310-315. EDN: AZTSGS

ASDAS — the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ДДЗП — дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, SpA — спондилоартрит, СРБ — С-реактивный белок

Введение

Спондилоартриты (SpA) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и/или магнитно-резонансно-томографическими и генетическими особенностями [1]. Патогенез SpA до конца не изучен. Согласно современным представлениям, центральной в изучении патогенеза SpA является теория аутоиммунной природы заболевания, однако все еще не обнаружены аутоантитела, которые могли бы использоваться для диагностики данного заболевания, оценки активности SpA и в перспективе — эффективности проводимой терапии [2]. Известно несколько видов аутоантител, роль которых при SpA окончательно не определена: аутоантитела к бета-2-микроглобулину,

модифицированному цитруллинированному виментину, склеростину, CD74 и др. [3]. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении роли и диагностическом значении аутоантител IgA к антигену CD74 у пациентов со SpA. Аутоантитела к антигену CD74, впервые выявленные в 2014 г. N.T. Baerlecken и соавт. [4], в настоящее время рассматриваются в качестве кандидатного биомаркера для диагностики аксиального SpA, в особенности нерентгенологического аксиального SpA.

В литературе в настоящее время еще нет однозначных данных о роли и значении анти-CD74 у пациентов со SpA. Так, среди Европейской популяции отмечена более высокая диагностическая значимость сочетания HLA-B27 и CD74 для диагностики раннего аксиального SpA по сравнению с определением только

HLA-B27 [5]. По данным литературы аутоантитела IgA к антигену CD74 могут быть возможным иммунологическим биомаркером для диагностики аксиальных спондилоартритов [6]. Однако неоднозначность полученных данных, расхождение результатов имеющихся исследований, согласно Liu Y. et al, возможно связано с этническими различиями изучаемых групп пациентов, погрешностями при лабораторном исследовании (возможно, роль длительности хранения или факт заморозки образцов) [3]. В тоже время в доступной нам литературе не найдено данных об уровне аутоантител к CD74 у пациентов с болью в спине в связи с наличием дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП). Возможность использовать уровень аутоантитела IgA к антигену CD74 для ранней диагностики СпА, дифференциальной диагностики заболеваний при наличии у пациентов хронической боли в спине представляет несомненный научный и практический интерес. Данная работа является пилотным исследованием по сопоставлению уровня аутоантитела IgA к антигену CD74 у пациентов со СпА и ДДЗП.

Цель настоящего исследования — сравнение уровня анти-CD74 у пациентов со СпА и ДДЗП.

Материалы и методы

Суммарно в исследование включены 126 пациентов в возрасте 28–55 лет с хронической болью в спине различного генеза. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом или неврологическом отделениях ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова в 2017–2019 гг. в связи с персистирующим интенсивным болевым синдромом в спине, который не купировался на амбулаторном этапе лечения. Все пациенты подписывали форму информированного согласия на вступление в исследование. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Из исследования исключали пациентов онкогематологическими, ревматическими заболеваниями (за исключением СпА), хроническими патологиями в стадии обострения, пациентов с травмами, психическими заболеваниями, злоупотребляющих наркотическими веществами или алкоголем, инфекциями (ВИЧ/вирусные гепатиты), беременных.

Группу пациентов со СпА составили 87 пациентов (55 мужчин, средний возраст 41 [29; 49] лет), которые были госпитализированы в ревматологическое отделение и участвовали в проспективном когортном одноцентровом исследовании «ПРОГРЕСС» (ПРО-Грамма монитoРинга активности и функционального статуса пациентов со Спондилоартритами в Саратовской области; регистрация на сайте www.citis.ru, № 01201376830 от 09.12.2013). Все пациенты со СпА отвечали критериям аксиального спондилоартрита Assessment of Spondyloarthritis International Society (2009). В группу пациентов с ДДЗП включено 39 пациентов (25 мужчин, средний возраст 45 [34; 53] лет),

диагноз верифицирован неврологом (коды МКБ-Х — М 51.1 и М 54.4). Среди пациентов со СпА было 32 женщины и 55 мужчин, среди пациентов с ДДЗП — 14 женщин и 25 мужчин. Пациенты со СпА и ДДЗП были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания. Степень активности СпА оценивали при помощи расчета индексов активности ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — индекс активности анкилозирующего спондилита, рассчитанный с применением концентрации С-реактивного белка) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — Батский индекс оценки активности анкилозирующего спондилита) [7, 8]. У всех пациентов определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Для определения содержания аутоантител (IgA) к антигену CD74 в полученных образцах сывороток пациентов использовали количественный иммуноферментный метод с применением реагентов AESKULISA® SpAdetect («AESKU», Германия) согласно прилагаемой к набору инструкции (пороговое значение нормального уровня составило 12 Ед/мл).

Длительность заболевания СпА составила 10 [7; 20] лет, возраст начала заболевания — 31,5 [27; 42] год. У пациентов с ДДЗП, длительность заболевания составила 8 [5; 18] лет, возраст начала заболевания — 36,5 [34; 45] лет. Характеристика пациентов со СпА и ДДЗП представлена в таблице 1, для всех показателей $p \geq 0,05$. Пациенты со СпА были сопоставимы с пациентами с ДДЗП по сердечно-сосудистому риску.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание признаков, отличных от нормального распределения, представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Фишера, критерий Вилкоксона.

