

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

2024 год

Архивъ
внутренней
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 14

№ 6

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, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, НАО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н., г.н.с., Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Бирюкова Елена Валерьевна — д.м.н., доцент, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Воронкова Кира Владимировна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (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)
Карнаушкина Мария Александровна — д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ, Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Кошелева Наталья Анатольевна — д.м.н., профессор, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского (Саратов, Россия)
Малавин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., Российский университет медицины (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы (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)
Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, ВолгГМУ (Волгоград, Россия)
Супонова Наталья Александровна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, 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., доцент, 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, РязГМУ им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, Российский университет медицины (Москва, Россия)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ДонГМУ им. М. Горького (Донецк, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (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, НМИЦ 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 18Б
 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 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «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 19.11.2024 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: 10.20514/2226-6704-2024-6



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ДЕКАБРЬ 2024 (№ 6(80))

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., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Bayan A. Ainabekova — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Astana, Kazakhstan)

Zhanna E. Belaya — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology (Moscow, Russia)

Elena V. Biryukova — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Nikolai T. Vatutin — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Russia)

Kira V. Voronkova — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Tatyana V. Zaugonlikova — 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)

Maria A. Karnaukhina — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry

Igor A. Karpov — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Natalya A. Kosheleva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Saratov State Medical University named after I.N. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

Andrey G. Malyavin — Dr. Sci. (Med.), prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

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. AND. Razumovsky (Saratov, Russia)

Rustam I. Saifutdinov — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Ella Yu. Solovyeva — Dr. Sci. (Med.), assistant professor, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow, 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. Hohlacheva — 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

Yury A. Vasyuk — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)

Grigory A. Ignatenko — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent of the NAMSU, Donetsk National Medical University, M. Gorky (Donetsk, Russia)

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 Science, 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)

Veronica I. Skvortsova — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)

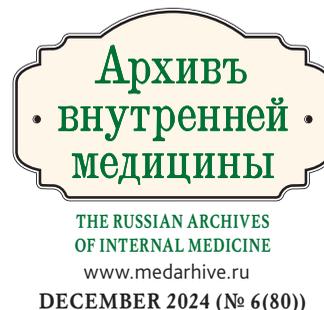
Ekaterina A. Troshina — Dr. Sci. (Med.), prof., member correspondent, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

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.



DECEMBER 2024 (№ 6(80))

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.), 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 19.11.2024
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: 10.20514/2226-6704-2024-6

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- Е.Е. Архангельская, С.В. Лямина, Е.О. Кожевникова,
И.В. Козлова, Т.Г. Шаповалова, Г.Л. Юрнев*
Идиопатический легочный фиброз и гиперсенситивный пневмонит:
новый взгляд на роль генетических и эпигенетических факторов
в развитии и течении заболеваний 405
- Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, В.Н. Ларина,
К.Е. Назимкин, П.А. Скрипкина, А.А. Силин*
Диагностика и маршрутизация пациентов с подозрением на злокачественные
новообразования кожи в условиях первичного звена здравоохранения:
пробелы и перспективы 419
- Д.А. Елфимов, И.В. Елфимова, Д.Д. Харченко,
А.Е. Чупраков, Н.В. Тюменцева*
Возможности использования системы REDS в клинической практике 435
- Е.В. Резник, М.Х.Э. Лауар,
В.Ю. Воинова, Г.Н. Голухов*
Гемохроматоз и поражение сердца 442

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.В. Казмерчук, Е.А. Собко, И.В. Демко*
Достижение контроля тяжелой бронхиальной астмы
при использовании препарата дупилумаб 457

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

- Д.С. Евдокимов, Е.Г. Быкова, С.А. Болдуева,
Е.Д. Реснянская*
Случай развития синдрома такоцубо после плановой электроимпульсной терапии 467
- О.А. Кирносова, Н.А. Кароли*
Пациентка с доброкачественным лейомиоматозом лёгких:
есть ли сложности диагностики и ведения? 473

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

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2023):

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

CONTENT

REVIEW ARTICLES

- E.E. Arkhangelskaya, S.V. Lyamina, E.O. Kozhevnikova,
I.V. Kozlova, T.G. Shapovalova, G.L. Yurenev*
Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hypersensitive Pneumonitis:
A Fresh View on The Role of Genetic and Epigenetic Factors
in The Development and Course of Diseases 405
- T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, V.N. Larina,
K.E. Nazimkin, P.A. Skripkina, A.A. Silin*
Diagnosis and Routing of Patients with Suspected Skin Cancer in Primary Care Settings:
Gaps and Perspectives 419
- D.A. Elfimov, I.V. Elfimova, D.D. Harchenko,
A.E. Chuprakov, N.V. Tjumenceva*
The Possibilities of Using the Reds System in Clinical Practice 435
- E.V. Reznik, M.H.E. Laouar,
V.Yu. Voinova, G.N. Golukhov*
Hemochromatosis and Heart Involvement 442

ORIGINAL ARTICLE

- O.V. Kazmerchuk, E.A. Sobko, I.V. Demko*
Achievement of Control of Severe Bronchial Asthma When Using Dupilumab 457

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- D.S. Evdokimov, E.G. Bykova, S.A. Boldueva,
E.D. Resnyanskaya*
A Case of The Development of Takotsubo Syndrome After Electropulse Therapy 467
- O.A. Kirnosova, N.A. Karoli*
A Patient with Benign Lung Leiomyomatosis:
Are There Any Difficulties in Diagnosis and Management? 473

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 (2023):

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



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418

УДК 616.24-002.155-056.43-07-085

EDN: LYHBFO



Е.Е. Архангельская¹, С.В. Лямина², Е.О. Кожевникова²,
И.В. Козлова¹, Т.Г. Шаповалова¹, Г.Л. Юренев²

¹— ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

²— ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Саратов, Россия

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

E.E. Arkhangel'skaya¹, S.V. Lyamina², E.O. Kozhevnikova²,
I.V. Kozlova¹, T.G. Shapovalova¹, G.L. Yurenev²

¹— Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

²— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hypersensitive Pneumonitis: A Fresh View on The Role of Genetic and Epigenetic Factors in The Development and Course of Diseases

Резюме

Учитывая повсеместно прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), особенно такие часто встречающиеся варианты, как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и гиперсенситивный пневмонит (ГП), оправданно привлекают значительное внимание клиницистов и ученых по всему миру. В последние годы все большую актуальность приобретает необходимость углубленного изучения клинических и патогенетических особенностей ИЗЛ, совершенствование существующих и разработка новых эффективных персонализированных подходов тактики ведения этой категории пациентов, на основе наиболее перспективных мишеней воздействия, среди которых все более активно рассматриваются генетические и эпигенетические варианты. Авторами проведен нарративный, описательный обзор литературы, направленный на систематизацию данных об основных известных генетических и эпигенетических механизмах, вовлеченных в патогенез и формирование специфических клинических проявлений ИЛФ и ГП. Отдельно выделены мутации в генах, кодирующих теломеразы, синтез факторов фиброгенеза, полиморфизмы генов муцина, сурфактанта легких, основные эпигенетические изменения, вовлеченные в процессы фиброгенеза. Проанализированы перспективы генетических и эпигенетических исследований для новых фармакологических подходов и мониторинга эффекта уже доступных методов лечения. Поиск литературных источников проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka и РИНЦ, по ключевым словам, «интерстициальные заболевания легких», «идиопатический легочный фиброз», «гиперсенситивный пневмонит», «семейный легочный фиброз», «генетический», «эпигенетический», «прецизионная диагностика», «терапия» с глубиной поиска 20 лет.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, гиперсенситивный пневмонит, семейный легочный фиброз, генетический, эпигенетический, MUC5B, TERT, теломеры, сурфактант, терапия

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 22.08.2024 г.

Одобрена рецензентом 23.09.2024 г.

Принята к публикации 14.10.2024 г.

Для цитирования: Архангельская Е.Е., Лямина С.В., Кожевникова Е.О. и др. ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ И ГИПЕРСЕНСИТИВНЫЙ ПНЕВМОНИТ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 405-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418. EDN: LYHBF0

Abstract

Given their ubiquitous progressive nature and unfavorable prognosis, interstitial lung diseases (ILD), especially such common variants as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and hypersensitivity pneumonitis (HP), rightly attract considerable attention from clinicians and scientists worldwide. In recent years, the need for an in-depth study of the clinical and pathogenetic features of ILD, improvement of existing approaches and development of effective personalized approaches to the management of this category of patients, based on the most promising targets of action, among which genetic and epigenetic variants are increasingly being considered, has become increasingly important. The authors conducted a non-systematic, descriptive review of the literature aimed at systematizing data on the main known genetic and epigenetic mechanisms involved in the pathogenesis and formation of specific clinical manifestations of IPF and HP. Mutations in genes encoding telomerase, synthesis of fibrogenesis factors, polymorphisms of mucin genes, lung surfactant are highlighted separately, and the main epigenetic changes involved in fibrogenesis processes are highlighted separately. Prospects of genetic and epigenetic studies for new pharmacological approaches and monitoring the effect of already available treatment methods are analyzed. The search for literature sources was conducted in the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, and RSCI databases by the keywords "interstitial lung diseases", "idiopathic pulmonary fibrosis", "hypersensitivity pneumonitis", "familial pulmonary fibrosis", "genetic", "epigenetic", "precision diagnostics", "therapy" with a search depth of 20 years.

Key words: *interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, familial pulmonary fibrosis, genetic, epigenetic, MUC5B, TERT, telomeres, surfactant, therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 22.08.2024

Reviewer approved 23.09.2024

Accepted for publication on 14.10.2024

For citation: Arkhangelskaya E.E., Lyamina S.V., Kozhevnikova E.O. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Hypersensitive Pneumonitis: A Fresh View on The Role of Genetic and Epigenetic Factors in The Development and Course of Diseases. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 405-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-405-418. EDN: LYHBF0

ГП — гиперсенситивный пневмонит, ГЦХ — гистцитоз Х, ДИП — десквамативная интерстициальная пневмония, ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, КОП — криптогенная организующая пневмония, ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз, ЛИП — лимфоидная интерстициальная пневмония, ЛФ — легочный фиброз, НИП — неспецифическая интерстициальная пневмония, ОИП — острая интерстициальная пневмония, РБ — респираторный бронхит, РБ ИЗЛ — респираторный бронхит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, СЛФ — семейные случаи идиопатического легочного фиброза, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ФНСИП — фиброзный тип неспецифической интерстициальной пневмонии, АЕ2 — клетки альвеолярного эпителия II типа, ЕСМ — внеклеточный матрикс, ЕМТ — эпителиально-мезенхимальный переход, FGFR — фактора роста фибробластов, GWAS — общегеномные ассоциативные исследования, HAT — гистонацетилазы, HDAC — гистондеацетилазы, HDACi — ингибиторы гистондеацетилаз, HDM — гистондеметилазы, HLA — основной комплекс гистосовместимости, HMT — гистонметилтрансферазы, IL — интерлейкин, NGS — секвенирование нового поколения, PDGFR — фактора роста тромбоцитов, siRNA — малые интерферирующие РНК, SNP — однонуклеотидные полиморфизмы, SP — легочный сурфактант, SP-A — сурфактант легких А, SP-D — сурфактанта легких D, TGF- β — фактора роста опухоли — бета, TLR — Toll-подобные рецепторы, VEGFR — фактора роста эндотелия сосудов

Введение

Сегодня под термином интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) объединяют гетерогенную группу заболеваний легких, характеризующихся наличием неинфекционных инфильтратов, чаще всего в легочном интерстиции и альвеолах, которые в некоторых случаях проявляются в виде изменений легочного рисунка и необратимого фиброза. К настоящему времени известно более 200 нозологических форм ИЗЛ, на долю которых приходится свыше 15% в структуре легочных заболеваний [2]. Морфологически интерстициальный фиброз легочной ткани характеризуется прогрессирующей заменой легочной ткани фиброзно-рубцовой тканью

из-за чрезмерного высвобождения коллагена мезенхимальными клетками, миофибробластами. Этот процесс со временем изменяет архитектуру и функцию органа, что, в сочетании с сопутствующим аутоиммунным воспалением в интерстиции легких, способствует развитию выраженной дыхательной недостаточности, постепенно прогрессирующей по мере распространения воспалительного процесса и нарастания фиброзных изменений в легких [2], приводя к значительной доле неблагоприятных в клиническом и прогностическом плане эффектов [8]. Особенности вариантов течения и исход заболевания в значительной степени определяются конкретными нозологическими формами ИЗЛ,

что диктует необходимость максимально ранней верификации и прогнозирования течения заболевания (рис. 1).

Так, сегодня выделяют группу ИЗЛ с известными причинами, в которую включены ГП, связанный с воздействиями различных органических (споры плесени, аэрозольный птичий помет, нетуберкулезные микобактерии и др.) и неорганических веществ (диоксид кремния, асбест, пыль угольных шахт, бериллий и твердые металлы), а также ряда лекарственных препаратов. Также в эту же группу относят ИЗЛ, сформировавшиеся на фоне системных аутоиммунных ревматических

заболеваний [8, 42]. Новая классификация хронического ГП предполагает выделение нефибротического и фибротического вариантов. Последний, в свою очередь, по клинико-функциональным и визуализирующим признакам может быть непрогрессирующим и прогрессирующим [3]. Описаны варианты ИЗЛ с развитием прогрессирующего фиброза, индуцированного лекарствами, например, амиодароном [8], а также у пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией [41]. Среди ИЗЛ с неизвестной этиологией, или идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), также выделяют подгруппу с хроническим фиброзным

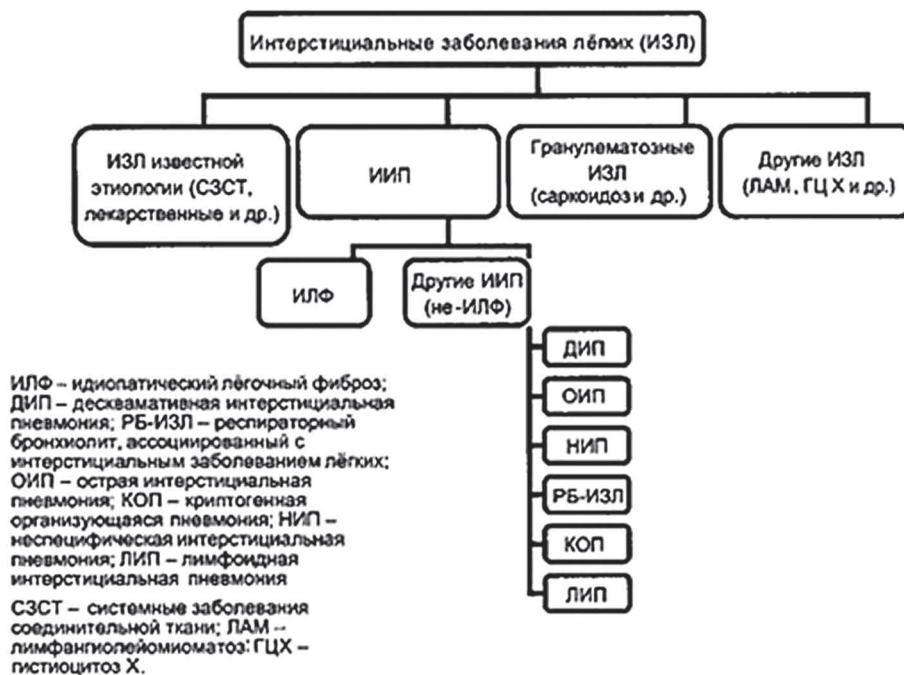


Рисунок 1. Классификация ИЗЛ

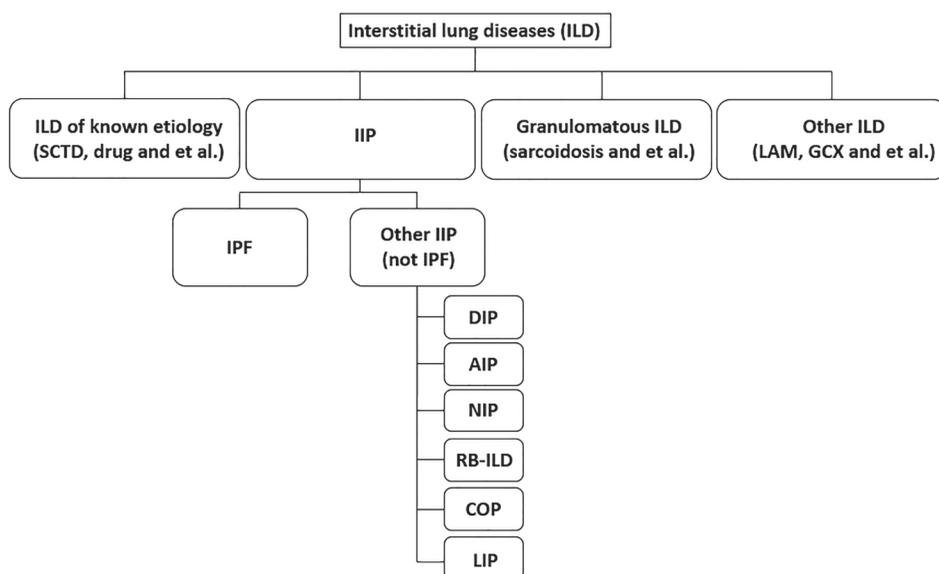


Figure 1. Classification of ILD

Note. ILD — interstitial lung diseases, IPF — idiopathic pulmonary fibrosis, IIP — idiopathic interstitial pneumonia, DIP — desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD — respiratory bronchitis associated with interstitial lung disease, AIP- acute interstitial pneumonia, COP — cryptogenic organizing pneumonia, NIP — non-specific interstitial pneumonia, LIP — lymphoid interstitial pneumonia, SCTD — systemic connective tissue diseases, LAM — lymphangioleiomyomatosis, GCX — histiocytosis X

рентгено-морфологическим паттерном, в которую включены обычная интерстициальная пневмония (ОИП) и фиброзный тип неспецифической интерстициальной пневмонии (ФНСИП). Ярким представителем ИЗЛ с рентгено-морфологическим паттерном ОИП является ИЛФ, для которого характерно прогрессирование в 100 % случаев. Для сравнения, в случае ФНСИП прогрессирование отмечается лишь в 65 % случаев. Большинство случаев ИИП являются спорадическими, однако согласно современным представлениям, генетическая предрасположенность может играть существенную роль не только в манифестации, но и в варианте течения ИЗЛ [3, 8, 42].

Учитывая повсеместно прогрессирующий характер и неблагоприятный прогноз, ИЗЛ оправданно привлекают значительное внимание ученых и клиницистов по всему миру. Распространенность ИЗЛ колеблется от 0,63 до 7,6 на 100 000 человек в США и Европе [45, 47] со значительным увеличением по мере старения населения. По результатам недавнего исследования с использованием данных о глобальном бремени болезней, показано, что ИЗЛ способствовали развитию 0,26 % смертности от всех причин в 2017 г., а количество потерянных лет жизни, связанных с ИЗЛ, увеличилось на 86 % за последние два десятилетия [14]. По данным ВОЗ, социальные потери от ИЗЛ до пандемии COVID-19, были сопоставимы с таковыми от рака легких [10].

Учитывая высокий уровень инвалидизации и смерти лиц трудоспособного возраста вследствие прогрессирования течения ИЗЛ и развития необратимого фиброза легочной ткани при необходимости максимального здоровьесбережения на фоне существующих демографических вызовов в Российской Федерации, в последние годы все большую актуальность приобретает необходимость углубленного изучения клинических и патогенетических особенностей ИЗЛ, совершенствование существующих и разработка эффективных подходов тактики ведения этой категории пациентов [4, 44]. Тем не менее, несмотря на ряд достижений в понимании патогенетических механизмов заболевания, остается окончательно неизученным генез заболеваний данной группы, при очевидном понимании его многокомпонентности и сочетания эффектов генетических и эпигенетических факторов.

Современный взгляд на патогенез заболеваний группы ИЗЛ

Ученые и клиницисты в развитии ИЛФ и ГП сегодня активно обсуждают роль генетической предрасположенности [53], факторов окружающей среды [58] и изменений, связанных с ускоренным старением [22], которые совокупно приводят к сложному эпигенетическому перепрограммированию, способствующему aberrантной активации эпителиальных клеток. При активации эпителиальные клетки секретируют множество медиаторов, способствующих миграции, пролиферации и активации фибробластов и миофибробластов. Эти клетки устойчивы к апоптотическим механизмам

и продолжают секретировать компоненты внеклеточного матрикса [36]. Внеклеточный матрикс, в свою очередь, является резервуаром целого ряда факторов роста, вовлеченных в реализацию механизмов положительной обратной связи и являющихся компонентами перекрестных сигнальных путей, что дополнительно способствует неуклонному ремоделированию ткани легких и прогрессированию фиброза [36].

Патологическим результатом является замена нормального эластичного внеклеточного матрикса легких измененным, богатым фибриллярным коллагеном [61].

В целом, гетерогенные генетические варианты могут способствовать развитию измененной бронхолегочной ткани, которая становится более восприимчивой к рецидивирующим микрповреждениям под воздействием различных потенциальных факторов окружающей среды.

Данный обзор посвящен анализу результатов современных генетических и эпигенетических исследований, выполненных у пациентов с ИЛФ и ГП, который позволит определить потенциальные мишени для таргетных воздействий на характер течения и исходы у пациентов с ИЗЛ, наиболее часто встречающимися в практике врача пульмонолога, такими как ИЛФ и ГП.

Генетические факторы развития ИЛФ и ГП

На сегодняшний день у пациентов с ИЛФ было проведено три общегеномных ассоциативных исследования (GWAS), в ходе которых были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в ряде локусов, ассоциированных с предрасположенностью к ИЛФ [19, 38]. Эти варианты включали мутации в гене *MUC5B* [35, 48, 54]; в генах, связанных с функцией врожденного иммунитета (*TOLLIP*, *TLR3*, *IL1RN*, *IL8*, *TGFB1*) [22, 40] и барьерной функцией эпителия (*DSP*, *DPP9*) [4, 22] а также в генах, поддерживающих целостность теломер (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*, *TINF2*, *DKC1*, *RTEL1*, *PARN*) [6, 13, 29, 31, 57], выработку сурфактанта (*SFTPC*, *SFTPA2*, *ABCA3*) [23, 38] и регуляцию клеточного цикла (*KIF15*, *MAD1L1*, *CDKN1A*) [7, 42] (рис. 2).

Так, SNP rs35705950 в промоторной области гена мучина 5В (*MUC5B*) был впервые идентифицирован еще в 2011 году в ходе исследования общегеномных связей и ассоциирован с 7-кратным увеличением риска развития ИЛФ [37]. С 2011 г. этот SNP в гене *MUC5B* был подтвержден в многочисленных независимых исследованиях и до сих пор считается наиболее значительным фактором риска, ассоциированным с развитием ИЛФ [23, 43, 48, 54]. Также рядом авторов сообщалось о парадоксальном преимуществе выживаемости пациентов с ИЛФ, которые являются гетерозиготными носителями минорного аллеля этого гена, по сравнению с пациентами без него [7, 19]. Однако, в других выборках пациентов с ИЗЛ было продемонстрировано, что тот же вариант мутации приводит к худшей выживаемости при интерстициальной пневмонии с аутоиммунными признаками и тенденции к худшей выживаемости при ИЗЛ, ассоциированном с заболеванием соединительной ткани и хроническим ГП [5, 35].

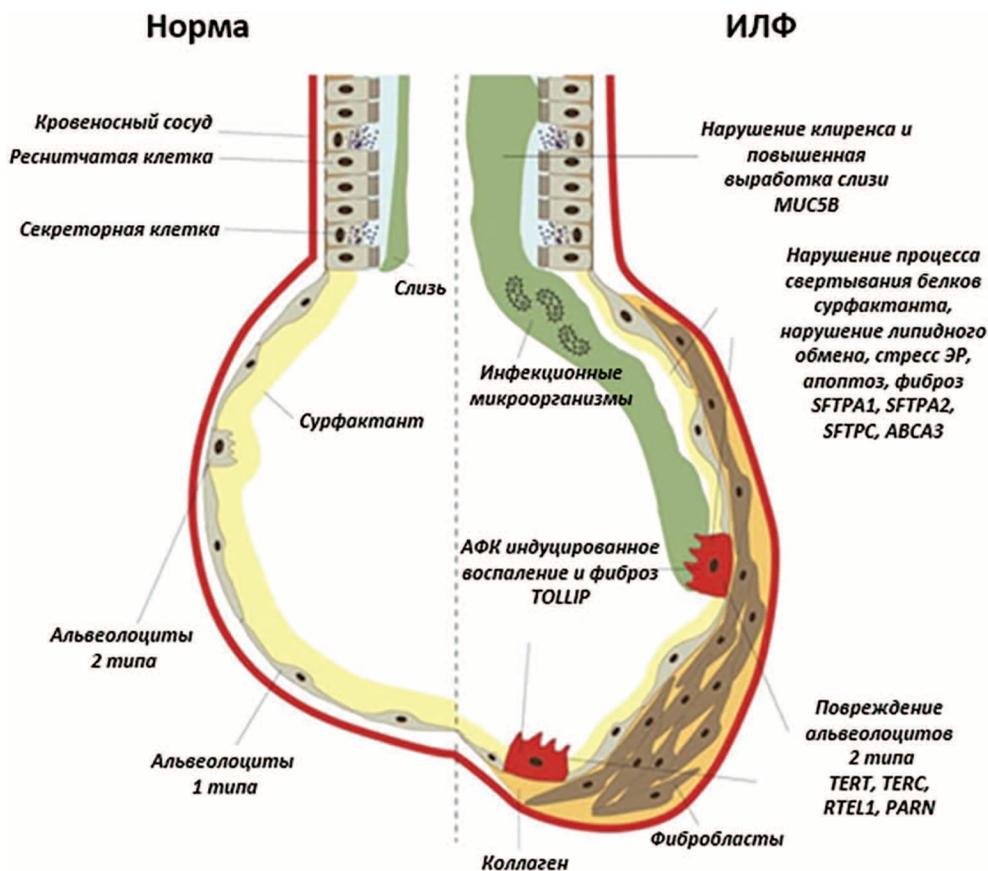


Рисунок 2. Ключевые профиброзные механизмы, вторичные по отношению к мутациям или полиморфизмам в генах теломераз, поверхностно-активных белков, муцина 5В.

Примечание. Мутации в *TERT, TERC, PARN* и *RTEL1* снижают активность теломеразы, что приводит к усилению укорочения теломер. *SFTPC, SFTPA1, SFTPA2, ABCA3* участвуют в модуляции и стабилизации натяжения альвеолярного сурфактанта; при изменении они могут вызывать повышенный стресс эндоплазматического ретикулума, что в конечном итоге приводит к эпителиально-мезенхимальным переходам и апоптозу альвеолоцитов II типа. Полиморфизмы в гене *MUC5B* ответственны за мукоцилиарную дисфункцию с нарушением клиренса и повышенной выработкой слизи, что predisposes к избыточному бактериальному росту и инфекциям [63, изменен].

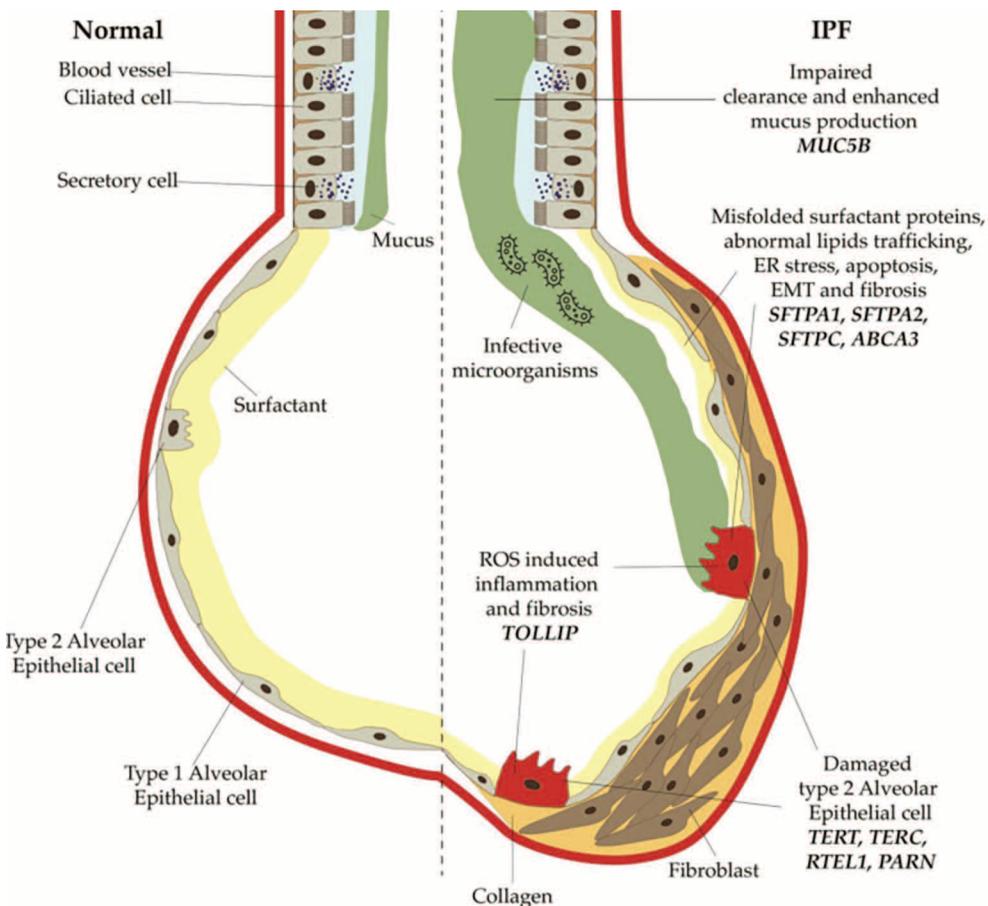


Figure 2. Key profibrotic mechanisms secondary to mutations or polymorphisms in the genes of telomerase, surfactant proteins, mucin 5B.

Note. Mutations in *TERT, TERC, PARN* and *RTEL1* reduce telomerase activity, which leads to increased telomere shortening. *SFTPC, SFTPA1, SFTPA2, ABCA3* are involved in the modulation and stabilization of alveolar surfactant tension; when altered, they can cause increased endoplasmic reticulum stress, which ultimately leads to epithelial-mesenchymal transitions and apoptosis of type II alveolar cells. Polymorphisms in the *MUC5B* gene are responsible for mucociliary dysfunction with impaired clearance and increased mucus production, predisposing to bacterial overgrowth and infection [63, modified].

В 2013 году в рамках того же общегеномного ассоциативного исследования GWAS были выявлены SNP еще двух генов, связанных с межклеточной адгезией — *DSP* (десмоплакин) и *DPP9* (дипептидилпептидаза 9), ассоциированных с ИЛФ [19]. Было показано, что мутации, приводящие к потере функции в других десмосомных генах, включая *DSG1*, усиливают продукцию провоспалительных цитокинов и способствуют привлечению фагоцитов [22, 37]. Цитокины, которые вырабатываются как поврежденными эпителиальными клетками, так и активированными альвеолярными клетками, в том числе, такие цитокины, как *IL-1 β* , *IL-6* и *IL-8*, усиливают этот процесс циклического повреждения [38]. Вследствие этого, эпителиальный слой альвеол утрачивает барьерную функцию как в связи с генетической предрасположенностью, так и вследствие усиленных воспалительных сигналов.

Также рядом авторов было продемонстрировано, что при ИЛФ имеет место нарушение регуляции передачи сигналов семейства аутовоспалительных Toll-подобных рецепторов как связующего звена между врожденным и адаптивным иммунным ответом. [23, 38]. Было идентифицировано 10 функциональных рецепторов TLR, которые имеют отчетливые ассоциации рецептор-лиганд, при этом они локализуются либо на клеточной мембране (TLR1, 2, 4, 5, 6), либо в эндосомальных компартментах (TLR3, 7, 8, 9) для распознавания различных внеклеточных и внутриклеточных сигналов соответственно [42]. Варианты генетического риска, влияющие на передачу сигналов семейства TLR, связанных с ИЛФ, представлены ниже (рис. 3).

В 2013 году, по данным GWAS, были выявлены еще три распространенных SNP (*rs111521887*, *rs5743894*, *rs574389*) гена белка, взаимодействующего с Toll-подобными рецепторами (*TOLLIP*), которые были связаны с высоким риском развития ИЛФ, при этом один из них (*rs5743894*) также был ассоциирован с повышенной смертностью у лиц с этим заболеванием [19]. Известно, что *TOLLIP* экспрессируется преимущественно в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках. Каждый из выявленных SNP был связан со снижением экспрессии мРНК *TOLLIP* на 20-50% [19]. Поскольку *TOLLIP* и *MUC5B* являются смежными генами в области хромосомы 11p15.5, то имеются противоречивые данные относительно того, находятся ли их варианты в неравновесном сцеплении или обеспечивают независимые ассоциации для риска развития ИЛФ [18, 35, 43, 48]. Тем не менее, их экспрессия была повышена в клетках эпителия при ИЛФ, что, возможно, было обусловлено и длительным воздействием патогенов [16, 24, 25, 39, 40, 43, 52].

Неотъемлемой частью нормального функционирования легких человека и предотвращения коллапса альвеол при дыхании является легочный сурфактант (surfactant protein, SP). Хорошо известно, что сурфактант легких представляет собой богатый фосфолипидами субстрат, вырабатываемый в дистальных отделах дыхательных путей, альвеолоцитами. Примерно 10% сурфактанта состоит из белков, которые вырабатываются и секретируются клетками альвеолярного эпителия II типа (AE2) и терминальными секреторными

клетками дыхательных путей [8, 42]. Фракции сурфактанта легких A (SP-A) и D (SP-D) являются членами особого семейства врожденных иммунных белков, называемых коллектинами, названных в честь кальций-связывающего С-концевого лектинового домена, который распознает соответствующие рецепторы на поверхности патогенных микроорганизмов [23, 38]. Было показано, что SP-A и SP-D опсонизируют распространенные бактериальные и вирусные патогены и усиливают фагоцитарное уничтожение врожденными иммунными клетками, такими как макрофаги и нейтрофилы. Редкие SNP в двух смежных генах, кодирующих SP-A, *SFTPA1* и *SFTPA2*, были описаны в нескольких случаях семейного ЛФ [4, 33]. Хотя роль, которую эти и другие SNP, связанные с сурфактантом, играют в развитии спорадического ИЛФ, остается неясной. Рядом авторов сообщалось, что у пациентов с ИЛФ концентрация SP-A в бронхоальвеолярном лаваже была снижена по сравнению со здоровыми пациентами, при этом уровни SP-A обратно пропорционально коррелируют с выживаемостью пациентов [7, 38].

В отличие от ИЛФ, у пациентов с ГП не проводилось каких-либо глобальных общегеномных GWAS исследований, но в ряде работ с таргетным генотипированием был выявлен ряд генов, ответственных за повышенную восприимчивость к этому заболеванию с неблагоприятным исходом. Так, например, было выполнено исследование с целью таргетного выявления SNP в генах основного комплекса гистосовместимости (HLA) [18]. Так, в гене *HLA-DRB1* у пациентов с ГП был выявлен ряд SNP, связанных с переносчиком определенных антигенов и продукцией фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) [18].

V. Ley с соавт. показали, что SNP промотора *MUC5B*, связанный с предрасположенностью к развитию ИЛФ, присутствует у значительно более высокой доли пациентов с ГП по сравнению со здоровой контрольной группой [35]. Однако, в отличие от пациентов с ИЛФ, последнее было ассоциировано с повышенным риском смертности у пациентов с ГП, хотя сила этой ассоциации варьировала в разных когортах.

В исследовании GWAS были идентифицированы полиморфизмы генов, которые могут влиять на восприимчивость к ИЛФ. Так, транскриптомный анализ РНК, выделенной из легочной ткани и периферической крови, выявил экспрессии генов, вовлеченных в патогенез и исходы ИЛФ и ГП. Эти исследования показали, что в то время как у пациентов с ИЛФ наблюдалась повышенная регуляция генов, участвующих в ремоделировании тканей, апоптозе и передаче сигналов фибробластами, у пациентов с ГП наблюдалась повышенная регуляция генов, важных для иммунологической функции, включая те, которые передают сигналы Т-клетками, и другие, связанные с функцией главного комплекса гистосовместимости [38].

Последующие транскриптомные исследования с использованием образцов легких и периферической крови пациентов с ИЛФ подтвердили роль генов, участвующих в повреждении и ремоделировании альвеолярного эпителия, то есть в патогенезе ИЛФ [23].

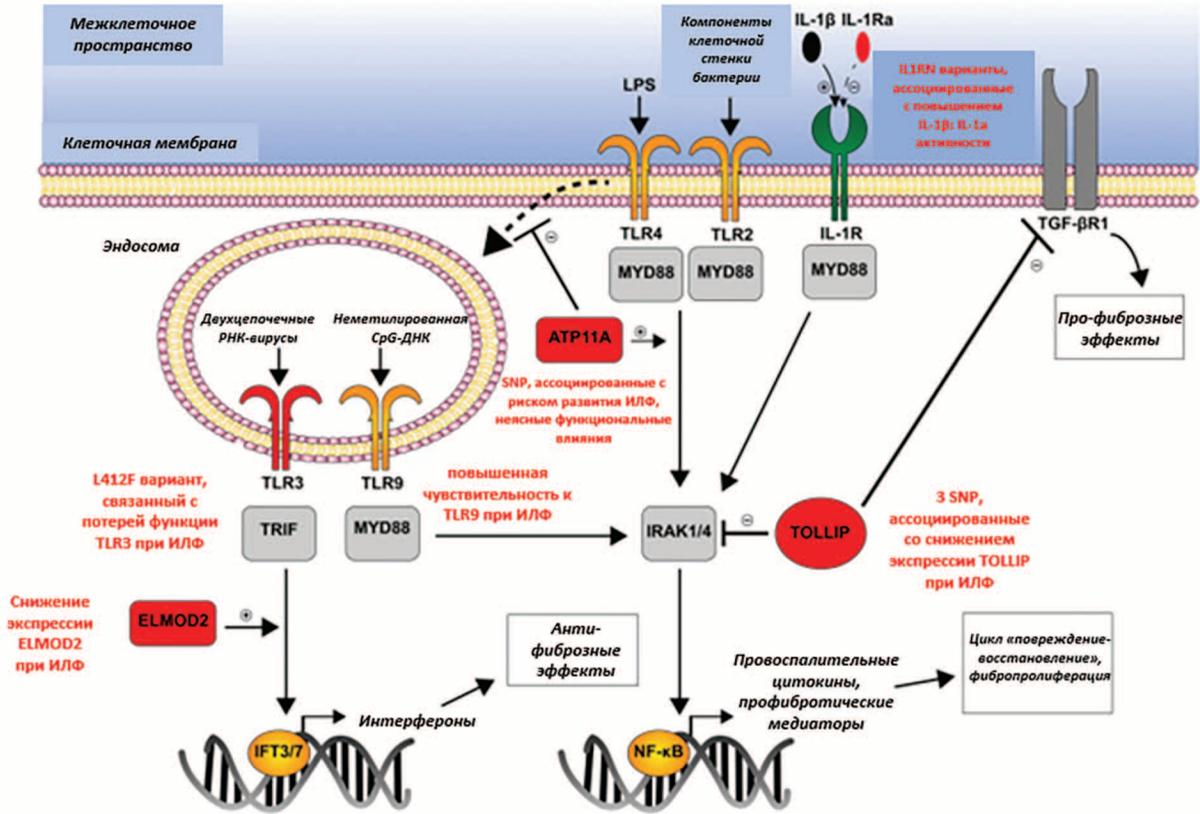


Рисунок 3. Про-фиброзная передача сигналов TLR [36, изменен].

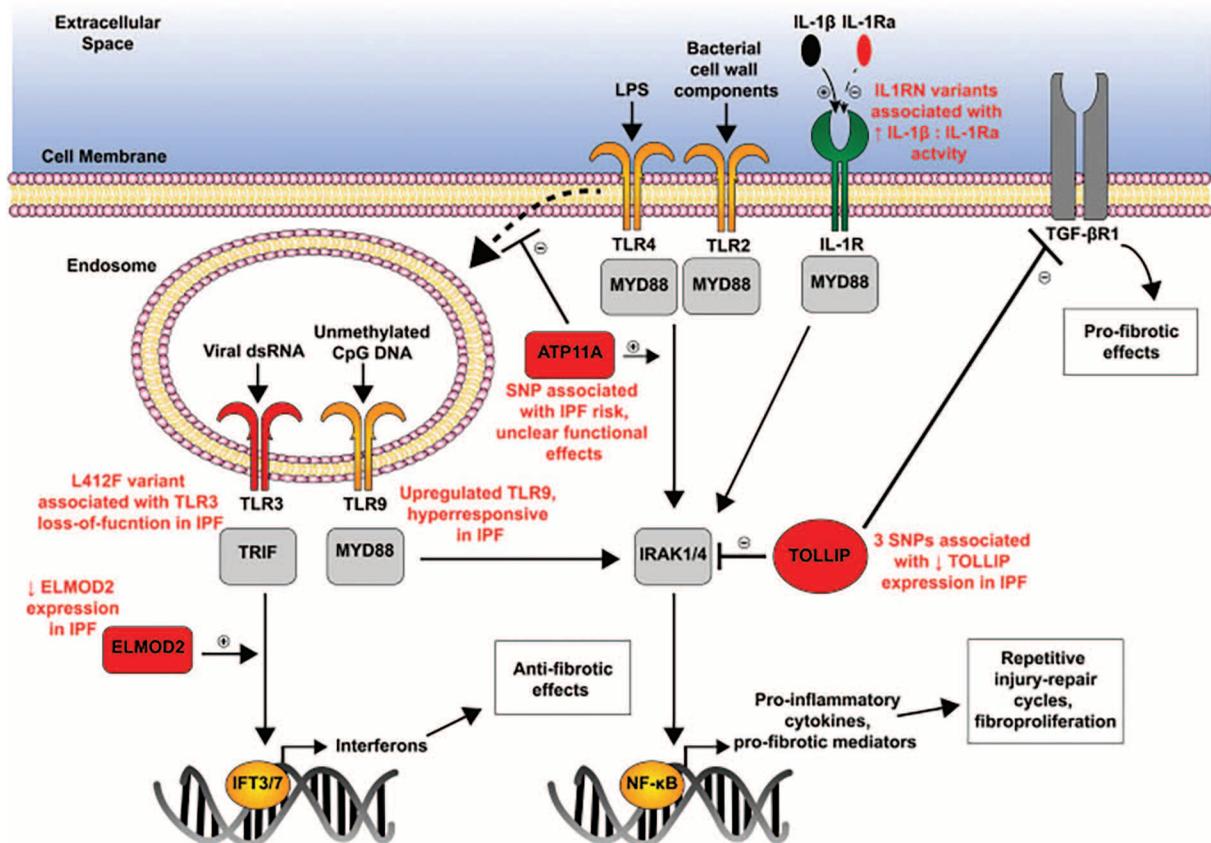


Figure 3. Pro-fibrous transmission of TLR signals [36, changed].

Из дополнительных критериев дифференциации ИЛФ от других форм ИЗЛ с целью разработки инструмента геномного прогнозирования выживаемости пациентов на основе данных периферической крови был использован транскриптомный анализ. Применяя двухэтапный многоцентровый подход к определению и валидации, J.D. Herazo-Maya с соавт. идентифицировали генную сигнатуру, состоящую из 52-х дифференциально экспрессируемых генов, которая может эффективно классифицировать пациентов с высоким или низким риском смертности в течение 4-летнего периода наблюдения. Эта генная сигнатура имела сходные характеристики эффективности тестирования с валидированной моделью клинического прогнозирования [23] и значительно улучшила существующую клиническую модель. Затем эти исследователи подтвердили эту сигнатуру из 52-х генов в 6 центрах в США и Европе. Было показано, что начало антифиброзной терапии связано с благоприятной модуляцией сигнатуры гена. Многие из дифференциально экспрессируемых генов, идентифицированных с помощью этого подхода, имеют решающее значение для иммунологической активации. Предполагается, что нарушение регуляции иммунного ответа может в значительной степени способствовать прогрессированию течения ИЛФ [50].

Изучение больших семей с несколькими пораженными членами привело к открытию множества генов, связанных с моногенетическими формами семейных случаев ИЛФ (СЛФ) и улучшило наше понимание генетических основ данной формы ИЗЛ. На сегодняшний день известно семь генов, связанных с теломерами, которые были вовлечены в развитие СЛФ у взрослых (*TERT*, *TERC*, *RTEL1*, *PARN*, *NAF1*, *TINF2*, *DKC1*) [15, 33, 42, 59]. Патогенные варианты генов, связанных с теломерами, связаны с чрезвычайно короткой, с поправкой на возраст, их длиной, и предрасполагают к мультисистемной органной дисфункции, включая ЛФ, дисфункцию печени и недостаточность костного мозга [50].

Патогенные варианты, связанные с теломерами, обнаружены у ~30% всех родственников СЛФ, причем *TERT* является наиболее часто поражаемым геном и составляет до 20% СЛФ [40, 50]. Наследование патогенного варианта, связанного с теломерами, создает значительный риск развития ИЗЛ, однако другие факторы, такие как возраст, пол, воздействие окружающей среды и длина теломер также вносят вклад в вариабельность пенетрантности [35, 58, 59]. Вместе с тем, корреляция генотипа и фенотипа ИЗЛ у лиц с патогенными вариантами, связанными с теломерами, слабая. Хотя ИЛФ является наиболее распространенным клиническим диагнозом среди родственников с СЛФ, на его долю приходится менее половины случаев. Другая часть включает ИЗЛ как известных (ГП и ИЗЛ, ассоциированные с заболеваниями соединительной ткани), так и неизвестных причин (идиопатическая НСИП и идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз). Интересно, что наличие редкого варианта, связанного с теломерами при *TERT*, *TERC*, *PARN* или *RTEL1* было связано с быстрым прогрессированием заболевания и низкой выживаемостью больных независимо от

диагноза [59]. Это открытие подразумевает, что наличие патогенного варианта в гене, связанного с теломерами, превалирует над клиническими проявлениями заболевания, включая вариант течения ИЗЛ и общий прогноз. Накопленные данные позволяют предположить, что дисфункция теломер не только предрасполагает к манифестации заболевания, но также может предопределять скорость прогрессирования заболевания и интразональность фиброза [15, 59].

Эпигенетические эффекты в развитии ИЛФ и ГП

Несомненно, одной лишь генетической предрасположенности недостаточно для развития ЛФ и характеристика особенностей развития заболеваний группы ИЛЗ в настоящее время невозможна без оценки эпигенетических эффектов. Экспрессия генов контролируется целым рядом эпигенетических механизмов, координирующих активацию или подавление транскрипции генов (рис. 4). Эпигенетика влияет на модуляцию экспрессии генов независимо от последовательности ДНК. Эпигенетические модификации в настоящее время можно сгруппировать в три типа: метилирование ДНК сайтов CpG, посттрансляционные модификации гистонов и некодирующие РНК. В ряде исследований было показано, что несколько генов дифференциально экспрессируются в легких при ИЛЗ, что касается в основном путей передачи внутриклеточных сигналов фактора роста опухоли — бета ($TGF-\beta$), эпителиально-мезенхимального перехода, пролиферации фибробластов [28, 55, 62].

Так, применение $TGF-\beta$, основного фактора, способствующего развитию ИЛЗ, повышает уровни белка DNMT1 и DNMT3a в фибробластах легких без изменения их экспрессии мРНК с помощью различных посттранскрипционных механизмов [31]. При воздействии $TGF-\beta$ 1 продукция DNMT3a возрастает за счет увеличения синтеза и трансляции белка. Напротив, $TGF-\beta$ 1 инактивирует гликогенсинтазу киназу-3 β , которая вызывает ингибирование убиквитинации DNMT1 и его протеасомную деградацию в фибробластах легких. Данные исследования демонстрируют значимую роль метилирования ДНК в патогенезе ИЛЗ. К наиболее распространенным модификациям гистонов относят метилирование и ацетилирование. Метилирование гистонов регулируется динамическим взаимодействием между двумя наборами ферментов: гистонметилтрансферазами (HMT) и гистондеметилазами (HDM). Сигнатура ацетилирования гистонов в клетке значима для модуляции структуры хроматина и экспрессии генов. Этот динамический процесс регулируется балансом активности гистонацетилтрансферазы (HATs) и гистондеацетилазы (HDAC). Среди HATs наиболее широко изученным белком является p300, который связан с транскрипционной активацией многочисленных генов в ответ на клеточный сигналинг. Было показано, что повышенная активность и экспрессия p300 ассоциированы с различными заболеваниями, включая ЛФ [49] и острый респираторный дистресс-синдром [12].

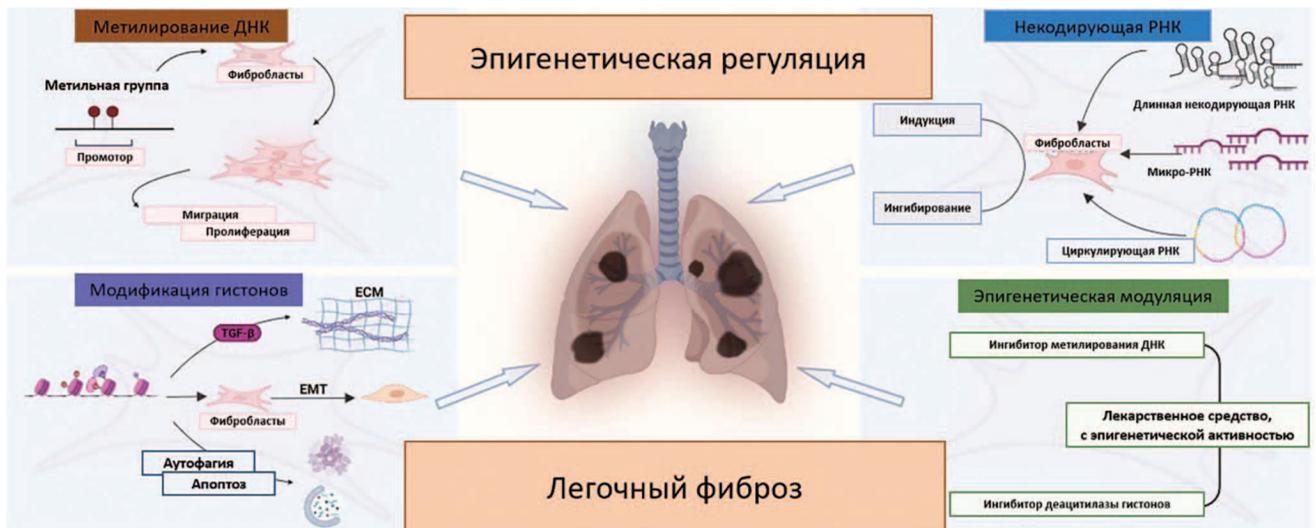


Рисунок 4. Ключевые механизмы эпигенетических изменений в развитии и течении фиброза легочной ткани [изменено, 67]

Примечание. ECM — внеклеточный матрикс, EMT — эпителиально-мезенхимальный переход, TGF-β — трансформирующий фактор роста бета

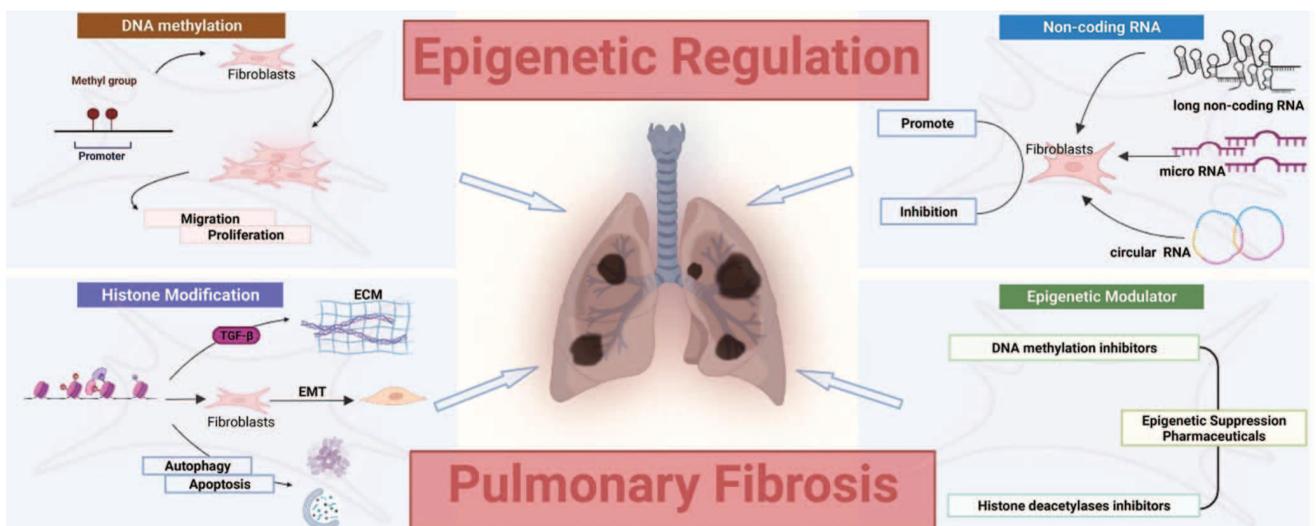


Figure 4. Key mechanisms of epigenetic changes in the development and course of pulmonary fibrosis [modified, 67]

Note. ECM — extracellular matrix, EMT — epithelial-mesenchymal transition, TGF-β — transforming growth factor beta)

Кроме того, было показано, что генетический дефицит и фармакологическое ингибирование p300 устраняют фиброз легких как *in vitro*, так и *in vivo* [9]. Роль некодирующих РНК в патогенезе ИЛЗ сегодня общепризнана. МикроРНК ассоциированы практически со всеми стадиями патогенеза ИЛЗ. Например, let-7d, miR-200, miR-26a и miR-375 ассоциированы с процессом репарации эпителия легких, эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП); miR-21, miR-155, miR-26a, miR-27a-3p, miR-9-5p — с активацией фибробластов и их трансдифференцировкой к миофибробластам; miR-320a — со старением клеток АЕСП и регуляцией выработки коллагена. При этом имеющиеся к настоящему времени данные подтверждают дуальную патогенетическую роль микроРНК и участие как в фибротических, так и в антифибротических процессах при ИЛЗ [9]. Многочисленные факторы окружающей среды, такие как

поведенческие паттерны, диета, которой придерживается пациент, а также принимаемые им препараты, в широком смысле определяемые как экспосом, факторы старения, которые сегодня также активно рассматриваются с молекулярных позиций, могут вызывать эпигенетические модификации, тем самым влияя на экспрессию генов.

Все биологические особенности, характеризующие фиброз в легких, можно объяснить нарушением регуляции экспрессии генов, связанным с эпигенетическими модификациями. Учитывая динамическую природу эпигенетических модификаций, они представляют собой привлекательную цель для лечения, поскольку эпигенетические метки могут быть обращены вспять с помощью специфических методов лечения, например, таких как ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) [11].

Более того, отдельные эпигенетические сигнатуры действительно становятся специфичными для заболевания, и эпигенетический профиль может быть использован для подтверждения клинического диагноза. Выявление изменений метилирования, связанных с развитием заболевания, особенно важно для патологий, тесно связанных с воздействием окружающей среды, как в случае ИЛФ. По данным эпидемиологических исследований, продемонстрирована связь между воздействием вдыхаемых из окружающей среды агентов и развитием ИЛФ, что справедливо для сигаретного дыма, древесной пыли, металлической пыли частиц кремния, текстильной пыли и, возможно, поллютантов, свойственных сельскохозяйственным, фермерским и животноводческим территориям [17, 60, 63]. Сигаретный дым, в частности, считается самым сильным фактором риска развития заболевания, что позволяет предположить его чрезвычайно значимый эффект на эпигенетическом уровне, особенно для случаев с генетической предрасположенностью к заболеванию [57, 63]. Исследования метилирования генома при ИЛФ продолжаются с целью выявления конкретных измененных моделей метилирования, которые могут пролить свет на влияние воздействия окружающей среды и на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ЛФ. Эпигенетические сигнатуры могут быть потенциальными биомаркерами для подтверждения клинического диагноза, выявления новых фармакологических методов лечения для обращения вспять эпигенетических изменений и мониторинга эффекта уже доступных методов лечения.

Современные подходы к терапии ИЗЛ с учетом потенциальных эффектов генетических факторов

По данным недавнего исследования, основанного на результатах секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатических подходах, были описаны некоторые генетические и эпигенетические пути, на которые способен оказывать влияние антифибротический препарат нинтеданиб [56].

Нинтеданиб представляет собой ингибитор тирозинкиназы, оказывающий антифибротическое действие за счет воздействия и вмешательства в рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и потенциального ингибирования сигналов TGF- β для подавления ECM [61]. Примечательно, что после лечения нинтеданибом авторы идентифицировали четыре гена с пониженной экспрессией и один ген с повышенной экспрессией, которые действуют на следующие взаимодействия микроРНК-мРНК: *E2F1*, *NPTX1*, *DDX11*, *PLXNA4* (пониженная экспрессия) и *SLC25A23* (повышенная экспрессия).

Наличие относительно редких вариантов однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с теломерами, или короткая длина теломер предрасполагают к более быстрому прогрессированию заболевания как при ИЛФ, так и при ГП, однако до настоящего времени

данных относительно эффективности конкретных методов лечения недостаточно.

Недавно еще одно интересное исследование было сосредоточено на эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенидона в группе пациентов с ЛФ, имеющих мутации в генах теломераз. В этой работе авторы обнаружили, что оба антифибротических лечения были связаны с уменьшением снижения форсированной жизненной ёмкости лёгких, без наблюдения неожиданных побочных эффектов [27]. Однако существующая тактика применения иммуносупрессивных препаратов различается в зависимости от конкретной формы поражения легких — так, препараты иммуносупрессивной терапии часто назначаются пациентам с ГП с прогрессирующим течением заболевания, в то время как такая терапия при ИЛФ не показана. [30]. Безопасность и эффективность иммуносупрессии у пациентов с короткими теломерами систематически не тестировалась. Небольшие серии случаев пациентов с редкими вариантами *TERT* и *TERC* позволили предположить, что иммуносупрессивная терапия после трансплантации легких по поводу ИЗЛ может быть связана с высокой частотой побочных эффектов, включая недостаточность костного мозга, токсичность для печени и инфекции [15]. Это поднимает вопрос о безопасности и переносимости данной терапевтической стратегии для пациентов с короткой длиной теломер при широком спектре ИЗЛ. Антифибротические препараты, включая пирфенидон и нинтеданиб, эффективны в замедлении снижения функции легких у пациентов с ИЛФ [30]. Пирфенидон хорошо переносился небольшой группой носителей *TERT*, но необходимы более масштабные исследования для определения эффективности его у пациентов с ИЛФ, имеющих дисфункцию теломер. В одном из исследований было показано, что пирфенидон также может замедлять скорость прогрессирования ЭМП, модулируя несколько генно-индуцированных профибротических путей [34]. Пирфенидон может подавлять ферменты, участвующие в ЭМП, такие как SULF2, и повышать активность антифибротических генов, таких как Gremlin 2 (*GREM2*), которые впоследствии вызывают восстановление поврежденного альвеолярного эпителия через фактор роста фибробластов-10, тем самым предотвращая фиброз. Более того, *EDN1* и *5-HTR2B*, два гена с профибротическим действием, связанные с отложением коллагена и пролиферацией фибробластов, также снижаются под действием пирфенидона.

Поскольку имеющиеся препараты не способны вылечить ИЛФ, несколько исследований были посвящены использованию генной терапии в качестве потенциальных подходов к ослаблению широкого спектра процессов, вовлеченных в фиброз. На сегодняшний день, несмотря на потенциальные преимущества генной терапии, клинические испытания для лечения ИЛФ не проводились. Разработка новых препаратов для лечения ИЛФ действительно является сложной задачей из-за сложного патогенеза заболевания и сложности моделирования заболевания у животных. В настоящее время имеющиеся модели животных не являются специфическими для ИЛФ, а лишь воспроизводят

некоторые аспекты ЛФ, искусственно вызванного различными химическими веществами (например, блеомицином, ФИТЦ и липополисахаридом). Первоначальные исследования, изучающие потенциальное применение генной терапии при ИЛФ, были сосредоточены на индуцировании целевой сверхэкспрессии генов с использованием как наночастиц, так и вирусных векторов [46, 64]. Этот подход в основном был нацелен на воспалительные пути, включая сигнальные пути TGF- β и FGF7 [5, 41].

Совсем недавно использование подавления генов с помощью siRNA (малых интерферирующих РНК) для лечения ЛФ было изучено в нескольких исследованиях, которые описали эффективность нескольких siRNA в сочетании с антифиброзными соединениями при лечении нескольких аспектов ЛФ [20]. Очень немногие исследования изучали использование miRNA для индукции подавления экспрессии генов при ЛФ [64, 65]. Эти исследования показали, что терапия на основе miRNA может иметь большой потенциал для одновременного подавления нескольких генов, связанных с фиброзом. Однако плеiotропный эффект miRNA на различные транскрипты генов (еще не все охарактеризованы) вызывает опасения по поводу безопасности терапевтического использования этих ncRNA.

В целом эти исследования подтверждают применимость генной терапии для подавления прогрессирующего фиброза. Однако ни один подход генной терапии до настоящего времени не продемонстрировал возможности обратить вспять установленный фиброз.

Перспективы будущих исследований

Возможности более детального изучения генетической и эпигенетической основ ЛФ сегодня являются актуальной клинической и научной задачей, решение которой в ближайшем будущем может помочь как в диагностике, так и в разработке таргетной терапии заболеваний легких, сопровождающихся фиброзом.

Очевидно, что генетические данные уже сегодня могут существенно дополнить уже существующие алгоритмы диагностики ИЛЗ, выступая молекулярным базисом морфологических, клинических, инструментальных данных. Согласно дорожной карте диагностических мероприятий, предлагаемой экспертами Европейского респираторного общества (ERS) и фонда ЛФ (Pulmonary Fibrosis Foundation) [26], актуальными показаниями к генетическому анализу являются следующие: наличие необъяснимого ИЗЛ в детском возрасте; наличие у пациента ИЗЛ, члены семьи пациентов с ИЗЛ первой или второй степени родства; любой пациент, у которого есть родственник, являющийся носителем патогенного/вероятно патогенного варианта ИЗЛ; любой пациент с подозрением на синдром коротких теломер (синдром коротких теломер включает фиброз легких, гематологические заболевания и заболевания печени); любой пациент с короткой длиной теломер, у которого длина теломер анализируется до генетического тестирования; любой пациент с идиопатическим

фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких в возрасте до 50 лет.

Наряду с предлагаемой диагностической дорожной картой генетической диагностики, также пульмонологическим сообществом рассматривается возможность проведения диагностического тестирования с определением предрасположенности к ИЗЛ при наличии синдрома Германски-Пудлака, поскольку при правильной интерпретации значительного объема данных геномного массива они будут использованы для прогностической оценки рисков развития заболевания и предотвращения его быстрой прогрессии и инвалидизации пациентов [32]. В качестве уже применяющихся подходов генетической диагностики сегодня уже существуют панели, включающие определенный набор генов, например, панель Interstitial Lung Disease, предлагаемая компанией Blueprint genetics (США), включающая следующие гены: *ABCA3* (16p13.3), *CSF2RA* (Xp22.33), *CSF2RB* (22q12.3), *DKC1* (Xq28), *ELMOD2* (4q31.1), *HPS1* (10q24.2), *HPS4* (22q12.1), *ITGA3* (17q21.33), *NF1* (17q11.2), *NKX2-1* (14q13.3), *PARN* (16p13.12), *RTEL1* (20q13.33), *SFTPA1* (10q22.3), *SFTPA2* (10q22.3), *SFTPB* (2p11.2), *SFTPC* (8p21.3), *SLC34A2* (4p15.2), *SLC7A7* (14q11.2), *SMPD1* (11p15.4), *STAT3* (17q21.2), *TERC* (3q26.2), *TERT* (5p15.33), *TINF2* (14q12), *TSC1* (9q34.13), *TSC2* (16p13.3) [1]. По мере накопления новых данных о генетических вариантах предрасположенности к ИЛЗ продолжается совершенствование и формирование новых панелей генетической диагностики.

Воздействие на эпигенетические изменения, способствующие развитию и прогрессированию ЛФ, также представляет интересную перспективу научных и исследовательских разработок для таргетной прецизионной терапии этой категории пациентов [9].

Заключение

Сегодня все больше возрастает роль генетических и эпигенетических исследований в изучении патогенеза, определении особенностей течения заболеваний и прогнозе у пациентов с ИЛЗ. Многие из генов и путей, вовлеченных в развитие ЛФ, сегодня стали известны благодаря их изучению в полногеномных исследованиях. Большая часть геномных данных, полученных на сегодняшний день, относится к пациентам с ИЛФ. В отношении больных с ГП и другими формами ИЗЛ проведено крайне мало аналогичных исследований. К настоящему времени отсутствует единая стандартизация диагностических критериев этих вариантов ИЗЛ. Также остаются неясными вопросы, касающиеся стратификации этих групп больных в зависимости от риска прогрессирующего течения заболевания и смерти, в том числе выявления генетических факторов, а именно предикторов неблагоприятного течения заболевания у пациентов с ГП. Все большее число работ посвящено изучению эффектов эпигенетических модификаций, способных изменять риск заболеваний при наличии экологических триггеров. Кроме того, эпигенетические механизмы способны влиять также на развитие и прогноз ЛФ. Метилирование ДНК участков CpG, посттрансляционные

модификации гистонов и подавление генов некодирующей РНК — механизмы, активно изучаемые сегодня при фиброгенезе для поиска как потенциала клинического применения в качестве биомаркеров, так и в качестве мишеней лекарственной терапии, поскольку эпигенетические метки можно обратить вспять.

Наконец, появляются данные о молекулярных путях как на генетическом, так и на эпигенетическом уровнях, которые составляют основу эффективности антифиброзной терапии.

Вклад авторов:

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

Архангельская Е.Е.: формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных, подготовка и оформление текста рукописи

Лямина С.В.: формулирование идеи, разработка методологии исследования, сбор, анализ и систематизация данных, подготовка и оформление текста рукописи

Кожевникова Е.О.: подготовка текста рукописи, оформление текста рукописи, работа с графическим материалом

Козлова И.В.: редактирование текста

Шаповалова Т.Г.: редактирование текста

Юрнев Г.Л.: редактирование 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

Arkhangelskaya E.E.: formulation of the idea, development of the research methodology, collection, analysis and systematization of data, preparation and design of the manuscript

Lyamina S.V.: formulation of the idea, development of the research methodology, collection, analysis and systematization of data, preparation and design of the manuscript

Kozhevnikova E.O.: preparation of the manuscript text, design of the manuscript text, work with graphic material

Kozlova I.V.: text editing

Shapovalova T.G.: text editing

Yurenev G.L.: text editing

Список литературы / References:

1. Данные генетического регистра. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/552741/>. (дата обращения 11.09.2024).
Data from the genetic registry. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/tests/552741/>. (date of the application 11.09.2024) [In Russian]
2. Интерстициальные болезни легких: практическое руководство под ред. Н.А. Мухина. М.: Литера. 2007; 432 с.
Interstitial lung diseases: a practical guide edited by N.A. Mukhin. M.: Litera. 2007; 432 p. [In Russian]
3. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович М.М. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения. Практическая пульмонология. 2021; 1: 61-73.
Viesel A.A., Gorblyansky Yu.Yu., Ilkovich M.M., et al. Fibrotic sarcoidosis: from understanding to treatment perspective. Practical pulmonology. 2021; 1: 61-73. [In Russian]
4. Бирюкова С.С., Вишневецкий А.Г., Гимпельсон В.Е. и др. Как увеличить человеческий капитал и его вклад в экономическое и социальное развитие. Тезисы докладов к XIX Апрельской

международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества, под ред. Кузьминова Я.И., Овчаровой Л.Н., Якобсона Л.И. Москва, Изд. дом Высшей школы экономики. 2018; 38-46.

Biryukova S.S., Vishnevsky A.G., Gimpelson V.E., et al. How to increase human capital and its contribution to economic and social development. Abstracts of reports for the XIX April International Scientific Conference on Problems of Economic and Social Development, ed. Kuzminova Ya.I., Ovcharova L.N., Yakobson L.I. Moscow, Publishing House of the Higher School of Economics. 2018; 38-46. [In Russian]

5. Adegunsoye A., Oldham J.M., Fernandez Perez E.R., et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res. 2017; 3: 00016–2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017.
6. Alder J.K., Stanley S.E., Wagner C.L., et al. Exome sequencing identifies mutant TINF2 in a family with pulmonary fibrosis. Chest. 2015; 147: 1361–8. doi: 10.1378/chest.14-1947.
7. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R., et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. 2017; 5: 869–80. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
8. Antoine M.H., Mlika M. Interstitial Lung Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541084/> (date of the application: 02.05.2024).
9. Avci E., Sarvari P., Savai R., et al. Epigenetic Mechanisms in Parenchymal Lung Diseases: Bystanders or Therapeutic Targets? Int J Mol Sci. 2022; 23(1): 546. doi: 10.3390/ijms23010546.
10. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(5): e44–e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
11. Bartczak K., Białas A.J., Kotecki M.J., et al. More than a Genetic Code: Epigenetics of Lung Fibrosis. Mol. Diagn. Ther. 2020; 24: 665–681. doi: 10.1007/s40291-020-00490-7.
12. Chen Y., Huang Z., Bao Y., et al. Increased p300/CBP expression in acute respiratory distress syndrome is associated with interleukin-17 and prognosis. Clin. Respir. J. 2020; 14: 791–799. doi: 10.1111/crj.13197.
13. Cogan J.D., Kropski J.A., Zhao M., et al. Rare variants in RTEL1 are associated with familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 191: 646–55. doi: 10.1164/rccm.201408-1510OC.
14. Collaborators GBD-CRD. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020; 8: 585–96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3].
15. Dai J., Cai H., Li H., et al. Association between telomere length and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2015; 20: 947–52. doi: 10.1111/resp.12566.
16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., et al. The microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol. 2016; 78: 481–504. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.
17. Ding Q., Luckhardt T., Hecker L., et al. New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Drugs. 2011; 71: 981–1001. doi: 10.2165/11591490-000000000-00000.
18. Falfán-Valencia R., Camarena A., Pineda C.L., et al. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1*04 bearing HLA haplotypes. Respir Med. 2014; 108: 211–217. doi: 10.1016/j.rmed.2013.11.004.

19. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W., et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet.* 2013; 45: 613–20. doi: 10.1038/ng.2609.
20. Garbuzenko O.B., Ivanova V., Kholodovych V., et al. Combinatorial treatment of idiopathic pulmonary fibrosis using nanoparticles with prostaglandin E and siRNA(s). *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 2017; 13: 1983–1992. doi: 10.1016/j.nano.2017.04.005
21. Hannum G., Guinney J., Zhao L., et al. Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Mol. Cell.* 2013; 49: 359–367. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
22. Hao Y., Bates S., Mou H., et al. Genome-Wide Association Study: Functional Variant rs2076295 Regulates Desmoplakin Expression in Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(9): 1225–1236. doi: 10.1164/rccm.201910-1958OC.
23. Herazo-Maya J.D., Sun J., Molyneaux P.L., et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 857–68. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30349-1.
24. Hewitt R.J., Molyneaux P.L. The respiratory microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Transl Med.* 2017; 5: 250. doi: 10.21037/atm.2017.01.56.
25. Huang Y., Ma S.F., Espindola M.S., et al. Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196: 208–19. doi: 10.1164/rccm.201607-1525OC.
26. Killian H., Ozaki M., Philippot Q., et al. A roadmap to precision treatments for familial pulmonary fibrosis. *eBioMedicine.* EBioMedicine. 2024; 104: 105135. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105135.
27. Justet A., Klay D., Porcher R., et al. Safety and efficacy of pirfenidone and nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and carrying a telomere-related gene mutation. *Eur. Respir. J.* 2021; 57: 2003198. doi: 10.1183/13993003.03198-2020.
28. Kaminski N. Microarray analysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29(3): S32–S36.
29. Kannengiesser C., Borie R., Ménard C., et al. Heterozygous RTEL1 mutations are associated with familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 46: 474–85. doi: 10.1183/09031936.00040115
30. King Jr T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S., et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2083–92. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
31. Koh H.B., Scruggs A.M., Huang S.K. Transforming growth factor- β 1 increases DNA methyltransferase 1 and 3a expression through distinct post-transcriptional mechanisms in lung fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 2016; 291: 19287–19298.
32. Krishna R. Genetic Testing in Interstitial Lung Disease: Potential Benefits and Unintended Risks. *Curr Pulmonol Rep.* 2023; 12: 228–238.
33. Kropski J.A., Mitchell D.B., Markin C., et al. A novel dyskerin (DKC1) mutation is associated with familial interstitial pneumonia. *Chest.* 2014; 146: e1–7. doi: 10.1378/chest.13-2224.
34. Kwapiszewska G., Gungl A., Wilhelm J., et al. Transcriptome profiling reveals the complexity of pirfenidone effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52: 1800564. doi: 10.1183/13993003.00564-2018.
35. Ley B., Newton C.A., Arnould I., et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 639–47. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
36. Martinez F.J., Collard H.R., Pardo A., et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017; 3: 17074. doi: 10.1038/nrdp.2017.74.
37. Mathai S.K., Pedersen B.S., Smith K., et al. Desmoplakin Variants Are Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(10): 1151–60. doi: 10.1164/rccm.201509-1863OC.
38. Michalski J.E., Schwartz D.A. Genetic Risk Factors for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Insights into Immunopathogenesis. *J Inflamm Res.* 2021; 13: 1305–1318. doi: 10.2147/JIR.S280958.
39. Molyneaux P.L., Maher T.M. Respiratory microbiome in IPF: cause, effect, or biomarker? *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 511–513. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70088-8.
40. Molyneaux P.L., Willis-Owen S.A.G., Cox M.J., et al. Host-microbial interactions in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1640–50. doi: 10.1164/rccm.201607-1408OC.
41. Nakao A., Fujii M., Matsumura R., et al. Transient gene transfer and expression of Smad7 prevents bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *J. Clin. Investig.* 1999; 104: 5–11. doi: 10.1172/JCI6094.
42. Newton C.A., Molyneaux P.L., Oldham J.M. Clinical Genetics in Interstitial Lung Disease. *Front. Med.* 2018; 5: 116. doi: 10.3389/fmed.2018.00116.
43. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J., et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1475–82. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
44. Olson A.L., Gifford A.H., Inase N., et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(150): 180077. doi: 10.1183/16000617.0077-2018.
45. Olson A.L., Brown K.K., Swigris J.J. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2016; 7: 29–35. doi: 10.2147/PROM.S74857.
46. Povedano J.M., Martinez P., Serrano R., et al. Therapeutic effects of telomerase in mice with pulmonary fibrosis induced by damage to the lungs and short telomeres. *eLife.* 2018; 7: e31299. doi: 10.7554/eLife.31299.
47. Raghu G., Chen S.-Y., Hou Q., et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18–64 years old. *Eur Respir J.* 2016; 48: 179–86. doi: 10.1183/13993003.01653-2015.
48. Roy M.G., Livraghi-Butrico A., Fletcher A.A., et al. Muc5b is required for airway defence. *Nature.* 2014; 505: 412–6. doi: 10.1038/nature12807.
49. Rubio K., Singh I., Dobersch S., Sarvari P., Günther S., Cordero J., Mehta A., Wujak L., Cabrera-Fuentes H., Chao C.-M., et al. Inactivation of nuclear histone deacetylases by EP300 disrupts the MiCEE complex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Commun.* 2019; 10: 1–16. doi: 10.1038/s41467-019-10066-7.
50. Ryerson C.J., Vittinghoff E., Ley B., et al. Predicting survival across chronic interstitial lung disease: the ILD-GAP model. *Chest.* 2014; 145: 723–8. doi: 10.1378/chest.13-1474.
51. Sakamoto S., Yazawa T., Baba Y., et al. Keratinocyte Growth Factor Gene Transduction Ameliorates Pulmonary Fibrosis Induced by Bleomycin in Mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 489–497. doi: 10.1165/rcmb.2010-0092OC.
52. Salisburly M.L., Han M.K., Dickson R.P., Molyneaux P.L. Microbiome in interstitial lung disease: from pathogenesis to treatment target. *Curr Opin Pulm Med.* 2017; 23: 404–10. doi: 10.1097/MCP.0000000000000399.
53. Schwartz D.A. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Genetic Disease Involving Mucus and the Peripheral Airways. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018; 15(S3): S192–S197. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-144AW.

54. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C., et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1503–12. doi: 10.1056/NEJMoa1013660.
55. Selman M., Pardo A., Barrera L., et al. Gene Expression Profiles Distinguish Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Hypersensitivity Pneumonitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 188–198. doi: 10.1164/rccm.200504-644OC.
56. Sheu C.-C., Chang W.-A., Tsai M.-J., et al. Gene Expression Changes Associated with Nintedanib Treatment in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Fibroblasts: A Next-Generation Sequencing and Bioinformatics Study. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 308. doi: 10.3390/jcm8030308.
57. Steele M.P., Speer M.C., Loyd J.E., et al. The Clinical and Pathologic Features of Familial Interstitial Pneumonia (FIP) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1146–1152. doi: 10.1164/rccm.200408-1104OC.
58. 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: 512–7. doi: 10.1038/ng.3278.
59. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J., et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 557–65. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70124-9.
60. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.
61. Thannickal V.J., Henke C.A., Horowitz J.C., et al. Matrix biology of idiopathic pulmonary fibrosis: A workshop report of the national heart, lung, and blood institute. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 1643–1651. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.003.
62. Tirelli C., Morandi V., Valentini A., et al. Multidisciplinary Approach in the Early Detection of Undiagnosed Connective Tissue Diseases in Patients With Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front. Med.* 2020; 7: 11. doi: 10.3389/fmed.2020.00011.
63. Tirelli C., Pesenti C., Miozzo M., et al. The Genetic and Epigenetic Footprint in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Familial Pulmonary Fibrosis: A State-of-the-Art Review. *Diagnostics.* 2022; 12: 3107.
64. Watanabe M., Ebina M., Orson F.M., et al. Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer to Alveolar Septa for Effective Suppression of Lung Fibrosis. *Mol. Ther.* 2005; 12: 58–67. doi: 10.1016/j.jymthe.2005.02.019.
65. Yuan J., Li P., Pan H., et al. miR-542-5p Attenuates Fibroblast Activation by Targeting Integrin $\alpha 6$ in Silica-Induced Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 3717. doi: 10.3390/ijms19123717.
66. Zhang S., Liu H., Liu Y., et al. miR-30a as Potential Therapeutics by Targeting TET1 through Regulation of Drp-1 Promoter Hydroxymethylation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 633. doi: 10.3390/ijms18030633.
67. Zhang Y.S., Tu B., Song K. et al. Epigenetic hallmarks in pulmonary fibrosis: New advances and perspectives. *Cell Signal.* 2023; 110: 110842. doi: 10.1016/j.cellsig.2023.110842.

Информация об авторах

Архангельская Елена Евгеньевна — к.м.н., заведующий отделением пульмонологии ГУЗ «СГКБ № 8», доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: orlova_lena78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Лямина Светлана Владимировна — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО

«Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: svlvs@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8300-8988>
Кожевникова Екатерина Олеговна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: katena_94@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Козлова Ирина Вадимовна — д.м.н., заведующий кафедрой терапии, гастроэнтерологии, пульмонологии, профессор ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: kozlova@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Шаповалова Татьяна Германовна — д.м.н., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6186-6746>

Юренев Георгий Леонидович — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, e-mail: yurenev@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8181-8813>

Information about the authors

Elena E. Arkhangel'skaya — PhD, Head of the Pulmonology Department of the State Healthcare Institution "Samara City Clinical Hospital No. 8", Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: orlova_lena78@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-2398-932X>

Svetlana V. Lyamina — MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: svlvs@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Ekaterina O. Kozhevnikova — PhD, research associate at the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion, Research Center for Biomedical Research, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: katena_94@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9835-694X>

Irina V. Kozlova — MD, PhD, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Pulmonology, Professor of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: kozlova@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5056-4504>

Tatyana G. Shapovalova — MD, Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, e-mail: t.g.shapovalova@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6186-6746>

Georgiy L. Yurenev — MD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Gastroenterology, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: yurenev@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8181-8813>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-419-434

УДК 616.5-006.6-073.5-085

EDN: ASZIKP



Т.А. Гайдина, А.С. Дворников, В.Н. Ларина,
К.Е. Назимкин, П.А. Скрипкина, А.А. Силин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

ДИАГНОСТИКА И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ПРОБЕЛЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

T.A. Gaydina, A.S. Dvornikov, V.N. Larina,
K.E. Nazimkin, P.A. Skripkina, A.A. Silin

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov,
Moscow, Russia

Diagnosis and Routing of Patients with Suspected Skin Cancer in Primary Care Settings: Gaps and Perspectives

Резюме

Ранняя диагностика злокачественных опухолей кожи остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. В первичном звене здравоохранения заподозрить у пациента злокачественное новообразование (ЗНО) кожи можно на основании данных анамнеза, осмотра, физикального обследования. Для исключения или подтверждения онкологического процесса необходимо провести дерматоскопическое исследование, которое выполняет врач-дерматовенеролог. Далее, если онкологический процесс исключить нельзя, пациента направляют к онкологу. Четко организованная маршрутизация выявленных пациентов улучшает благоприятный прогноз. Однако, для снижения показателей высокой запущенности по злокачественным образованиям кожи и оптимизации маршрутизации пациентов после обращения к врачу первичного звена здравоохранения необходимо обратить внимание на следующие моменты: обязательное прохождение периодического профилактического осмотра, особенно в возрасте старше 40 лет; полное физикальное обследование с тщательным сбором анамнеза и полный осмотр кожи терапевтом в рамках диспансеризации на приёме в первичном звене здравоохранения; применение обязательного дерматоскопического исследования для ранней диагностики ЗНО кожи врачом-дерматовенерологом, а при возможности — динамическое картирование кожи с анализом искусственным интеллектом; повышение профессиональной и коммуникативной подготовки медицинского персонала при общении с пациентом, особенно с впервые диагностированным ЗНО кожи, поскольку психосоциальные факторы влияют на отношение пациента к собственному здоровью; поддержание преемственности в работе врачей-терапевтов и врачей-дерматовенерологов для повышения качества и ускорения оказания квалифицированной медицинской помощи; создание в поликлиниках школ «Здоровая кожа» для повышения медицинской грамотности населения с обязательным информированием об опасности для здоровья и жизни ЗНО кожи, обучением навыков самообследования кожи; привлечение технологий электронного здравоохранения в качестве дополнительного источника информации.