Результаты

У пациентов со СпА и ДДЗП средняя СОЭ составила 11 [6; 20] мм/час и 7 [2; 9] мм/час соответственно ($p = 0,0001$). Уровень СРБ у пациентов со СпА составил 10,5 [4,0; 20,0] мг/мл, у пациентов с ДДЗП — 4,0 [3,4; 6,5] мг/мл ($p = 0,0001$). Средний уровень аутоантител IgA к CD74 у пациентов со СпА составил 11,3 [5,4; 19,4] Ед/мл, у пациентов с ДДЗП — 6,9 [4,5; 13,7] Ед/мл ($p = 0,024$). Повышение концентрации аутоантитела IgA к антигену CD74 выше порогового значения выявлено у 58 (66,7%) пациентов со СпА и только у 11 (28,2%) пациентов с ДДЗП ($p < 0,001$), рис.1.

Концентрация аутоантител IgA к CD74 превышала пороговое значение с одинаковой частотой у мужчин и у женщин со СпА: у 36 (65,5%) мужчин и у 22 (68,8%)

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели и характеристика проводимой медикаментозной терапии у пациентов со СпА и ДДЗП, включенных в исследование
Table 1. The main clinical and demographic parameters and characteristics of drug treatment in patients with spondyloarthritis and degenerative spine diseases, included in the study

Показатель/ Parametr	Пациенты со спондилоартритами / Patients with spondyloarthritis (n = 87) Me [Q1; Q3] / n (%)	Пациенты с дегенеративно- дистрофическими заболеваниями позвоночника / Patients with degenerative spine diseases (n = 39) Me [Q1; Q3] / n (%)
Возраст, годы / Age, years	43 [36; 51]	47 [38; 55]
Возраст начала заболевания, годы/ Age of onset of the disease	31,5 [27; 42]	36,5 [34; 45]
Мужчины / Men	55 (63,2)	25 (64,1)
Женщины / Women	32 (36,8)	14 (35,9)
Длительность заболевания, годы / Duration of the disease, years	10 [7; 20]	8 [5; 18]
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	24,2 [18; 32]	25,1 [19; 34]
Ожирение / Obesity	14 (16,1)	7 (17,9)
Общий холестерин, ммоль/л / Totalcholesterol, mmol/L	4,8 [4,0; 5,8]	4,9 [4,1; 6,0]
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	25 (28,7)	11 (28,2)
Терапия/ Therapy		
НПВП / NSAIDs	85 (97,7)	39 (100)
Глюкокортикоиды / Glucocorticoids	12 (13,8)	-
БПВП, в том числе/ DMARs, including:		-
Метотрексат / Methotrexate	2 (2,3)	-
Сульфасалазин / Sulfasalazine	1 (1,1)	-
ГИБП / bDMARDs	2 (2,3 %)	-

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, НПВП— нестероидный противовоспалительный препарат, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный базисный препарат
Notes: BMI — body mass index, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, DMARs — disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs — biological disease-modifying anti-rheumatic drugs

женщин ($p \geq 0,05$). При анализе данных выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости повышенного уровня аутоантител IgA к CD74 у 10 (40 %) пациентов мужчин, по сравнению с 1 (7,1 %) женщиной с ДДЗП ($p = 0,070$). У мужчин с ДДЗП и уровнем аутоантител IgA к CD74, превышающим пороговое значение, выявлено достоверное повышение концентрации СРБ по сравнению с уровнем СРБ у мужчин с ДДЗП и уровнем IgA к CD74 ниже порогового значения (5,8 [4,4; 7,5] и 2,4 [2,2; 4,2] мг/мл соответственно, $p = 0,038$).

Обсуждение

Дифференциальная диагностика хронической боли в спине представляет собой сложную задачу в клинической практике [9]. Недостаточная эффективность традиционных инструментально-лабораторных методов диагностики СпА, особенно на ранних этапах развития заболевания, диктует поиск новых иммунологических маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику заболеваний у пациентов с болью в спине [10]. Согласно данным научных исследований,

наибольшей клинико-диагностической значимостью при СпА обладают аутоантитела к антигену CD74 [11, 12, 13]. В тоже время IgA к антигену CD74 не исследовались у пациентов с ДДЗП и хронической болью в спине. В качестве биомаркеров воспаления у пациентов с ДДЗП изучался уровень интерлейкина 6, активность катепсина В, гиалуроновой кислоты в сыворотке крови [14, 15]. По результатам этих исследований было установлено, что пациенты с ДДЗП имеют незначительное повышение уровня интерлейкинов. В проведенной работе нами установлено, что концентрация аутоантител IgA к антигену CD74 была достоверно выше у пациентов со СпА, чем у пациентов с ДДЗП. Полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных исследователей, показавших высокую чувствительность и специфичность IgG к CD74 у пациентов с СпА, что подтверждает клинико-патогенетическую и диагностическую значимость аутоантител к антигену CD74 при этом заболевании.

У мужчин с ДДЗП с повышенной концентрацией данного иммунологического маркера установлен и более высокий уровень СРБ, чем у мужчин с ДДЗП и уровнем аутоантител IgA к CD74 ниже порогового значения.