Ключевые слова: рак кожи, меланома, диагностика, первичное звено здравоохранения, профилактика, дерматоскопия, дерматоскопическое исследование, злокачественные новообразования кожи, маршрутизация пациентов

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Информированное согласие не требуется в силу невозможности идентифицировать пациента

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 08.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 24.09.2024 г.

Принята к публикации 22.10.2024 г.

Для цитирования: Гайдина Т.А., Дворников А.С., Ларина В.Н. и др. ДИАГНОСТИКА И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: ПРОБЕЛЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 419-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-419-434. EDN: ASZIKP

Abstract

Early accurate detection of skin cancer is a growing global problem of health's services throughout the world. Malignant skin formation can be suspected by using an anamnesis, visual inspection of the skin, and different types of investigations in primary care settings. The dermatoscopic examination is necessary for exclusion or confirmation skin cancer, which is performed by a dermatovenerologist. The patient is referred further to an oncologist in case the cancer cannot be excluded. Well-organized identification of patients with suspected skin cancer is associated with favorable prognosis. However, in order to reduce the rates of high neglect for malignant skin tumors and optimize the routing of patients after visiting a primary care physician, it is worth to pay attention to the following points: annual medical check-up examinations, especially among people of age is over than 40 years; a complete physical examination, including thorough history and full body skin examination by general practitioner as part of a clinical examination in a primary care settings; the use of mandatory dermoscopic examination by a dermatovenerologist for early diagnosis of skin cancer, and, if possible, dynamic skin mapping with artificial intelligence analysis; increasing the professional and communicative skills, especially needed in managing newly diagnosed skin cancer, since psychosocial factors influence the patient's attitude towards his/her own health; maintaining continuity between general practitioners and dermatovenerologists to improve the quality of medical care; creation of "Healthy Skin" schools in clinics to increase the medical literacy of the population concerning the education regarding the danger of skin cancer, training in skin self-examination skills; using e-health technologies as an additional source of information.

Key words: cancer, melanoma, diagnosis, primary care settings, prevention, dermoscopy, dermatoscopic examination, malignant neoplasms of the skin, patient routing

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

Informed consent is not required due to the inability to identify the patient

Article received on 08.06.2024

Reviewer approved 24.09.2024

Accepted for publication on 22.10.2024

For citation: Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Larina V.N. et al. Diagnosis and Routing of Patients with Suspected Skin Cancer in Primary Care Settings: Gaps and Perspectives. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 419-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-419-434. EDN: ASZIKP

ЗНО — Злокачественное новообразование, ГБУЗ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения, УЗИ — Ультразвуковое исследование, МНПЦДК — Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, ЦАОП — Центр амбулаторной онкологической помощи, MSPCDC — Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, ОССС — Outpatient Cancer Care Center, НМО — Непрерывное медицинское образование, УФИ — Ультрафиолетовое излучение, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России — Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ЗОЖ — здоровый образ жизни, ФГБОУ ВО «ПИМУ» — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет», CNN — Convolutional Neural Network

Введение

Несмотря на совершенствование диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) кожи в России за последнее десятилетие, показатели высокой запущенности опухолей визуальной локализации сохраняются. Меланома кожи не является самой распространенной опухолью, однако летальность в течение года с момента установления диагноза меланомы в 2022 году составила 7,5% [1].

Сравнительный анализ смертности от ЗНО в Москве за 2019-2021 годы показал, что меланома кожи является ведущей патологией ЗНО кожи по вкладу в долю смертей от общего числа умерших [2].

В 2022 году в России диагноз меланомы кожи на III стадии был поставлен в 11,3% от всех впервые выявленных случаев, на IV стадии — в 7,9% [1]. Показатель

запущенности по меланоме за 2022 год составил 19,2% [1]. Ежегодно увеличивается количество первично-множественных ЗНО, в том числе первично-множественных ЗНО кожи [3]. В России в 2022 году впервые выявлено 68 165 первично-множественных опухолей, что составляет 10,9% от всех впервые выявленных ЗНО [1].

Одной из ведущих проблем увеличения распространенности заболеваний кожи является низкая осведомленность населения о факторах риска и особенностях образа жизни, которые могут приводить к развитию патологии кожи, в том числе, ЗНО. Профилактическая и просветительская работа имеет особенно важное значение в подростковом возрасте — в период, когда еще формируются стереотипы поведения [4].

Актуальными проблемами здравоохранения во всем мире остается изучение факторов, влияющих

на запущенность ЗНО кожи, а также поиск новых решений для улучшения качества ранней диагностики и профилактики. Целями данной статьи являются обзор возможных причин высокой запущенности по ЗНО кожи, включая меланому, поиск подходов к совершенствованию маршрутизации пациентов после обращения к врачу первичного звена здравоохранения и возможность профилактики ЗНО кожи в первичном звене здравоохранения.

Методология поиска источников литературы

Поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в открытом доступе за период 2016-2024 гг. проведен в базах данных Elibrary и National Library of Medicine с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: злокачественные новообразования кожи, меланома, диагностика, медицинская грамотность, первичное звено здравоохранения, профилактика. В итоговый анализ вошла 51 публикация по изучаемой проблеме.

Злокачественные новообразования кожи

Кожа является самым крупным органом человека с общей массой у взрослого до 3,6 кг и площадью около 2 м² [5]. Кожа представлена тремя слоями: эпидермисом, состоящим на 95 % из кератиноцитов и ряда клеток других дифферонов (меланоциты, клетки Меркеля, клетки Лангерганса); дермой, в состав которой входят коллагеновые, эластические волокна, кровеносные сосуды, нервные окончания, железы; гиподермой, осуществляющей взаимосвязь дермы с подлежащими тканями [5, 6].

Заболевания кожи встречаются у миллионов людей в мире во всех возрастных группах и включают в себя различные патологии, в том числе острые и хронические заболевания, доброкачественные и ЗНО кожи и ее придатков [7, 8].

Неопластические изменения кожи и ее придатков крайне разнообразны и могут возникать во всех слоях и клетках. В зависимости от гистогенеза принято выделять эпителиальные (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, рак придатков кожи) и неэпителиальные (меланома, саркома, фибросаркома, лейомиосаркома, ангиосаркома, саркома неясного генеза) ЗНО кожи [9]. При формировании отчетов о состоянии онкологической службы и анализе статистических показателей принято все ЗНО кожи и ее придатков разделять на меланому и немеланомные опухоли, учитывая высокие показатели летальности при меланоме в течение года с момента установления диагноза.

Меланома является крайне опасной опухолью, возникающей в результате злокачественной трансформации и неконтролируемой пролиферации меланоцитов. Меланома характеризуется агрессивным ростом, высокой склонностью к быстрому лимфогенному и гематогенному метастазированию, неблагоприятным

прогнозом при несвоевременно начатом лечении. Клинически на коже выделяют четыре формы меланомы: поверхностно распространяющуюся, узловую, злокачественную лентиго-меланому и акральную-лентигозную меланому [10]. Около 70 % от всех случаев меланомы кожи составляет поверхностно распространяющаяся меланома, которая характеризуется двумя фазами роста: радиальным и вертикальным [10]. Выживаемость пациентов с поверхностно распространяющейся меланомой в радиальной фазе роста в течение пяти лет при своевременно начатом лечении составляет 95 %, при трансформации из радиальной фазы роста в вертикальную выживаемость снижается до 40-60 % [11, 12]. Поскольку меланоциты также локализуются в луковицах волосных фолликулов, сетчатке глаза, внутреннем ухе, центральной нервной системе, возможно развитие некожной формы меланомы, характеризующейся прогрессирующим ростом и неблагоприятным течением [13-18].

Arnold M. с соавторами провели популяционное эпидемиологическое исследование, проанализировав статистические данные за 2020 год, и пришли к выводу, что заболеваемость меланомой в значительной степени сосредоточена в высокоразвитых странах, преимущественно населенных людьми со светлой кожей и, следовательно, более высоким риском и более высокой восприимчивостью к канцерогенному воздействию солнечной радиации. Исследователи выявили заметные географические различия в показателях заболеваемости и смертности по странам и регионам мира, при этом самая высокая заболеваемость меланомой кожи наблюдалась среди светлокожего населения Австралии, Новой Зеландии, стран Западной и Северной Европы (Дания, Норвегия, Нидерланды) и Северной Америки. Напротив, меланома кожи оставалась редкой в большинстве стран Африки, Южной и Центральной Америки, Азии. Наибольший уровень смертности от меланомы зафиксирован в Новой Зеландии: 5 случаев на 100 000 человеко-лет. Тем не менее, глобальная доля смертей по отношению к заболевшим оставалась непропорционально высокой в Азии и Африке по сравнению с другими регионами мира [19]. Авторы посчитали, что в 2020 году у 325 000 человек (174 000 мужчин, 151 000 женщин) во всем мире была диагностирована меланома, и примерно 57 000 человек (32 000 мужчин, 25 000 женщин) умерли от этого заболевания. Из всех вновь диагностированных случаев в 2020 году 259 000 (79,7 %) были лица старше 50 лет, а из всех смертей в 2020 году — 50 000 человек (87,7 %) были старше 50 лет. По оценкам Arnold M. с соавторами, к 2040 году число вновь диагностированных случаев меланомы увеличится более чем на 50 % — до 510 000. Аналогичным образом, по оценкам, смертность от меланомы возрастет примерно на 68 % — с 57 000 в 2020 году до 96 000 в 2040 году — при условии, что показатели 2020 года останутся стабильными. Эти прогнозы были рассчитаны, исключительно исходя из предположения об изменениях численности населения мира и возрастной структуры, и не учитывали возможные изменения возрастной заболеваемости в глобальном масштабе

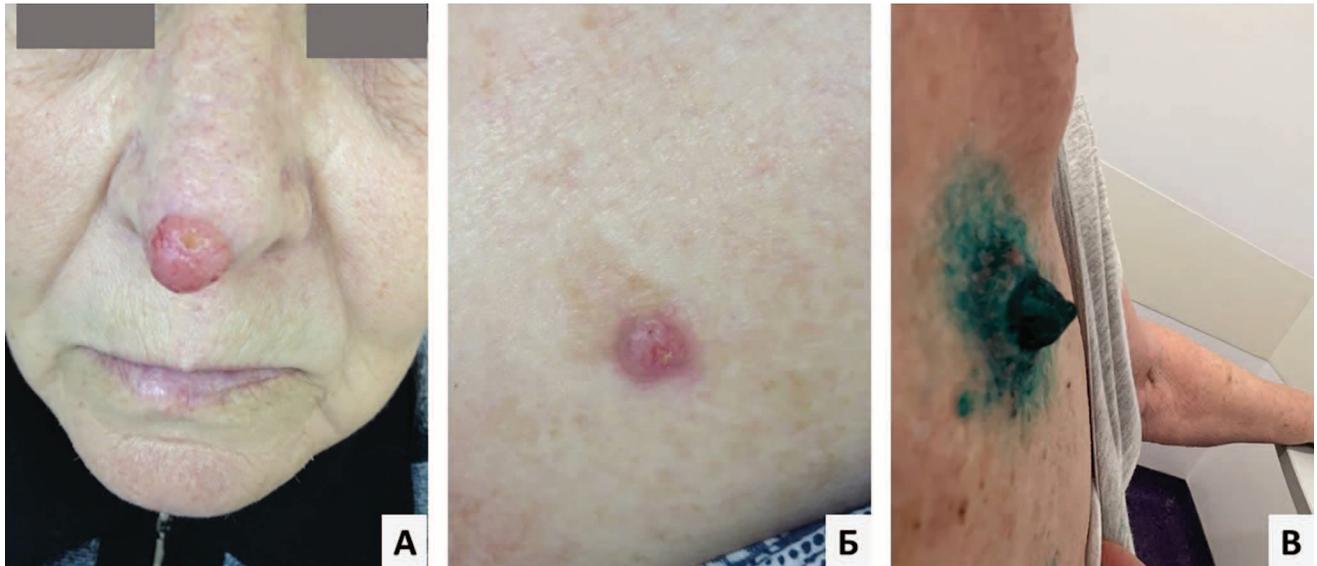


Рисунок 1. А — Макроснимок: базальноклеточный рак кожи носа, узловая форма, pT1N0M0, II ст.; Б — Макроснимок: базальноклеточный рак кожи живота, узловая форма pT1N0M0, I ст.; В — Макроснимок: плоскоклеточный рак кожи передней грудной стенки, pT2N0M0, II ст

Figure 1. A — Macro photograph: basal cell carcinoma of the nasal skin, nodular form, pT1N0M0, II art.; B — Macro photograph: basal cell carcinoma of the skin of the abdomen, nodular form pT1N0M0, I art.; C — Macro photograph: squamous cell carcinoma of the skin of the anterior chest wall, pT2N0M0, II art

или внутри стран. Снижение заболеваемости и смертности в глобальном масштабе должно превысить 2%, чтобы гарантировать, что в 2040 году случаев меланомы будет меньше, чем в 2020 году.

Наиболее распространенными немеланомными ЗНО кожи являются базальноклеточный рак и плоскоклеточный рак, которые характеризуются разнообразной клинической картиной (Рисунок 1).

В России на конец 2021 года объем контингента пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении с немеланомными ЗНО кожи, составил 10,8%, занимая второе место после ЗНО молочной железы, а в общей структуре заболеваемости на оба пола — первое место (12,7%) [1]. Ранняя диагностика немеланомных ЗНО кожи значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов [20].

Современные возможности диагностики ЗНО кожи в условиях первичного звена здравоохранения

Опухоли визуальной локализации, в первую очередь опухоли кожи, возможно диагностировать у пациента уже при обращении в первичное звено здравоохранения [21]. Существуют простые и понятные врачам первичного звена симптомы, позволяющие вовремя заподозрить онкологический процесс. Так симптом «гадкого утенка» можно выявить при общем осмотре кожи пациента без использования специального оборудования (Рисунок 2).

При своевременной контрольной маршрутизации из первичного звена здравоохранения в онкологическую службу пациенту успевают проводить

диагностику и дальнейшее лечение до развития метастазов и жизнеугрожающих состояний.

При отсутствии выраженного клинического проявления онкологического процесса на коже заподозрить ЗНО кожи можно по данным анамнеза, полного физического обследования, включая пальпацию лимфатических узлов, дерматоскопического обследования.

При сборе анамнеза необходимо определить, входит ли пациент в группу риска по ЗНО кожи. Данный вывод можно сделать на основании следующих вопросов: «Были ли у Вас и Ваших родственников ЗНО кожи? Сколько времени в году Вы проводите на активном солнце? Есть ли в Вашей работе профессиональная вредность? Появились ли у Вас новые образования на коже за последние полгода? Как за последнее время изменились существующие невусы? Посещаете ли Вы солярий? Принимаете ли Вы иммуносупрессивную терапию?». Наличие на коже послеоперационных рубцов требует тщательного уточнения онкологического анамнеза, поскольку количество первично-множественных ЗНО неуклонно растет, и онконастороженность по отношению к пациентам, получившим хирургическое лечение по поводу онкологии должна быть повышенной [3] (Рисунки 2, 3).

При осмотре кожного покрова в условиях первичного звена здравоохранения клинический диагноз меланомы можно предположить на основании комбинации результатов трех анализов пигментированного образования: визуальный анализ каждого поражения в отдельности — экспертиза невооруженным глазом (правило ABCDE); внутрииндивидуальный сравнительный анализ — поиск пигментированного новообразования, которое не похоже на другие у того же пациента (симптом «гадкого утенка», «красной шапочки»);

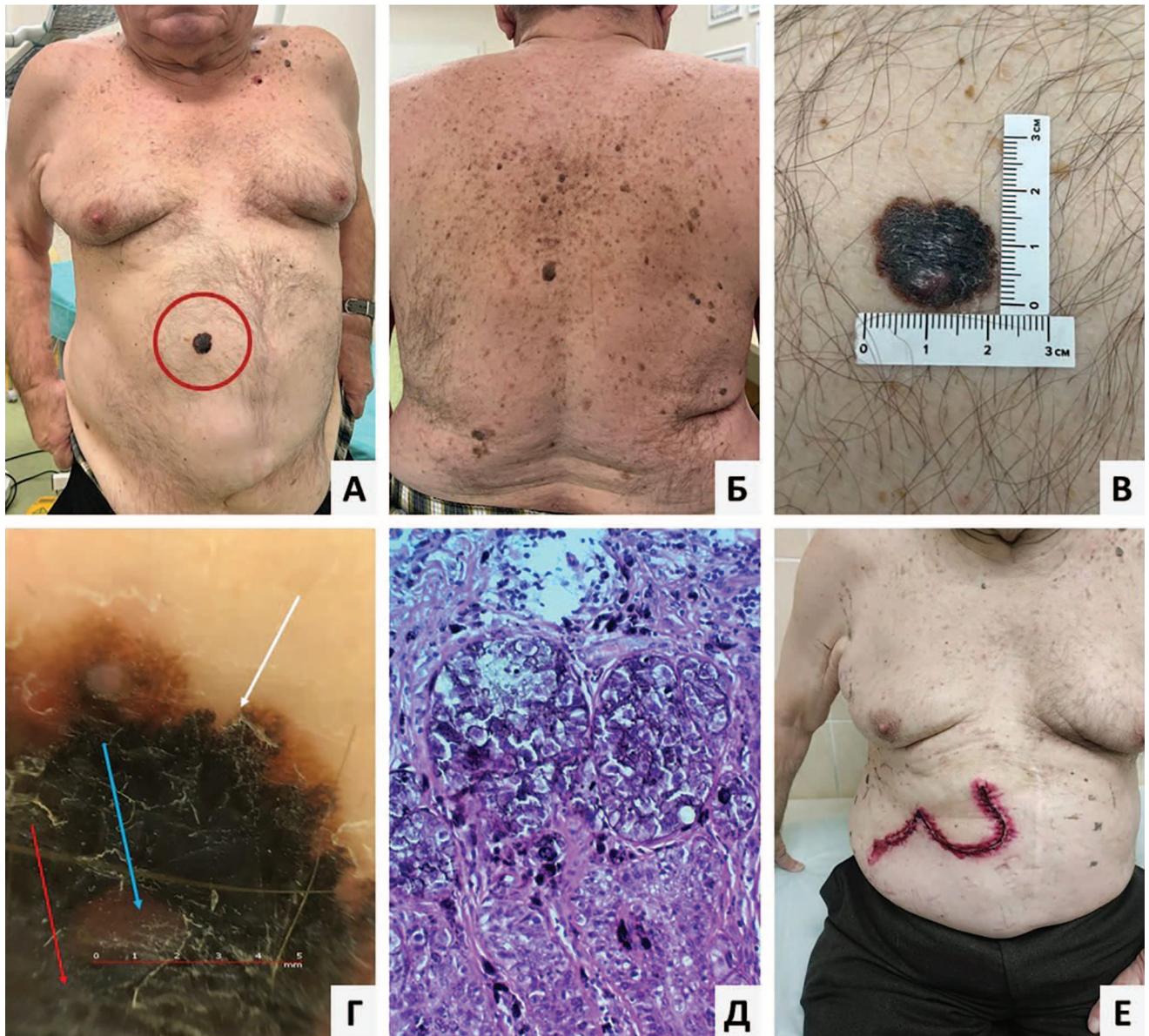


Рисунок 2. А — Обзорный макроснимок кожи живота пациента.

Примечание. На коже живота красным кругом отмечено ярко-коричневое пятно, значительно отличающееся от других образований кожи. Симптом «гадкого утенка». На коже живота послеоперационный рубец (зрелоклеточная лимфома селезенки в 2015 году, спленэктомия); **Б** — Обзорный макроснимок кожи спины пациента. На коже спины множественные образования различного диаметра, однотипные по своей структуре; **В** — Макроснимок меланомы кожи на животе пациента, С43.5, ТхNxM0; **Г** — Дерматоскопический снимок меланомы кожи на животе, увеличение $\times 20$. Белой стрелкой отмечен неровный край образования; красной стрелкой — бело-голубая вуаль; синей стрелкой — полихромия; **Д** — Гистологическое исследование удаленного материала: гнезда атипичных меланоцитов с неравномерной пигментацией, часть клеток без пигмента, у других пигмент накапливается в виде гранул в цитоплазме. Увеличение $\times 200$; **Е** — Обзорный макроснимок кожи живота пациента после хирургического широкого иссечения меланомы кожи с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке

Figure 2. А — Overview macro photograph of the patient's abdominal skin.

Note. A bright brown spot is marked on the skin of the abdomen with a red circle, which differs significantly from other skin formations. The symptom of the "ugly duckling". Postoperative scar on the skin of the abdomen (mature cell lymphoma of the spleen in 2015, splenectomy); **Б** — Overview macro-image of the skin of the patient's back. There are multiple formations of different diameters on the skin of the back, of the same type in their structure; **В** — A macro photograph of melanoma of the skin on the patient's abdomen, C43.5, TхNxM0; **Г** — A dermoscopic image of melanoma of the skin on the abdomen, magnification $\times 20$. A white arrow marks the uneven edge of the formation; a red arrow indicates a blue-white veil; a blue arrow indicates polychromy; **Д** — Histological examination of the removed material: nests of atypical melanocytes with uneven pigmentation, some cells without pigment, in others the pigment accumulates in the form of granules in the cytoplasm. Magnification $\times 200$; **Е** — Overview macro-image of the patient's abdominal skin after surgical wide excision of skin melanoma with repair of the defect with a musculocutaneous flap on the vascular pedicle

хронологический анализ изменений — поиск быстрого и недавнего изменения данного пигментного образования, которое может быть подтверждено пациентом или документально, в сравнении с предыдущими фотографиями [22].

При подозрении на ЗНО кожи необходимо провести дерматоскопическое исследование. Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 924н «Об утверждении Порядка оказания

медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»» дерматоскопическое исследование проводится врачом-дерматовенерологом в рамках первичной специализированной медико-санитарной помощи населению, и дерматоскоп включен в стандарт оснащения консультативно-диагностического отделения кожно-венерологического диспансера [23]. Пациентов из первичного звена здравоохранения маршрутизируют к врачу-дерматовенерологу (Рисунок 4).

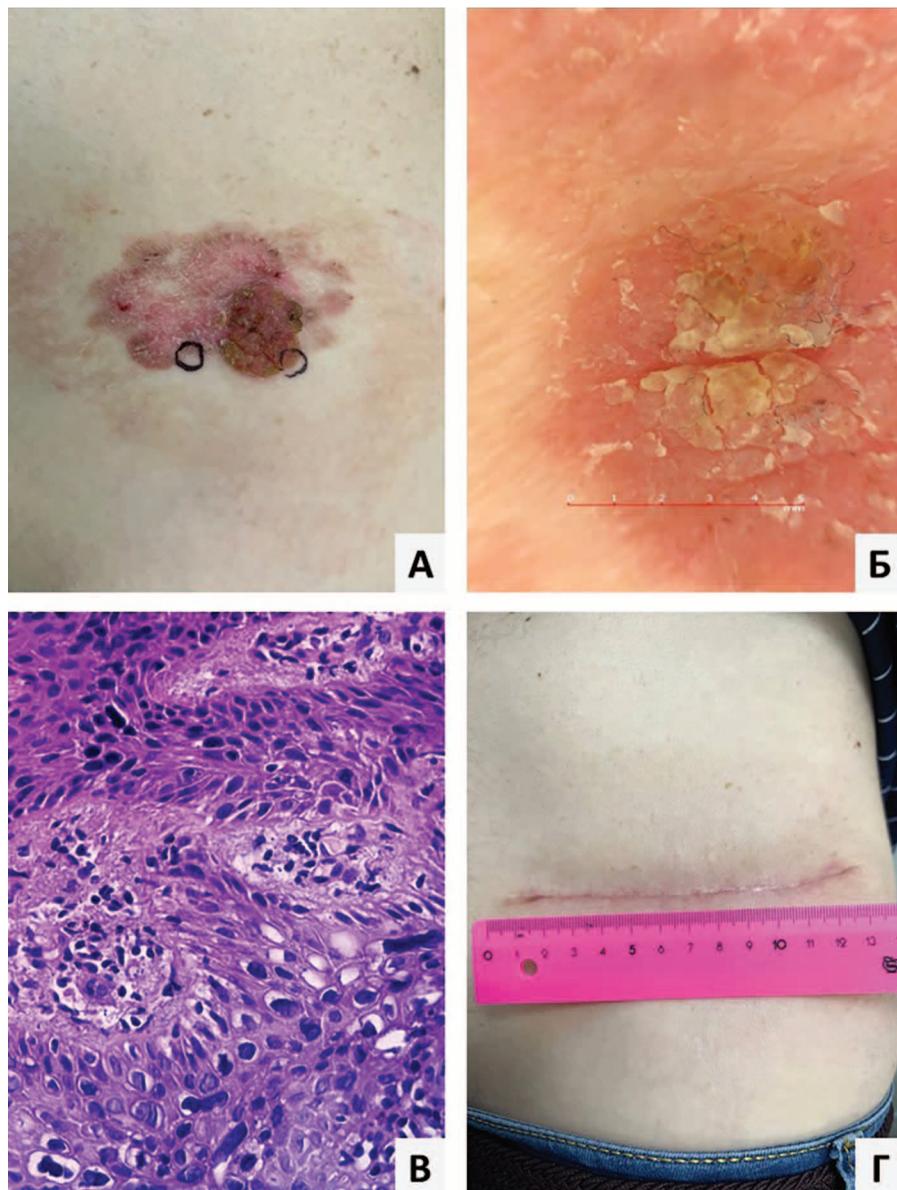


Рисунок 3. А — Макроснимок образования кожи живота у пациента, проходившего оперативное лечение от карциномы прямой кишки в 2021 году.

Примечание. Черной линией обведены места взятия панч-биопсии; Б — Дерматоскопический снимок образования кожи живота, увеличение $\times 20$; В — Гистологическое исследование материала панч-биопсии: фрагменты кожи с инвазивным ростом плоскоклеточной карциномы G2 с очаговым ороговением; Г — Макроснимок кожи живота после оперативного лечения. Послеоперационный рубец.

Figure 3. A — Macro-image of abdominal skin formation in a patient undergoing surgical treatment for rectal carcinoma in 2021.

Note. The black line encircles the places where the punch biopsy was taken; Б — Dermatoscopic image of the formation of the abdominal skin, magnification $\times 20$; В — Histological examination of the punch biopsy material: skin fragments with invasive growth of squamous cell carcinoma G2 with focal keratinization; Г — A macrograph of the abdominal skin after surgical treatment. Postoperative scar

Прицельная дерматоскопия подозрительных на злокачественность образований кожи требует от врача-дерматовенеролога глубоких знаний и профессионального опыта, и наиболее эффективна для ранней диагностики поверхностно-распространяющихся меланом. Специальность «врач-дерматовенеролог» не относится к первичному звену здравоохранения, поэтому в условиях поликлиники дерматоскопическое исследование проводит врач общей практики, что может снизить диагностическую значимость в силу некорректной интерпретации полученных данных. Кроме того, весьма значительны временные затраты на дерматоскопическое исследование всего кожного покрова с описанием и фотофиксацией полученных изображений, которые занимают в зависимости от количества образований от 20 минут до 2 часов у одного пациента. В первичном звене здравоохранения не проработан вопрос фотофиксации дерматоскопических изображений и хранения полученных снимков в карте пациента. Herath Н.М.М.Т.В. с соавторами (2018) провели опрос врачей общего профиля, работающих в National hospital of Sri Lanka (Национальная больница Шри-Ланки),

и получили данные, что более 95,2% врачей не считают обязательным дерматоскопическое исследование в рутинной практике на первичном приеме. Было выявлено, что только 10% врачей первичного звена проводят полный осмотр всего кожного покрова и только 18% врачей проводят на приеме санитарно-просветительскую работу, информируя пациентов о риске чрезмерного пребывания на солнце без соответствующей защиты [24].

Пример эффективности ранней диагностики ЗНО кожи с помощью дерматоскопического исследования врачом-дерматовенерологом привели коллеги из отделения онкодерматологии ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи имени В.П. Аваева» (г. Тверь). Согласно ретроспективному анализу медицинской документации 500 амбулаторных пациентов, в возрасте от 16 до 85 лет, обратившихся к врачу-дерматовенерологу, ведущей причиной обращения был профилактический осмотр [25]. С помощью дерматоскопического исследования с последующим гистологическим подтверждением диагноза у 9,8% пациентов были выявлены ЗНО кожи. Из них меланома кожи

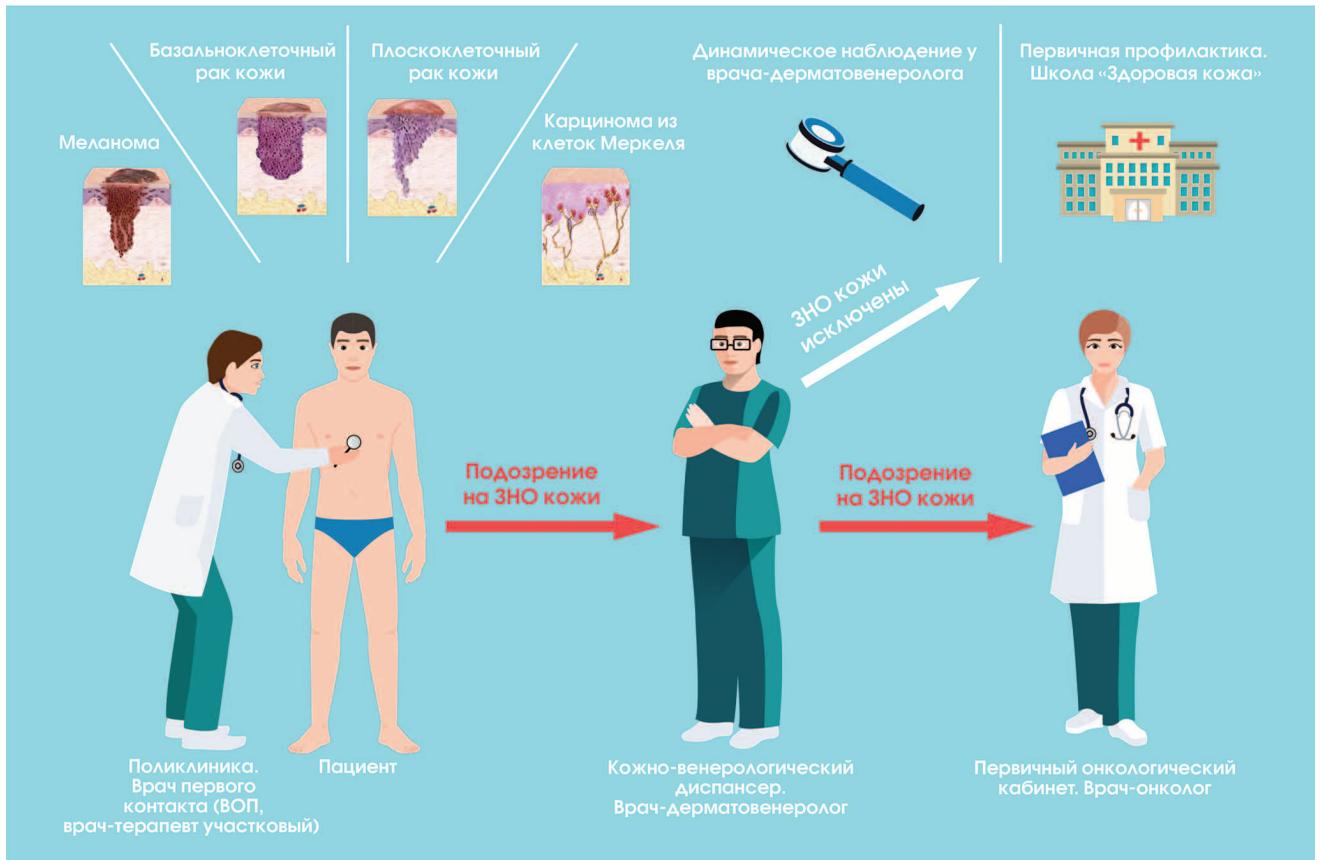


Рисунок 4. Алгоритм маршрутизации пациента при подозрении на ЗНО кожи

Примечание: ЗНО — злокачественное новообразование кожи

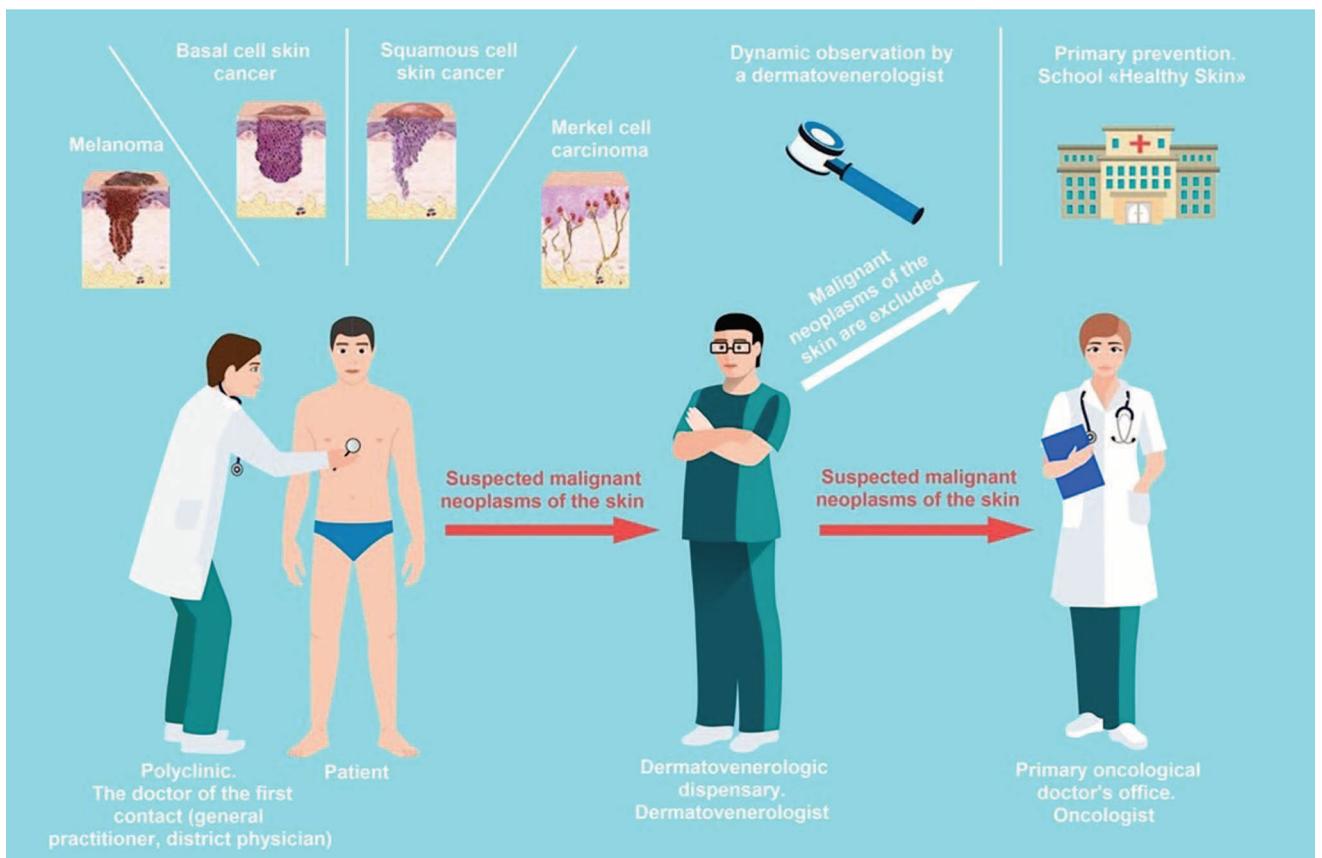


Figure 4. Patient routing algorithm in case of suspected malignant neoplasms of the skin

была диагностирована в 18,3% случаев, базальноклеточный рак кожи — в 75,5% случаев, плоскоклеточный рак кожи — в 6,2% случаев. У большинства пациентов (96%) со ЗНО кожи возраст был старше 40 лет. Результаты проведенного исследования подтверждают целесообразность применения дерматоскопического исследования для ранней диагностики новообразований кожи и необходимость обязательного прохождения периодического профилактического осмотра, особенно в возрасте старше 40 лет.

В государственных медицинских организациях при первичном обращении, в частности в системе здравоохранения Москвы, одним из нормативных актов, регламентирующих организацию оказания онкологической медицинской помощи, является приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 15.01.2020 г. № 16 «Об оказании медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы». В документе утверждены перечень обследований (Таблица 1) для пациента с типичными для ЗНО кожи жалобами или признаками, сроки обследования и консультации врача-онколога при подтверждении предварительно

поставленного диагноза ЗНО. Для ЗНО кожи этот период составляет 6 дней.

При наличии любой жалобы/признака на ЗНО кожи маршрутизация пациентов проводится по алгоритму, указанному в таблице (Таблица 2).

Для повышения качества оказания медицинской помощи с целью ранней диагностики и эффективного лечения онкологических заболеваний разработан проект «Персональный помощник», обеспечивающий сопровождение пациента в период от подтверждения диагноза в первичном звене здравоохранения до постановки на диспансерный учет у врача-онколога.

Для диагностики ЗНО кожи врачи первичного звена Московского здравоохранения используют доступные клинические методы обследования «невооруженным глазом» и оптические системы слабого увеличения (лупы), которые входят в обязательный перечень приборов врачей общей практики. Дерматоскопическое исследование проводится в рамках комплексного обследования пациентов в павильонах «Здоровая Москва» и в кабинетах медицинской профилактики.