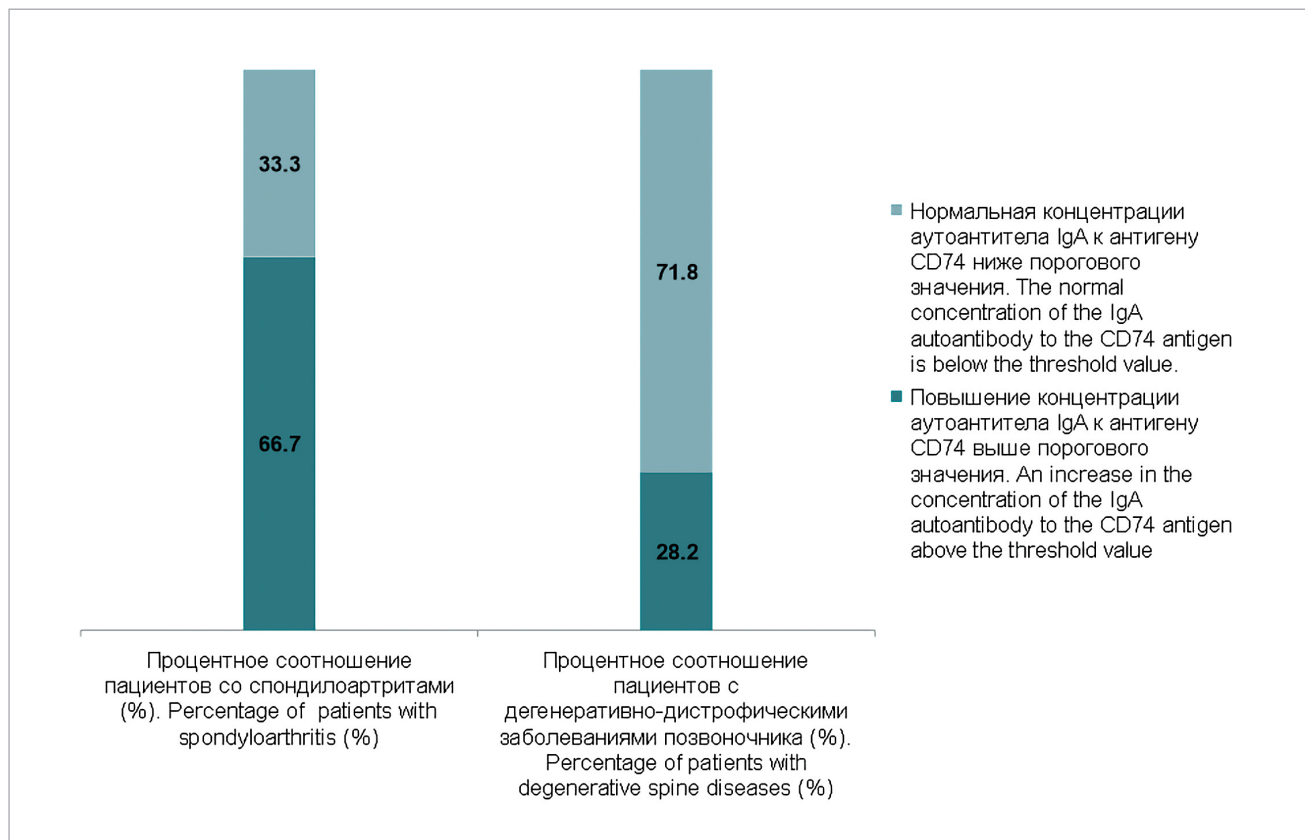


Рисунок 1. Пациенты со спондилоартритами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с концентрацией IgA к CD74 выше и ниже порогового уровня

Figure 1. The patients with spondyloarthritis and degenerative spine diseases with a concentration of IgA to CD74 above and below the threshold level

Полученные данные заставляют задуматься о причинах такого сочетания у пациентов с ДДЗП, характере и особенностях патологического процесса, о необходимости проведения дополнительного специального обследования для исключения или подтверждения в данной группе СпА. К сожалению, до настоящего времени сохраняется поздняя диагностика СпА [9], пациенты с хронической болью, начавшейся в молодом возрасте, длительное время наблюдаются у разных специалистов именно с диагнозом ДДЗП, а диагноз СпА устанавливается с задержкой в 7-10 лет и иногда даже больше. При этом пациенты не только испытывают хроническую боль, теряют работоспособность, но и вынуждены многократно безуспешно обследоваться у разных специалистов, выполнять различные диагностические процедуры, включая компьютерную томографию, но диагноз СпА устанавливается лишь при обращении к ревматологу. Одна из актуальнейших проблем сегодняшнего дня — это своевременность диагностики СпА, что позволит не упустить «окно возможности» и своевременно начать терапию. И в этом отношении полученные результаты представляют несомненный научный и практический интерес. Безусловно, эти данные не позволяют делать однозначные и далеко идущие выводы, но в тоже время позволяют предположить, что

определение IgA анти-CD74 могут в перспективе при наборе достаточного фактического материала использоваться в дифференциальной диагностике у пациентов с хронической болью в спине.

Ограничения

Исследование проведено на небольшой выборке пациентов, включенных в исследование на фоне различной терапии. Следует проявлять осторожность при экстраполяции полученных в настоящем исследовании результатов на всех пациентов со СпА и ДДЗП.

Выводы

У 2/3 пациентов со спондилоартритами установлено повышение уровня аутоантител IgA к CD74. При этом у пациентов со спондилоартритами значима повышена концентрация аутоантител IgA к CD74 по сравнению с пациентами с ДДЗП. Определение содержания аутоантител IgA к антигену CD74 в совокупности с традиционными лабораторно-инструментальными методами обследования, представляется перспективным для дифференциальной диагностики у пациентов с хронической болью в спине, что требует

проведения более масштабных, специально спланированных исследований с динамическим наблюдением за пациентами на ранних этапах развития заболевания, пациентов с хронической болью в спине в сочетании с повышением уровней аутоантител IgA к антигену CD74 и СРБ.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ребров А.П. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Гайдукова И.З. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>): концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Апаркина А.В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>): анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Королев М.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>): получение данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Сафарова К.Н. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): получение данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Дорогойкина К.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): получение данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Бичурина Д.М. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-6285>): получение данных, утверждение итогового варианта текста рукописи.