Таблица 1. Перечень жалоб/признаков злокачественного новообразования кожи, требующих немедленного обследования пациента

№ п/п	Жалоба/данные объективного осмотра
1.	Пигментное образование с быстрым ростом
2.	Пигментное образование с изменением конфигурации границ
3.	Пигментное образование с разными оттенками цвета в пределах данного образования
4.	Зуд в области пигментного образования
5.	Чувство жжения в области пигментного образования
6.	Длительно не заживающая язва кожи
7.	Болезненные и кровоточащие язвы, уплотнения, корки на поверхности кожи (особенно кожи головы, шеи)
8.	Уплотнение локального участка кожи
9.	Красная кайма вокруг любого объемного образования

Table 1. List of complaints/signs of malignant neoplasm of the skin requiring immediate examination of the patient

№	Complaint/objective examination data
1.	Pigmented formation with rapid growth
2.	Pigmented formation with a change in the configuration of the boundaries
3.	Pigment formation with different shades of color within a given formation
4.	Itching in the area of pigment formation
5.	Burning sensation in the area of pigment formation
6.	Long-term non-healing skin ulcer
7.	Painful and bleeding ulcers, seals, crusts on the surface of the skin (especially the scalp, neck)
8.	Sealing of the local area of the skin
9.	A red border around any volumetric formation

Таблица 2. Перечень исследований/консультаций при наличии любой жалобы/признака на ЗНО кожи

№ п/п	Назначение	Обязательное исследование	Дополнительное исследование
1.	Поликлиника	Осмотр врача	Дерматоскопия
2.	Филиал МНПЦДК	Осмотр врача Дерматоскопия	Флуоресцентная диагностика
3.	МНПЦДК	Осмотр врача Дерматоскопия	Видеодерматоскопия Флуоресцентная диагностика УЗИ кожи
4.	ЦАОП	Осмотр врача	

Примечание: ЗНО — МНПЦДК — Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, ЦАОП — центр амбулаторной онкологической помощи, УЗИ — ультразвуковое исследование

Table 2. List of examination / consultations in the presence of any complaint / sign of malignant neoplasm of the skin

N	Destination	Mandatory examination	Additional examination
1.	Polyclinic	Doctor's examination	Dermatoscopy
2.	MSPCDC Branch	Doctor's examination Dermatoscopy	Fluorescent diagnostics
3.	MSPCDC	Doctor's examination Dermatoscopy	Videodermatoscopy Fluorescent diagnostics Ultrasound of the skin
4.	OCCC	Doctor's examination	

Note: MSPCDC — Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, OCCC — Outpatient Cancer Care Center

Возможные подходы к усовершенствованию маршрутизации пациентов после обращения к врачу первичного звена здравоохранения

Неявка пациента к врачу-дерматовенерологу и/или к врачу-онкологу после обращения к врачу первичного звена здравоохранения является серьёзным пробелом в маршрутизации пациента с подозрением на ЗНО кожи. Часть пациентов, даже при правильно поставленном диагнозе «Меланома» на первичном приеме у врача первичного звена или врача-дерматовенеролога предпочитает не обращаться к врачу-онкологу в силу субъективных причин: страх, отсутствие свободного времени для длительного лечения, нежелание афишировать свой диагноз перед родственниками и коллегами, наличие других заболеваний, первостепенных по мнению пациентов, ограниченная мобильность, анозогнозия и другие. В итоге данные пациенты все-таки попадают к врачу-онкологу, но уже на поздних стадиях онкологического процесса, когда возможность оказания помощи существенно ограничена. Вероятность неблагоприятного прогноза возрастает в случае, если от момента постановки диагноза до хирургического вмешательства проходит более двух месяцев [26]. При обращении в коммерческие клиники к врачам-косметологам, как правило, врач не имеет возможности направить пациента по форме № 057/у в первичный онкологический кабинет и только в устной форме рекомендует обратиться к врачу-онкологу. Далее ответственность за своевременное обращение к врачу-онкологу лежит на самом пациенте. Со своей стороны, пациент может по разным причинам откладывать дальнейшие обследования и лечение, которое при своевременном обращении значительно эффективнее [27].

Идентификации факторов, связанных с поздним обращением к врачу, было посвящено исследование O'Shea S.J. и соавт. (2017) [28]. Авторы исследования акцентируют внимание на необходимости информирования широких слоев населения о существовании ЗНО кожи и о возможной трансформации существующих невусов, в первую очередь изменении диаметра (D) до 6 мм и более и эволюции (E). Проводилось анкетирование 159 пациентов (47% лица мужского пола) в возрасте от 24 до 90 лет (в среднем 62 года), среди которых у 15% меланома локализовалась в области головы и шеи, у 30% — туловища, у 24% — на верхних и у 28% — на нижних конечностях. У 5 пациентов локализация не была зафиксирована. Позднее обращение к врачу (спустя 3 месяца) отметили 40 (27%) пациентов. Самым распространенным признаком меланомы, о котором сообщали опрошенные, было увеличение невуса в диаметре. Более половины респондентов (55%) сообщили о факторах, из-за которых они не обращались к врачу: уверенность, что у них низкий риск болезни, отсутствие общего недомогания, нежелание беспокоить врача. При этом пациенты в возрасте 65 лет и старше

чаще своевременно обращались к врачу и реже откладывали лечение, чем лица в возрасте до 40 лет.

В настоящее время обсуждаются психосоциальные факторы (обязательства по работе, уход за маленькими детьми) в качестве возможных препятствий для своевременного обращения к врачу лиц молодого возраста. В связи с этим, более взвешенный подход к оценке психосоциального благополучия пациента может повысить эффективность общения с пациентом и убедить его своевременно обращаться к врачу [29].

Баринова А.Н. и соавт. (2023) провели исследование информированности врачей разных специальностей и лиц без высшего медицинского образования о факторах риска развития ЗНО кожи, порядке маршрутизации пациентов и мерах профилактики. Было опрошено 463 человека в возрасте от 20 до 72 лет, среди которых 81% женщин. Правильные ответы зарегистрированы в 72,7% случаев, однако верные ответы на все вопросы предоставили лишь 0,9% опрошенных. Максимально неверные ответы касались профилактического обследования [30]. По мнению авторов, необходимо дополнительное обучение медицинского персонала, в том числе в системе НМО (непрерывное медицинское образование), дифференциальной диагностики ЗНО кожи, порядку маршрутизации выявленных пациентов и мерам профилактики.

Кроме того, более широкое внедрение обучающих онлайн курсов по принципам ранней диагностики ЗНО кожи также может внести дополнительный вклад в улучшение эпидемиологической ситуации [31].

Подходы к профилактике ЗНО кожи

Проблема профилактики ЗНО кожи является глобальной. Европейская организация Euromelanoma разработала первичную профилактику, направленную на стимулирование и поощрение правильного поведения людей, подвергающихся ультрафиолетовому излучению (УФИ). Для объединения и повышения эффективности работы специалистов, занимающихся изучением, профилактикой, лечением и реабилитацией пациентов с диагнозом меланома, в России с 2016 года работает ассоциация специалистов по проблемам меланомы «Меланома ПРО» [3]. Во многих медицинских учреждениях России ежегодно проводится «День меланомы», в рамках которого все желающие бесплатно могут пройти раннюю диагностику ЗНО кожи. Примером проведения данного мероприятия является «День меланомы» на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), который проводит кафедра дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета. В качестве примера профилактики можно привести опыт зарубежных коллег из Австралии, где на законодательном уровне с 2015 года были запрещены

коммерческие солярии, что в совокупности с другими профилактическими мерами, привело к снижению заболеваемости инвазивной меланомой в возрасте до 40 лет [32, 33].

Профилактика ЗНО кожи представляет собой комплекс разнообразных мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья человека. Неотъемлемыми составляющими профилактики являются следование принципам здорового образа жизни (ЗОЖ), предупреждение развития потенциально опасных для здоровья факторов риска заболеваний, устранение воздействия негативных факторов окружающей среды на здоровье человека. Среди приоритетных направлений профилактики следует выделить комплекс мер, обеспечивающих формирование ЗОЖ, санитарно-противоэпидемические мероприятия, периодические профилактические осмотры, диспансерное наблюдение. Как правило, в условиях медицинской организации, профилактические мероприятия проводятся индивидуально с каждым человеком или в группе пациентов, а на популяционном уровне — распространяются на население в целом, в том числе подростков. В совокупности, такие подходы лежат в основе сохранения общественного здоровья [34].

Просветительская работа с пациентами, находящимися в группе риска по меланоме, заключается

в активном внедрении методов первичной, вторичной и третичной профилактики (Рисунок 5) [35-37].

Общепринятой основополагающей задачей первичной профилактики ЗНО кожи является ограничение воздействия на кожу ультрафиолетового излучения (УФИ) [38]. Задачами вторичной профилактики являются: диспансеризация и профилактические осмотры, динамическое наблюдение за подозрительными новообразованиями кожи, осмотр врачом-дерматовенерологом с целью ранней диагностики. Задачи третичной профилактики: обеспечение предупреждения рецидивов ЗНО кожи, снижение воздействия факторов риска, повышение качества жизни пациентов, соблюдение принципов ЗОЖ, регулярное посещение и соблюдение рекомендаций врача-дерматовенеролога, врача-онколога.

Важным моментом в профилактике ЗНО кожи является формирование правильной концепции ответственного отношения к своему здоровью, заключающейся в соблюдении ЗОЖ, выполнении рекомендаций врача по обследованию и лечению. Более внимательное отношение пациента к своему здоровью позволит изменить его негативное отношение к рекомендациям врача и более ответственно подходить к выполнению назначений и рекомендаций, в частности, при маршрутизации в случае выявления ЗНО кожи [39].

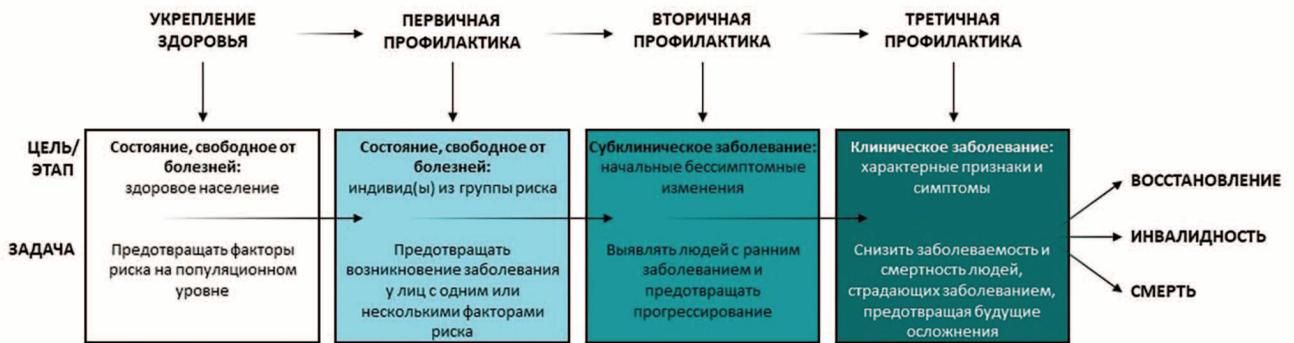


Рисунок 5. Методы первичной, вторичной и третичной профилактики. Адаптировано из Perez M., Abisaad J.A., Rojas K.D. et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255-268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066

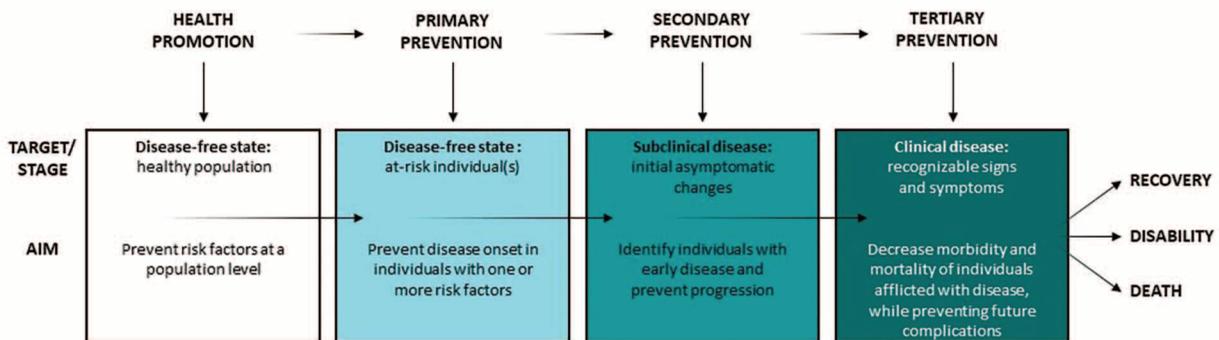


Figure 5. Methods of primary, secondary and tertiary prevention. Adapted from Perez M., Abisaad J.A., Rojas K.D. et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255-268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066

Не вызывает сомнений факт, что снижение смертности возможно за счет устранения возможных причин ЗНО кожи, в связи с чем повышение грамотности в вопросах здоровья населения является одной из приоритетных задач в тактике ведения пациентов в первичном звене здравоохранения [40].

Наличие достаточного времени для работы с пациентом, чтобы задать прицельные вопросы, демонстрация приемов самообследования кожи и лимфатических узлов также являются важнейшим условием профилактики и повышения медицинской грамотности. Самообследование пациентом кожи, как эффективная поведенческая стратегия, рассматривается в качестве потенциально полезного инструмента для снижения риска рецидива и серьезных последствий меланомы, позволяя пациентам самостоятельно обнаруживать подозрительные невусы, поражения или изменения кожи. Доказано, что пациенты с меланомой, обнаружившие рецидивы меланомы самостоятельно, имели более высокую выживаемость, чем пациенты, у которых рецидив был выявлен врачом [41].

Навыки медицинской грамотности представляют собой степень, в которой люди могут получать, обрабатывать и понимать основную медицинскую информацию, необходимую для принятия соответствующих решений в отношении сохранения и укрепления собственного здоровья. Активное и постоянное ознакомление врачей, особенно первичного звена здравоохранения, и широких слоев населения с признаками и критериями ЗНО кожи на ранних этапах развития: памятки с изображением и фотографиями меланомы в стадии радиального роста на разных участках тела на рабочем столе врача, публикации статей в научно-практических журналах для врачей общей практики и врачей-терапевтов о принципах и возможностях раннего обнаружения меланомы кожи, доступная и корректная информация на официальных сайтах, образовательные вебинары, организованные независимыми экспертами в области здравоохранения, организация посещения вебинаров работодателем, могут служить эффективным методом повышения информированности о ЗНО кожи [42].

Пациентам с впервые диагностированными ЗНО кожи необходимо предоставлять полную и исчерпывающую информацию о заболевании, обязательном лечении и соблюдении рекомендаций лечащего врача. Stege H. с коллегами (2022) поставили целью ретроспективного анализа медицинской документации 714 пациентов (40,9% женщины) со ЗНО кожи, в возрасте от 18 до 89 лет (средний возраст 61,8 лет), изучение источников информации о здоровье. У большинства пациентов (76,9%) была диагностирована злокачественная меланома. Независимо от возраста, основную информацию о заболевании пациенты получали от врача-онколога ($n=526$) и врача общей практики ($n=374$). Информацию из интернета получал 301 человек, но частота его использования интернет-ресурсов уменьшалась с возрастом $p = 0,052$. И наоборот, лица в возрасте старше 65 лет чаще получали информацию от врача общей практики, чем более молодые участники ($p = 0,043$).

Таким образом, пациенты более молодого возраста лучше подготовлены к поиску информации о здоровье в Интернете. Кроме того, у более образованных участников значительно улучшилось понимание информации, связанной со здоровьем. Технологии электронного здравоохранения становятся все более распространенными в качестве основного источника информации, в связи с чем крайне важно обучать пациентов со ЗНО кожи грамотности, в том числе и в области электронного здравоохранения, для принятия самостоятельного, обоснованного решения и приобретения большей уверенности в жизни со своим заболеванием [43].

Ещё одним важным аспектом является изучение взаимосвязи навыков медицинской грамотности и уровня восприятия пациентом со ЗНО кожи негативной информации о состоянии своего здоровья. Показано, что навыки медицинской грамотности влияют на когнитивное восприятие информации о заболевании (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,58, 0,96), а лица с высшим образованием значительно реже думают о результатах генетических тестов ($\beta = -0,66$) и меньше подвержены стрессу ($\beta = -1,15$). Отмечена взаимосвязь ($p < 0,001$) между медицинской грамотностью и риском развития меланомы, влияющая на частоту мыслей о результатах тестов [44].

Таким образом, профилактические мероприятия могут отсрочить прогрессирование ЗНО кожи, а повышение медицинской грамотности населения в комплексе мероприятий по снижению запущенности по ЗНО кожи требует дальнейшего усиления и проработки данной проблемы.

Перспективы улучшения ранней диагностики ЗНО кожи

В настоящий момент в России разрабатываются и внедряются в практику современные инновационные методы ранней диагностики ЗНО кожи. Однако, для снижения показателя высокой запущенности по ЗНО кожи необходимо усилить работу в первичном звене здравоохранения по контрольной маршрутизации выявленного пациента с подозрением на ЗНО кожи в специализированное онкологическое учреждение, а также повысить профессиональную и коммуникативную подготовку медицинского персонала наряду с повышением медицинской грамотности населения.

Зарубежные коллеги также отмечают ряд аспектов, которые необходимо усилить в первичном звене здравоохранения для повышения качества ранней диагностики ЗНО кожи, среди которых:

1. профилактика (регулярные профилактические осмотры в группах с высоким риском по меланоме, мониторинг пациентов с поврежденной кожей от воздействия УФ-излучения и/или профессиональных факторов риска);
2. ранняя диагностика (повышение качества интерпретации дерматоскопического исследования, динамическое картирование кожи в группах риска);
3. маршрутизация (снижение задержки времени между консультацией врача первичного звена

и биопсией, отправкой биопсии и получением диагноза, доведением диагноза до сведения пациента, снижение времени направления к врачу-онкологу и началом лечения);

4. процесс межличностных отношений врач/пациент (аспекты общения с пациентами) [45].

Значимым фактором для раннего выявления ЗНО кожи является навык самообследования. В настоящий момент активно разрабатываются новые IT продукты, с применением нейросети и новейшего программного обеспечения, в том числе для смартфонов, позволяющие пользователям самостоятельно проводить дистанционный скрининг образований кожи и помогающие принимать решение о необходимости очного визита к врачу. Примером такого мобильного приложения может быть приложение «Про родинки», разработанное на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» «ПИМУ». Как правило, неврожденные меланоцитарные невусы появляются в детстве, растут в раннем взрослом возрасте, затем прекращают свой рост и их диаметр обычно составляет менее 5 мм. Эволюция существующих на коже невусов интерпретируется пациентами неоднозначно. С одной стороны, часть пациентов страдает канцерофобией, с другой — часть пациентов игнорирует даже существенные изменения (трансформация формы, границ, увеличение в размере), не придавая им значения. Часть невусов, локализованных на коже волосистой части головы, спины, половых органах, труднодоступна для самостоятельного осмотра пациентом, и длительное время происходящие изменения могут оставаться незамеченными. Перспективным видится создание школы «Здоровая кожа» на базе поликлиники, которую будет курировать врач-дерматовенеролог и вести санитарно-просветительную работу с широкими слоями населения.

Наиболее эффективным методом ранней диагностики ЗНО кожи, включая редкие локализации, остается профилактический осмотр пациента врачом-дерматовенерологом с использованием дерматоскопического исследования [46]. В последние годы в клиническую практику врачей-дерматовенерологов внедряются цифровое дерматоскопическое исследование, характеризующееся высокой чувствительностью и специфичностью, и искусственный интеллект, которые помогают в принятии решения при проведении профилактических осмотров и дальнейшей маршрутизации пациентов с подозрительными новообразованиями кожи [21, 47-49]. Для оценки трансформации меланоцитарных невусов и определения новообразований кожи «*de novo*» применяется картирование кожного покрова с фотофиксацией дерматоскопических изображений [50]. Пациентам со множественными невусами кожи (50 и более) картирование кожи более эффективно по ряду причин: рутинная дерматоскопия каждого невуса требует большого количества времени, описать точную локализацию невусов достаточно сложно, фотофиксация изменений затруднена. В настоящий

момент процедура картирования кожи является наиболее удобной, однако требует закупки дорогостоящего оборудования.

Искусственные нейронные сети нашли свое применение во многих сферах жизнедеятельности человека, включая и систему оказания медицинской помощи. Математическая модель искусственной нейронной сети и телемедицинские технологии позволяют провести раннюю диагностику ЗНО кожи на цифровых изображениях у широких слоев населения. Сверхточные искусственные нейронные сети (Convolutional Neural Network, CNN) продемонстрировали высокий потенциал в автоматизированной диагностике ЗНО кожи, благодаря анализу изображений с пространственной структурой [22, 47, 50, 51].

После обращения к врачу первичного звена здравоохранения перспективным видится обязательное информирование о подозрении на ЗНО и убеждение пациента о необходимости следования всем рекомендациям врача с обязательным сохранением «обратной связи».

Заключение

Высокая запущенность по ЗНО кожи, включая меланому, является комплексной медико-социальной проблемой, включающей недостаточную подготовку медицинского персонала; слабую информированность пациентов о важности прохождения профилактических осмотров и серьезности заболевания; пробелы маршрутизации выявленного в первичном звене здравоохранения пациента в специализированное онкологическое учреждение; отсутствие у пациентов навыков «самообследования» кожи; отсутствие школы «Здоровая кожа» для широких слоев населения.

Для снижения высокой запущенности по ЗНО кожи, включая меланому, и оптимизации маршрутизации пациентов после обращения к врачу первичного звена здравоохранения необходимо:

1. обязательное прохождение периодического профилактического осмотра, особенно в возрасте старше 40 лет;
2. полное физикальное обследование с тщательным сбором анамнеза и полный осмотр кожи терапевтом в рамках диспансеризации на приеме в первичном звене здравоохранения;
3. применение обязательного дерматоскопического исследования для ранней диагностики ЗНО кожи врачом-дерматовенерологом, а при возможности динамическое картирование кожи с анализом искусственным интеллектom;
4. повышение профессиональной и коммуникативной подготовки медицинского персонала при общении с пациентом, особенно с впервые диагностированным ЗНО кожи, поскольку психосоциальные факторы влияют на отношение пациента к собственному здоровью;
5. поддержание преемственности в работе врачей-терапевтов и врачей-дерматовенерологов для

- повышения качества и ускорения оказания квалифицированной медицинской помощи;
6. создание в поликлиниках школ «Здоровая кожа» для повышения медицинской грамотности населения с обязательным информированием об опасности для здоровья и жизни ЗНО кожи, обучением навыков самообследования кожи;
 7. привлечение технологий электронного здравоохранения в качестве дополнительного источника информации.

Вклад авторов:

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

Гайдина Татьяна Анатольевна: подготовка материала для статьи, анализ литературы, сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Дворников Антон Сергеевич: анализ данных и интерпретация результатов; внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Ларина Вера Николаевна: анализ литературы, сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Назимкин Кирилл Евгеньевич: подготовка материала для статьи, анализ литературы, подготовка черновика рукописи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи

Скрипкина Полина Александровна: подготовка материала для статьи, анализ литературы, сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, одобрение финальной версии рукописи

Силин Алексей Александрович: сбор, анализ данных и интерпретация результатов, подготовка черновика рукописи, одобрение финальной версии 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

Tatyana A. Gaidina: preparation of material for the article, literature analysis, collection, data analysis and interpretation of results, preparation of a draft manuscript, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Anton S. Dvornikov: data analysis and interpretation of the results; making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approving the final version of the manuscript

Vera N. Larina: literature analysis, data collection, analysis and interpretation of results, preparation of a draft manuscript, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Kirill E. Nazimkin: preparation of the material for the article, literature analysis, preparation of a draft of the manuscript, making significant (important) edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article, approval of the final version of the manuscript

Polina A. Skripkina: preparation of the material for the article, literature analysis, data collection, analysis and interpretation of the results, preparation of the draft manuscript, approval of the final version of the manuscript

Alexey A. Silin: data collection, analysis and interpretation of results, preparation of a draft manuscript, approval of the final version of the manuscript

Список литературы/References:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022; с. 239 ISBN 978-5-85502-283-4
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Shakhzadovoy A.O. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2022; 239 p. ISBN 978-5-85502-283-4 [In Russian].
2. Ларина В.Н., Вартамян Е.А., Самородская И.В. Анализ структуры смертности от злокачественных новообразований в Москве в 2019, 2020, 2021 гг. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023;12(4):35-41. doi: 10.17116/onkolog20231204135
Larina V.N., Vartanyan E.A., Samorodskaya I.V. Analysis of the structure of mortality from malignant neoplasms in Moscow in 2019, 2020, and 2021. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2023;12(4):35-41. doi: 10.17116/onkolog20231204135 [In Russian].
3. Гайдина Т.А., Дворников А.С., Пацуп О.И. и др. Первично множественные злокачественные опухоли кожи: меланома и базальноклеточный рак. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):48-62. doi: 10.25208/vdv1415
Gaydina T.A., Dvornikov A.S., Patsap O.I. et al. Primary multiple malignant skin tumors: melanoma and basal cell carcinoma. Vestnik dermatologii i venerologii. 2023;99(2):48-62. doi: 10.25208/vdv1415 [In Russian].
4. Спиринов В.Ф., Милушкина О.Ю., Елисеева Ю.В. Социально-гигиенические и поведенческие тренды, влияющие на качество жизни подростков. Гигиена и санитария. 2022;101(6):683-687. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-683-687
Spirin V.F., Milushkina O.Yu., Eliseeva Yu.V. Socio-hygienic and behavioral trends touching upon the quality of life of adolescents. Hygiene and Sanitation. 2022;101(6):683-687. doi: 10.47470/0016-9900-2022-101-6-683-687 [In Russian].
5. Lopes J., Rodrigues C.M.P., Gaspar M.M. et al. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers (Basel). 2022;14(19):4652. doi: 10.3390/cancers14194652
6. Braghiroli N.F., Sugerik S., Freitas L.A.R. et al. The skin through reflectance confocal microscopy — Historical background, technical principles, and its correlation with histopathology. An Bras Dermatol. 2022;97(6):697-703. doi: 10.1016/j.abd.2021.10.010.
7. World Population Review. Cancer Rates by Country 2024. 2024. [Electronic resource]. URL: <https://worldpopulationreview.com/country-rankings/skin-cancer-rates-by-country> (date of the application: 27.05.2024)
8. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология болезней кожи и подкожной клетчатки и оказание специализированной медицинской помощи в трех возрастных группах населения в 2010–2020 гг. в Российской Федерации. Национальное здравоохранение. 2022;3(1):15-24. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24
Kubanov A.A., Bogdanova E.V. Epidemiology of diseases of the skin and subcutaneous tissue and specialized medical care provided in three age groups of the population in 2010–2020 in the Rus-

- sian Federation. National Health Care (Russia). 2022;3(1):15-24. doi: 10.47093/2713-069X.2022.3.1.15-24 [In Russian].
9. Stătescu L., Trandafir L.M., Țarcă E. et al. Advancing Cancer Research: Current Knowledge on Cutaneous Neoplasia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):11176. doi: 10.3390/ijms241311176.
 10. Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_3. (дата обращения: 26.05.2024). Association of specialists in melanoma problems, Association of oncologists of Russia, All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology". Clinical recommendations. Melanoma of the skin and mucous membranes. 2023. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_3. (date of the application: 26.05.2024). [In Russian].
 11. Романова О.А., Артемьева Н.Г., Безлепко М.Г. Низкая информированность поликлинических врачей — причина запущенности поверхностно-распространяющейся меланомы кожи. *Лечащий Врач*. 2021;(5):38-42. doi: 10.51793/OS.2021.32.63.008 Romanova O.A., Artemieva N.G., Bezlepko M.G. Low level of awareness among general practitioners — the reason for the late stages of superficial spreading melanoma of the skin. *Lechaschi Vrach*. 2021;(5):38-42. doi: 10.51793/OS.2021.32.63.008 [In Russian].
 12. Когония Л.М., Маркарова Е.В. Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(22):196-200. doi: 10.21518/ms2023-444 Kogoniya L.M., Markarova E.V. Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma. *Medical Council*. 2023;(22):196-200. doi: 10.21518/ms2023-444 [In Russian].
 13. Carvajal R., Maniar R. Extracutaneous Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(1):85-98. doi: 10.1016/j.hoc.2020.09.004.
 14. Corbitt M., Vyas V., Beardsley C.J. Melanoma — goes where it wants and does what it pleases. A case report of primary gastric melanoma. *J Surg Case Rep*. 2024;2024(4):rjae246. doi: 10.1093/jscr/rjae246.
 15. Сигуа Б.В., Качиури А.С., Гуржий Д.В. и др. Первичная меланома пищевода с семейным анамнезом рака пищевода. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2023;182(1):76-80. doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-1-76-80. Sigua B.V., Kachiuri A.S., Gurzhy D.V. et al. Primary esophageal melanoma with a family history of esophageal cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2023;182(1):76-80. doi: 10.24884/0042-4625-2023-182-1-76-80. [In Russian].
 16. Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рощин С.Н. и др. Меланома с поражением органов дыхания. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022;(83):81-90. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90 Grigorenko A.A., Voytsekhovskiy V.V., Roshchin S.N. et al. Melanoma with respiratory damage. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;(83):81-90. doi: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90 [In Russian].
 17. Науменко Л.В., Красный С.А., Жилаева Е.П. и др. Анализ безметастатической выживаемости пациентов с меланомой хориоидеи малых размеров в зависимости от вида терапии первичной опухоли. *Сибирский онкологический журнал*. 2021; 20(5):108-114. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-108-114 Naumenko L.V., Krasny S.A., Zhylayeva K.P. et al. Analysis of metastasis-free survival in patients with small choroid melanoma depending on the type of primary tumor treatment. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(5):108-114. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-5-108-114 [In Russian].
 18. Strashilov S., Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6395. doi: 10.3390/ijms22126395
 19. Arnold M., Singh D., Laversanne M. et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):495-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
 20. Russo G.M., Russo A., Urraro F. et al. Management of Non-Melanoma Skin Cancer: Radiologists Challenging and Risk Assessment. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):793. doi: 10.3390/diagnostics13040793
 21. Jones O.T., Ranmuthu C.K.I., Hall P.N. et al. Recognising Skin Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2020;37(1):603-616. doi: 10.1007/s12325-019-01130-1
 22. Larina V.N., Gaydina T.A., Dvornikov A.S. et al. The Principles of Examination of Patients with Detected Melanoma Suspected Skin Neoplasm in the Primary Health Care Stage. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(2):85-92. doi: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-85-92
 23. Приказ Департамента здравоохранения г.Москвы от 19.04.2024г. № 343 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 14 января 2022 г. № 16» [Электронный ресурс]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/2509.html>. (дата обращения: 25.05.2024). Order of the Moscow Department of Health dated 04.19.2024 No. 343 «On Amendments to the Order of the Moscow Department of Health dated January 14, 2022 No. 16» [Electronic resource]. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/document/default/view/2509.html>. (date of the application: 25.05.2024). [In Russian].
 24. Herath H.M.M.T.B., Keragala B.S.D.P., Udeshika W.A.E. et al. Knowledge, attitudes and skills in melanoma diagnosis among doctors: a cross sectional study from Sri Lanka. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):389
 25. Спасская А.Д., Некрасова Е.Г. Дерматоскопический скрининг — важнейший инструмент выявления злокачественных новообразований кожи. *Тверской медицинский журнал*. 2023; 1: 310-311. Spasskaya A.D., Nekrasova E.G. Dermatoscopic screening is the most important tool for detecting malignant neoplasms of the skin. *Tverskoy meditsinskiy zhurnal*. 2023;1:310-311. [In Russian].
 26. Guhan S., Boland G., Tanabe K. et al. Surgical delay and mortality for primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(4):1089-1091. doi: 10.1016/j.jaad.2020.07.078
 27. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2):287-306. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306 Stroyakovskiy D.L., Abduloeva N.Kh., Demidov L.V. et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of melanoma of the skin. *Zlokachestvennye opukholi*. 2022;12(3s2):287-306. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306 [In Russian].
 28. O'Shea S.J., Rogers Z., Warburton F. et al. Which symptoms are linked to a delayed presentation among melanoma patients? A retrospective study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):5. doi: 10.1186/s12885-016-2978-6
 29. Newcomer K., Robbins K.J., Perone J. et al. Malignant melanoma: evolving practice management in an era of increasingly effective systemic therapies. *Curr Probl Surg*. 2022;59(1):101030. doi: 10.1016/j.cpsurg.2021.101030
 30. Баринова А.Н., Гусаров М.В., Тайц Б.М. Опрос врачей о профилактике, скрининге и путях маршрутизации пациентов со злокачественными новообразованиями кожи. *Меди-*

- цина и организация здравоохранения. 2023;8(2):62-72. doi: 10.56871/МНСО.2023.33.68.007
- Barinova A.N., Gusarov M.V., Tayts B.M. A survey of doctors on the prevention, screening and routing of patients with skin malignancies. *Meditisina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2023;8(2):62-72. doi: 10.56871/МНСО.2023.33.68.007 [In Russian].
31. Сиводедова Н.А., Карякин Н.Н., Шлишко И.Л. Онлайн-обучение врачей неонкологических специальностей по профилактике и ранней диагностике злокачественных новообразований кожи. *Менеджер здравоохранения*. 2023;12:60-66. doi: 10.21045/1811-0185-2023-12-60-66
Sivodedova N.A., Karyakin N.N., Shlivko I.L. Online training of doctors of non-oncological specialties in the prevention and early diagnosis of skin malignancies. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2023; 12: 60-66. doi: 10.21045/1811-0185-2023-12-60-66 [In Russian].
 32. Conte S., Aldien A.S., Jetté S. et al. Skin Cancer Prevention across the G7, Australia and New Zealand: A Review of Legislation and Guidelines. *Curr Oncol*. 2023;30(7):6019-6040. doi: 10.3390/curroncol30070450
 33. Blazek K., Furestad E., Ryan D. et al. The impact of skin cancer prevention efforts in New South Wales, Australia: Generational trends in melanoma incidence and mortality. *Cancer Epidemiol*. 2022; 81: 102263. doi: 10.1016/j.canep.2022.102263
 34. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235 [In Russian].
 35. Perez M., Abisaad J.A., Rojas K.D. et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):255-268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066
 36. Rojas K.D., Perez M.E., Marchetti M.A. et al. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part II. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):271-288. doi: 10.1016/j.jaad.2022.01.053
 37. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Skin Cancer Prevention (PDQ®): Patient Version. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2023.
 38. Raimondi S., Suppa M., Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure. *Acta Dermato-Venerologica*. 2020;100(11):250-258. doi: 10.2340/00015555-3491
 39. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Самоконтроль и лечение хронических неинфекционных заболеваний в условиях пандемии COVID-19. Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2567. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2567
Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Lukina Yu.V. et al. Self-monitoring and treatment of chronic non-communicable diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Consensus of experts of the National society of evidence-based pharmacotherapy and the Russian society of the prevention of non-communicable diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2567. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2567 [In Russian].
 40. Лопатина М.В., Попович М.В., Концевая А.В. и др. Изучение зарубежного опыта по измерению грамотности в вопросах здоровья взрослого населения на популяционном уровне. Профилактическая медицина. 2019;22(6-2):106-113. doi: 10.17116/profmed201922062106.
Lopatina M.V., Popovich M.V., Kontsevaya A.V. et al. Studying foreign experience in measuring literacy in adult health issues at the population level. *Preventive medicine*. 2019;22(6-2):106-113. doi: 10.17116/profmed201922062106. [In Russian].
 41. Paddock L.E., Lu S.E., Bandera E.V. et al. Skin self-examination and long-term melanoma survival. *Melanoma Res*. 2016;26(4):401-408.
 42. Романова О.А., Артемьева Н.Г., Безлепко М.Г. Низкая информированность поликлинических врачей — причина запущенности поверхностно-распространяющейся меланомы кожи. *Лечащий Врач*. 2021;(5):38-42. doi: 10.51793/OS.2021.32.63.008
Romanova O.A., Artemieva H.G., Bezlepko M.G. Low level of awareness among general practitioners — the reason for the late stages of superficial spreading melanoma of the skin. *Lechaschi Vrach*. 2021;(5):38-42. doi: 10.51793/OS.2021.32.63.008 [In Russian].
 43. Stege H., Schneider S., Forscher A. et al. eHealth Literacy in German Skin Cancer Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(14):8365. doi: 10.3390/ijerph19148365
 44. Kaphingst K.A., Khan E., White K.M. et al. Effects of health literacy skills, educational attainment, and level of melanoma risk on responses to personalized genomic testing. *Patient Educ Couns*. 2021;104(1):12-19. doi: 10.1016/j.pec.2020.07.019
 45. Spanos S., Singh N., Laginha B.I. et al. Measuring the quality of skin cancer management in primary care: A scoping review. *Australas J Dermatol*. 2023;64(2):177-193. doi: 10.1111/ajd.14023.
 46. Fortuna A., Amaral T. Multidisciplinary approach and treatment of acral and mucosal melanoma. *Front Oncol*. 2024; 14: 1340408. doi: 10.3389/fonc.2024.1340408
 47. Gaydina T.A., Dvornikova E.G. Efficacy of smartphone-compatible optical instrument for assessing melanocytic nevi for malignancy. *Bulletin of RSMU*. 2020;(5):108-112. doi: 10.24075/brsmu.2020.065
 48. Kuo K.M., Talley P.C., Chang C.S. The accuracy of artificial intelligence used for non-melanoma skin cancer diagnoses: a meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023;23(1):138. doi: 10.1186/s12911-023-02229-w
 49. Miller I., Rosic N., Stapelberg M. et al. Performance of Commercial Dermatoscopic Systems That Incorporate Artificial Intelligence for the Identification of Melanoma in General Practice: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2024;16(7):1443. doi: 10.3390/cancers16071443
 50. Лащ Н.Ю., Бойко А.Н., Дворников А.С. и др. Рассеянный склероз и меланома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(10):123-128.
Latsh N.Yu., Boyko A.N., Dvornikov A.S. et al. Multiple sclerosis and melanoma. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(10):123-128. doi: 10.17116/jnevro2023123101123 [In Russian].
 50. Самохин С.О., Патрушев А.В., Акаева Ю.И. и др. Ранняя диагностика злокачественных новообразований кожи с помощью технологий искусственного интеллекта. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(1):38-46. doi: 10.25208/vdv16746
Samokhin S.O., Patrushev A.V., Akaeva Yu.I. et al. Early diagnosis of skin oncologic diseases using artificial intelligence technologies. *Vestnik Dermatologii i venerologii*. 2024; 100(1): 38-46. doi: 10.25208/vdv16746 [In Russian].

Информация об авторах

Гайдина Татьяна Анатольевна  — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: doc429@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Дворников Антон Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Ларина Вера Николаевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: larina_vn@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Назимкин Кирилл Евгеньевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: nazimkin_ke@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5343-4847>

Скрипкина Полина Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: skripkina_pa@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9953-1095>

Силин Алексей Александрович — ассистент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: silin_aa@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0312-4853>

Information about the authors

Tatyana A. Gaidina  — Associate Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: doc429@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Anton S. Dvornikov — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: dvornikov_as@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Vera N. Larina — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: larina_vn@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Kirill E. Nazimkin — PhD, Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: nazimkin_ke@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5343-4847>

Polina A. Skripkina — PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: skripkina_pa@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9953-1095>

Alexey A. Silin — Assistant of the Department of Dermatovenereology named after Academician Yu.K. Skripkin of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: silin_aa@rsmu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0312-4853>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Уважаемые коллеги!

Поздравляем Вас с наступающим Новым годом!

Новый год — это волшебный праздник, а новогодняя пора — удивительное время, когда мы все превращаемся в детей и живем в ожидании чуда.

Этот долгожданный и всеми любимый праздник входит в наши дома с запахом ели и мандаринов под бой курантов, принося с собой надежды на лучшее и наполняя сердца ожиданием приятных перемен.

Искренне желаем Вам, чтобы наступающий год стал по-настоящему счастливым, наполненным радостными событиями, принес Вам признание и благодарности, а успех и процветание стали вашими постоянными спутниками!

Редакция журнала «Архивъ внутренней медицины»





DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-435-441

УДК 616.12-008.46

EDN: DNHNKH



Д.А. Елфимов¹, И.В. Елфимова¹, Д.Д. Харченко¹,
А.Е. Чупраков¹, Н.В. Тюменцева²

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

²— Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Городская поликлиника № 12», Тюмень, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ REDS В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

D.A. Elfimov¹, I.V. Elfimova¹, D.D. Harchenko¹,
A.E. Chuprakov¹, N.V. Tjumenceva²

¹— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russia

²— Municipal Polyclinic No. 12, Tyumen, Russia

The Possibilities of Using the Reds System in Clinical Practice

Резюме

Представлен обзор литературы, в которой описывается уникальная мобильная неинвазивная система для измерения совокупного объёма жидкости в лёгких — ReDS, исследование её эффективности на животных, добровольцах, а также опыт применения в клинической практике. Проведён анализ отечественных и зарубежных литературных источников порталов PubMed, Web of Science, Nature, опубликованных в период 2012–2024 годов. Ежегодно во всём мире наблюдается тенденция к увеличению числа больных с хронической сердечной недостаточностью. Ключевой проблемой диагностического поиска остаётся раннее выявление декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Одним из надёжных и ранних маркеров надвигающейся острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности служит мониторинг показателя объёма жидкости в лёгких. Определение показателя объёма жидкости может служить критерием проведения коррекции проводимой терапии, что, в свою очередь, должно повлиять на частоту повторных госпитализаций. Таким образом, жизненно необходимым для дальнейшего ведения пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности является контроль волемии, а также выявление и количественное определение степени застоя. Оценка объёма жидкости является ключевым фактором при ведении пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стационарных и амбулаторных условиях. Мониторинг ReDS значительно снижает вероятность повторной госпитализации с хронической сердечной недостаточностью в течение 3 месяцев после выписки, по сравнению с пациентами, у которых не проводилось исследование на системе ReDS.

Ключевые слова: ReDS, отёк лёгких, сердечная недостаточность, диагностика отёка лёгких

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 14.04.2024 г.

Одобрена рецензентом 25.08.2024 г.

Принята к публикации 28.10.2024 г.

Для цитирования: Елфимов Д.А., Елфимова И.В., Харченко Д.Д. и др. ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИСТЕМЫ REDS В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 435-441. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-435-441. EDN: DNHNKH

Abstract

A review of the literature is presented, which describes a unique mobile non-invasive system for measuring the total volume of fluid in the lungs ReDS, a study of its effectiveness on animals and volunteers, as well as experience of use in clinical practice. An analysis of domestic and foreign literary sources of the portals PubMed, Web of Science, Nature, published in the period from 2012–2024, was carried out. Every year around the world there

is a tendency to increase the number of patients with chronic heart failure. The key problem of the diagnostic search remains the early detection of decompensation of chronic heart failure. One of the reliable and early markers of impending acute decompensation of chronic heart failure is monitoring of the fluid volume in the lungs. Determining the fluid volume indicator can serve as a criterion for adjusting the therapy, which, in turn, should affect the frequency of re-hospitalizations. Thus, vital for the further management of patients with acute decompensation of chronic heart failure is the control of volume, as well as the identification and quantification of the degree of congestion. Fluid volume assessment is a key factor in the management of patients with chronic heart failure in inpatient and outpatient settings. ReDS monitoring significantly reduces the likelihood of readmission to hospital with chronic heart failure within 3 months compared with patients not tested on the ReDS system.

Key words: *ReDS, pulmonary edema, heart failure, diagnosis of pulmonary edema*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 14.04.2024

Reviewer approved 25.08.2024

Accepted for publication on 28.10.2024

For citation: Elfimov D.A., Elfimova I.V., Harchenko D.D. et al. The Possibilities of Using the ReDS System in Clinical Practice. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 435–441. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-435-441. EDN: DNHNKH

ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Введение

Ежегодно во всём мире наблюдается тенденция к увеличению числа больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). По статистике, распространённость ХСН в Российской Федерации в 2022 году составила 7,2% [1]. Декомпенсация ХСН стала причиной госпитализации в стационары кардиологического и терапевтического профилей в 4,9% всех случаев. В 82% случаев при повторной госпитализации пациентов с ХСН выявлялся декомпенсированный отёк лёгких [2].

Ключевой проблемой диагностического поиска остаётся раннее выявление декомпенсации ХСН. Одним из надёжных и ранних маркеров надвигающейся острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) служит мониторинг показателя объёма жидкости в лёгких. Определение показателя объёма жидкости может служить критерием проведения коррекции проводимой терапии, что, в свою очередь, должно повлиять на частоту повторных госпитализаций [3].

Таким образом, жизненно необходимым для дальнейшего ведения пациентов с ОДХСН является контроль волемии, а также выявление и количественное определение степени застоя. Оценка объёма жидкости является ключевым фактором при ведении пациентов с ХСН в стационарных и в амбулаторных условиях [4].

Биофизическая основа технологии ReDS

Современные неинвазивные методы оценки застоя жидкости в лёгких включают физикальное обследование, рентгенографию органов грудной клетки и измерение уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа, а также компьютерную томографию органов грудной клетки [5].

В 2015 году в США была зарегистрирована технология неинвазивного измерения совокупного объёма жидкости в лёгких ReDS™ (сокращённо от remote

dielectric sensing, т.е. «дистанционное диэлектрическое измерение» — мобильная система для неинвазивного измерения совокупного объёма жидкости в лёгких), которая может являться альтернативой вышеперечисленным методам и применяться в стационаре, на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, а также в домашних условиях [6].

Технология ReDS (Sensible Medical Innovations Ltd, Нетания, Израиль) измеряет диэлектрические свойства тканей. Данная технология была создана специалистами отдела исследований и разработок из Израиля на основе военной технологии «See through wall», позволяющей обнаруживать биологические объекты сквозь стены. Хотя она была представлена широкой общественности на крупнейшей международной выставке по наземной и воздушно-десантной обороне и безопасности Eurosatory только в 2022 году, первая публикация, описывающая принцип работы «See through wall», появилась в 2005 году [7].

Устройство ReDS состоит из двух датчиков, закреплённых в жилете, который пациент надевает для измерения продолжительностью около 90 секунд. Датчики располагаются спереди — на груди, и сзади — на спине, с правой стороны туловища пациента. Жилет подключается с помощью кабеля к консоли монитора. Каждый датчик представляет собой небольшое круглое устройство, способное передавать и перехватывать энергию, отражённую от лёгочной ткани или передаваемую через неё.

Неинвазивное измерение жидкости в лёгких с помощью ReDS происходит следующим образом: датчик посылает в организм электромагнитные сигналы малой мощности, а перехваченные сигналы отражают диэлектрические свойства тканей, на которые больше всего влияет их жидкостное содержимое [8]. Диэлектрический коэффициент материала представлен частотно-зависимым комплексным числом, описывающим его взаимодействие с электромагнитной энергией, включая степени поглощения, отражения и удержания энергии.

Разные ткани характеризуются разными диэлектрическими коэффициентами. Поскольку вода имеет очень высокий диэлектрический коэффициент (около 80), диэлектрические коэффициенты тканей определяются преимущественно содержанием в них жидкости. Например, здоровая жировая ткань с низким содержанием жидкости характеризуется относительно низким диэлектрическим коэффициентом, тогда как здоровая мышечная ткань, относительно богатая жидкостью, характеризуется более высоким диэлектрическим коэффициентом. Диэлектрический коэффициент лёгочной ткани определяется диэлектрическими коэффициентами каждого из её компонентов и их концентрацией (например, кровь, паренхима лёгких, воздух и их относительные концентрации). Поскольку воздух имеет самый низкий диэлектрический коэффициент, а диэлектрические коэффициенты остальных компонентов крови примерно одинаковы и значительно выше, чем у воздуха, можно говорить о том, что лёгочная ткань состоит из двух типов высококонтрастных компонентов. Следовательно, воздух делает диэлектрический коэффициент лёгочной ткани очень чувствительным и прямым индикатором объёмного соотношения жидкости и воздуха, то есть показателем концентрации жидкости. Высокая чувствительность этого параметра к концентрации жидкости является физической основой предполагаемой высокой точности прибора в обнаружении отёка лёгких и его прогрессирования с течением времени [9].

Область применения ReDS

Применение системы ReDS позволяет измерять абсолютное значение уровня жидкости в лёгких. Увеличение количества жидкости в лёгких свидетельствует о декомпенсации ХСН.

Ведущим маркером развития и диагностики сердечной недостаточности является показатель диуреза. Было проведено клиническое исследование системы ReDS на добровольцах, целью которого являлась оценка способности показателей системы ReDS коррелировать как с клиническим течением ОДХСН, проявляющимся застоем лёгких, так и с изменением состояния баланса жидкости. Показатели концентрации жидкости в лёгких у пациентов с ОДХСН, по данным системы ReDS, коррелировали сильной связью с диурезом пациентов. На протяжении всей госпитализации показатели системы ReDS демонстрировали положительную динамику и соответствовали клиническому улучшению пациентов, а при сравнении исходных показателей системы ReDS и при выписке выявлялось значительное улучшение [10].

Сравнительная диагностическая ценность системы ReDS

Важной задачей применения системы ReDS является сопоставление её показателей с данными других методов измерения жидкости в лёгких, а также корреляция с другими методиками диагностики ХСН в целом.

В настоящее время золотым стандартом измерения жидкости в лёгких является метод компьютерной томографии. Исследование связей показателей ReDS и компьютерной томографии проводилось многими зарубежными, а также отечественными учёными.

В 2013 году вышла научная статья, в которой проводилась оценка эффективности системы ReDS на животных и на пациентах-добровольцах. Исследование позволило сравнить данные компьютерной томографии и ReDS. Результаты, полученные системой ReDS, показали высокую чувствительность к изменениям содержания лёгочной жидкости. Сравнительный анализ показателей системы ReDS и данных компьютерной томографии на модели сердечной недостаточности у свиней продемонстрировал, что технология ReDS точна в обнаружении изменений концентрации жидкости в лёгких, о чём свидетельствуют высокие коэффициенты корреляции ICC (коэффициент внутрикласовой корреляции) и Пирсона, равные 0,95 [9].

В 2016 году в журнале *International Journal of Cardiology* была опубликована статья, в которой приводилась валидация технологии диэлектрического измерения ReDS для количественной оценки состояния лёгочной жидкости путём сравнения с компьютерной томографией грудной клетки высокого разрешения у пациентов с острой сердечной недостаточностью и без неё. Данное исследование продемонстрировало, что количественное определение содержания жидкости с помощью системы ReDS тесно коррелирует с данными компьютерной томографии при количественном определении содержания лёгочной жидкости [11].

В другом исследовании, при сравнении корреляции показателей ReDS с данными компьютерной томографии, было выявлено, что точность измерений технологии ReDS сопоставима с результатами компьютерной томографии, уровень корреляции составляет 94 %. Эти данные подтверждают возможности замены компьютерной томографии обследованием на системе ReDS для измерения абсолютного значения уровня жидкости в лёгких [12].

Что касается других методов диагностики ХСН, например, зондирования по Суону-Ганцу, то было опубликовано исследование, по результатам которого учёными был сделан вывод, что в некоторых случаях ReDS-диагностика может быть использована в качестве неинвазивной альтернативы зондированию по Суону-Ганцу, так как была обнаружена корреляция между показателями системы ReDS и давлением заклинивания в лёгочных капиллярах. Показатель системы ReDS в пределах нормы имеет высокую прогностическую ценность (95 %), свидетельствующую о давлении заклинивания в лёгочных капиллярах менее 18 мм рт. ст. [13, 14].

Проанализировав результаты и выводы из научных публикаций по данной теме, можно сделать заключение о точности данных ReDS, по сравнению с компьютерной томографией органов грудной клетки, подтверждённую высокими коэффициентами соответствия.

ReDS как индикатор риска развития ОДХСН

Развитие ОДХСН у пациента с ХСН в анамнезе непременно приводит к повторной госпитализации, высокому риску развития осложнений и в целом негативно сказывается на клиническом течении ХСН. Представлено исследование, в котором проводилась оценка использования показателей системы ReDS в качестве критерия оценки допустимости выписки по суммарному объёму жидкости в лёгких у пациентов, считающихся клинически готовыми к выписке.

Результат исследования системы ReDS показал преждевременность выписки на 32 %, так как у этих пациентов сохранялись повышенные суммарные объёмы жидкости в лёгких. Применение показателя системы ReDS в качестве критерия достижения оптимального результата лечения позволяет не допустить выписку пациентов с повышенным объёмом жидкости в лёгких, тем самым снизив уровень повторных госпитализаций [4, 15, 16].

В 2012 году автором Dan Rappaport было опубликовано первое клиническое исследование системы ReDS на добровольцах. Показатели ReDS оценивались в условиях госпитализации, а также на амбулаторном этапе после выписки из стационара в течение 3 месяцев. В период госпитализации у пациентов отмечено снижение концентрации жидкости в лёгких на 18 ± 8 %, по данным системы ReDS, что указывает на «высыхание» лёгких. Снижение показателей системы ReDS получило корреляционную связь с клиническими проявлениями (корреляция Пирсона = 0,85). Амбулаторно исследование показателей ReDS в 67 % отображало клиническую стабильность на фоне проводимой терапии ХСН. У этих пациентов отмечались минимальные изменения количественной оценки концентрации жидкости в лёгких, по данным системы ReDS ($2,5 \pm 4$), что подтверждалось отсутствием необходимости повторных госпитализаций. В 33 % случаев пациенты были повторно госпитализированы с отёком лёгких через 28 ± 12 дней. Динамические данные системы ReDS продемонстрировали увеличение суммарного объёма жидкости в лёгких (17 ± 7), по сравнению с данными при выписке. Ухудшение показателей у пациентов, наблюдаемое при использовании системы ReDS, предшествовало повторной госпитализации на 22 ± 5 дней. По результатам исследования, авторы статьи пришли к выводу, что количественная оценка концентрации жидкости в лёгких с помощью ReDS может быть полезна при мониторинге состояния застойных явлений в лёгких у пациентов в стационаре и при амбулаторном лечении. Этот факт позволяет использовать данные измерений ReDS для определения динамики течения ХСН и возможного развития ОДХСН. [17].

По данным метаанализа семи исследований, в которых были использованы показатели 985 пациентов, выявлен низкий риск повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых проводился динамический контроль показателей системы ReDS, по сравнению с пациентами, у которых не оценивались показатели системы ReDS [18-20].

Высокая чувствительность системы ReDS обеспечивает обнаружение застоя в лёгких до значительного клинического (симптоматического) ухудшения ХСН, таким образом открывая возможность использовать показатель ReDS как индикатор риска развития ОДХСН.

Возможности ReDS для управления терапией пациентов с ХСН

Принимая во внимание высокую корреляцию показателей ReDS с данными компьютерной томографии, а также показателями диуреза и мозгового натрийуретического пептида, авторы некоторых исследований предполагают, что во время госпитального лечения оценка показателей системы ReDS помогла бы определять терапию. Динамика изменений показателей ReDS соответствует клиническому течению, улучшению состояния в течение всей госпитализации, так как показатели перед выпиской значительно улучшаются по сравнению с показаниями ReDS при поступлении, что дополнительно подтверждается динамикой уровня мозгового натрийуретического пептида. Применение системы ReDS позволяет оценивать данные в широком диапазоне уровня содержания жидкости, включая применимый клинический диапазон [11, 21].

Также исследователи настаивают на продолжении амбулаторного мониторинга показателей системы ReDS у пациентов после выписки для своевременной коррекции терапии [9].

В 2017 году была опубликована научная статья в журнале International Journal of Cardiology «Оценка технологии дистанционного диэлектрического измерения (ReDS) — управляемая терапия для уменьшения повторных госпитализаций при сердечной недостаточности». В статье описывалось исследование, направленное на снижение повторных госпитализаций пациентов с ХСН и развития ОДХСН, с помощью мониторинга показателей измерения с помощью системы ReDS в домашних условиях [22, 23].

В период с 2012 по 2015 годы проводилось исследование, в результате которого сделан вывод, что неинвазивная технология ReDS позволяет сигнализировать о раннем выявлении декомпенсации ХСН с относительно низкой нагрузкой для пациентов. Поддержание нормального содержания жидкости в лёгких в результате коррекции терапии на основе показателей ReDS приводит к снижению уровня мозгового натрийуретического пептида и снижению количества госпитализаций [24].

Также отмечено, что проведение терапии ХСН под контролем показателей ReDS во время 30-дневного дистанционного наблюдения за пациентами после госпитализации по поводу ОДХСН может приводить к более низкому (на 54 %) риску повторной госпитализации, в том числе по кардиологическим причинам — на 78 % [25].

В результате ретроспективного анализа карт 112 госпитализированных пациентов с ОДХСН сделан вывод, что контроль показателей ReDS и коррекция терапии

позволили снизить продолжительность госпитализации у пациентов, поступивших по поводу ХСН, и расширить возможности врача по коррекции терапии [26].

Система ReDS была применена в 2020 году, во время пандемии COVID-19, в пульмонологическом отделении госпиталя Ospedali Riuniti, г. Анкона, Италия. Измерение с помощью ReDS проводилось непосредственно в палате пациента. Определение динамики показателей ReDS позволило оценивать эффективность проводимой терапии [27].

В совокупности результаты исследований подтверждают потенциальную клиническую полезность мониторинга ReDS при лечении пациентов с ХСН. Контроль показателей системы ReDS и поддержание суммарного объёма жидкости в лёгких в нормальном диапазоне приводит к снижению уровня мозгового натрийуретического пептида и уменьшению числа повторных госпитализаций. Таким образом, технология ReDS представляется полезной для удалённого ведения пациентов, подверженных риску повторной госпитализации с ХСН на амбулаторном этапе.

Преимущества и недостатки ReDS

Особенностями системы ReDS являются высокая чувствительность и быстрый результат динамики показателей уже в первые секунды небольших изменений застоя в лёгких, полученный вследствие проводимых манипуляций в исследованиях, моделирующих ОДХСН [9].

К тому же система ReDS имеет ряд преимуществ перед компьютерной томографией: быстрый результат динамики показателей, компактный размер прибора, быстрота измерения, возможность частых измерений и диагностики даже небольших изменений застоя в лёгких, а также отсутствие лучевой нагрузки. Все вышеизложенное делает возможным замену компьютерной томографии на обследование с помощью ReDS для измерения абсолютного значения уровня жидкости в лёгких. Мобильность оборудования позволяет использовать систему пациентом на дому для мониторинга состояния и возможной коррекции терапии.

Не менее ценна возможность использования ReDS как альтернативы зондирования по Суону-Ганцу, что открывает потенциал для неинвазивной оценки функций правого и левого желудочков сердца, контроля эффективности лечения инфаркта миокарда, кардиогенного шока, отёка лёгких, контроля гиповолемии и гипертензии, различных нарушений ритма сердца. Технология ReDS обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления аномально высокого давления заклинивания в лёгочных капиллярах, что позволяет своевременно проводить коррекцию медикаментозной терапии [14].

Простота проведения методики, время, затраченное на исследование, сопоставимая достоверность полученных результатов, а также безопасность для пациента и персонала (для измерения используются электромагнитные волны малой мощности, менее

1/1000 излучения мобильного телефона), отражают бесспорное преимущество технологии ReDS для ранней диагностики декомпенсации ХСН.

Однако пространственное разрешение не позволяет различить, в каком отделе лёгких скопилась жидкость: внутрисосудистом, интерстициальном или альвеолярном [9].

К недостаткам применения также можно отнести высокую стоимость системы ReDS, малое количество научных публикаций в отечественных журналах, описывающих технологию и преимущества её применения.

Отечественная практика применения ReDS и её экономическая эффективность

Российские учёные также проводят исследования, демонстрируя эффективность системы ReDS в амбулаторных условиях. Так, в условиях сельского здравоохранения проводился мониторинг показателей ReDS. Динамическое исследование показателей системы ReDS в амбулаторных условиях позволило своевременно проводить коррекцию терапии, выявить начинающуюся декомпенсацию ХСН и снизить количество повторных госпитализаций. Авторы исследования отмечают, что измерение системой ReDS можно проводить в отдалённом медицинском учреждении, а специалист-кардиолог может дистанционно провести оценку показателей и коррекцию терапии. Такая модель оказания медицинской помощи улучшает организацию помощи больным с ХСН и тем самым снижает смертность и частоту повторных госпитализаций [28].

Подводя итог вышесказанному, можно считать возможным проведение коррекции медикаментозной терапии у пациентов с ХСН по данным мониторинга показателей ReDS.

Внедрение технологии ReDS в систему здравоохранения России на федеральном уровне, её использование в амбулаторных и стационарных условиях довольно перспективно. Клиническая и экономическая эффективность считается обоснованной, так как уменьшается число повторных госпитализаций, что позволяет системе здравоохранения экономить средства, начиная с третьего года использования. Проведённая оценка показала, что для покрытия более 95 % населения требуется от 1129 до 1234 единиц медицинского изделия ReDS [6].

Заключение

Коррекция терапии по данным системы ReDS может помочь в определении скорости и степени диуреза, назначении других лекарственных препаратов, например, сосудорасширяющих средств, а также избежать преждевременной выписки пациентов.

К преимуществам метода ReDS по измерению жидкости в лёгких относятся неинвазивность, малая длительность процедуры, отсутствие необходимости расходных материалов, подготовки специальных помещений. Само устройство мобильно и может

перемещаться из кабинета в кабинет (из палаты в палату), что невозможно сделать с аппаратом компьютерной томографии. Аппарат позволяет проводить исследование поверх одежды, на дому. Также важными факторами в проведении исследования являются безопасность для пациента и медицинского персонала, возможность многократного измерения показателей в течение суток.

Мониторинг показателей ReDS значительно снижает вероятность повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью в течение 3 месяцев, по сравнению с пациентами, у которых не проводилось исследование системой ReDS. Методика является клинически обоснованной, позволяющей проводить коррекцию терапии сердечной недостаточности по результатам исследования ReDS. Вместе с тем необходимо отметить, что мало изучено применение системы ReDS у коморбидных пациентов. Компанией-разработчиком представлена схема проведения исследования на системе ReDS, но периодичность проведения исследований оставлена на усмотрение медицинской организации. Показанные исследования также не отражают единства в выборе частоты проведения исследований. Применение системы ReDS у пациентов с ХСН клинически оправдано, и результаты сопоставимы с данными компьютерной томографии, однако, требуется разработка алгоритмов проведения исследования системой ReDS в зависимости от тяжести ХСН и наличия сопутствующей (коморбидной) патологии.

Вклад авторов:

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

Елфимов Д.А.: создание идеи и концепции рукописи, утверждение окончательного варианта

Елфимова И.В.: создание дизайна рукописи, критический обзор материала, окончательное редактирование рукописи

Харченко Д.Д.: написание обзорной части и заключения рукописи

Чупраков А.Е.: сбор и анализ литературных данных

Тюменцева Н.В.: редактирование 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

Elfimov D.A.: creation of the idea, conceptualisation, approval of the final version

Elfimova I.V.: creation of the manuscript design, critical review of the material, final editing of the manuscript

Harchenko D.D.: writing the review and conclusion of the manuscript

Chuprakov A.E.: collection and analysis of literature data

Tjumenceva N.V.: revision of the text

Список литературы/References:

1. Фомин, И. В., Поляков Д. С., Вайсберг А. Р. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ — все ли мы правильно делаем в 2022 году. Оригинальные исследования. 2022; 4:27–37.
Fomin, I. V., Polyakov D. S., Vajsberg A. R. 25 years of real clinical practice in the treatment of chronic heart failure in the Russian Federation — are we doing everything right in 2022. Original research. 2022; 4:27–37 [In Russian].
2. Арутюнов, А. Г., Арутюнов Г. П. Повторные госпитализации у больных с синдромом острой декомпенсации ХСН. Особенности, прогностическая значимость, новые подходы к снижению риска их возникновения. Русский медицинский журнал. 2013; 21(12):612–616.
Arutyunov, A. G., Arutyunov G. P. Repeated hospitalizations in patients with acute CHF decompensation syndrome. Features, prognostic significance, new approaches to reducing the risk of their occurrence. RMJ. 2013; 21(12): 612–616 [In Russian].
3. Ziaieian B., Fonarow G. C. The prevention of hospital readmissions in heart failure. The Journal Progress in cardiovascular diseases. 2016; 58(4): 379–385. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.09.004.
4. Жиров И. В., Насонова С. Н., Терещенко С. Н. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: Состояние проблемы. Терапевтический архив. 2022; 94(9):1047–1051. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201839.
Zhirov I. V., Nasonova S. N., Tereshchenko S. N. Acute decompensation of heart failure: state of the problem. Terapevticheskii arkhiv. 2022. 94(9):1047–1051. doi: 10.26442/00403660.2022.09.201839 [In Russian].
5. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019; 21(6):715–31. doi: 10.1002/ejhf.1494.
6. Серпик В. Г., Куликов А. Ю., Проценко М. В. и др. Оценка технологии здравоохранения и значение дистанционного диэлектрического исследования в диагностике и контроле лечения хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. Фармакоэкономика: теория и практика. 2023; 11(3):24–35 doi: 10.30809/phe.3.2023.3.
Serpik V. G., Kulikov A. Yu., Protsenko M. V., et al. Health technology assessment and clinical role of remote dielectric sensing in the diagnosis and control of the treatment of chronic heart failure in the Russian Federation. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2023; 11(3):24–35 doi: 10.30809/phe.3.2023.3 [In Russian].
7. Yang Y., Fathy A. E. See-through-wall imaging using ultra wide-band short-pulse radar system. IEEE. 2005; 3B: 334–337. doi: 10.1109/APS.2005.1552508.
8. Жиров И. В., Насонова С. Н., Сырхаева А. А. и др. Оптимизация определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(5): 5039. doi: 10.15829/1560–4071–2022–5039.
Zhirov I. V., Nasonova S. N., Syrkhayeva A. A., et al. Optimization of intravascular volume determination in patients with acute decompensated heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(5): 5039. doi: 10.15829/1560–4071–2022–5039 [In Russian].
9. Amir O, Rappaport D, Zafrir B, et al. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology. Congest Heart Fail. 2013; 19(3): 149–155. doi: 10.1111/chf.12021.
10. Curran L., Peck K., Bensimhon D. A. Descriptive Analysis of ReDS Technology across the Continuum of Care. Journal of Cardiac Failure. 2019; 25(8S): S135–S136. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.390.
11. Offer Amir, Zaher S. Azzam, Tamar Gaspar, et al. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. International Journal of Cardiology. 2016; 221: 841–846. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.323.
12. Imamura T., Gono W., Hori M. Validation of Noninvasive Remote Dielectric Sensing System to Quantify Lung Fluid Levels. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(1): 164. doi: 10.3390/jcm11010164.

13. Uriel N., Sayer G., Imamura T., et al. Relationship Between Noninvasive Assessment of Lung Fluid Volume and Invasively Measured Cardiac Hemodynamics. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7(22): e009175. doi: 10.1161/JAHA.118.009175.
14. Sattar Y., Zghouzi M., Suleiman A. M., et al. Efficacy of remote dielectric sensing (ReDS) in the prevention of heart failure rehospitalizations: a meta-analysis. *Journal Of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2021; 11(5): 646–652. doi: 10.1080/20009666.2021.1955451.
15. Barghash M.H., Lala A., Giustino G., et al. Use of Remote Dielectric Sensing (ReDS) as Point-of-Care Testing Following Heart Failure Hospitalization and Risk of 30-Day Readmission. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019; 38(4): S140–S141. doi: 10.1016/j.healun.2019.01.335.
16. Izumida T., Imanura T., Koi T., et al. Prognostic impact of residual pulmonary congestion assessed by remote dielectric sensing system in patients admitted for heart failure. *ESC Heart Fail*. 2024 Jun; 11(3): 1443–1451. doi: 10.1002/ehf2.14690. Epub 2024 Feb 14.
17. Rappaport D. Noninvasive monitoring of pulmonary congestion using a remote dielectric sensing (ReDS) system: a prospective single-arm study in patients suffering from heart failure. *J Card Fail*. 2012. 18(8S): S61. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.207.
18. Сырхаева А. А., Насонова С. Н., Жиров И. В. и др. Возможности инструментального определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2023; 95(9): 769–775. doi: 10.26442/00403660.2023.09.202375.
Syrkhaeva A. A., Nasonova S. N., Zhiron I. V., et al. Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023; 95(9): 769–775. doi: 10.26442/00403660.2023.09.202375.
19. Bensimhon D., Alali S. A., Curran L. The use of the ReDS noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study. *Heart Lung*. 2021; 50(1): C.59–64. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.07.003.
20. Roy S., McCabe P., Karnes A., et al. Effect of the Remote Dielectric Sensing Vest on Reducing Heart Failure Admissions. *Journal of Cardiac Failure*. 2019; 205(8): S126. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.360.
21. Olessen A. S., Miger K., Fabricius-Bjerre A., et al. Remote Dielectric Sensing to detect acute heart failure in patients with dyspnoea — a prospective observational study in the emergency department. *European Heart Journal Open*. 2022; 2(6): oead073. doi: 10.1093/ehjopen/oead073.
22. Volz E, Tordella M, Miller R, et al. ReDS vest use in the emergency department: identifying high risk heart failure patients. *J Card Fail*. 2019; 25(8S): S68–S69. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.195.
23. Adatya S., Imamura T., Kim G.H., et al. Noninvasive Assessment of Lung Fluid Content in Heart Failure Patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017; 36(4S): S213–S214. doi: 10.1016/j.healun.2017.01.561.
24. Offer Amir, Tuvia Ben-Gal, Jean Marc Weinstein, et al. Evaluation of remote dielectric sensing (ReDS) technology-guided therapy for decreasing heart failure re-hospitalizations. *International Journal of Cardiology*. 2017; 240: 279–284. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.120.
25. Lala A., Barghash M. H., Giustino G., et al. Early use of remote dielectric sensing after hospitalization to reduce heart failure readmissions. *ESC Heart Fail*. 2021; 8(2): 1047–1054. doi: 10.1002/ehf2.13026.
26. Opsha Y., Zhuge P., Guevarra J., et al. Retrospective Evaluation of Remote Dielectric Sensing (ReDS) Vest Technology and its Impact on Heart Failure Readmission Rates and Diuretics Therapy. *Journal of Cardiac Failure*. 2019; 25(8): S147–S148. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.424.
27. Mei F., Di Marco Berardino A., Bonifazi M., et al. Validation of Remote Dielectric Sensing (ReDS) in Monitoring Adult Patients Affected by COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(6): 1003. doi: 10.3390/diagnostics11061003.
28. Рейтблат О.М. Реальный опыт работы центра хронической сердечной недостаточности: есть ли в нём место инновациям? Эффективная фармакотерапия. 2023; 19(30): 60.
Rejtblat O. M. The real experience of the chronic heart failure center: is there a place for innovation in it? *Effective pharmacotherapy*. 2023; 19(30): 60.

Информация об авторах

Елфимов Дмитрий Анатольевич  — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: yelfimovda@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4875-1244>

Елфимова Ирина Валерьевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: iyelfimova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4724-0664>

Харченко Дарья Дмитриевна — Студент 5 курса очной формы обучения направления «Лечебное дело» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: kharchenkodariaoff@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-4011-1467>

Чупраков Александр Евгеньевич — Студент 5 курса очной формы обучения направления «Лечебное дело» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, e-mail: Sasha13.02.2002@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-0472-5310>

Тюменцева Наталия Валентиновна — заведующий сектором внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности, врач терапевт ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 12», Тюмень, e-mail: Tnv911@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-9379-9058>

Information about the authors

Dmitry A. Elfimov  — PhD, docent, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: yelfimovda@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4875-1244>

Irina V. Elfimova — PhD, docent, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: iyelfimova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4724-0664>

Darya D. Kharchenko — 5th year full-time student of the direction "General Medicine" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: kharchenkodariaoff@inbox.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-4011-1467>

Aleksandr E. Chuprakov — 5th year full-time student of the direction "General Medicine" of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, e-mail: Sasha13.02.2002@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0005-0472-5310>

Natalia V. Tyumentseva — Head of the Internal Quality Control and Safety of Medical Activities Sector, General Practitioner, State Autonomous Healthcare Institution of the Tyumen Region "City Polyclinic No. 12", Tyumen, e-mail: Tnv911@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-9379-9058>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456
УДК 616-003.829.1-06:[616.12-008.64+616.36-004]
EDN: ERQADO



Е.В. Резник^{1,2}, М.Х. Э. Лауар¹, В.Ю. Воинова¹, Г.Н. Голухов^{1,2}

¹— Федеральное государственное автономное образовательное учреждение Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

ГЕМОХРОМАТОЗ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

E.V. Reznik^{1,2}, M.H. E. Laouar¹, V.Yu. Voinova¹, G.N. Golukhov^{1,2}

¹— Pirogov Russian national research medical University of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

²— GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after. Academician G.M. Savelyeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

Hemochromatosis and Heart Involvement

Резюме

Гемохроматоз при отсутствии терапии представляет собой опасное для жизни состояние, связанное с избыточным содержанием железа в организме. Выделяют первичный (наследственный) гемохроматоз, возникающий в результате мутаций генов, и вторичный (приобретенный) в результате чрезмерного потребления или поступления железа с пищей или в составе лекарственных препаратов, заболеваний печени или многократных гемотрансфузий. Отложение избытка железа в паренхиматозных тканях приводит к клеточной дисфункции и клиническим проявлениям заболевания. Чаще всего поражаются печень, поджелудочная железа, суставы, кожа, гипофиз и сердце. Гемохроматоз сердца в ряде случаев приводит к развитию сердечной недостаточности, которую потенциально возможно предотвратить. Первоначально развивается диастолическая дисфункция и нарушения ритма, на более поздних стадиях — картина дилатационной кардиомиопатии. Выявить признаки поражения сердца при гемохроматозе можно с помощью комплексной 2D- и доплеровской эхокардиографии, МРТ сердца с измерением времени релаксации T2* и других диагностических методов. «Золотым стандартом» диагностики первичного гемохроматоза является генетическое тестирование, которое должно проводиться всем пациентам с подозрением на данную патологию после исключения вторичных причин перегрузки железом. Основу терапии гемохроматоза составляют лечебная флеботомия и хелатирование железа. Средняя продолжительность жизни у нелеченых пациентов с гемохроматозом и тяжелой сердечной недостаточностью не превышает одного года. Однако при раннем и агрессивном лечении выживаемость приближается к таковой у пациентов с сердечной недостаточностью другой этиологии.

Ключевые слова: гемохроматоз, сердце, сердечная недостаточность, аритмия, флеботомия, фиброз печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, сахарный диабет, хелатирование железа, эритроцитаферез

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 11.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 08.07.2024 г.

Принята к публикации 24.07.2024 г.

Для цитирования: Резник Е.В., Лауар М.Х.Э., Воинова В.Ю. и др. ГЕМОХРОМАТОЗ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 442-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456. EDN: ERQADO

Abstract

Hemochromatosis is a life-threatening condition if left untreated, that is caused by excess iron in the body. It can be primary (hereditary) hemochromatosis, resulting from genes mutations, and secondary (acquired) as a result of excessive intake of iron from food or drugs, liver diseases or repeated blood transfusions. Deposition of excess iron in parenchymal tissues leads to cellular dysfunction and clinical manifestations of the disease. The liver, pancreas, joints, skin, pituitary gland and heart are most often affected. Cardiac hemochromatosis is an important and potentially preventable cause of heart failure. Initially, diastolic dysfunction and arrhythmias develop, at later stages a picture of dilated cardiomyopathy can appear. Signs of heart damage in hemochromatosis can be detected using complex 2D and Doppler echocardiography, cardiac MRI with T2* relaxation time measurement and other diagnostic methods. Genetic testing is the gold standard for diagnosing hemochromatosis and should be performed after secondary causes

of iron overload have been excluded. The basis of therapy is therapeutic phlebotomy and iron chelation. Median survival is less than a year in untreated patients with severe heart failure caused by hemochromatosis. However, with early and aggressive treatment, survival approaches that of patients with heart failure of other etiologies.

Key words: *hemochromatosis, heart, heart failure, arrhythmia, phlebotomy, liver fibrosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diabetes mellitus, iron chelation, erythrocytapheresis*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 11.06.2024

Reviewer approved 08.07.2024

Accepted for publication on 24.07.2024

For citation: Reznik E.V., Laour M.H.E., Voinova V.Yu. et al. Hemochromatosis and Heart Involvement. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 442-456. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-442-456. EDN: ERQADO

МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, КТ — компьютерная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ДХА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, *HFE* («Human homeostatic iron regulator») — ген регулятора обмена железа человека, *HAMP* («Hepcidin anti-microbial peptide gene») — ген гепсидин противомикробного пептида, *HJV* («Hemojuvelin gene») — ген гемоювелина, *TFR2* — ген рецептора трансферрина 2, *SLC40A1* — ген ферропортина, *DMT1* («Divalent metal transporter 1») — переносчик двухвалентных катионов 1, T2 — постоянная времени затухания спинного эхо, T2* — время релаксации, индуцированной градиентным эхом

Введение

Гемохроматоз — это заболевание, характеризующееся системной перегрузкой железом и отложением железа в различных органах, включая сердце. Различают 2 типа гемохроматоза: первичный и вторичный. Первичный гемохроматоз является наследственным заболеванием, вторичный — результатом длительного приема препаратов железа или частого переливания крови при анемии, заболеваний печени [1].

Первичный гемохроматоз — это наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное снижением уровня регуляторного гормона гепсидина, который контролирует концентрацию железа, или снижением связывания гепсидин-ферропортин. Гепсидин регулирует активность ферропортина, который является единственным известным экспортером клеточного железа. Наиболее распространенная форма гемохроматоза вызвана гомозиготными мутациями в гене *HFE* (Homeostatic Iron Regulator — регулятор гомеостаза железа), в частности, мутацией C282Y, которая встречается более чем у 80% пациентов с данной формой заболевания. Гораздо реже встречаются формы гемохроматоза, связанного с мутациями в других генах: гепсидин противомикробного пептида (*HAMP*), или гемоювелина (*HJV*), или рецептора трансферрина 2 (*TFR2*), или ферропортина (*SLC40A1*), которые предотвращают связывание гепсидин-ферропортин. Повышенные концентрации железа в плазме могут привести к накоплению железа в паренхиматозных органах и тканях, особенно в гепатоцитах, клетках поджелудочной железы и кардиомиоцитах, гипофизе, яичках, последствием чего является развитие фиброза и недостаточности этих органов. Диагностика наследственного гемохроматоза включает генетическое тестирование, оценку параметров обмена железа в сыворотке крови, данные

визуализирующих исследований. Гепсидин может стать инновационным будущим подходом к лечению данного заболевания [2].

При первичном гемохроматозе, ассоциированном с мутацией в гене *HFE*, основным патогенетическим механизмом является высокая абсорбция железа в кишечнике [3]. Часто при обсуждении проблемы гемохроматоза не рассматривают приобретенную перегрузку железом (вторичный гемохроматоз), также исключаются редкие генетические нарушения, которые приводят к системному избытку железа по механизмам, отличным от первичного дефицита гепсидина. Эти расстройства включают потерю функции ферропортина, атрансферринемия, ацерулоплазминемия или перегрузку железом, связанную с переносчиком двухвалентных катионов 1 (*DMT1*; также известным как *NRAMP2*).

Как *HFE*-ассоциированный, так и не *HFE*-ассоциированный гемохроматоз приводят к дефициту гепсидина, повышенному поступлению железа из клеток тонкого кишечника и макрофагов селезенки в плазму (рис. 1), (рис. 2). Повышенные уровни железа в плазме приводят к усилению транспорта железа в паренхиматозные клетки (особенно гепатоциты, кардиомиоциты и клетки поджелудочной железы), что приводит преимущественно к перегрузке железом печени, сердца и поджелудочной железы. Несмотря на роль гепсидина в патогенезе гемохроматоза, его измерение не является необходимым для диагностики, поскольку достаточно специфическим маркером дефицита гепсидина считаются повышение насыщения трансферрина железом (насыщение трансферрина) или повышение ферритина в плазме крови. Насыщение трансферрина представляет собой отношение количества занятых сайтов связывания железа к общему количеству сайтов связывания железа на трансферрине плазмы.