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Rebrov A.P. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Gaydukova I.Z. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>): research concept and design, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Aparikina A.V. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>): analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

Korolev M.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>): obtaining data, approving the final version of the publication

Safarova K.N. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): obtaining data, approving the final version of the publication

Dorogoykina K.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): obtaining data, approving the final version of the publication

Bichurina D.M. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-6285>): obtaining data, approving the final version of the publication

Список литературы / References:

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019; 91(5): 84–8. doi:10.26442/00403660.2019.05.000208

2. Abdelaziz M.M., Gamal R.M., Ismail N.M., et al. Diagnostic value of anti-CD74 antibodies in early and late axial spondyloarthritis and its relationship to disease activity. Rheumatology (Oxford). 2021 Jan 5; 60(1): 263–268. doi: 10.1093/rheumatology/keaa292. PMID: 32710117
3. Liu Y., Liao X., Shi G. Autoantibodies in Spondyloarthritis, Focusing on Anti-CD74 Antibodies. Front Immunol. 2019 Jan 22; 10: 5. doi: 10.3389/fimmu.2019.00005
4. Baerlecken N.T., Nothdorff S., Stummvoll G.H., et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73(6): 1211–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208.
5. Ziade N.R., Mallak I., Merheb G., et al. Added Value of Anti-CD74 Autoantibodies in Axial SpondyloArthritis in a Population With Low HLA-B27 Prevalence. Front. Immunol. 10: 574. doi: 10.3389/fimmu.2019.00574.
6. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Гайдукова И.З., и др. Клинико-диагностическая значимость аутоантител к CD74 при аксиальных спондилоартритах. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 68 (5): 297–301. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301. Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Gaydukova I.Z., et al. The clinical diagnostic significance of auto antibodies to CD74 at axial spondylarthrosis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 68 (5): 297–301. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301. [in Russian].
7. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286–2291.
8. Lukas C., Landewé R., Sieper J., et al. Assessment of Spondylo Arthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2009; 68(1): 18–24. doi: 10.1136/ard.2008.094870
9. Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: the challenge of diagnosing axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl4): iv6–iv17. doi: 10.1093/rheumatology/keaa250.
10. Baerlecken N.T., Witte T. Methods and means for diagnosing spondyloarthritis using autoantibody markers. Patent EP, № 2420834A1; 2010.
11. Baerlecken N.T., Nothdorff S., Stummvoll G.H., et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73(6): 1211–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202208.
12. Baraliakos X., Baerlecken N., Witte T., et al. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II-associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73(6): 1079–82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202177.
13. Prajzlerová K., Grobelná K., Pavelka K., et al. An update on biomarkers in axial spondyloarthritis. Autoimmun. Rev. 2016; 15(6): 501–9. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.002.
14. Weber K.T., Alipui D.O., Sison C.P., et al. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases. Arthritis Res Ther. 2016 Jan 7;18:3. doi: 10.1186/s13075-015-0887-8.
15. Rodrigues L.M.R., Oliveira L.Z., Silva M.B.R.D. et al. Share Inflammatory biomarkers in sera of patients with intervertebral disc degeneration. Einstein (Sao Paulo). 2019 Aug 29; 17(4): eAO4637. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AO4637.

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-316-320
EDN: CLUNDF

УДК 616.211-089-06:616.124.2-008



**С.А. Болдуева, В.С. Феоктистова, Д.С. Евдокимов*,
А.А. Козак, П.В. Лисукова**

ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТАКОЦУБО В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РИНОПЛАСТИКИ

**S.A. Boldueva, V.S. Feoktistova, D.S. Evdokimov*,
A.A. Kozak, P.V. Lisukova**

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

A Clinical Case of Takotsubo Syndrome in the Early Postoperative Period of Rhinoplasty

Резюме

Синдром такоцубо (СТ) представляет собой острую обратимую дисфункцию миокарда левого желудочка, вызванную эмоциональным или физическим триггером. В периоперационном периоде СТ в некоторых случаях индуцируется различными психологическими факторами, такими как стресс до/после операции, и непсихологическими факторами, например — введение лекарственных препаратов. В данной статье приводится описание клинического наблюдения синдрома такоцубо, развившегося в раннем послеоперационном периоде ринопластики.

Ключевые слова: вторичный синдром такоцубо, инвертированный тип, ринопластика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.04.2021 г.

Принята к публикации 19.05.2022 г.

Для цитирования: Болдуева С.А., Феоктистова В.С., Евдокимов Д.С. и др. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТАКОЦУБО В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РИНОПЛАСТИКИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(4): 316-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-316-320. EDN: CLUNDF

Abstract

Takotsubo syndrome (TS) is an acute reversible left ventricular myocardial dysfunction caused by an emotional or physical trigger. In the perioperative period, TS is in some cases induced by various psychological factors, such as stress before/after surgery, and non-psychological factors, such as drug administration. This article describes the clinical observation of takotsubo syndrome that developed in the early postoperative period of rhinoplasty.

Key words: acute coronary syndrome, takotsubo syndrome, inverted type, clinical case, rhinoplasty

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.04.2021

Accepted for publication on 19.05.2022

For citation: Boldueva S.A., Feoktistova V.S., Evdokimov D.S. et al. A Clinical Case of Takotsubo Syndrome in the Early Postoperative Period of Rhinoplasty. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(4): 316-320. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-316-320. EDN: CLUNDF

*Контакты: Дмитрий Сергеевич Евдокимов, e-mail: kasabian244@gmail.com

*Contacts: Dmitry S. Evdokimov, e-mail: kasabian244@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>

BNP — мозговой натрийуретический пептид, АД — артериальное давление, КВГ — коронаровентрикулография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГК — органы грудной клетки, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СТ — синдром такоубо, ФВ — фракция выброса, ЧСЖ — частота сокращения желудочков, ЭКГ — электрокардиография, ЭХОКГ — эхокардиография