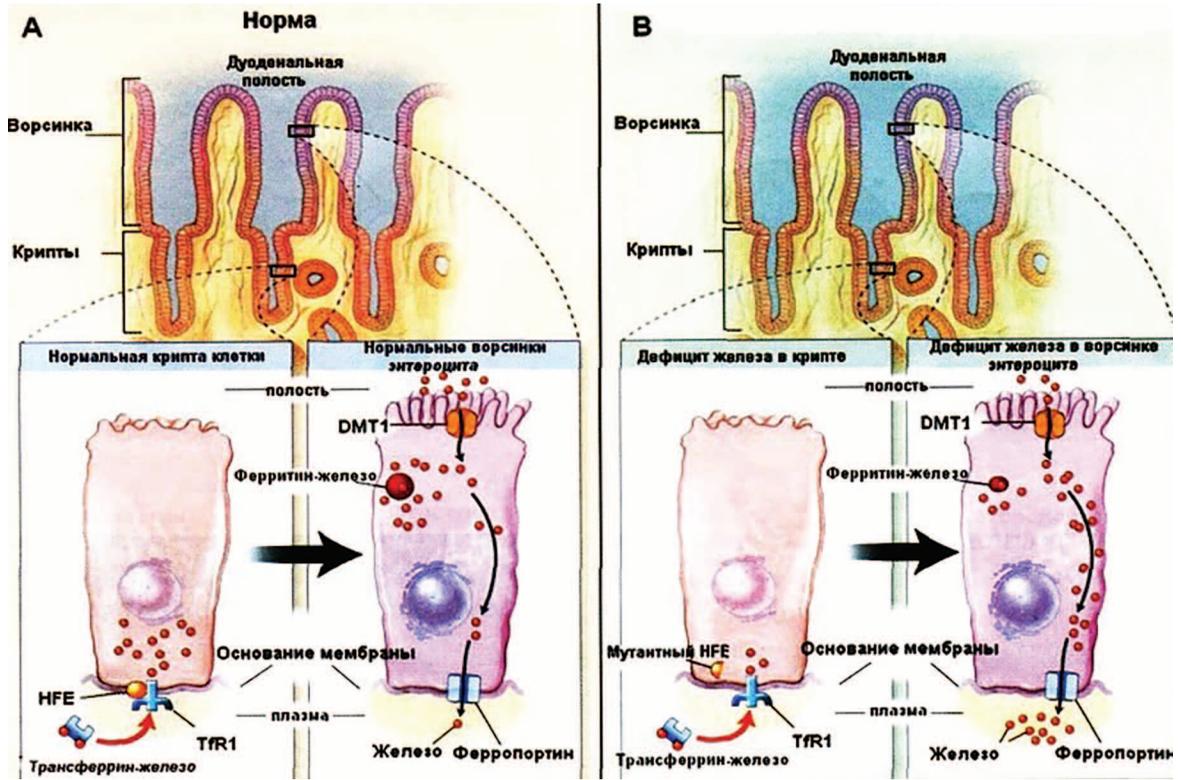


Рисунок 1. Механизм всасывания железа из пищи в полости 12-перстной кишки. (с изменением, Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. и др. Медицинский совет. Научно-практический журнал N 9-10, 2008. [Электронный ресурс]). URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdomen/Fe3.jpg>. (дата обращения: 30.04.2024).
 Примечание. А: в норме, В: при мутации в гене HFE

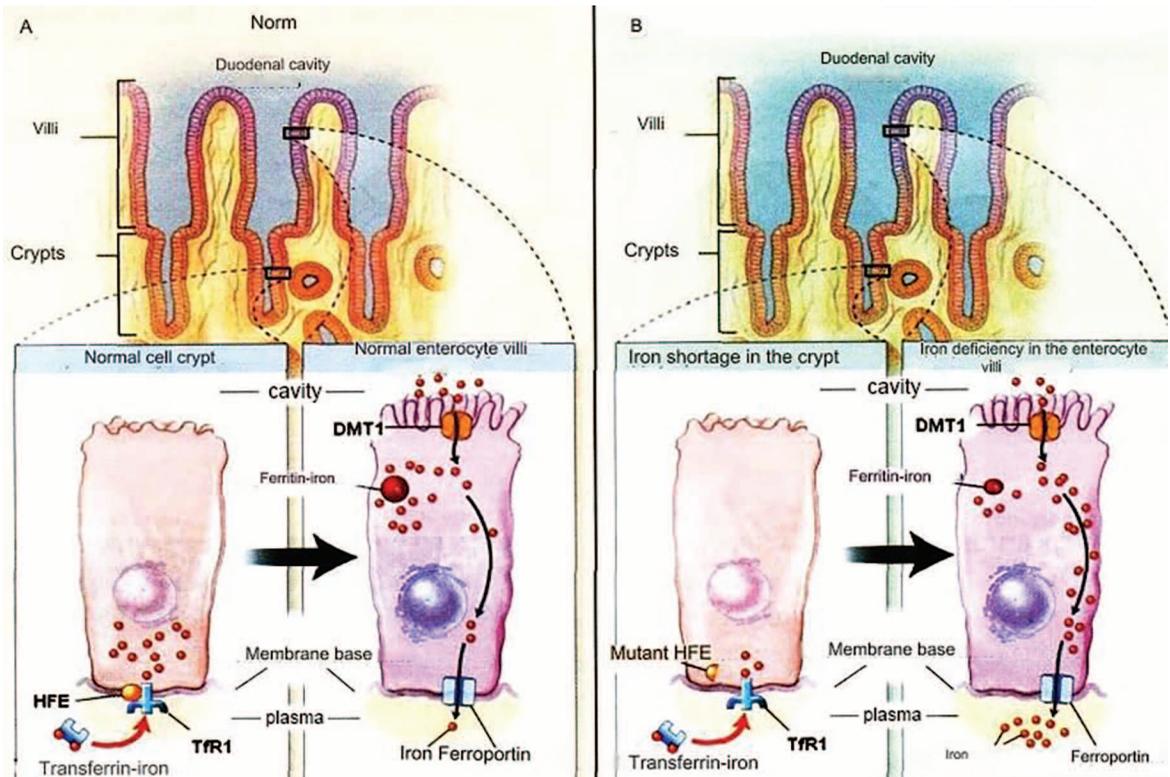


Figure 1. The mechanism of absorption of iron from food in the duodenum. Arutyunov A.T., Ivanikov I.O., Syutkin V.E. et al. Scientific and practical journal N 9-10, 2008. [Electronic resource]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdomen/Fe3.jpg>. (date of the application: 30.04.2024).
 Note. A: Normal, B: With a mutation in the HFE gene

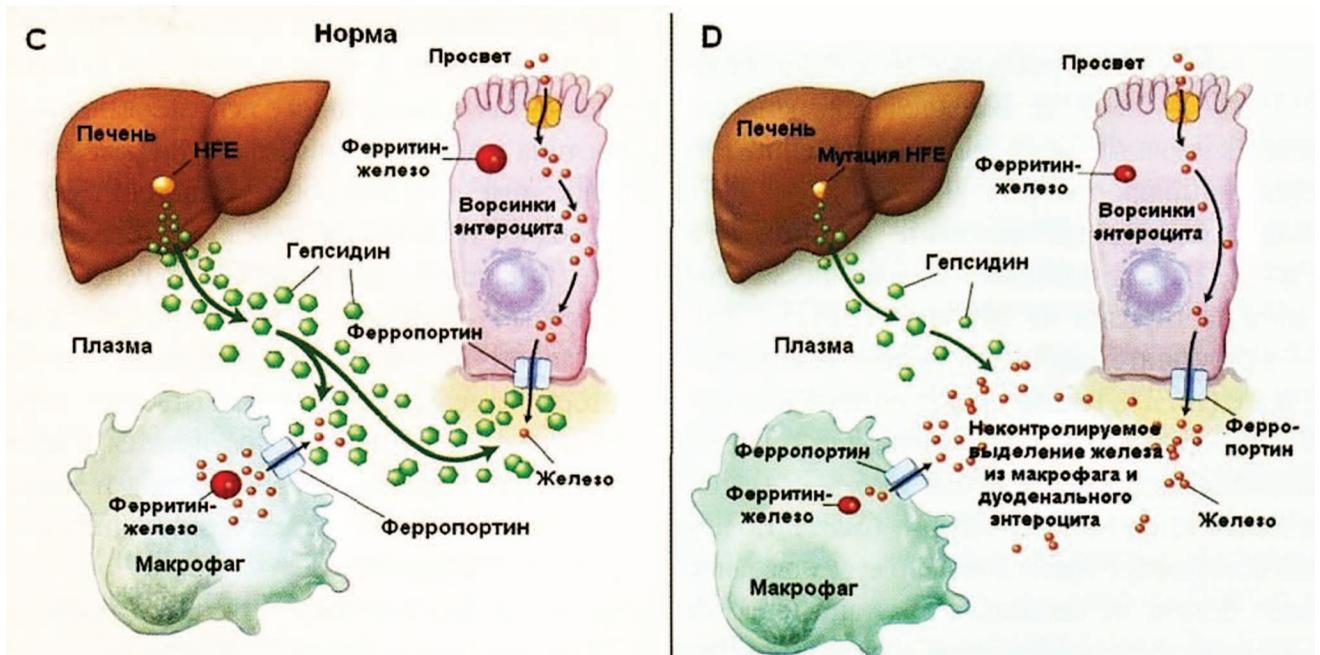


Рисунок 2. Модель обмена железа на основе гепсидина. (с изменением, Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. и др. Медицинский совет. Научно-практический журнал N 9-10, 2008. [Электронный ресурс]). URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdmen/Fe4.jpg>. (дата обращения: 30.04.2024).

Примечание. С: в норме, D: при мутации в гене HFE

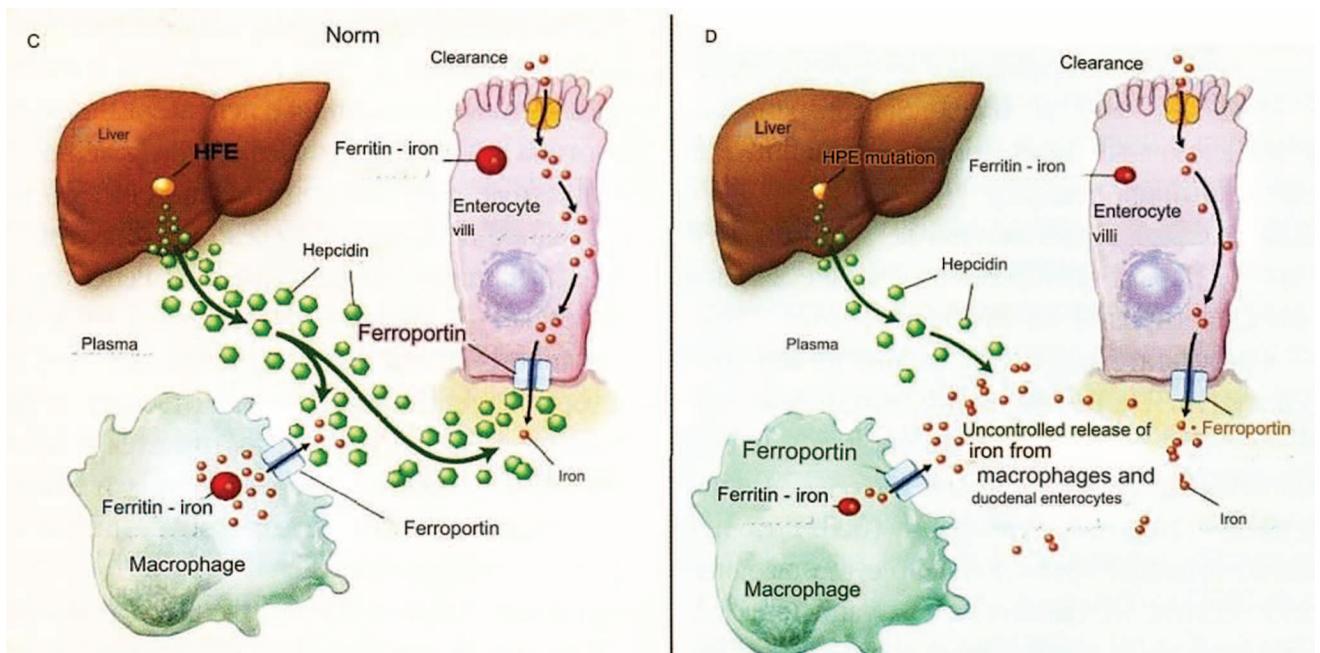


Figure 2. Model of iron metabolism based on hepcidin. Arutyunov A.T., Ivanikov I.O., Syutkin V.E. et al. Medical advice. Scientific and practical journal N 9-10, 2008. [Electronic resource]. URL: <http://bono-esse.ru/blizzard/img/RPP/Abdmen/Fe4.jpg>. (date of the application: 30.04.2024).

Note. C: Normal, D: With a mutation in the HFE gene

Увеличение этого параметра имеет решающее значение для диагностики гемохроматоза. Кроме того, для диагностики следует использовать строгую интерпретацию концентрации сывороточного ферритина (основного белка — депо железа в организме).

• **Эпидемиология гемохроматоза**

Когда ген HFE был впервые идентифицирован как ген, связанный с гемохроматозом, было определено, что наиболее частыми причинами развития данного заболевания являются гомозиготность по мутациям p.Cys282Tyr (C282Y) и p.His63Asp (H63D).

Гомозиготность по варианту р.С282У в гене *HFE* встречается при гемохроматозе более чем у 80 % лиц европейского происхождения. Гомозиготность же по мутации р.Н63D среди пациентов с гомозиготным гемохроматозом, отличным от р.С282У, встречается не чаще, чем в общей популяции. Общая распространенность компаунд-гетерозигот р.С282У/р.Н63D среди пациентов с клинически явным гемохроматозом составляет 4,1 % [4]. Однако компаунд-гетерозиготности р.С282У/р.Н63D самой по себе недостаточно, чтобы вызвать гемохроматоз. Только если этот генотип совпадает с дополнительными генетическими или экологическими факторами риска заболевания печени, развивается фенотипический гемохроматоз [5].

В многочисленных исследованиях изучалась частота гемохроматоза и его генетическая причина в различных популяциях. Они обобщены в Таблице (табл. 1). Показано, что распространенность наиболее известных мутаций *HFE* (а именно р.С282У и р.Н63D), которые могут вызывать гемохроматоз, варьирует в зависимости от этнических групп [6]. Безусловно, наиболее распространенной причиной гемохроматоза является гомозиготность по замене р.Сys282Tyr. Среди людей с диагнозом гемохроматоз в Австралии, Бретани, Франции она составляет 96 %, в то время как в Италии на их долю приходится только 62 %, а в Греции — 39 %. Компаунд-гетерозиготность р.Сys282Tyr/р.Нis63Asp в гене *HFE* встречается чаще, чем гомозиготность по р.Сys282Tyr, но имеет заметно более низкую биохимическую и клиническую пенетрантность.

В исследовании скрининга гемохроматоза и перегрузки железом (The Hemochromatosis and Iron Overload Screening Study — HEIRS) оценивалась распространенность, а также генетические и экологические детерминанты, среди других факторов гемохроматоза

в многоэтнической выборке первичной медико-санитарной помощи среди 100 000 взрослых за 5-летний период в США и Канаде. Из 99 711 участников, среди которых не было членов одной семьи, 299 человек были гомозиготами по С282У. Предполагаемая распространенность гомозиготности С282У составила 0,44 % у белых людей неиспанского происхождения, 0,11 % — у коренных американцев, 0,027 % — у латиноамериканцев, 0,014 % — у людей негроидной расы, 0,012 % — у лиц с островов Тихого океана и 0,000039 % — у лиц азиатского происхождения. Распространенность гомозиготности С282У составила 1,2 % в Ирландии. Более того, средняя распространенность 0,4 % гомозиготности по С282У и 9,2 % — гетерозиготности по С282У была продемонстрирована в одном обзоре 27 исследований, включивших 6302 европейцев. То же исследование продемонстрировало распространенность гомозиготности по С282У 0,5 % и гетерозиготности по С282У 9 % в Северной Америке. В Азии, Африке, Ближнем Востоке и у коренного австралийского населения (включая аборигенов и австралийцев Вануату и папуасов) гомозиготность по С282У не была обнаружена (n=3752), хотя частота гетерозиготности по С282У колебалась от 0 % до 0,5 %. Распространенность компаунд-гетерозиготности С282У/Н63D и гомозиготности по Н63D составляла 2 % (для обоих) в европейской популяции; в Америке распространенность компаунд-гетерозиготности составила 2,5 %, а распространенность гомозиготности Н63D — 2,1 %. В других исследованиях сообщалось о самой высокой частоте замены С282У у европейцев нефинского происхождения (частота аллеля 5,14 %) [7].

В США примерно 1 из 300 человек белого европейского происхождения страдает наследственным гемохроматозом; 1 из 15 человек североамериканского

Таблица 1. Отдельные популяционные исследования частоты гомозигот по мутации р.Сys282Tyr в гене *HFE*

Страна	Исследуемая популяция	Размер когорты	Частота <i>HFE</i> р.Сys282Tyr
Австралия	Работники	11 307	1 из 221
Австралия	Избиратели североамериканского происхождения	29 676	1 из 146
США	Клиенты лабораторий первичной медико-санитарной помощи	99 711	1 из 333
Великобритания	Лица, зарегистрированные в Национальной службе здравоохранения	451 243	1 из 156
Норвегия	Госпитализированные лица (только европейцы)	1 900	1 из 136
Испания	Доноры крови	5 370	1 из 671
Франция	Посетители центров оценки здоровья	9 396	1 из 174

Table 1. Separate population studies of homozygous frequencies *HFE* р.Сys282Tyr

Country	Studied population	Cohort size	Frequency of <i>HFE</i> р.Сys282Tyr
Australia	Workers	11 307	1 of 221
Australia	Voters of Northern European descent	29 676	1 of 146
USA	Primary Health Care Laboratory Clients	99 711	1 of 333
Great Britain	Persons, registered in the National Health Service	451 243	1 of 156
Norway	Hospitalized persons (Europeans only)	1 900	1 of 136
Spain	Blood donors	5 370	1 of 671
France	Visitors of health assessment centers	9 396	1 of 174

происхождения имеет по крайней мере одну копию мутантного гена *HFE*, наиболее распространенной генной мутации, связанной с наследственным гемохроматозом [8]. Наследственный гемохроматоз не зависит от пола, хотя симптомы чаще проявляются у мужчин. У женщин симптомы гемохроматоза могут развиваться в более позднем возрасте (после менопаузы) из-за регулярной кровопотери во время менструаций. Примерно у трех четвертей людей гемохроматоз диагностируется до того, как у них появляется клиническая симптоматика, в основном при генетическом тестировании. Несмотря на высокую распространенность гомозиготности *C282Y*, лишь у небольшого количества людей накапливается достаточно железа, чтобы вызвать повреждение органов. Учитывая аутосомно-рецессивное наследование *C282Y*, частота гомозиготности *C282Y* одинакова у мужчин и женщин, но распространенность клинических проявлений различается. В одном исследовании лишь у 28,4% мужчин и 1,2% женщин с гомозиготностью по *C282Y* выявлены клинические проявления гемохроматоза. Однако в начале исследования у 81,8% мужчин и 55,4% женщин наблюдался повышенный уровень ферритина в сыворотке, что позволяет предположить, что биохимическая пенетрантность выше, чем клиническая пенетрантность. В других исследованиях было установлено, что клинические проявления гемохроматоза развиваются у 25–60% лиц, гомозиготных по *C282Y*. По-видимому, различные факторы, такие как генетические модификаторы, факторы окружающей среды или образа жизни, определяют фенотип у людей с гомозиготностью по *C282Y* [9].

Когортное исследование с участием 22 центров в Англии, Шотландии и Уэльсе в Британском биобанке, включающее 451 243 участника европейского происхождения, выявило 2890 (0,6%) людей с гомозиготным генотипом *p.C282Y*. При этом диагноз гемохроматоза был поставлен у 21,7% мужчин и 9,8% женщин. Это подтверждает гипотезу, что перегрузку железом, связанную с *p.C282Y*, можно предотвратить и излечить при условии раннего вмешательства. Исследование доноров крови в Бразилии выявило 2,1% аллельных частот *HFE p.C282Y*.

• Классификация гемохроматоза

Существует 4 подтипа наследственного гемохроматоза, возникающего в результате повышенного всасывания железа в кровотоки из желудочно-кишечного тракта. Снижение активности или снижение синтеза гепсидина вызывают большинство случаев гемохроматоза. Тип 1, вызванный мутациями в гене *HFE*, на который приходится более 80% случаев гемохроматоза, тип 2A, вызванный мутациями гена *HJV* (также известного как *HFE2*), тип 2B, вызванный мутациями в гене *HAMP*, тип 3, вызванный мутациями в гене *TFR2*, и тип 4, вызванный мутациями в гене *SLC40A1*, которые приводят к увеличению активности ферропортина (это заболевание ранее было классифицировано как тип 4B и отличается от ферропортиновой болезни, которое вызвано потерей активности ферропортина и классифицируется как тип 4A) [10].

• Клинические проявления гемохроматоза

Клинические проявления гомозиготного *HFE*-ассоциированного гемохроматоза (*p.C282Y*) первоначально были оценены Труссо А. и Фон Реклингхаузенем Ф.Д. Ранние клинические когортные исследования выявили значительную заболеваемость и смертность при этом заболевании [11], [12].

После открытия гена *HFE*, популяционные исследования продемонстрировали различные биохимические и клинические проявления гемохроматоза. Перекрестные когортные исследования показали, что гемохроматоз не связан с повышенной смертностью. Более поздние популяционные исследования показали, что мужчины, но не женщины, гомозиготные по *p.C282Y*, имеют значительно повышенный риск смерти к возрасту 75 лет — 19,5% по сравнению с 15,1% в контрольной группе. Было обнаружено, что сложная или простая гетерозиготность по *p.C282Y* и/или *p.H63D* не связана с повышенным риском преждевременной смерти [13, 14]. Гомозиготность *p.C282Y* была связана с выраженной деменцией, бредовыми расстройствами, саркопенией, слабостью и хронической болью у мужчин старше 60 лет [15, 16].

Гемохроматоз, связанном с *HFE*, может протекать бессимптомно в течение >30 лет (часто >40 у мужчин и >50 у женщин). При гемохроматозе, не связанном с *HFE*, симптомы могут появиться в возрасте около 20–30 лет. В целом симптомы разнообразны, что объясняет позднюю диагностику [17].

При гемохроматозе локализация железа в различных тканях определяется совокупностью факторов, включающих стадию заболевания, общую величину перегрузки железом и генетическую предрасположенность отдельных органов к накоплению железа. Избыточное тканевое железо может храниться в ретикулоэндотелиальной системе до тех пор, пока не будет превышен пороговый уровень. Когда это происходит, другие органы включая печень, сердце, поджелудочную железу, селезенку и гипофиз, также могут выступать в качестве мест хранения избыточного железа. Исследования на животных моделях показывают, что источник избыточного железа может частично определять степень отложения железа в сердце.

Среди наиболее распространенных симптомов — усталость и боль в суставах. Дерматологическими признаками являются в основном меланодермия (пигментация кожи), иногда сухость кожи и изменения ногтей (и, как это ни парадоксально, койлонихия — классический симптом железодефицитной анемии). Основными симптомами со стороны печени являются гепатомегалия и незначительное повышение уровня трансаминаз при сохранной функции печени. Гемохроматоз может вызывать сахарный диабет, гипогонадизм или гипопитуитаризм. Чрезвычайно важно иметь в виду, что *HFE*-ассоциированный гемохроматоз встречается у представителей европеоидного происхождения, а гемохроматоз, не связанный с *HFE*, хотя и гораздо реже, может наблюдаться во многих этнических группах [18].

Наиболее частыми значимыми клиническими проявлениями являются заболевания печени и артрит [19].

Мужчины, но не женщины, гомозиготные по *p.C282Y*, имеют более чем в четыре раза выше риск развития заболеваний печени по сравнению с лицами без мутаций в *HFE*. Гомозиготы мужского пола *p.C282Y* также имеют повышенный риск развития артрита, колоректального рака и сахарного диабета. Гомозиготные женщины по *p.C282Y* тоже имеют повышенный риск развития артрита, колоректального рака и рака молочной железы по сравнению с женщинами без мутаций в гене *HFE* [13].

• **Патология печени:** Прогрессирующий фиброз или цирроз печени при гемохроматозе, связанном с *HFE*, редко встречается в возрасте до 45 лет при отсутствии других сопутствующих заболеваний печени [20]. Факторы риска развития фиброза или цирроза печени включают чрезмерное употребление алкоголя, сахарный диабет, артрит, уровень ферритина в сыворотке крови более 1000 мкг/л и концентрация железа в печени более 200 мкмоль/г [21].

У гомозиготных мужчин *HFE p.C282Y* риск развития первичного рака печени в течение жизни увеличивается в 12 раз по сравнению с мужчинами без мутаций в гене *HFE*. Женщины, гомозиготные по *HFE p.C282Y*, не подвергаются повышенному риску рака печени [13]. Наибольший риск первичного рака печени возникает у пациентов с циррозом печени [22], им для своевременной диагностики следует рекомендовать УЗИ печени каждые 6 месяцев [23].

• **Артрит:** Поражение суставов при гемохроматозе встречается не менее чем у 24% пациентов. Классически артропатия поражает пястно-фаланговые суставы, затем тазобедренный, голеностопный, лучезапястный, локтевой, плечевой и коленный суставы, а также поясничный отдел позвоночника. Отдифференцировать артропатию при гемохроматозе и деформирующий остеоартрит может быть сложно. Неясно, почему артропатия поражает только часть людей с гемохроматозом. Артрит может развиваться на разных этапах течения заболевания, даже после успешных флеботомий. Факторы риска развития артрита включают пожилой возраст, прогрессирующий фиброз печени, длительное повышение уровня ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л и насыщение трансферрина сыворотки железом $\geq 50\%$ [24].

Заболевания печени и артрит, как правило, дебютируют одновременно. Вероятность развития артрита выше при более высокой нагрузке железом или на более поздней стадии поражения печени [17]. Недавнее исследование показало, что артрит тесно связан с выраженным фиброзом печени, и у 84% гомозигот *HFE p.C282Y* с выраженным фиброзом печени был артрит, в то время как у 34% гомозигот *p.C282Y* с артритом наблюдался выраженный фиброз печени. Важно отметить, что только у 5% пациентов без артрита наблюдался фиброз печени на поздней стадии. Т.е. отсутствие артрита имело 95% отрицательную прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза печени [25].

• **Другие клинические проявления:** Другие состояния, характерные для гомозиготного гемохроматоза *HFE p.C282Y*, включают сахарный диабет, гиперпигментацию, гипогонадотропный гипогонадизм и кардиомиопатию. Эти состояния обычно лечат в соответствии с общепринятыми клиническими рекомендациями в сочетании с лечением перегрузки железом. Кардиомиопатия является редким осложнением, которое потенциально обратимо с помощью терапии перегрузки железа [14].

• Диагностика гемохроматоза

Современный диагностический подход к гемохроматозу является неинвазивным, т.е. биопсия печени больше не требуется. Гемохроматоз можно диагностировать только на основании комбинации клинических, лабораторных и данных визуализации.

1. Лабораторные тесты

Наиболее распространенные диагностические биохимические тесты состоят из следующих параметров плазмы: железо, коэффициент насыщения трансферина железом (КНТЖ) и сывороточный ферритин (СФ). Повышенный КНТЖ является самым ранним биохимическим нарушением при гемохроматозе, отражающим повышенную абсорбцию железа. Он составляет $>45\%$ (часто $>60\%$ у мужчин и $>50\%$ у женщин) и должен быть подтвержден повторным анализом. СФ (>300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе и >200 мкг/л у женщин в пременопаузе) характерен для гемохроматоза, но также может повышаться при воспалительном процессе, метаболическом синдроме (особенно при сахарном диабете), употреблении алкоголя и поражении печени [26].

2. Генетическое тестирование

Генетическое тестирование проводится пациентам с высоким КНТЖ, при условии, что исключены другие механизмы, кроме избытка железа в организме (особенно гипотрансферринемия из-за печеночно-клеточной недостаточности, нефротического синдрома или недостаточности питания). Гемохроматоз следует рассматривать не как простое моногенное заболевание, а как сложный результат взаимодействия окружающей среды, образа жизни и генетических факторов, которые еще не полностью идентифицированы. Широко распространено мнение, что в случае гомозиготности по мутации *p.C282Y* в гене *HFE* формируется необходимая основа для развития избытка железа в организме. Что касается компаунд-гетерозиготности *p.C282Y/p.H63D*, то она может предрасполагать только к легкой перегрузке железом, и врачу следует быть осторожным при информировании пациента, поскольку упоминание о гемохроматозе может вызвать ненужное беспокойство пациента и его семьи.

Когда генетическое тестирование на мутации гена *HFE* дает отрицательный результат, могут быть проведены дальнейшие генетические исследования, связанные с другими генами, участвующими в метаболизме железа и синтезе гепсидина. Гемохроматоз, не связанный с геном *HFE*, меньше подвержен влиянию кофакторов и характеризуется более тяжелым и однородным

клиническим состоянием, проявляющимся в более молодом возрасте. Современные подходы, основанные на секвенировании нового поколения (NGS), расширяют возможности диагностики редких образований, но в то же время создают проблемы для интерпретации результатов. Для технологии NGS требуются экспертные центры, как государственные, так и частные, ее стоимость остается высокой, но имеет тенденцию со временем снижаться [26].

Следует иметь в виду, что в большинстве клиник во всем мире исследование генов *HJV*, *HAMP*, *TFR2* и *SLC40A1*, и даже *HFE* посредством прямого секвенирования не является широкодоступным. Лечение обычно не зависит от молекулярной диагностики. Поэтому важно помнить, что в условиях затрудненного доступа к генетической идентификации пациентам с клиническим диагнозом гемохроматоза не следует ждать результатов анализа ДНК для начала лечения [27]. Тем не менее, результаты генетических тестов важны для прогноза течения заболевания и оценки риска рождения больных детей в семье.

3. Биопсия тканей

Биопсия печени — лучший метод для количественной оценки перегрузки железом. Но корреляции между отложением железа в печени и миокарде нет. Отложение железа в миокарде происходит медленнее, чем поглощение железа печенью. Эндомиокардиальная биопсия может потребоваться пациентам с кардиальными проявлениями. Повышенная концентрация железа всегда обнаруживается при эндомиокардиальной биопсии у пациентов с дисфункцией левого желудочка, обусловленной гемохроматозом сердца.

4. Визуализирующие методы

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть полезна для выявления и количественной оценки перегрузки железом в организме, особенно в печени, селезенке (контраст между значительным избытком железа в печени и отсутствием перегрузки железом селезенки часто бывает при гемохроматозе). Лабораторные исследования в сочетании с МРТ в настоящее время во многом заменили биопсию печени.

Ультразвуковое сканирование печени часто является первым диагностическим этапом, когда у пациента наблюдается повышенный уровень печеночных ферментов или есть подозрение на заболевание печени. Ультразвук не может обнаружить железо в ткани печени и поэтому не может быть использован для диагностики перегрузки железом при гемохроматозе, но полезен в дифференциально-диагностических целях для исключения других причин повышения уровня печеночных ферментов и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Ультразвук также можно использовать для диагностики цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Ультразвуковая эластография (Фиброскан®) печени для оценки фиброза у пациентов с гемохроматозом применялась лишь в нескольких исследованиях. Необходимы дальнейшее изучение вопроса, можно ли использовать этот метод для диагностики и наблюдения за фиброзом печени, вызванным мутацией в гене *HFE* [28].

Компьютерная томография (КТ) печени позволяет обнаружить железо в паренхиме печени, однако метод требует специального программирования сканера, является полуквантитативным и имеет несколько источников ошибок. После внедрения МРТ, КТ редко используется для определения содержания железа в печени, однако может помочь визуализировать очаговые поражения печени [29].

Рентгенография суставов используется для оценки степени артрита. Система ревматологической оценки, основанная на рентгенограммах кистей, запястий, коленей и лодыжек, была проверена на группе пациентов с гемохроматозом и артритом.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) используется для определения плотности костной ткани и выявления остеопении и остеопороза [30].

• Лечение гемохроматоза

1. Диетическое лечение

Пациентам с гемохроматозом не следует принимать внутрь препараты железа. Употребление большого количества витамина С быстро мобилизует железо из сердца, увеличивает выработку свободных радикалов и вызывает смертельные сердечные аритмии. В связи с этим, при гемохроматозе не следует принимать синтетический витамин С, однако овощи и фрукты, богатые витамином С, можно есть. Алкоголь увеличивает усвоение железа, а некоторые красные вина содержат большое количество железа, что требует отказа от его употребления. Пациентам с кардиомиопатией и сердечной недостаточностью показана диета с низким содержанием натрия [31].

2. Удаление железа

Флеботомия. Кровопускание остается основным методом лечения гемохроматоза, связанного с *HFE*. При гемохроматозе, не связанном с *HFE*, который связан с дефицитом гепсидина, предпочтительным методом лечения также является флеботомия, но в наиболее тяжелых случаях (например, у лиц с ювенильным гемохроматозом) можно использовать дополнительное пероральное хелатирование. Кровопускания также эффективны для лечения пациентов с ферропортиновой болезнью, но их следует проводить реже, учитывая риск анемии из-за плохой рециркуляции железа у этих пациентов. Многие врачи и пациенты настаивают на том, что высокий уровень ферритина в сыворотке соответствует перегрузке железом и что его следует лечить путем кровопускания. Однако, как упоминалось ранее, пациенты без гомозиготности *C282Y* не всегда могут иметь перегрузку железом.

Целью флеботомии является удаление избытка железа для предотвращения дальнейшего повреждения тканей. По этическим причинам, флеботомия не изучалась в рандомизированных клинических исследованиях, что затрудняет понимание естественного течения нелеченых заболеваний. Хотя некоторые люди, хотя и редко, полагают, что терапия флеботомией не имеет подтверждающих доказательств, большинство экспертов полагают, что эта форма истощения запасов железа

может улучшить хроническую усталость и сердечную функцию, стабилизировать функцию печени, привести к обратному развитию фиброза печени и уменьшить пигментацию кожи у пациентов с гемохроматозом. Однако суставные симптомы плохо поддаются лечению флеботомией и могут ухудшаться. Эффективность кровопускания хорошая, если оно начато до развития цирроза печени. Побочные эффекты флеботомии возникают у 37–50 % пациентов и включают флебит, недомогание и утомляемость. В случае возникновения побочных эффектов можно рассмотреть возможность увеличения интервалов между процедурами [32].

Кровопускания обычно проводят амбулаторно медсестринский персонал. Обычно объем крови 400–500 мл удаляется за 15–30 минут в положении больного лежа. Этот процесс проводят еженедельно до тех пор, пока уровень ферритина в сыворотке не достигнет ~50 мкг на литр. Также оценивают уровень гемоглобина и изменяют схему кровопускания, если уровень гемоглобина <11 г/дл (например, до 400–500 мл кровопускания раз в две недели). Одновременное пероральное введение жидкости (например, соленого спортивного напитка) в объеме, эквивалентном объему крови, удаленной при флеботомии, важно для поддержания объема плазмы во время процедуры. Продолжительность индукционной терапии зависит от тяжести перегрузки железом и может составлять от месяцев до лет. После индукционной фазы проводятся поддерживающие флеботомии для поддержания уровня ферритина в сыворотке крови на уровне ~50 мкг на литр. Если кровопускания продолжают после того, как уровень ферритина в сыворотке станет <20 мкг на литр, может возникнуть дефицит железа. Уровни гепсидина в сыворотке могут снизиться при кровопускании [33]. Поддерживающие флеботомии проводятся в среднем два-четыре раза в год, и это зависит от скорости аккумуляции железа, которая варьируется у разных пациентов. Проверка уровня ферритина в сыворотке крови через 3–6 месяцев после окончания индукционной терапии может быть полезна для оценки скорости повторного накопления железа. Оценка уровня сывороточного ферритина можно проводить ежемесячно во время индукционной флеботомии и еженедельно, когда уровень сывороточного ферритина снижается до 100 мкг/л. Как только сывороточный ферритин достигнет 50 мкг на литр, можно рассмотреть возможность оценки уровня сывороточного ферритина ежегодно или во время каждой поддерживающей флеботомии. Хотя доказательства, подтверждающие использование поддерживающей терапии, отсутствуют, многие пациенты ценят эту терапию, особенно если они могут быть добровольными донорами крови [34].

Несмотря на успешное истощение запасов железа, у некоторых пациентов насыщение трансферрина остается повышенным. Предполагается, что поддержание нормального насыщения трансферрина может улучшить симптомы в большей степени, чем снижение ферритина. Однако насыщение трансферрина может не снижаться до тех пор, пока у пациента не будет достигнут почти дефицит железа, поэтому поддержание

соответствующих уровней ферритина и насыщения трансферрина может быть затруднено [35].

Эритроцитаферез при гемохроматозе. Эритроцитаферез — метод селективного удаления эритроцитов с введением эритропоэтина или без него. Этот процесс удаляет из тканей излишки железа в два раза быстрее, чем кровопускание цельной крови. При исследовании больных наследственным гемохроматозом лечебный эритроцитаферез показал почти 70%-е снижение общего количества и продолжительности лечения по сравнению с флеботомией. Терминальную кардиомиопатию, вызванную наследственным гемохроматозом, успешно лечили с помощью эритроцитафереза в сочетании с поддержкой вспомогательного устройства левого желудочка [36].

Хелатирующие препараты. Кровопускание не является вариантом лечения у пациентов с анемией (вторичными нарушениями, связанными с перегрузкой железом), а также у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. У этих пациентов терапией выбора является лечение хелаторами железа. Хелатирующие агенты железа увеличивают скорость выведения железа за счет связывания железа в плазме и тканях, удаляя избыток железа. Необходимо периодически измерять уровень сывороточного ферритина. Если уровень ферритина в сыворотке крови падает ниже 1000 нг/мл, терапию хелаторами железа не следует назначать. Дефероксамин, деферипрон и дефе-разирокс — три препарата, хелатирующих железо, одобренные управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения вторичной хронической перегрузки железом.

Дефероксамин представляет собой гексадентатную молекулу, которая напрямую связывается с лабильным железом в плазме и тканях, включая сердце. Дефероксамин имеет низкую биодоступность при пероральном приеме и короткий период полувыведения. Этот препарат вводят в виде подкожной или внутривенной инфузии. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 40–50 мг/кг/день, вводится в течение 8–12 часов 5–7 дней в неделю. Лечение дефероксамином снижает содержание железа в миокарде примерно на 24%, задерживает начало клинического проявления гемохроматоза сердца, приводит к обратному развитию ранних стадий гемохроматоза сердца, улучшает функцию левого желудочка и повышает выживаемость у трансфузионнозависимых пациентов с талассемией. Однако долгосрочное соблюдение режима лечения дефероксамином оставляет желать лучшего [37].

Деферипрон — это перорально активный бидентатный хелатор железа, одобренный для лечения перегрузки железом у зависимых от переливания крови пациентов с талассемией, когда существующее лечение хелаторами неадекватно. Начальная доза деферипрона составляет 75 мг/кг/день и вводится в 3 приема. Максимальная доза деферипрона составляет 99 мг/кг/сут. Некоторые исследования показали, что деферипрон лучше, чем дефероксамин, снижает содержание железа в миокарде. Было обнаружено, что комбинированное лечение деферипроном и дефероксамином быстро

снижает перегрузку железом и улучшает функцию сердца у пациентов с перегрузкой железом, сердечной недостаточностью и нестабильной гемодинамикой [37].

Деферазирокс — тридентатный препарат, хелатирующий железо, с хорошей биодоступностью при пероральном приеме, одобренный для лечения перегрузки железом, возникающей в результате повторных переливаний крови. Начальная пероральная доза деферазирокса, назначаемая один раз в день, составляет 20 мг/кг/день, максимальная — 40 мг/кг/день. Деферазирокс снижает уровень ферритина в сыворотке крови и снижает перегрузку сердца и печени железом. Новые железо-хелатирующие агенты, исследуемые для терапии хронических заболеваний, связанных с перегрузкой железом, включают силибин, деферитрин и конъюгированный с крахмалом дефероксамин. Чрескожная экскреция железа и ферритина посредством Аль-Хиджамы (выделение определенного объема крови через кожу с помощью специальных баночек) является новым методом лечения перегрузки железом при гемохроматозе, β -талассемии и сидеробластной анемии [38].

Исследуемые методы лечения гемохроматоза

Гепсидиновая терапия. На моделях мышей было продемонстрировано, что аналоги гепсидина снижают перегрузку железом и избыточную токсичность тканей, вызванную железом. Минигепсидины представляют собой более мелкие гепсидин-подобные пептиды, которые, как было показано, снижают содержание железа в миокарде у мышей, нокаутных по гепсидину. Минигепсидины предотвращали перегрузку железом на модели тяжелого гемохроматоза мышей с дефицитом гепсидина. Минигепсидины, возможно, могут быть полезны при расстройствах, связанных с перегрузкой железом, либо при использовании отдельно для профилактики, либо в качестве дополнительной терапии с кровопусканием или хелатированием. Природный гепсидин и его аналоги исследуются для лечения перегрузки железом при гемохроматозе.

Лечение апотрансферрином. В некоторых исследованиях было отмечено, снижение экспрессии эритроидного гена *Fam132b* (эритроферрона), повышение экспрессии гена гепсидина в печени и уровней гепсидина-25 в плазме, а также снижение кишечного ферропортина-1 у мышей с талассемией, получавших апотрансферрин. Лечение апотрансферрином требует дальнейшего изучения для нормализации содержания железа в миокарде и других органах [39].

Генная терапия. Лечение таких основных заболеваний, таких как β -талассемия и серповидноклеточная анемия, с помощью генной терапии может предотвратить необходимость переливания крови и предотвратить перегрузку железом в тканях. Для пациентов с наследственным гемохроматозом в качестве мишени для генной терапии были рекомендованы ингибирование *DMT1* и экспрессии гена ферропортина в энтероцитах. Другими терапевтическими подходами, которые могут

быть исследованы, являются сверхэкспрессия гена *HFE* дикого типа в энтероцитах и сверхэкспрессия регуляторного пептида железа гепсидина в печени. Наличие мутаций в гене *HFE* может влиять на выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, необходимо провести исследования для ответа на вопрос, следует ли этих пациентов лечить мощной терапией хелаторов железа [40].

• Гемохроматоз сердца

Гемохроматоз сердца или первичная кардиомиопатия с перегрузкой железом является важной и потенциально предотвратимой причиной сердечной недостаточности. Кардиомиопатия, связанная с перегрузкой железом, определяется как систолическая или диастолическая сердечная дисфункция [41], вызванная повышенным отложением железа и являющаяся важной причиной хронической сердечной недостаточности из-за увеличения частоты этого заболевания, наблюдаемого у пациентов с талассемией и у пациентов с наследственным гемохроматозом. Ферропортин кардиомиоцитов регулирует клеточный гомеостаз железа, а место отложения железа в миокарде определяет тяжесть нарушения функции сердца [42]. Кардиомиоциты из-за интенсивного метаболизма особенно чувствительны к токсическому действию железа. Следовательно, накопление железа в миокарде может привести к кардиомиопатии и сердечной недостаточности, что представляет собой относительно позднее, но потенциально фатальное проявление гемохроматоза [43]. Миокард особенно чувствителен к окислительному стрессу, вызванному железом, из-за большого количества митохондрий и низкого содержания антиоксидантов.

Железо из трансфузионных источников с большей вероятностью накапливается в сердце, чем поступившее внутрь. Во время накопления железа в сердце железо преимущественно откладывается в миоцитах эпикарда, а лишь позже затрагивает всю толщу стенки. Перегрузка сердца железом первоначально приводит к увеличению перинуклеарных отложений железа с последующим отложением по всей клетке. Отложение железа более обширно в желудочках, чем в предсердиях. Часто вовлекается проводящая система сердца. Тяжесть дисфункции миокарда пропорциональна количеству отложения железа в миокарде. По мере увеличения отложения железа в миокарде это приводит к увеличению толщины стенки левого желудочка. Это может привести к снижению податливости левого желудочка, снижению систолической функции и дилатации [44].

Факторами, влияющими на пенетрантность, являются пол, возраст, физиологическая и патологическая кровопотеря, донорство крови, поступление с пищей железа, алкоголя, гепатитов С и В, ожирение, прием биологически активных добавок (железа и витамина С) [45].

Механические изменения, возникающие вследствие гемохроматоза миокарда, усугубляются цитотоксическим действием железа внутри миоцитов. Железо

в этих клетках резко ускоряет выработку гидроксильных ионов, чрезвычайно реактивных свободных радикалов кислорода, которые могут разрушать липидный бислой клетки, лизосомы, мембраны других органелл и могут привести к дисфункции и гибели клеток.

• Клинические особенности гемохроматоза сердца

Клинические проявления гемохроматоза сердца можно разделить на три категории, включая аритмии, застойную недостаточность из-за систолической дисфункции и застойную недостаточность из-за диастолической дисфункции [43].

Гемохроматоз и сердечные аритмии. У пациентов с гемохроматозом сердца часто наблюдаются предсердные и желудочковые аритмии и блокада сердца из-за дисфункции миокарда и отложения железа в атриовентрикулярном узле и проводящей системе. Симптомами могут быть простое сердцебиение или явный обморок. Сердцебиение является обычным явлением и встречается у 37% пациентов. Нерегулярное сердцебиение может быть связано с фибрилляцией предсердий, преждевременными сокращениями предсердий, преждевременными сокращениями желудочков или синусовой аритмией. Регулярное, учащенное сердцебиение может быть следствием пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, устойчивой или неустойчивой желудочковой тахикардии или трепетания предсердий. Сердцебиение может сопровождаться головокружением, дискомфортом в груди, потоотделением и одышкой. У некоторых пациентов могут наблюдаться симптомы предобморока или явного обморока, связанные с брадиаритмиями, включая неадекватную синусовую брадикардию, атриовентрикулярную блокаду по Мобитцу II степени или даже III степени. Некоторые пациенты могут испытывать головокружение перед потерей сознания, но в других случаях не возникает никаких предупреждений перед обмороками-приступами Стокса-Адамса. У пациентов с синдромом слабости синусового узла может наблюдаться прерывистое сердцебиение из-за тахикардии, за которым следует ощущение головокружения из-за брадикардии. Этот синдром тахикардии-брадикардии может быть следствием перемежающейся фибрилляции предсердий с быстрой проводимостью с последующей спонтанной конверсией в синусовый ритм с выраженной синусовой брадикардией. У пациента с сердечной аритмией диагностическая оценка одинакова, независимо от того, вызваны ли аритмии гемохроматозом или каким-либо другим заболеванием. Оценка включает в себя электрокардиограмму с последующим холтеровским мониторингом или даже более длительным электромониторингом сердечных событий. Если результаты этих тестов не являются окончательными, может потребоваться катетеризация сердца и электрофизиологическое исследование [43].

Хроническая сердечная недостаточность. К моменту развития хронической сердечной недостаточности на фоне гемохроматоза сердца, диагноз этого заболевания в большинстве случаев уже бывает верифицирован на основании других имеющихся симпто-

мов. Если хроническая сердечная недостаточность является основным проявлением гемохроматоза, в дебюте заболевания может беспокоить одышка при физической нагрузке с постепенным снижением переносимости физических нагрузок, затем присоединяется одышка в ночные часы — пароксизмальная ночная одышка, пациент принимает вынужденное положение с приподнятым головным концом (спит на высоких подушках) — ортопноэ, позднее — начинает беспокоить одышка в покое, может развиваться отек легких. Пациенты, у которых накопление железа в правом желудочке выше, чем в левом, могут страдать правожелудочковой недостаточностью. При изолированной правожелудочковой сердечной недостаточности одышка не выражена, застой в легких отсутствует. У этих пациентов симптомы включают периферические отеки, слабость и утомляемость. Застойная гепатомегалия может вызывать дискомфорт, обычно описываемый как тупая боль или тяжесть в правом верхнем квадранте или эпигастрии. Эта боль вызвана растяжением печеночной капсулы и может быть интенсивной при быстром увеличении размеров печени при острой правожелудочковой недостаточности. К физикальным признакам хронической сердечной недостаточности при гемохроматозе сердца также относятся повышенное давление в яремных венах, положительный печеночно-яремный рефлюкс (симптом Пастера-Рудо), плевральный выпот и асцит. Кардиомегалия может сопровождаться латеральным смещением верхушечного толчка, появлением патологического III (S3) или IV (S4) дополнительных тонов сердца (ритма галопа), систолических шумов митральной и/или трикуспидальной регургитации, связанными с дилатацией левого и или правого желудочка. Часто эти шумы уменьшаются или исчезают после восстановления сердечной функции [45].

• Диагностика

Биохимические анализы. Гемохроматоз сердца следует предполагать у любого пациента с необъяснимой сердечной недостаточностью. Необходимо провести скрининг на системную перегрузку железом с помощью сывороточного ферритина и насыщения трансферрина. Если результаты этих тестов соответствуют перегрузке железом, показано дальнейшее неинвазивное и гистологическое исследование для подтверждения поражения органов перегрузкой железом.

В руководствах рекомендуется, чтобы уровень насыщения трансферрина в плазме превышал 55%, а уровень ферритина в сыворотке превышал 200 нг/мл у женщин или превышал 300 нг/мл у мужчин для выявления пациентов с перегрузкой железом. Поскольку сывороточный ферритин является реагентом острой фазы, он ненадежен при заболеваниях с активным воспалением. Исследования сывороточного железа полезны для скрининга общей перегрузки железом в организме, но ненадежны для диагностики органоспецифической перегрузки, такой как сердечное железо. Уровни сывороточного ферритина не коррелируют с тяжестью перегрузки миокарда железом.

Несмотря на низкие уровни сывороточного ферритина, может наблюдаться высокое отложение железа в миокарде. Существует сильная связь между уровнями N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) в плазме и показателями перегрузки железом [46].

Биопсия тканей. Биопсия печени — это лучший метод биопсии для количественной оценки перегрузки железом. Однако корреляции между отложением железа в печени и миокарде нет. Отложение железа в миокарде происходит медленнее, чем поглощение железа печенью. Эндомиокардиальная биопсия может потребоваться пациентам с сердечными проявлениями. Миокардиальное железо постоянно обнаруживается в биоптатах эндомиокарда у пациентов с дисфункцией левого желудочка, возникшей в результате гемохроматоза сердца.

Электрокардиографические данные. Электрокардиограмма (ЭКГ) обычно не имеет диагностического значения при раннем гемохроматозе сердца. При запущенном гемохроматозе сердца на ЭКГ присутствуют низкий вольтаж комплекса QRS и неспецифические аномалии зубцов ST и T. Часто встречаются предсердные тахикардии, особенно пароксизмальная фибрилляция предсердий. Желудочковые аритмии возникают при снижении ФВЛЖ. Отложение железа в проводящей системе может вызвать атриовентрикулярную блокаду первой, второй степени и полную атриовентрикулярную блокаду.

Эхокардиографические данные. На ранних стадиях поражения сердца при гемохроматозе эхокардиографическое исследование может выявить диастолическую дисфункцию левого желудочка, связанную с нарушением способности левого желудочка к расслаблению или его рестрикцией. В большинстве случаев со временем развивается картина, характерная для дилатационной кардиомиопатии (ее фенокопия) со снижением ФВЛЖ. У пациентов с гемохроматозом сердца может наблюдаться дилатация левых и правых камер сердца и низкая ФВЛЖ или дилатация левого предсердия и правого желудочка с повышенным давлением в легочной артерии и нормальной ФВЛЖ. Также может развиваться эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Тканевую доплеровскую эхокардиографию можно использовать для диагностики диастолической дисфункции левого желудочка на ранних стадиях гемохроматоза сердца [29].

Магнитно-резонансная томография сердца. Хотя эхокардиография может использоваться для выявления перегрузки миокарда железом, она не дает точного прогноза содержания железа в миокарде. МРТ позволяет количественно оценить нагрузку железа на миокард. У больных с гемохроматозом сердца в перегруженном железом миокарде наблюдаются изменения интенсивности сигнала и восприимчивости с более коротким временем релаксации и более быстрым потемнением изображения, что обусловлено парамагнитным действием железа. Время релаксации можно измерить с помощью метода спинового эха, при котором сигналы перефокусируются с помощью специального

радиочастотного импульса, или с помощью небольших магнитных полей, называемых градиентами (градиентное эхо), в определенные интервалы времени, называемые временем эха. Постоянная времени затухания времени релаксации обратно пропорциональна содержанию железа в миокарде. Чем больше содержание железа в миокарде, тем короче T2 и T2* — постоянная времени затухания спинового эха и время релаксации, индуцированной градиентным эхом, соответственно. Спин-эхо менее чувствительно, чем градиентное эхо, для оценки содержания железа в миокарде. Метод T2* более чувствителен и высокоспецифичен для количественного определения и продольного отслеживания отложения железа в миокарде. Существует хорошая обратная корреляция между T2* миокарда пациента и ФВЛЖ, а также значительная корреляция между T2* миокарда пациента и необходимостью терапии гемохроматоза сердца [47].

Время релаксации T2* определяется железом в форме гемосидерина, а не железом в форме лабильного клеточного железа или ферритина и точно прогнозирует содержание железа в миокарде. Клиническую тяжесть перегрузки миокарда железом при гемохроматозе сердца оценивают по значениям T2*. Пациенты с временем релаксации T2* более 20 мс имеют низкий риск развития застойной сердечной недостаточности. Пациенты со временем релаксации T2* от 10 до 20 мс, вероятно, имеют отложение железа в миокарде и имеют промежуточный риск развития застойной сердечной недостаточности. Пациенты со временем релаксации T2* менее 10 мс подвергаются высокому риску развития застойной сердечной недостаточности и нуждаются в хелатной терапии [47].

• Лечение гемохроматоза сердца

Терапия состояний перегрузки железом важна для предотвращения или устранения сердечной дисфункции. Удаление избытка железа из тканей у этих пациентов сводит к минимуму образование свободных радикалов, уменьшая повреждение органов. Терапия по удалению излишних запасов железа включает терапевтическое кровопускание и применение препаратов, хелатирующих железо. Терапия основного заболевания, вызывающего перегрузку железом, и соблюдение диеты также важны для лечения гемохроматоза сердца. Диетическое лечение включает в себя отказ от лекарственного железа, минеральных добавок, избытка витамина С и сырых морепродуктов. Застойную сердечную недостаточность следует лечить с помощью стандартной медикаментозной терапии сердечной недостаточности [48].

Лечебная кровопускание «флеботомия» при гемохроматозе сердца. Флеботомия снижает содержание железа в миокарде и улучшает диаметр левого желудочка, фракционное укорочение левого желудочка, ФВЛЖ, массу левого желудочка и размер левого предсердия у этих пациентов. Терапия для лечения застойной сердечной недостаточности, вызванной кардиомиопатией, и серьезных сердечных аритмий у пациентов с гемохроматозом сердца должна использоваться до тех пор,

пока терапевтическая флеботомия, возможно, в сочетании с терапией хелатирования железа, не уменьшит избыточное содержание железа в миокарде.

Трансплантация сердца при гемохроматозе сердца. Трансплантация сердца является терапевтическим вариантом для пациентов с гемохроматозом сердца с тяжелой сердечной недостаточностью, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии и сердечной ресинхронизирующей терапии. Из 16 пациентов, перенесших трансплантацию сердца по поводу кардиомиопатии с перегрузкой железом, этиологией был первичный гемохроматоз у 11 пациентов, большая талассемия у 4 пациентов и анемия Даймонда-Блэкфана у 1 пациента. 30-дневная смертность составила 12 %, при этом 3 летальных исхода были обусловлены инфекционными осложнениями. Актуарные показатели выживаемости по Каплану-Мейеру через 1, 3 и 5 лет составили 81 %, 81 % и 81 % соответственно. Актуарная выживаемость через 10 лет составила 41 % [49].

Застойная сердечная недостаточность после трансплантации печени может потребовать использования бивентрикулярного вспомогательного устройства. Комбинированная трансплантация сердца и печени показана пациентам с тяжелой кардиомиопатией, связанной с перегрузкой железом, и циррозом печени. Всем этим пациентам следует продолжать терапию для уменьшения перегрузки железом и предотвращения гемохроматоза трансплантированного сердца. У пациентов с вторичной перегрузкой железом, такой как миелодиспластический синдром, серповидно-клеточная анемия, β -талассемия и синдром Даймонда-Блэкфана, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может снизить потребность в переливании крови и замедлить скорость перегрузки железом у этих пациентов [50].

Исследуемые методы лечения гемохроматоза сердца

Блокаторы кальциевых каналов. Ca²⁺-каналы L-типа и кальциевые каналы T-типа обеспечивают основной путь поступления железа в кардиомиоциты при кардиомиопатии с перегрузкой железом. Было продемонстрировано, что амлодипин снижает поглощение железа и выработку свободных радикалов кислорода в сердце мышей с хронической перегрузкой железом. Терапия блокаторами кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и эфонидипин) и переносчиком двухвалентных металлов 1 (эбселен) показала уменьшение отложения железа в сердце, сердечного малонового диальдегида и нетрансферринсвязанного железа в плазме, а также улучшение вариабельности сердечного ритма и функции левого желудочка у мышей с талассемией и перегрузкой железом. Эфонидипин и эбселен снижали смертность у этих мышей. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, могут ли блокаторы кальциевых каналов быть эффективными в профилактике и лечении кардиомиопатии с перегрузкой железом [51].

Заключение

Гемохроматоз — это мультисистемное заболевание, при котором начальными симптомами являются утомляемость, артралгии, снижение либидо, эректильная дисфункция, признаки поражения печени, сердца и сахарный диабет. В дальнейшем возникают органная дисфункция и поражение в виде цирроза печени, кардиомиопатии, фиброза поджелудочной железы и остеопороза. Своевременное выявление этого системного заболевания может предотвратить множественное поражение органов. Биохимические показатели и время релаксации T2* на МРТ сердца имеют не только диагностическую ценность, но и помогают количественно оценить эффект лечения. Лечение состоит из флеботомии и хелатирования железа, которые на доклинической стадии и на ранней клинической стадии обеспечивают нормальную выживаемость. Специфическое хелатирование, эритроцитаферез и стандартное лечение сердечной недостаточности могут продемонстрировать значительную пользу даже на поздней стадии. Поскольку симптомы и поражение органов часто необратимы, важно начать лечение как можно раньше, до того, как разовьются симптомы и дисфункция органов.

Вклад авторов:

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

Резник Е.В.: идея, руководство, организация работы, редактирование рукописи

Лауар М.Х.Э.: анализ публикаций по теме, написание обзора литературы

Воинова В.Ю.: генетическое консультирование, редактирование рукописи

Голухов Г.Н.: организация работы, редактирование 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

Reznik E.V.: idea, leadership, work organization, edition

Laouar M.H.E.: literature review, writing of article

Voinova V.Yu.: genetic consulting, edition

Golukhov G.N.: work organization, edition

Список литературы/References:

- Barton JC., Parker CJ. HFE-Related Hemochromatosis. 2000 Apr 3 [updated 2024 Apr 11]. In: Adam MP., Feldman J., Mirzaa GM. et al. editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301613.
- Brisso P., Pietrangelo A., Adams PC. et al. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Apr 5; 4: 18016. doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
- Малаева В.Г., Адаменко Е.И., Жарская О.М. и др. Полиорганное поражение при гемохроматозе. Проблемы здоровья и экологии. 2022; 19(1): 139–144. doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-1-18. Malaeva EG., Adamenko EI., Zharskaya OM. Multiple organ lesion in hemochromatosis. Health and Ecology Issues. 2022; 19(1): 139–144. doi: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-18> [in Russian].
- Sandhu K., Flintoff K., Chatfield MD. et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. Blood. 2018 Jul 5; 132(1): 101–110. doi: 10.1182/blood-2018-02-830562.

5. Kempainen L., Mattila M., Ekholm E. et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med.* 2020 Dec 21; 49(4): 431-438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379.
6. Merryweather-Clarke AT., Pointon J., Jouanolle AM. et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations. *Genet Test.* 2000; 4(2): 183-98. doi: 10.1089/10906570050114902.
7. Wallace DF., Subramaniam VN. The global prevalence of HFE and non-HFE hemochromatosis estimated from analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med.* 2016 Jun; 18(6): 618-26. doi: 10.1038/gim.2015.140. Epub 2015 Dec 3.
8. Kang W., Barad A., Clark AG. et al. Ethnic Differences in Iron Status. *Adv Nutr.* 2021 Oct 1; 12(5): 1838-1853. doi: 10.1093/advances/nmab035.
9. Pilling LC., Tamosauskaite J., Jones G. et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ.* 2019 Jan 16; 364: k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222. Erratum in: *BMJ.* 2019 Oct 23; 367: l6157.
10. Cheng CF., Lian WS. Prooxidant mechanisms in iron overload cardiomyopathy. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 740573. doi: 10.1155/2013/740573. Epub 2013 Nov 19.
11. Trousseau A. *Glycosurie; diabete sucre. Clinique Med de l'Hotel-dieu de Paris (2nd ed) 1865; 2: 663–698.* doi: 10.1007/s12072-023-10510-3.
12. Von Recklinghausen FD. *Über haemochromatose. Tageblatt der (62) Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte Heidelberg 1889; 62: 324–325.* doi: 10.1007/s12072-023-10510-3.
13. Atkins JL., Pilling LC., Masoli JAH. et al. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. *JAMA.* 2020 Nov 24; 324(20): 2048-2057. doi: 10.1001/jama.2020.21566.
14. Pilling LC., Tamosauskaite J., Jones G. et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ.* 2019 Jan 16; 364: k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222. Erratum in: *BMJ.* 2019 Oct 23; 367: l6157.
15. Atkins JL., Pilling LC., Heales CJ. et al. Hemochromatosis mutations, brain iron imaging, and dementia in the UK Biobank Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2021;79:1203–1211. doi: 10.3233/JAD-201080.
16. Tamosauskaite J., Atkins JL., Pilling LC. et al. Hereditary hemochromatosis associations with frailty, sarcopenia and chronic pain: evidence from 200,975 older UK Biobank participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019; 74: 337–342. doi: 10.1093/gerona/gly270.
17. Powell LW., Seckington RC., Deugnier Y. et al. Haemochromatosis. *Lancet.* 2016 Aug 13; 388(10045): 706-16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01315-X. Epub 2016 Mar 12.
18. Doyard M., Chappard D., Leroyer P. et al. Decreased Bone Formation Explains Osteoporosis in a Genetic Mouse Model of Hemochromatosis. *PLoS One.* 2016; 11: e0148292. doi: 10.1371/journal.pone.0148292.
19. Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2022 May 19; 139(20): 3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
20. Kowdley KV., Brown KE., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Aug; 114(8): 1202-1218. doi: 10.14309/ajg.0000000000000315.
21. Chin J., Powell L.W. Utility of hepatic or total body iron burden in the assessment of advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. *Sci Rep* 9, 20234 (2019). doi: 10.1038/s41598-019-56732-0.
22. Bardou-Jacquet E., Morandeu E., Anderson GJ. et al. Regression of Fibrosis Stage With Treatment Reduces Long-Term Risk of Liver Cancer in Patients With Hemochromatosis Caused by Mutation in HFE. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul; 18(8): 1851-1857. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.010.
23. Girelli D., Busti F., Brissot P. et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood.* 2022 May 19; 139(20): 3018-3029. doi: 10.1182/blood.2021011338.
24. Bardou-Jacquet E., Lainé F., Guggenbuhl P. et al. Worse Outcomes of Patients With HFE Hemochromatosis With Persistent Increases in Transferrin Saturation During Maintenance Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct; 15(10): 1620-1627. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.039.
25. Calori S., Comisi C., Mascio A. et al. Overview of Ankle Arthropathy in Hereditary Hemochromatosis. *Med Sci (Basel).* 2023 Aug 15; 11(3): 51. doi: 10.3390/medsci11030051.
26. Ravasi G., Pelucchi S., Bertola F. et al. Identification of Novel Mutations by Targeted NGS Panel in Patients with Hyperferritinemia. *Genes (Basel).* 2021 Nov 9; 12(11): 1778. doi: 10.3390/genes12111778.
27. Sandhu K., Flintoff K., Chatfield MD. et al. Phenotypic analysis of hemochromatosis subtypes reveals variations in severity of iron overload and clinical disease. *Blood.* 2018 Jul 5; 132(1): 101-110. doi: 10.1182/blood-2018-02-830562.
28. Legros L., Bardou-Jacquet E., Latournerie M. et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in C282Y homozygous HFE hemochromatosis. *Liver Int.* 2015 Jun; 35(6): 1731-8. doi: 10.1111/liv.12762.
29. Malvarosa I., Massaroni C., Liguori C. et al. Estimation of liver iron concentration by dual energy CT images: influence of X-ray energy on sensitivity. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014; 2014: 5129-32. doi: 10.1109/EMBC.2014.6944779.
30. Bazzocchi A., Ponti F., Albinini U. et al. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol.* 2016; 85(8): 1481-1492. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.04.004.
31. Yancy CW., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1495–539. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
32. Husar-Memmer E., Stadlmayr A., Datz C. et al. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Jan; 16(1): 393. doi: 10.1007/s11926-013-0393-4.
33. Rombout-Sestriekova E., Koek GH., Neslo R. et al. Course of iron parameters in HFE-hemochromatosis patients during initial treatment with erythrocytapheresis compared to phlebotomy. *J Clin Apher.* 2016 Dec; 31(6): 564-570. doi: 10.1002/jca.21451.
34. West KA., Eder AF. Accepting hereditary hemochromatosis blood donors: ask not why, ask why not. *Transfusion* 56, 2907–2909 (2016). doi: 10.1038/nrdp.2018.16.
35. Bardou-Jacquet E. Worse outcomes of patients with HFE hemochromatosis with persistent increases in transferrin saturation during maintenance therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 15, 1620–1627 (2017). doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.039.
36. Rombout-Sestriekova E., De Jonge N., Martinakova K. et al. End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 541–3. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001198.

37. Pennell D., Carpenter J., Roughton M. et al. On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 13, 45 (2011). doi: 10.1186/1532-429X-13-45.
38. El Sayed SM., Abou-Taleb A., Mahmoud HS. et al. Percutaneous excretion of iron and ferritin (through Al-hijamah) as a novel treatment for iron overload in beta-thalassemia major, hemochromatosis and sideroblastic anemia. *Med Hypotheses*. 2014; 83: 238–46. doi: 10.1016/j.mehy.2014.04.001.
39. Gelderman MP., Baek JH., Yalananoglu A. et al. Reversal of hemochromatosis by apotransferrin in non-transfused and transfused Hbbth3/+ (heterozygous B1/B2 globin gene deletion) mice. *Haematologica*. 2015; 100: 611–22. doi: 10.3324/haematol.2014.117325.
40. Lucijanić M., Pejša V., Mitrović Z. et al. Hemochromatosis gene mutations may affect the survival of patients with myelodysplastic syndrome. *Hematology*. 2016 Apr; 21(3): 170–4. doi: 10.1080/10245332.2015.1101964.
41. Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. «Красные флаги» диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(15): 5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259.
Reznik E.V., Nguyen T.L., Ustyuzhanin D.V. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(15): 5259. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5259 [in Russian].
42. Lakhal-Littleton S., Wolna M., Carr CA. et al. Cardiac ferroportin regulates cellular iron homeostasis and is important for cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 3164–9. doi: 10.1073/pnas.1422373112.
43. Daniłowicz-Szymanowicz L., Świątczak M., Sikorska K. et al. Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Implications of Hereditary Hemochromatosis-The Cardiological Point of View. *Diagnostics*. 2021; 16: 1279. doi: 10.3390/diagnostics11071279.
44. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. *Arch Med Sci*. 2018; 14(3): 560–568. doi: 10.5114/aoms.2017.68729.
45. Carpenter JP., Grasso AE., Porter JB. et al. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 24. doi: 10.1186/1532-429X-15-24.
46. Balkan C., Tuluze SY., Basol G. et al. Relation between NT-proBNP levels, iron overload, and early stage of myocardial dysfunction in beta-thalassemia major patients. *Echocardiography*. 2012; 29: 318–25. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01584.x.
47. Kirk P., Roughton M., Porter JB. et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009; 120: 1961–8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487.
48. Yancy CW., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society, and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1495–539. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
49. Caines AE., Kpodonu J., Massad MG. et al. Cardiac transplantation in patients with iron overload cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Apr; 24(4): 486–8. doi: 10.1016/j.healun.2004.02.009.
50. Jermyn R., Soe E., D'Alessandro D. et al. Cardiac failure after liver transplantation requiring a biventricular assist device. *Case Rep Transplant*. 2014; 2014: 946961. doi: 10.1155/2014/946961.
51. Kumfu S., Chattipakorn S., Chinda K. et al. T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassemic mice. *Eur J Haematol*. 2012 Jun; 88(6): 535–48. doi: 10.1111/j.1600-0609.2012.01779.x.

Информация об авторах

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, Москва, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Лауар Мохамед Хусем Эддин — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета / Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва, e-mail: houssemlaouar23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8300-6616>

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., заведующая отделом клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая кафедрой общей и медицинской генетики Медико-биологического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Голухов Георгий Натанович — президент ГБУЗ ГКБ № 31 им. Акад. Г.М. Савельевой ДЗМ, заместитель председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, Москва, ORCID ID: 0000-0002-0161-005X

Information about the authors

Elena V. Reznik — MD, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty/Institution of Clinical Medicine of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow; Cardiologist of the GBUZ «City Clinical Hospital № 31» named after Academician G.M. Savel'yeva of Healthcare Department of Moscow, Moscow, e-mail: elenaresnik@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>

Laouar Mohamed Houcem Eddine — PhD student, Department of Propedeutics of Internal Diseases of the medical faculty of the Russian national research medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, e-mail: houssemlaouar23@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-8300-6616>

Victoria Y. Voinova — MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery named after Academician Yu.E. Veltishchev Federal State Autonomous Educational Institution of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogova, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General and Medical Genetics, Faculty of Medical Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: vivoinova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Georgy N. Golukhov — President of the GBUZ "City Clinical Hospital № 31" named after Academician G.M. Savel'yeva, Deputy Chairman of the Public Council under the Department of Health of the City of Moscow, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-005X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466

УДК 616.248-036.11-085.234

EDN: TZBRYB

**О.В. Казмерчук^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ

O.V. Kazmerchuk^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}

¹ — Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² — Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Achievement of Control of Severe Bronchial Asthma When Using Dupilumab

Резюме

Цель исследования оценить возможность достижения контроля тяжелой бронхиальной астмы (БА) при использовании генно-инженерной биологической терапии препаратом Дупилумаб. Материалы и методы. Обследовано 32 пациента тяжелой бронхиальной астмой (8 (25 %) мужчин, средний возраст 58 [28;65] лет, 24 (75 %) женщин, средний возраст 50 [26;62] лет), которые получали дополнительную терапию препаратом Дупилумаб в течение 12 месяцев. Конечная точка исследования 12 месяцев терапии препаратом Дупилумаб. Аллергический фенотип заболевания регистрировался у 19 (60 %) пациентов, у четверти пациентов — неаллергический и у 5 (15 %) пациентов наблюдалась смешанная БА. Результаты. До назначения генно — инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов отмечалась крайне высокая ежедневная потребность в скоромоющих препаратах — около 9 раз в сутки, регистрировались 4 и более обострений в течение предшествующих 12 месяцев до включения в исследование. Спустя 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось значительное снижение симптомов — у 22 (70 %) пациентов полностью отсутствовали приступы удушья. У 6 пациентов (19 %) в течение последующих 12 месяцев развилось 1 обострение БА, с которым пациенты справились самостоятельно при помощи небулайзерной терапии в домашних условиях. До начала генно-инженерной биологической терапии 10 человек (31 %) получали системные глюкокортикостероиды (СГКС) в дозе от 10 до 5 мг по преднизолону. Через 4 месяца 22 (70 %) пациентам, получающим гормональные препараты, удалось от них отказаться. Через 12 месяцев ни один пациент не принимал СГКС. Заключение. В течение 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб пациентам удалось полностью отказаться от приема СГКС. Обострения, требующие госпитализаций, отсутствовали у всех пациентов, включенных в исследование. Полный контроль достигли 22 (69 %) исследуемых, частичный контроль — 10 (31 %). Полностью отсутствовала потребность в короткодействующий бета-агонистов (КДБА) у 27 (85 %) исследуемых.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дупилумаб, достижение контроля, генно-инженерная биологическая терапия

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

Соответствие принципам этики

Локально-этический комитет КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, и локально-этический комитет ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России одобрил исследование (Протокол № 122/2023 от 29 ноября 2023 года). Лекарственные препараты пациенты получали как региональные или федеральные льготополучатели

Статья получена 12.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 02.08.2024 г.

Принята к публикации 22.10.2024 г.

Для цитирования: Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 457-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466. EDN: TZBRYB

Abstract

The aim of the study was to evaluate the possibility of achieving control of severe bronchial asthma (BA) using genetically engineered biological therapy with Dupilumab. Materials and methods. The study included 32 patients with severe bronchial asthma (8 (25 %) men, mean age 58 [28; 65]) years, 24 (75 %) women, mean age 50 [26; 62] years) who received additional therapy with Dupilumab for 12 months. The endpoint of the study was 12 months of therapy with Dupilumab. The allergic phenotype of the disease was recorded in 19 (60 %) patients, a quarter of patients had non-allergic phenotype, and 5 (15 %) patients had mixed BA. Results. Before the introduction of genetically engineered biological therapy, patients had an extremely high daily need for emergency medications — about 9 times a day, 4 or more exacerbations were recorded during the previous 12 months before inclusion in the study. After 12 months of additional therapy with Dupilumab, a significant reduction in symptoms was noted — 22 (70 %) patients did not have asthma attacks at all. In 6 patients (19 %), 1 exacerbation of bronchial asthma developed during the next 12 months, which the patients coped with independently using nebulizer therapy at home. Before the start of genetically engineered biological therapy, 10 people (31 %) received systemic glucocorticosteroids (OCS) at a dose of 10 to 5 mg of prednisolone. After 4 months, 22 (70 %) patients receiving hormonal drugs managed to stop them. After 12 months, no patients took OCS. Conclusion. During 12 months of additional therapy with Dupilumab, patients managed to completely stop taking OCS. Exacerbations requiring hospitalization were absent in all patients included in the study. Complete control was achieved by 22 (69 %) subjects, partial control was achieved by 10 (31 %). There was no need for short-acting beta-agonists (SABA) in 27 (85 %) subjects.

Key words: severe bronchial asthma, dupilumab, achieving control, genetically engineered biological therapy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The Local Ethics Committee of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital and the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation approved the study (Protocol No. 122/2023 dated November 29, 2023). Patients received medications as regional or federal beneficiaries

Article received on 12.06.2024

Reviewer approved 02.08.2024

Accepted for publication on 22.10.2024

For citation: Kazmerchuk O.V., Sobko E.A., Demko I.V. Achievement of Control of Severe Bronchial Asthma When Using Dupilumab. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 457-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466. EDN: TZBRYB

АЛТ — антилейкотриены, БА — бронхиальная астма, ГИБТ — генноинженерная биологическая терапия, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргики, ДДБА — длительно действующие бета — агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является вторым по распространенности хроническим респираторным заболеванием в мире, встречающимся примерно у 330 миллионов пациентов [1]. Только в России, по официальным статистическим данным, верифицировано около 1,6 млн пациентов с БА [2]. Но если опираться на эпидемиологические исследования, этот показатель может быть значительно выше — около 6 млн человек [3]. Исследования последних лет продемонстрировали значимое экономическое влияние бремени БА на мало защищенные социальные слои населения. В связи с чем, изучение течения заболевания, кадровых затрат и социально-экономических факторов определяется приоритетным объектом исследований [4, 5].

Термин «социально-экономическое бремя» включает в себя не только высокие затраты на лечение (прямые медицинские расходы), но и затраты, связанным как с временными, так и с постоянными видами инвалидизации (прямые немедицинские расходы), ограничением физической и социальной активности и, как следствие, снижением качества жизни пациентов и членов их семей (косвенные издержки) [6]. По определению

Всемирной организации здравоохранения, глобальное бремя болезней измеряется количеством лет жизни, потерянных в результате инвалидности. Это понятие объединяет годы жизни, потерянные из-за состояния здоровья, которое не соответствует критериям полного здоровья, и годы жизни, потерянные из-за преждевременной смертности [7].

За последнее десятилетие лечение тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) было в значительной степени улучшено благодаря доступности генно-инженерной биологической терапии, модулирующей специфические клеточные сигнальные пути. В частности, Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Также препарат блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4R α / γ c) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4R α /IL-13R α). IL-4 и IL-13 являются ключевыми цитокинами воспаления 2-го типа (в т.ч. продуцируемые и Th2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез atopических заболеваний [8].

Препарат был одобрен для взрослых и детей старше 6 лет в качестве дополнительной терапии ТБА [9]. По данным Европейского реестра лекарственных средств, Дупилумаб рекомендуется при ТБА, ассоциированной с развитием Т2-воспаления, в ходе реализации которого регистрируются высокие уровни эозинофилии периферической крови, увеличение концентрации оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, а также возникает необходимость приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) у взрослых пациентов аллергической БА [10].

Терапия препаратом Дупилумаб демонстрирует внушительные терапевтические эффекты, которые подтверждены многими рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ) [11,12]. Стоит отметить, что дополнительная терапия препаратом обеспечила увеличение вероятности того, что необходимость в СГКС не возникнет, и улучшила клинические исходы независимо от дозы СГКС у пациентов со стероидозависимой ТБА [13,14,15].

Цель исследования

Оценить возможность достижения контроля тяжелой бронхиальной астмы при использовании генно-инженерной биологической терапии препаратом Дупилумаб.

Материалы и методы исследования

В проспективное открытое наблюдательное одноцентровое исследование было включено 32 пациента с тяжелой бронхиальной астмой: 8 (25 %) мужчин, средний возраст 58 [28;65] лет, 24 (75 %) женщин, средний возраст 50 [26;62] лет, которые наблюдались в условиях легочно-аллергологического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск. У всех респондентов были определены сопутствующие заболевания, исследованы функциональные показатели внешнего дыхания, установлен уровень контроля над заболеванием и уточнен объем получаемой базисной терапии. Первичная конечная точка исследования — оценка эффективности и безопасности препарата дупилумаб, а также определение возможности достижения контроля ТБА. Контрольные точки исследования: до назначения генноинженерной биологической терапии (ГИБТ) и через 12 месяцев после назначения ГИБТ.

Критерии включения в исследование: БА тяжелого течения; возраст 18-75 лет, подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер; приверженность к базисной терапии, возможность правильного использования базисных препаратов, объем базисной терапии, соответствующий 4 — 5 ступени GINA 2023.

Критерии исключения: БА легкой и средней степени тяжести, ХОБЛ, трудная для контроля БА, злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие грудью женщины.

Исследование одобрено локально-этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, и локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России одобрил исследование (Протокол № 122/2023 от 29 ноября 2023 года). Лекарственные препараты пациенты получали как региональные или федеральные льготополучатели.

Всеми пациентами были подписаны согласия на обработку персональных данных.

Диагноз БА тяжелого течения был установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей V ступени согласно рекомендациям GINA 2023, которую получали пациенты, включенные в исследование [9,18].

Пациенты демонстрировали правильную технику ингаляции, имели высокую приверженность к приему базисной терапии.

Стоит отметить, что ранний дебют (до 6 лет) заболевания наблюдался у 2 (6 %) пациентов, включенных в исследование, дебют до 20 лет был определен у 8 (25 %) пациентов ТБА, а старше 40 лет — у 11 (34 %) человек. Обращает на себя внимание длительный анамнез заболевания — у 22 (70 %) пациентов длительность течения БА превышала 20 лет. Аллергический фенотип заболевания регистрировался у 19 (60 %) пациентов, у четверти пациентов — неаллергический и у 5 (15 %) пациентов наблюдалась смешанная БА. В структуре коморбидной патологии преобладал аллергический ринит, его встречаемость составила 18 (56,2 %) человек, у половины пациентов регистрировался хронический полипозный риносинусит, а непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определялась у 7 (22 %) пациентов. Избыточная масса тела регистрировалась у большинства пациентов с ТБА — у 25 (78 %) пациентов, в то время как нормальный индекс массы тела наблюдался у 7 человек (22 %).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе пациента (жалобы, анамнез); получении физических данных (осмотр, аускультация). Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций β₂ — агонистов в сутки.

У всех пациентов в анамнезе было проведено аллергологическое обследование, которое включало кожные тесты и / или определение специфических Ig E.

Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плевтизографии «ErichEger» (Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг салбутамола). Спирометрия выполнена в рамках стандартов качества исследований Европейского респираторного общества (EuropeanRespiratorySociety — ERS) и Американского торакального общества (AmericanThoracicSociety — ATS) [19].

Контроль БА оценивался с помощью анкеты ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire — 5, [9]), которая позволяет определить уровень контроля и риск обострений в будущем. Тест ACQ-5 состоит из 5 вопросов

Таблица 1. Характеристика пациентов бронхиальной астмой тяжелого течения, включенных в исследование

Показатель	Тяжелая БА (n = 32)
Возраст, годы Me [IQR]	56 [33; 68]
Аллергическая	19 / 60%
Фенотип Неаллергическая	8 / 25%
Смешанная	5 / 15%
Женщины, абс/%	24 / 75%
Пол: Мужчины, абс/%	8 / 25%
Длительность заболевания, годы Me [IQR]	22,0 [2,0; 55,0]
Возраст дебюта заболевания, годы Me [IQR]	33,0 [5,0; 56,0]
Коморбидная патология:	
Аллергический ринит, абс/%	18 / 56,2%
Непереносимость НПВП, абс/%	7 / 21,9%
Хронический полипозный риносинусит, абс/%	16 / 50%
Индекс массы тела, кг/м ² Me [IQR]	28,5 [21,9; 44,1]

Примечание: БА- бронхиальная астма, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, n — принятая в математике количественная характеристика, абс — абсолютное количество пациентов

Table 1. Characteristics of patients with severe bronchial asthma included in the study

Indicator	Severe BA (n = 32)
Age, years Me [IQR]	56 [33; 68]
Allergic	19 / 60%
Phenotype Non-allergic	8 / 25%
Mixed	5 / 15%
Female, abs/%	24 / 75%
Gender: Men, abs/%	8 / 25%
Duration of the disease, years Me [IQR]	22,0 [2,0; 55,0]
Age of disease onset, years Me [IQR]	33,0 [5,0; 56,0]
Comorbid pathology:	
Allergic rhinitis, abs/%	18 / 56,2%
NSAID intolerance, abs/%	7 / 21,9%
Chronic polypous rhinosinusitis, abs/%	16 / 50%
Body mass index, kg/m ² Me [IQR]	28,5 [21,9; 44,1]

Note: BA — bronchial asthma, NSAID — non-steroidal anti-inflammatory drugs, n — quantitative characteristic accepted in mathematics, abs — absolute number of patients

с 6-балльной шкалой ответов. Общий балл ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5-ти ответов: 0,5-0,75 — хороший контроль, 0,75 — 1,5 — промежуточный контроль, 1,5- неконтролируемая астма.