Введение

Синдром такоубо (СТ) представляет собой острое обратимое поражение сердца, напоминающее по клиническим данным и результатам лабораторно — инструментальных методов обследования острый коронарный синдром. Предшествующее значимое стрессорное событие является характерной чертой СТ. Согласно данным международного регистра такоубо (The InterTAK), в большинстве случаев (36 % всех случаев), СТ развивается вследствие воздействия так называемого «физического» стресса: соматические заболевания, медицинские вмешательства, применение лекарственных препаратов [1]. Эмоциональный стресс, возникающий на фоне различных жизненных ситуаций, как негативных, так и позитивных, как триггер развития СТ встречается реже — у 27,7 % больных; в остальных случаях причина СТ или смешанная (7,8 %), когда присутствует и физический, и эмоциональный стресс, или — явную причину установить не удается (28,5 %) [1]. Среди «физических» факторов лидирует острая дыхательная недостаточность — 20,2 %, на втором месте — хирургические вмешательства, травмы — 18,4 % [1]. По результатам исследования Guzzo G. et al. (2021), среди 305906 пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству по разным причинам в госпитале Буэнос-Айреса в период с 2008-2017гг, СТ развился у 21 больного: у 6 (29 %) человек СТ случился во время операции, у 7 (33 %) пациентов в течение первых трех суток и у 8 (38 %) больных СТ возник на четвертые сутки и позже, при этом в периоперационном периоде СТ чаще развивался у мужчин. Кроме того, автор обращает внимание, что 13 (60 %) операций были плановыми, а 10 (49 %) считались операциями низкого или среднего риска СТ [2, 3]. По данным Brooks JK et al., за период с 1991 по 2018гг. в литературе описано 28 эпизодов СТ, возникших при хирургических вмешательствах челюстно-лицевой области, при этом в нескольких случаях наблюдались нетипичные формы СТ [4]. В данной статье представлен клинический случай развития инвертированного варианта СТ, возникшего у мужчины 38 лет при выполнении плановой ринопластики.

Клинический случай

Пациент П., 38 лет с диагнозом «искривление перегородки носа, синдром назальной обструкции», поступил в стационар г. Санкт-Петербурга для выполнения плановой ринопластики. Предоперационное обследование, включая лабораторные показатели, рентген грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ) были без особенностей. Из данных анамнеза известно, что у больного имеется бронхиальная астма интермиттирующего течения в стадии компенсации, хронический гастрит, вне обострения; наследственность не отягощена, вредные привычки больной отрицает,

аллергологический анамнез спокойный, эпидемиологический анамнез без особенностей.

Оперативное вмешательство проводилось в запланированный день под общей анестезией, введение фентанила, эсмерона и пропофола в обычных дозировках проходило без особенностей, гемодинамика оставалась стабильной, пациента интубировали. Выполнена септопластика с левосторонней гайморотомией. На заключительном этапе операции с целью профилактики послеоперационного кровотечения и отека в подслизистый слой носовой перегородки больного был введен 1 мл адреналина 0,1 %, разведенного в 20 мл физиологического раствора. Общая длительность оперативного вмешательства составила 1 час 45 минут. Спустя 20 минут после введения адреналина у больного отмечено повышение артериального давления (АД) до 210/120 мм рт. ст., при этом по кардиомонитору нарушений ритма и проводимости выявлено не было, изменений процессов реполяризации, девиации сегмента ST, удлинения интервала QT не обнаружено. Данную ситуацию расценили как допустимый кратковременный эффект местного введения адреналина. В течение последующих 5 минут АД больного вернулось к допустимым значениям, пациента экстубировали (общая длительность наркоза составила 2 часа 35 мин). В состоянии ясного сознания пациента перевели в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для дальнейшего наблюдения.

В ОРИТ пациент практически сразу стал предъявлять жалобы на чувство нехватки воздуха и сжимающего характера дискомфорт в грудной клетке. При объективном осмотре: АД 90/60 мм рт. ст., пульс ритмичный с ЧСЖ 100 уд/мин; частота дыхания 20 в минуту; тоны сердца приглушены, шумов нет, дыхание жесткое, хрипы не выслушивались; в остальном при осмотре по системам органов — без особенностей. Через 10 минут после перевода в ОРИТ у больного произошла потеря сознания, АД 80/50 мм рт. ст., в связи с отсутствием сознания и нестабильной гемодинамикой пациент был повторно интубирован. По ЭКГ регистрировалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 ударов в минуту, элевация сегмента ST в отведениях I, II, aVL, V3-V6, удлинение скорректированного QT (формула Базетта) до 465 мсек (рис. 1).

Принимая во внимание клиническую картину и данные ЭКГ, состояние пациента было расценено как острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST, осложнившийся развитием кардиогенного шока, в связи с чем больного в экстренном порядке перевели в сосудистый центр для выполнения коронаровентрикулографии (КВГ). По результатам КВГ гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий выявлено не было, однако наблюдалось снижение фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 30 % и акинезия всех базальных сегментов, гипо-акинезия всех срединных сегментов ЛЖ (рис. 2). Так как состояние пациента

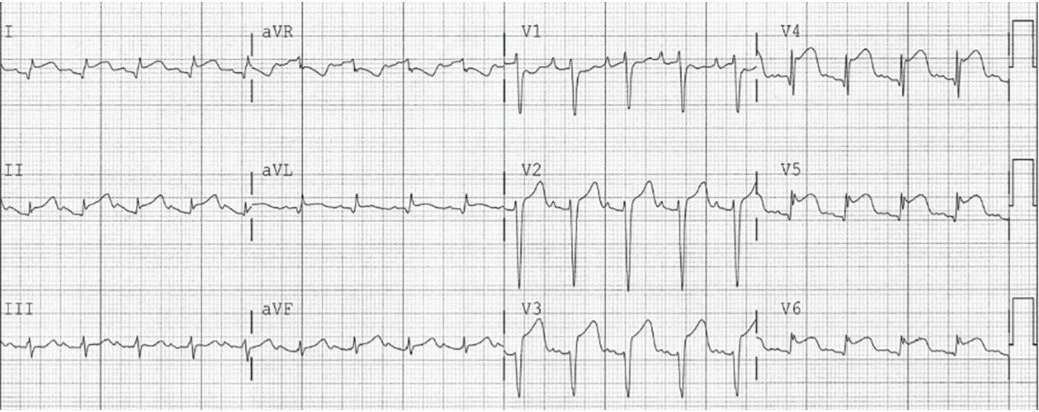


Рисунок 1.
ЭКГ в ОРИТ
Figure 1.
ECG in the ICU

Рисунок 2. КВГ: а — диастола; б — систола (стрелки указывают на акинезию всех базальных сегментов, гипо-акинезия всех срединных сегментов ЛЖ)
Figure 2. Coronary ventriculography: а — diastole; б — systole (arrows indicate akinesia of all basal segments, hypo-akinesia of all median LV segments)

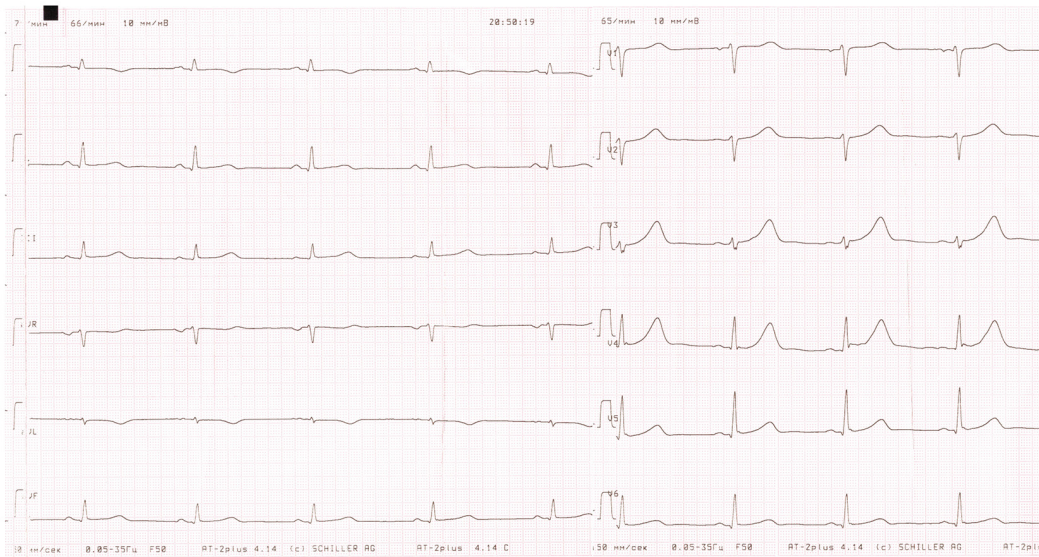
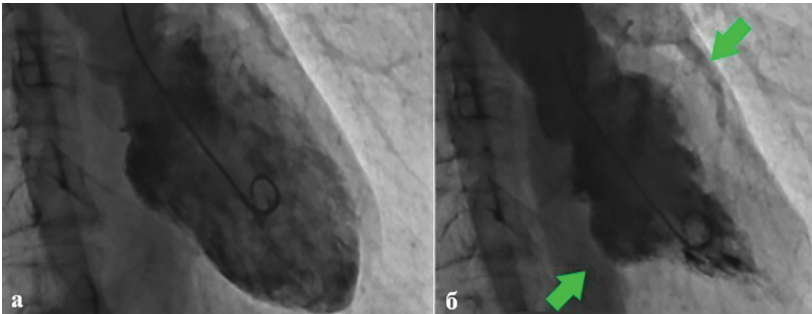
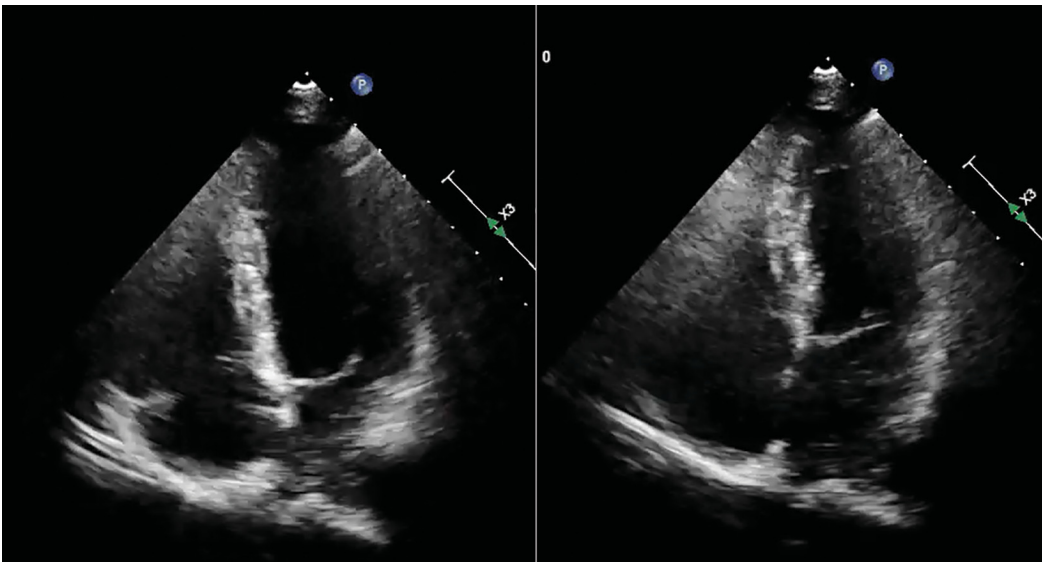


Рисунок 3.
ЭКГ на 2 сутки
Figure 3.
ECG on day 2

Рисунок 4.
ЭхоКГ на 9 сутки (слева-систола; справа-диастола). Отсутствие локального нарушения сократимости ЛЖ
Figure 4. EchoCG on day 9 (left-systole; right-diastole). Absence of local impairment of LV contractility



продолжало оставаться тяжелым, для дальнейшего лечения его перевели в ОРИТ и ввиду сохраняющейся выраженной гипотензии возникла необходимость назначения инотропной поддержки (адреналин 0,01 мкг/кг/мин, норадреналин 0,3 мкг/кг/мин).

Результаты КВГ полностью соответствовали данным выполненной эхокардиографии (ЭХОКГ): акинезия всех базальных сегментов, гипо-акинезия всех средних сегментов ЛЖ, ФВЛЖ, рассчитанная методом Симпсона, составила 35 %, значимых изменений клапанного аппарата выявлено не было. В клиническом анализе крови обращал на себя внимание нейтрофильный лейкоцитоз: лейкоциты $33,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $30,9 \times 10^9/\text{л}$. Среди биохимических показателей отмечалось повышение уровня тропонина I до 10376,0 пг/мл (норма до 26,0 пг/мл), креатинфосфокиназы до 346 ед/л (30-200), аспартатаминотрансферазы до 43 ед/л (5-34), лактатдегидрогеназы до 238 ед/л (125-220), общего билирубина до 29,7 мкмоль/л (3,4-20,5), глюкозы до 15,6 ммоль/л (3,9-5,5), креатинина до 90 мкмоль/л и С-реактивного белка до 9,17 мг/дл (референтные значения 0-0,5). Показатели коагулограммы и электролиты крови были в пределах референтных значений, общий анализ мочи без особенностей.

Состояние больного на 2-е сутки на фоне продолжающейся инотропной поддержки (дофамин 4,5 мкг/кг/мин; норадреналин 0,15 мкг/кг/мин), продолжало оставаться тяжелым, гемодинамика нестабильной (выраженная гипотензия). По данным ЭХОКГ — ФВ 46 %, сохранялась гипокинезия базальных сегментов ЛЖ; по ЭКГ синусовый ритм с ЧСЖ 66 уд в 1 минуту, нормальное положение электрической оси сердца, скорректированный QT 413 мсек, элевация сегмента ST в грудных отведениях значительно уменьшилась и была расценена как синдром ранней реполяризации, патологические зубца Q отсутствуют, определяются отрицательные зубцы T в отведениях I, aVL (рис. 3); по данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) — очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, признаки интерстициального отека легких; по результатам мультиспиральной компьютерной томографии ОГК — данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено, картина двустороннего отека легких.

Начиная с 3-х суток госпитализации в связи с возникшим предположением о СТ пациенту были отменены вазопрессоры (дофамин 5 мкг/кг/мин; норэпинефрин 0,18 мкг/кг/мин) и в качестве инотропной поддержки назначен левосимендан (0,1 мкг/кг/мин), на фоне введения которого удалось достичь нормализации АД; на 4-е сутки заболевания левосимендан был отменен ввиду стабилизации состояния.

В динамике на 9-е сутки госпитализации все показатели крови нормализовались, по данным рентгенографии ОГК разрешение интерстициального отека, по ЭКГ синусовый ритм с ЧСЖ 65-75 уд в 1 минуту, нормальное положение электрической оси сердца, укорочение скорректированного интервала QT до 350 мсек, умеренные признаки синдрома ранней реполяризации желудочков в грудных отведениях; по данным ЭХОКГ — ФВ 65 %, восстановление кинетики всех стенок ЛЖ (рис. 3).

Принимая во внимание клиническую картину (одышка, боли в грудной клетке); данные ЭКГ (элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V3-V6 без реципрокных изменений); отсутствие поражения коронарных артерий по данным КВГ; нарушение кинетики миокарда по данным вентрикулографии и ЭХОКГ — акинезия всех базальных сегментов и гипо-акинезия всех средних сегментов, с последующей нормализацией ЭКГ и полным восстановлением сократимости миокарда к 9 суткам (рис. 4); наличие провоцирующего стрессорного фактора (оперативное вмешательство и введение адреналина) пациенту установлен диагноз — СТ, инвертированная форма.

Спустя месяц после выписки из стационара самочувствие хорошее, жалоб нет, снижения толерантности к физическим нагрузкам нет, при осмотре по системам органов без особенностей. Через 2 месяца после развития СТ больному выполнено контрольная ЭХОКГ (ФВ 63 %, нарушения локальной сократимости не выявлено) и МРТ сердца с контрастированием (кинетика миокарда ЛЖ не нарушена, участков патологического накопления контрастного вещества не обнаружено).

Обсуждение

В представленном клиническом случае триггером для развития СТ могли явиться как эмоциональная стрессовая реакция на планируемое оперативное лечение, так и само вмешательство на различных его этапах, начиная от анестезиологического пособия и хирургического разреза. Введение адреналина в подслизистый слой носовой полости само по себе могло спровоцировать развитие СТ. В литературе описано около 40 случаев СТ, индуцированного адреналином [5-8], при этом нередко доза адреналина была сравнительно небольшой — от 0,3 мг до 1 мг [7].

Со слов больного, он не испытывал страха перед предстоящей операцией, хирургическое вмешательство протекало гладко до момента введения адреналина в подслизистый слой носовой полости, поэтому, вероятно, в представленном случае именно местное введение адреналина явилось причиной развития СТ.

Данный клинический случай в очередной раз показывает, что местное применение адреналина, даже в низких дозах, необходимо выполнять с осторожностью, внимательно следить за витальными функциями пациента. Если после применения адреналина у больного развиваются внезапные гемодинамические нарушения, на ЭКГ регистрируется девиация сегмента ST, отрицательные зубцы T и удлинение интервала QT, определяются повышенные уровни тропонина и, что более характерно — proBNP/BNP — клиницисты должны рассмотреть возможность развития СТ. При этом выполнение ЭХОКГ в ближайшие сроки и визуализация характерной для СТ картины позволят быстрее определиться с диагнозом и тактикой ведения больного. При лечении СТ введение вазопрессоров, в том числе — при гипотензии — нежелательно, препаратом выбора является левосимендан [9].

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Болдуева С.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>):

организация работы по анализу и интерпретации данных, редактирование, утверждение текста рукописи

Феоктистова В.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>): анализ источников литературы, редактирование, утверждение текста рукописи

Евдокимов Д.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>): сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи

Козак А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-567X>):

сбор данных, написание рукописи текста, обзора литературы по теме

Лисукова П.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-6057>):

сбор данных, написание рукописи текста, обзора литературы по теме

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Boldueva S.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>):

organization of work on data analysis and interpretation, editing, approving the text of the manuscript

Fektistova V.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4161-3535>): analysis of literature sources, editing, approving the text of the manuscript

Evdokimov D.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>): collection, analysis and interpretation of data, writing the text of the article

Kozak A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4350-567X>):

collecting data, writing a manuscript of a text, a review of the literature on the topic

Lisukova P.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-6057>):

collecting data, writing a manuscript of a text, a review of the literature on the topic

Список литературы/ References:

1. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015; 373(10): 929-938. doi:10.1056/NEJMoa1406761
2. Hessel, E.A. Shining a light on perioperative Takotsubo syndrome. *Can J Anaesth*. 2021 Dec; 68(12): 1738-1743. doi: 10.1007/s12630-021-02108-w. Epub 2021 Sep 27.
3. Garcia Guzzo ME, Sánchez Novas D, Iglesias FÁ, et al. Anesthetic implications of perioperative Takotsubo syndrome: a retrospective cohort study. *Can J Anesth/J Can Anesth*. 2021; 68: 1747-1755. Doi:10.1007/s12630-021-02109-9
4. Brooks JK, Warburton G, Clark BC. Takotsubo Syndrome After Surgical and Nonsurgical Oral and Maxillofacial Events: Review of Published Cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019; 77(3): 478-488. doi:10.1016/j.joms.2018.09.015
5. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2032-2046. doi:10.1093/eurheartj/ehy076
6. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 229: 67-70. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.266
7. Y-Hassan S. Clinical features and outcome of epinephrine-induced takotsubo syndrome: Analysis of 33 published cases. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016; 17(7): 450-455. doi:10.1016/j.carrev.2016.07.005
8. Yamamoto W, Nishihara T, Nakanishi K, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Induced by Very Low-Dose Epinephrine Contained in Local Anesthetics: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021; 22: e932028. doi:10.12659/AJCR.932028
9. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J*. 2018; 39(22): 2047-2062. doi:10.1093/eurheartj/ehy077

Curr Cardiol Rev. 2021;17(2):188-203.
doi: 10.2174/1573403X16666200129114330.

Ekaterina S Prokudina, Boris K Kurbatov, Konstantin V Zavadovsky, Alexander V Vrublevsky, Natalia V Naryzhnaya, Yuri B Lishmanov, Leonid N Maslov, Peter R Oeltgen

Синдром такоцубо: клиника, этиология и патогенез**Takotsubo Syndrome: Clinical Manifestations, Etiology and Pathogenesis**

Цель обзора — анализ клинических и экспериментальных данных об этиологии и патогенезе синдрома Такоцубо. Синдром Такоцубо характеризуется сократительной дисфункцией, которая обычно поражает верхушечный отдел сердца при отсутствии поражений коронарных артерий, сопровождается: умеренным увеличением маркеров некроза миокарда, удлинением интервала QTc (у 50% больных), иногда подъемом сегмента ST (у 19% больных), повышением уровня NT-proBNP, микроваскулярной дисфункцией, иногда спазмом эпикардиальных коронарных артерий (у 10% пациентов), отеком миокарда и жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями (у 11% пациентов). Стресс-кардиомиопатия — редкое заболевание, оно наблюдается у 0,6 — 2,5% больных с острым коронарным синдромом. Встречаемость синдрома Такоцубо в 9 раз выше у женщин в возрасте 60-70 лет, чем у мужчин. Госпитальная летальность среди больных синдромом Такоцубо соответствует 3,5-12%. Физический или эмоциональный стресс не предшествует заболеванию у всех больных с синдромом Такоцубо. У больных с синдромом Такоцубо повышен уровень катехоламинов, следовательно, возникновение синдрома Такоцубо связано с чрезмерной активацией адренергической системы. Отрицательное инотропное действие катехоламинов связано с активацией β_2 -адренорецепторов. Важная роль адренергической системы в патогенезе синдрома Такоцубо подтверждается исследованиями, выполненными с использованием 125I-метайодбензилгуанидина (125I-МИБГ). Синдром Такоцубо вызывает отек и воспаление миокарда. Воспалительная реакция при синдроме Такоцубо носит системный характер. Синдром Такоцубо вызывает нарушение коронарной микроциркуляции и снижает коронарный резерв. Есть основания полагать, что повышение вязкости крови может играть важную роль в патогенезе микроциркуляторной дисфункции у больных с синдромом Такоцубо. Спазм эпикардиальных коронарных артерий не является обязательным для возникновения синдрома Такоцубо. Кортизол, эндотелин-1 и микроРНК являются претендентами на роль триггеров синдрома Такоцубо. Снижение уровня эстрогенов является фактором, способствующим возникновению синдрома Такоцубо. Центральная нервная система, по-видимому, играет важную роль в патогенезе синдрома Такоцубо.