Также уровень контроля БА оценивался при помощи АСТ — теста (Asthma Control Test, [9]). Опросник включает в себя 5 вопросов с 5-ти балльной шкалой ответов. Общий балл АСТ — теста определяется как сумма баллов: менее 20 баллов означает отсутствие контроля, 20 -24 балла — частичный контроль, 25 баллов — полный контроль над симптомами БА.

Все респонденты получали терапию, соответствующую V ступени по GINA 2023 [9], демонстрировали высокую приверженность к лечению. Все сопутствующие заболевания были компенсированы.

Критерий добавления дополнительного препарата Дупилумаб — не достижение контроля БА на фоне стандартного объема терапии. Назначение генно-инженерного биологического препарата Дупилумаб рекомендуется пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды (независимо от числа эозинофилов в периферической крови).

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel, 2010 (версия 14.0.7261.5000) и 2009. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 — 25 перцентиль, Q3 — 75 перцентиль. При анализе на нормальность распределения выборок, которое определяли по методу Колмогорова — Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, все данные имели ненормальное распределение. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий

Уилкоксона, ($p < 0,05$). Сравнительный анализ различий качественных признаков осуществлялся посредством критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Расчет затрат. Затраты рассчитывали в модели, построенной в программе Microsoft Office Excel, 2010. Для сценария анализа, представленного в статье, использовался временной горизонт в 12 месяцев. В рамках оценки стоимости каждой из стратегии лечения пациента были рассчитаны затраты системы ОМС по существующим тарифам. В нашем исследовании мы оценивали только прямые медицинские затраты. С учётом того, что ТБА является хроническими заболеваниями, требующим длительного лечения и наблюдения, анализ включал в себя оценку затрат на нескольких этапах, итоговая формула имела следующий вид:

$$\text{Cost} = \text{Cost (базисная терапия)} + \text{Cost (лечение — амбулаторный этап)} + \text{Cost (лечение — стационарный этап)} + \text{Cost (вызовы СМП)},$$

где Cost — общая стоимость терапии,
Cost (базисная терапия),
Cost (лечение — амбулаторный этап),
Cost (лечение — стационарный этап),
Cost (вызовы СМП).

Оценка затрат на оказание медицинской помощи взрослым пациентам с ТБА проводилась с учётом прямых медицинских затрат (лекарственные и на оказание различных видов медицинской помощи) [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-функциональная характеристика пациентов ТБА, включенных в исследование, представлена в таблице 2. До назначения ГИБТ у пациентов отмечалась крайне высокая каждодневная потребность в скоромощных препаратах — около 9 раз в сутки.

Пациенты испытывали дневные симптомы до 7 раз и ночные пробуждения из-за приступов БА — до 2 раз за ночь. Регистрировались 4 и более обострений в течение предшествующих 12 месяцев до включения в исследование, большинство из которых требовали госпитализации в стационар. Вызовы бригады скорой медицинской помощи (СМП) наблюдались у каждого пациента с ТБА и составляли не менее 5 раз за последний год.

Спустя 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось значительное снижение симптомов. Так, у 22 (70 %) пациентов полностью

отсутствовали приступы, у 10 (30%) пациентов приступы удушья возникали 3-4 раза в неделю. У 6 (18%) пациентов в течение последующих 12 месяцев развилось 1 обострение БА, с которым пациенты справились самостоятельно при помощи небулайзерной терапии в домашних условиях.

Клинические симптомы были объективизированы тестами ACQ-5 и АСТ, результаты которых представлены в таблице 2, подтверждают отсутствие контроля БА у каждого пациента, включенного в исследование (ACQ-5>1,5 баллов, АСТ -тест <20 баллов).

Таблица 2. Клинико — функциональные показатели пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, включенных в исследование, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Количество дневных приступов, р/сутки	7,0 [4,0; 13,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Количество ночных приступов, р/сутки	2,0 [1,0; 5,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,008
Потребность в КДБА, р/сутки	9,0 [8,0; 16,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Количество обострений, р/год	4,0 [3,0; 7,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,005
Количество госпитализаций, р/год	4,0 [4,0; 7,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,01
Количество обращений в поликлинику, р/год	3,0 [2,0; 6,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,001
Количество вызовов СМП, р/год	5,0 [2,0; 12,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
АСQ-5, балл	3,0 [1,5; 5,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,009
АСТ, балл	15,0 [8,0; 19,0] *	24 [22,0; 25,0] *	P ₁₋₂ = 0,007
ОФВ ₁ , %	63,11 [21,1; 86,8]	90,6 [51,0; 119,9]	P ₁₋₂ = 0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,6 [46,9; 75,3]*	72,3 [51,2; 79,4] *	P ₁₋₂ = 0,055
Прирост, %	21,2 [2,4; 40,3]	9,4 [4,8; 17,9]	P ₁₋₂ = 0,1
Прирост, мл	223 [162,0; 219,0]	31,0 [0,0; 180,0]	P ₁₋₂ = 0,12

Примечание. р* — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Уилкоксона для двух зависимых выборок (p <0,05), ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, КДБА — короткодействующие бета — агонисты, СМП — скорая медицинская помощь, ACQ — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой, АСТ — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ — отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких, р/сутки — количество раз в течение суток, р/год — количество раз в течение предыдущего года

Table 2. Clinical and functional indicators of patients with severe bronchial asthma included in the study, before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Indicator	Before the appointment of the GIBT	12 months after appointment GIBT	The significance of differences
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Number of daytime attacks, o/day	7,0 [4,0; 13,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Number of night attacks, o/day	2,0 [1,0; 5,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,008
Need for SABA, o/day	9,0 [8,0; 16,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Number of exacerbations, o/year	4,0 [3,0; 7,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,005
Number of hospitalizations, o/year	4,0 [4,0; 7,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,01
Number of visits to the clinic, o/year	3,0 [2,0; 6,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,001
Number of EMS calls, o/year	5,0 [2,0; 12,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
ACQ-5, point	3,0 [1,5; 5,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,009
ACT, point	15,0 [8,0; 19,0] *	24 [22,0; 25,0] *	P ₁₋₂ = 0,007
FEV ₁ , %	63,11 [21,1; 86,8]	90,6 [51,0; 119,9]	P ₁₋₂ = 0,1
FEV ₁ /FVC, %	63,6 [46,9; 75,3]*	72,3 [51,2; 79,4] *	P ₁₋₂ = 0,055
Growth, %	21,2 [2,4; 40,3]	9,4 [4,8; 17,9]	P ₁₋₂ = 0,1
Growth, ml	223 [162,0; 219,0]	31,0 [0,0; 180,0]	P ₁₋₂ = 0,12

Note. р* — differences between groups in quantitative characteristics were carried out using the Wilcoxon test for two dependent samples (p <0.05), GIBT — genetic engineering biological therapy, SABA — short-acting beta-agonists, EMS — emergency medical care, ACQ — Asthma Control Questionnaire-5 / asthma control questionnaire, ACT — Asthma Control test / asthma control test; FEV₁ — forced expiratory volume in the first second, FEV₁/FVC — the ratio of the forced expiratory volume in the first second to the forced vital capacity of the lungs, o/day — number of times during the day, o/year — number of times during the previous year

Максимальный уровень контроля достигли большинство пациентов: показатель АСQ-5 через 12 месяцев составил 0 баллов ($p=0,009$). В то время, как результаты АСТ — выросли с 15 баллов до 22 баллов ($p=0,007$).

До генно-инженерной биологической терапии снижение уровня ОФВ₁ менее 80 % зарегистрировано у 20 (62 %) человек. У 13 (41 %) человек определялась фиксированная обструкция дыхательных путей — показатели ОФВ₁/ФЖЕЛ составляли менее 70 %. При оценке параметров функции внешнего дыхания через 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось увеличение показателя ОФВ₁ до уровня референсных значений у 22 (70 %) пациентов. Наличие

фиксированной обструкции дыхательных путей (ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %) определялось лишь у 6 (18 %) человек, включенных в исследование.

Отмечалось значимое снижение количества дневных приступов удушья ($p=0,003$), ночных приступов удушья ($p=0,008$), потребности в КДБА в сутки ($p=0,03$), а также вызовов скорой медицинской помощи ($p=0,003$) на фоне дополнительной терапии препаратом Дупилумаб через 12 месяцев (таблица 2).

Результаты анализа объема базисной терапии, получаемой пациентами с тяжелой бронхиальной астмой, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Объем базисной терапии, получаемой пациентами тяжелой бронхиальной астмой, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	Значимость различий
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты (ИГКС + ДДБА)	10 / 31 % *	23 / 72 % *	$P_{1,2}=0,003$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+СГКС)	7 / 22 % *	0 / 0 % *	$P_{1,2}=0,017$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены (ИГКС + ДДБА+АЛТ)	2 / 6 %	1 / 3 %	$P_{1,2}=0,5$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + длительно действующие антихолинэргетики (ИГКС + ДДБА+ДДАХ)	5 / 16 %	5 / 16 %	$P_{1,2}=0,7$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены + длительно действующие антихолинэргетики (ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ)	5 / 16 %	3 / 9 %	$P_{1,2}=0,7$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС)	1 / 3 %	0 / 0 %	$P_{1,2}=1$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + длительно действующие антихолинэргетики + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС)	2 / 6 %	0 / 0 %	$P_{1,2}=0,47$

Примечание. * — различия между группами по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса ($p < 0,05$), ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующие бета-агонисты, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргетики, СГКС — системные глюкокортикостероиды, АЛТ — антилейкотриены

Table 3. Volume of basic therapy received by patients with severe bronchial asthma, before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Indicator	Before the appointment of the GIBT	The significance of differences GIBT	The significance of differences
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists (ICS + LABA)	10 / 31 %	23 / 72 %	$P_{1,2}=0,003$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + OCS)	7 / 22 %	0 / 0 %	$P_{1,2}=0,017$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists, + antileukotrienes (ICS + LABA + ALT)	2 / 6 %	1 / 3 %	$P_{1,2}=0,5$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + long-acting anticholinergics (ICS + LABA + LAMA)	5 / 16 %	5 / 16 %	$P_{1,2}=0,7$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + antileukotrienes + long-acting anticholinergics (ICS + LABA + ALT + LAMA)	5 / 16 %	3 / 9 %	$P_{1,2}=0,7$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + antileukotrienes + long-acting anticholinergics + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS)	1 / 3 %	0 / 0 %	$P_{1,2}=1$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + long-acting anticholinergics + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + LAMA + OCS)	2 / 6 %	0 / 0 %	$P_{1,2}=0,47$

Note: * — differences between groups in qualitative characteristics were carried out using the χ^2 criterion with Yates Amendment ($p < 0,05$), GIBT — genetic engineering biological therapy, ICS — Inhaled glucocorticosteroids, LABA — long-acting beta-agonists, LAMA — long-acting anticholinergics, OCS — systemic glucocorticosteroids, ALT — antileukotrienes.

До начала генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб 10 (30%) человек получали СГКС в дозе от 10 до 5 мг по преднизолону. Через 12 месяцев ни один пациент не нуждался в ежедневном приёме СГКС ($p=0,017$). Достижение таких прогрессивных результатов связано с тем, что большинство пациентов принимали небольшие дозы преднизолона. Назначение ГИБП обеспечило возможность увеличения количества пациентов, которые использовали двойную комбинацию ИГКС + ДДБА с 10 (31%) до 23 (72%), ($p=0,03$).

Таким образом, достижение практически полного контроля не только снизило объем ситуационной потребности в КДБА, но и обеспечило возможность полного отказа от приема СГКС, а также уменьшения объема базисной терапии.

Сравнительное исследование прямых медицинских затрат

На первом этапе были определены прямые медицинские затраты на ГИБП в рамках текущей клинической практики.

Для моделируемой практики применения препарата Дупилумаб у взрослых пациентов с ТБА учитывался следующий режим дозирования: в начальной дозе 600 мг подкожно (2 инъекции по 300 мг), затем по 300 мг подкожно каждые 2 недели. То есть на одного пациента требовалось 13 упаковок, а на 32 пациента — 416 упаковок препарата Дупилумаб в течение 12 месяцев. Стоимость 1 упаковки Дупилумаба составляет 87 536 рублей, соответственно годовая потребность в препарате Дупилумаб составляет 36 414 976 рублей на 32 пациента с тяжелой бронхиальной астмой.

Затраты на базисную терапию у пациентов с ТБА, включенных в исследование, до назначения ГИБТ составили 1 101 136 рублей, затраты на базисную терапию после 12 месяцев терапии ГИБТ составили 918 600,2 рубля (таблица 4). Для всех препаратов, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), учитывались зарегистрированные цены с учётом НДС и региональных оптовых надбавок, для остальных препаратов — данные дистрибуторов. Расчёт производился по международному непатентованному наименованию (МНН) с учётом формы выпуска.

Ежегодное число обострений ТБА, требующих стационарного лечения, составило 166 госпитализация для всех пациентов, включенных в исследование. Согласно тарифному соглашению Территориального отделения обязательного медицинского страхования Красноярского края стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ТБА составила 50 000 рублей. Расходы на 1 амбулаторное посещение врача-терапевта составили 405 рублей при первичном посещении и 1673 рубля при повторной консультации. При этом при лечении 1 эпизода обострения ТБА в среднем требуется 2 амбулаторных посещения врача. Стоит отметить, что плановое посещение врача — терапевта

всеми пациентами с ТБА происходит 3 раза в год. Расходы на 1 вызов бригады СМП по поводу развития бронхообструктивного синдрома составляют 3500 рублей.

Таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на лечение обострений ТБА амбулаторной сети и в условиях стационара составляют 9 309 024 рубля для пациентов, получающих стандартный объем базисной терапии, соответствующий V ступени по GINA. В то время как после назначения ГИБТ экономические затраты на амбулаторное наблюдение пациентов ТБА, достигших практически полного контроля, снизились в 239 раз и составили 38 880 рублей (табл. 5).

Таким образом, сумма всех затрат на получение терапии и медицинской помощи у исследуемой группы пациентов до назначения ГИБТ составила 10 410 160 рублей. В то время как, при назначении ГИБТ препаратом Дупилумаб сумма расходов составила 37 372 456 рублей.

Формула расчета показателя соотношения «затраты — эффективность» [17]

$$CER = Cost : Ef,$$

- (1) CER — коэффициент «затраты-эффективность» технологии;
- (2) Cost — затраты, ассоциированные с технологией в денежном выражении;
- (3) Ef — клиническая эффективность технологии, выраженная в соответствующих единицах. Показатель определяет объем затрат на достижение единицы пользы от лечения, выраженного, например, через индекс качества жизни. Чем ниже показатель, тем выше затратная полезность [17].

Полное достижение контроля над симптомами ТБА приравнивается к 1,0 эффективности лечения данного заболевания. В то время как отсутствие контроля, частые госпитализации, низкие показатели валидизированных опросников (АСТ — тест и АСQ-5) — 0,2 эффективности.

Таким образом, затраты-эффективность в группе пациентов с ТБА до назначения ГИБТ составили 52 050 800 рублей, согласно указанной формуле, в то время как затраты — полезность через 12 месяцев после назначения ГИБТ составили 37 372 456 рублей.

Подводя итоги, применение препарата Дупилумаб не только приводит к достижению контроля над симптомами заболевания, значимо снижает потребность в медицинской помощи, увеличивает качество и продолжительность жизни пациентов, но и демонстрирует более экономически выгодную стратегию терапии.

Обсуждение

Согласно полученным данным, спустя 12 месяцев терапии препаратом Дупилумаб максимальный уровень контроля достигли большинство пациентов: показатель АСQ-5 через 12 месяцев составил 0 баллов. В то время, как результаты АСТ выросли с 15 баллов до 22 баллов.

Таблица 4. Стоимость базисной терапии, получаемой пациентами с тяжелой бронхиальной астмой до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Базисная терапия до назначения ГИБТ	Стоимость в месяц, руб	Стоимость в год, руб	Базисная терапия через 12 месяцев после назначения ГИБТ	Стоимость в месяц, руб	Стоимость в год, руб
ИГКС + ДДБА, чел	10	18305	ИГКС + ДДБА, чел	23	42101,5
ИГКС + ДДБА+СГКС, чел	7	13667,5	ИГКС + ДДБА+СГКС, чел	0	0
ИГКС + ДДБА+АЛТ, чел	2	4675	ИГКС + ДДБА+АЛТ, чел	1	2337,5
ИГКС + ДДБА+ДДАХ, чел	5	18622	ИГКС + ДДБА+ДДАХ, чел	5	18622
ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ, чел	5	21068,5	ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ, чел	3	12641,1
ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС, чел	1	4353,7	ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС, чел	0	0
ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС, чел	2	7693,4	ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС, чел	0	0
КДБА, чел / баллончик	32/219	3376,25	КДБА, чел / баллончик	32/55	847
Итого, руб					918600,2

Примечание. ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующие бета-агонисты, АЛТ — антилейкотриены, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргетики, чел — человек, чел/баллончик — количество баллончиков препарата на одного человека, руб — рубли

Table 4. Cost of basic therapy received by patients with severe bronchial asthma before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Basic therapy before prescribing GIBT	Cost per month, RUB	Cost per year, RUB	Basic therapy 12 months after the appointment of GIBT	Cost per month, RUB	Cost per year, RUB
ICS + LABA, person	10	18305	ICS + LABA, person	23	42101,5
ICS + LABA + SGCS, person	7	13667,5	ICS + LABA + OCS, person	0	0
ICS + LABA + ALT, person	2	4675	ICS + LABA + ALT, person	1	2337,5
ICS + LABA + LAMA, person	5	18622	ICS + LABA + LAMA, person	5	18622
ICS + LABA + ALT + LAMA, person	5	21068,5	ICS + LABA + ALT + LAMA, person	3	12641,1
ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS, person	1	4353,7	ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS, person	0	0
ICS + LABA + LAMA + OCS, person	2	7693,4	ICS + LABA + LAMA + OCS, person	0	0
LABA, person / aerosol	32/219	3376,25	LABA, person / aerosol	32/55	847
Итого, руб					918600,2

Note: GIBT — genetic engineering biological therapy, ICS — inhalational glucocorticosteroids, LABA — long-acting beta-agonists, ALT — antileukotrienes, OCS — systemic glucocorticosteroids, LAMA — long-acting anticholinergics, person/aerosol — number of canisters of the preparation per person, RUB — ruble

Таблица 5. Затраты на получение медицинской помощи, получаемой пациентами тяжелой бронхиальной астмой, включенными в исследование до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

	До назначения ГИБТ		Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	
	Количество	Стоимость, руб.	Количество	Стоимость, руб.
Госпитализации	166	8 300 000	0	
Плановые посещения поликлиники	1215	38 880	1215	38 880
Дополнительные посещения поликлиники	128	214 144	0	
Вызовы бригады СМП	216	756 000	0	
Итого, руб.		9 309 024		38 880

Примечание. ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, СМП — скорая медицинская помощь, руб — рубли

Table 5. Costs of medical care received by patients with severe bronchial before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

	Before the appointment of the GIBT		12 months after the appointment of the GIBT	
	Quantity	Cost, RUB	Quantity	Cost, RUB
Hospitalizations	166	8 300 000	0	
Scheduled visits to the clinic	1 215	38 880	1 215	38 880
Additional visits to the clinic	128	214 144	0	
Calls to the ambulance team	216	756 000	0	
Total, RUB		9 309 024		38 880

Note: GIBT — genetic engineering biological therapy, RUB — ruble

Всем респондентам удалось полностью отказаться от приема СГКС. Достижение таких прогрессивных результатов связано с тем, что большинство пациентов принимали небольшие дозы преднизолона. Назначение дополнительной терапии препаратом Дупилумаб статистически значимо уменьшает потребность в КДБА в сутки; количество дневных и ночных приступов удушья, а также вызовов скорой медицинской помощи в сравнении со стандартной терапией.

Аналогичные результаты были получены в других исследованиях. Так, в исследовании Dupen C. и соавт. (2020) сообщалось о значительном снижении не только суточной дозы преднизолона, но и ежегодной частоты обострений в течение года после введения Дупилумаба [20]. Исследование, Pellaia C. и соавт. (2021), продемонстрировало значительное снижение приема СГКС уже через 4 недели после начала приема дупилумаба [21].

Возможность назначения дополнительной терапии пациентам ТБА, контролировать которую не удастся при помощи стандартного объема лечения, является наиболее эффективным вектором терапии. Изучение экономической эффективности применения ГИБТ является актуальным вопросом современного медицинского сообщества. Крысанов И.С. с соавт. (2020) в своем исследовании таргетных препаратов, применяемых при ТБА, продемонстрировали наименьшие не прямые и прямые затраты терапии Дупилумабом. Также показатель затрат на 1 предотвращенный случай обострения для Дупилумаба был значительно меньше других препаратов ГИБТ [22]. В нашем исследовании мы показали анализ прямых экономических затрат у пациентов с ТБА, получающих стандартный объем базисной терапии, и дополнительную ГИБТ препаратом Дупилумаб. Мы наблюдали увеличение общих расходов на лекарственное обеспечение пациентов, что связано только с высокой стоимостью Дупилумаба. При расчете «затраты — эффективность» дополнительная ГИБТ продемонстрировала более экономически выгодную стратегию лечения.

Настоящее исследование было ограничено временными рамками в 12 месяцев, исследовались только прямые экономические затраты на получение терапии. Были включены в исследование только пациенты ТБА, получающие препарат Дупилумаб. Не подвергались анализу долгосрочные эффекты ГИБТ. В будущих исследованиях нами будет привлечено большее количество пациентов с ТБА, получающих Дупилумаб. Пациенты будут включены в исследование в течение более длительного периода наблюдения для оценки долгосрочных эффектов и экономической эффективности Дупилумаба.

Выводы

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Дупилумаб: через 12 месяцев терапии были зарегистрированы более высокие показатели контроля над симптомами, улучшились параметры, отражающие функции

внешнего дыхания, сократился объем использования СГКС.

Таким образом, Дупилумаб является экономически оправданным вариантом дополнительной терапии тяжелой бронхиальной астмы, демонстрируя не только значимое снижение экономических издержек, но и повышение функциональных показателей и уровня контроля.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Казмерчук О.В.: написание текста, подготовка публикации
Собко Е.А.: редактирование текста
Демко И.В.: окончательное утверждение 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
Kazmerchuk O.V.: text writing, preparation of a publication
Sobko E.A.: text editing
Demko I.V.: final approval of the manuscript

Список литературы/ References:

- Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. Общая заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2023 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2024; 154-156. DOI: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024.
Deev I.A., Kobayakova O.S., Starodubov V.I. General morbidity of the child population of Russia (0-14 years) in 2023. Federal State Budgetary Institution "TsNIIOIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 154-156. DOI: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024 [In Russian].
- Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium Medicum (Экстравыпуск).* 2010; 11–12.
Chuchalin A.G. Achievements in asthma treatment in Russia in the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum (Extra issue).* 2010; 11-12 [In Russian].
- Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, et al. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J.* 2015. 46(2). 364–374. DOI: 10.1183/09031936.00114514.
- Masefield S, Edwards J, Hansen K, et al. The future of asthma research and development: a roadmap from the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP). *Eur Respir J.* 2017; 49(5): 1602295. DOI: 10.1183/13993003.02295-2016.
- Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009. 19(9). 24. DOI: 10.1186/1471-2466-9-24.
- Mathers CD. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Arch Public Health.* 2020. 24. 77-78. DOI: 10.1186/s13690-020-00458-3.
- Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 2019. 46:101. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101301.

9. Global Initiative for Asthma, GINA. 2023; 200-220. [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS (date of the application: 10.08.2024)
10. McDowell P.J., Heaney L.G. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(2):302-310. DOI: 10.1111/all.13966.
11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018. 378:2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
12. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022. 10:11–25. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
13. Пирогов АБ, Приходько АГ, Перельман ЮМ. Участие макрофагов и эпителия в реакции бронхов на гиперосмолярный стимул при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024. 64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman Yu.M. Participation of macrophages and epithelium in the response of bronchi to a hyperosmolar stimulus in bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2024. 64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71 [In Russian].
14. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016. 192-204. DOI: 10.1111/joim.12382.
15. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 135(2). 299-310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
16. Андрианова Г.Н., Каримова А.А. Фармакоэкономика: уч. Пособие. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Изд-во УГМУ. 2017. 196. ISBN 978-5-89895-828-2. Andrianova G.N., Karimova A.A. *Pharmacoeconomics: study guide*. FGBOU VO Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ekaterinburg: Publishing house of Ural State Medical University. 2017. 196. ISBN 978-5-89895-828-2 [In Russian].
17. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014. Т. 2, № 2. С. 23-27. Yagudina, R. I. *Methodological foundations of cost-effectiveness analysis*. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014. Vol. 2, No. 2. P. 23-27. [In Russian].
18. Клинические рекомендации по бронхиальной астме Минздрава РФ. 2024; 60-80. [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084. (дата обращения: 01.08.2024). Clinical guidelines for bronchial asthma. Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 60-80. [Electronic resource]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084 (date of the application: 01.08.2024) [In Russian].
19. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019. 70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
20. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(7): 789–98. DOI: 10.1111/cea.13614.
21. Pelaia C, Lombardo N, Busceti MT, et al. Short-term evaluation of dupilumab effects in patients with severe asthma and nasal polyposis. *J Asthma Allergy*. 2021; 24(14): 1165–72. DOI: 10.2147/JAA.S328988.
22. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжелой бронхиальной астме. *Качественная клиническая практика*. 2020; 5: 15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Clinical and economic analysis of the use of the drug dupilumab in severe bronchial asthma. *Qualitative clinical practice*. 2020; 5: 15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26 [In Russian].

Информация об авторах

Казмерчук Ольга Витальевна  — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач — аллерголог отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: olguna24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: sobko29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: demko64@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Author information

Olga V. Kazmerchuk  — postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Allergologist, Department of Allergology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: olguna24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>

Elena A. Sobko — Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: sobko29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>

Irina V. Demko — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of the Lung and Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: demko64@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-467-472

УДК 616.124.2-008.31-073.7-085

EDN: UPHGBH

**Д.С. Евдокимов, Е.Г. Быкова, С.А. Болдуева, Е.Д. Реснянская**ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ТАКОЦУБО ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ

D.S. Evdokimov, E.G. Bykova, S.A. Boldueva, E.D. ResnyanskayaNorth-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Faculty Therapy,
St. Petersburg, Russia

A Case of The Development of Takotsubo Syndrome After Electropulse Therapy

Резюме

В статье приводится описание клинического наблюдения синдрома такоцубо с развитием кардиогенного шока у пациента 77 лет с персистирующей формой фибрилляции предсердий после проведения плановой электроимпульсной терапии для восстановления синусового ритма. Диагноз синдром такоцубо был подтверждён на основании лабораторно-инструментальных данных: изменений на электрокардиограмме (элевация сегмента ST в отведениях V3-4 на 2-3 мм), повышения уровня тропонина (456,8 нг/л), выявленных нарушений сократимости левого желудочка по данным эхокардиографии (акинез всех верхушечных сегментов, передних, передне- и нижнее-перегородочных сегментов на срединном уровне, гипокинез остальных сегментов на срединном уровне) с последующим полным восстановлением сократимости левого желудочка в динамике, результатов коронароангиографии (значимых стенозов/тромбозов не выявлено) и данных магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием (отсутствуют признаки миокардита, рубцовых изменений в миокарде).

Представленный клинический случай еще раз подчеркивает важность осведомленности специалистов о возможном риске развития синдрома такоцубо после электроимпульсной терапии, так как это позволит своевременно установить диагноз и инициировать соответствующее лечение. Пациентам с такими факторами риска развития синдрома такоцубо, как с наличие в анамнезе психических или неврологических заболеваний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, диффузного узлового зоба, гипо-/гипертиреоза, после проведения кардиоверсии, по-видимому, требуется более тщательное и длительное наблюдение. Подобная тактика, вероятно, позволит своевременно диагностировать это осложнение для предотвращения серьезных последствий, однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

Ключевые слова: синдром такоцубо, электроимпульсная терапия, фибрилляция предсердий

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

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Случай развития синдрома такоцубо после плановой электроимпульсной терапии» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 07.07.2024 г.

Одобрена рецензентом 05.08.2024 г.

Принята к публикации 09.09.2024 г.

Для цитирования: Евдокимов Д.С., Быкова Е.Г., Болдуева С.А. и др. СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ТАКОЦУБО ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 467-472. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-467-472. EDN: UPHGBH

Abstract

The article describes a clinical observation of takotsubo syndrome with the development of cardiogenic shock in a 77-year-old patient with persistent atrial fibrillation after planned electrical impulse therapy to restore sinus rhythm. The diagnosis of ST was confirmed based on laboratory and instrumental data: changes in the electrocardiogram (ST segment elevation in leads V3-4 by 2-3 mm), increased troponin levels (456.8 ng/l), identified left ventricular contractility disorders according to echocardiography (akinesis of all apical segments, anterior, anterior and inferior septal segments at the median level, hypokinesis of the remaining segments at the median level) followed by complete restoration of left ventricular

contractility over time, coronary angiography results (no significant stenosis/thrombosis detected) and magnetic resonance imaging data of the heart with gadolinium (no signs of myocarditis, cicatricial changes in the myocardium).

The presented clinical case once again emphasizes the importance of awareness of specialists about the possible risk of developing takotsubo syndrome after electrical impulse therapy, as this will allow timely diagnosis and initiation of appropriate treatment. Patients with such risk factors for the development of takotsubo syndrome as a history of mental or neurological diseases, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diffuse nodular goiter, hypo-/hyperthyroidism, after cardioversion, apparently require more careful and long-term monitoring. Such tactics will probably allow timely diagnosis of this complication to prevent serious consequences, but further study of this issue is required.

Key words: *takotsubo syndrome, electropulse therapy, atrial fibrillation*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «A Case of The Development of Takotsubo Syndrome After Electropulse Therapy» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.07.2024

Reviewer approved 05.08.2024

Accepted for publication on 09.09.2024

For citation: Evdokimov D.S., Bykova E.G., Boldueva S.A. et al. A Case of The Development of Takotsubo Syndrome After Electropulse Therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 467-472. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-467-472. EDN: UPHGBVH

АД — артериальное давление, КАГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансной томографии, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, СТ — синдром такоцубо, СН — сердечная недостаточность, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФГДС — фиброгастроудоденоскопия, ЭИТ — электроимпульсная терапия, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭХОКГ — эхокардиография, ЧСЖ — частота сокращения желудочков

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной разновидностью наджелудочковой тахикардии во всем мире [1]. Это нарушение ритма коррелирует с 5-кратным увеличением риска развития инсульта и 2-кратным увеличением риска смерти [2], поэтому тактика контроля ритма рассматривается как предпочтительная стратегия [3]. При пароксизме ФП наиболее эффективным методом, позволяющим быстро восстановить синусовый ритм, является электрическая кардиоверсия (электроимпульсная терапия (ЭИТ)) [3]. Согласно клиническим рекомендациям, проведение указанной процедуры считается безопасным даже при беременности [3]. Осложнения после ЭИТ в 23% связаны с развитием возможного раздражения, боли и/или ожогов в месте контакта кожи с электродами [1], однако в последние годы описаны случаи, когда проведение ЭИТ осложнялось развитием синдрома такоцубо (СТ) [1].

Синдром такоцубо представляет собой острую обратимую сердечную недостаточность (СН) с транзиторной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), что зачастую клинически отождествляется с острым коронарным синдромом (ОКС) [4, 5]. Впервые термин *takotsubo* (в переводе с японского «ловушка для ловли осьминога») был введен Sato H, et al. в 1990 году, ввиду схожести формы рыбацкой ловушки и ЛЖ по данным эхокардиографии при этом синдроме [4]. Чаще всего триггером СТ является психоэмоциональный стресс, но в ряде случаев пусковым механизмом может послужить впервые возникшее или обострение имеющегося хронического заболевания, прием лекарственных средств или же медицинское вмешательство [5, 6], в том числе и ЭИТ. Согласно данным, полученным в последние годы,

распространенность данного синдрома, связанного с проведением ЭИТ, составляет 2,7 случая на 10 000 выполненных электрических кардиоверсий при ФП [1]. Клинические признаки транзиторной дисфункции ЛЖ проявляются в течение 24 — 48 часов после ЭИТ и характеризуются манифестацией признаков острой СН, вплоть до развития кардиогенного шока [1].

Предлагаем ознакомиться с описанием клинического случая СТ после проведения плановой электрической кардиоверсии при пароксизмальной форме ФП с последующим развитием остановки кровообращения и кардиогенного шока.

Описание клинического случая

Мужчина 77 лет поступил в клинику в плановом порядке для дообследования и определения тактики дальнейшего ведения.

Известно о длительном анамнезе гипертонической болезни, с максимальными значениями артериального давления (АД) до 180/90 мм рт.ст., на фоне проводимой терапии АД на уровне 120/70 мм рт.ст. Инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет в анамнезе отрицает, ангинозные боли и одышку ранее не отмечал, переносимость физических нагрузок удовлетворительная, однако в последние два месяца обратил внимание на снижение толерантности к физическим нагрузкам.

В 2011 году впервые зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий (ТП), в связи с чем была выполнена радиочастотная катетерная абляция кавотрикуспидального истмуса (2012 г.). В 2018 г. — рецидив ТП, восстановление синусового ритма проводилось ЭИТ, в качестве противорецидивной терапии был рекомендован прием соталола 160 мг утром и 80 мг вечером,

также проводилась терапия дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки, лозартаном 25 мг, спиронолактоном 25 мг. В дальнейшем, при развитии пароксизма ФП спустя 5 лет (15.11.2022 г.), восстановление синусового ритма было достигнуто введением амиодарона.

Через неделю после этого события пациент плано- во был госпитализирован в клинику для обследования и коррекции терапии. По данным суточного монитори- рования ЭКГ (СМЭКГ) был зарегистрирован синусо- вый ритм со средней частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 54/мин, 130 одиночных желудочковых экста- систол в час, значимых пауз не выявлено, средняя про- должительность QT по формуле Bazett — 456 мс. При выполнении стресс-эхокардиографии (ЭХОКГ) — тест отрицательный. По результатам лабораторных данных установлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести. В рамках диагностического поиска причины анемии при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выяв- лена острая язва желудка, кандидоз пищевода. С учетом полученных данных назначена терапия рабепразолом, ребамипидом и флуконазолом. Так как при одновремен- ном применении флуконазола и сотатола наблюдается увеличение длительности интервала QT, было приня- то решение о замене сотатола на метопролол сукцинат 100 мг. Так же на 2 месяца была редуцирована доза даби- гатрана до 110 мг 2 раза в сутки с учетом высокого риска кровотечения из язвенного дефекта.

Спустя год (в декабре 2023 г.), в период госпитали- зации по поводу острого гастроэнтерита, пациент от- метил появление одышки при умеренной физической нагрузке и учащенного аритмичного сердцебиения. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистриро- вана ФП с ЧСЖ 120-140 уд/мин. В связи с тем, что во время этой госпитализации была выявлена COVID-19 инфекция (методом полимеразной цепной реакции), пациент был выписан на амбулаторное лечение. Однако так как в последующем сохранялась ФП, пациент обра- тился в другое медицинское учреждение для определе- ния тактики восстановления синусового ритма.

На момент плановой госпитализации 11.01.2024 г. сохранялись жалобы на тахикардию и одышку. Objec- тивно: сознание ясное, состояние относительно удовлет- ворительное, кожные покровы и видимые слизистые без особенностей, периферических отеков, цианоза нет. АД 115/70 мм рт.ст., ЧСЖ 116 уд/мин, пульс аритмичный, тоны сердца приглушены, патологических шумов не вы- слушивалось. Частота дыхательных движений 15 в ми- нуту, дыхание жесткое, проводилось во все отделы, хри- пы не выслушивались. Живот мягкий, безболезненный.

На следующий день после госпитализации выпол- нена чреспищеводная ЭХОКГ, по результатам которой тромбов не обнаружено, визуализировалось спонтанное контрастирование 2 степени. С учетом клинико-анамне- стических данных было принято решение о восстановле- нии синусового ритма с применением ЭИТ, в связи с чем пациент был переведен в отделение кардиореанимации.

После электрической кардиоверсии выполненной разрядом 300 Дж, на ЭКГ — ритм синусовый с ЧСЖ 72 /мин, но спустя 2 минуты развитие брадикардии с ЧСЖ 25-30/мин с переходом в асистолию, начат непря-

мой массаж сердца, введен 1 мг атропина, 1 мг адренали- на. На фоне проводимых мероприятий восстановление сердечной деятельности, при сохранении гипотензии (АД на уровне 70/40 мм рт.ст.), в связи с чем иници- рована вазопрессорная поддержка норадреналином до 0,3 мкг/кг/мин и адреналином до 0,03 мкг/кг/мин.

При оценке ЭКГ в динамике на фоне синусового рит- ма с ЧСЖ 82/мин зарегистрирована элевация сегмента ST в отведения V₃₋₄ на 2-3 мм (рис. 1). По результатам экстрен- но выполненной ЭХОКГ определялось резкое снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Оценка локальных наруше- ний кинетики стенок ЛЖ на фоне выраженного снижения глобальной сократимости представлялась не корректной (табл. 1). Было принято решение о проведении корона- рографии (КАГ), по данным которой значимых стено- зов/тромбозов не выявлено. После КАГ по данным ЭКГ синусовый ритм с ЧСЖ 82/мин, без значимой девиации ST. При оценке уровня тропонина зарегистрировано по- вышение (табл. 2), что, вероятнее всего, было обусловлено повреждением миокарда (ЭИТ, непрямой массаж сердца, КАГ) и гемодинамическими нарушениями.

В клиническом анализе крови определялся нейтро-фильный лейкоцитоз (15,77×10⁹/л), повышение уровня тромбоцитов до 476×10⁹/л. В биохимическом анализе кро- ви гипергликемия — до 7,3 ммоль/л (норма 4,1-5,9), креа- тинин — 111 мкмоль/л, С-реактивный белок — 16,98 мг/л (норма 0-5), калий — 5,88 ммоль/л (норма 3,5-5,1), сни- жение альбумина — до 26,6 г/л (норма 35-52) и обще- го белка — до 45,5 (норма 66-83). Тиреотропный гормон 1,76 мкМЕ/мл (норма 0,35-4,94). Показатели липидограммы: общий холестерин — 3,71 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,21 ммоль/л, триглицериды — 1,16 ммоль/л. Общий анализ мочи, коагулограмма были без особеннос- тей. На фоне проводимого лечения к 14 суткам госпита- лизации нормализация всех показателей крови.

При повторном выполнении ЭХОКГ на следующий день (13.01.2024 г.) отмечался прирост ФВ ЛЖ, но за- регистрирован акинез всех верхушечных сегментов, а также передних, передне- и нижнеперегородочных сегментов на срединном уровне, гипокинез остальных сегментов на срединном уровне (табл.1, рис. 2). Для ис- ключения тромбоэмболии легочной артерии выполне- на компьютерная томография с контрастированием: данных за новообразование, острый воспалительный и диссеминированные процессы в легких не получено, но визуализирован двусторонний гидроторакс.

15 января во время проведения магнитно-резо- нансной томографии (МРТ) головного мозга (признаки единичных очаговых изменений в веществе головного мозга — сосудистого характера, экссудативный синусит слева) при вынужденном отключении инотропной и вазопрессорной поддержки, имело место развитие гипотензии до 60/40 мм рт.ст. и рецидива ФП с ЧСЖ 140-160 /мин. Также определялось снижение темпа ди- урезы, что послужило поводом для принятия решения о замене адреналина на добутамин (терапия продолже- на в следующем объеме: добутамин — 14 мкг/кг/мин, норадреналин — 0,9 мкг/кг/мин), проводилась инфузия альбумина, гелофузина. По данным СМЭКГ сохранялась ФП-ТП с нерегулярным и регулярным проведением 2:1,

Таблица 1. Данные эхокардиографии при динамическом наблюдении

	29.12.23 г.	12.01.24 г.	13.01.24 г. (рис. 2)	17.01.24 г. (рис. 3)	19.01.24 г. (рис. 4)	22.01.24 г.
Фракция выброса левого желудочка, %	60 %	25 %	31 %	40 %	50 %	70 %
Локальная сократимость левого желудочка	Локальных нарушений сократимости не выявлено	Оценка локальной кинетики на фоне выраженного снижения глобальной сократимости не корректна	Акинез всех верхушечных сегментов, передних, передне- и нижне-перегородочных сегментов на среднем уровне, гипокинез остальных сегментов на срединном уровне	Диффузная гипокинезия миокарда, локальных нарушений сократимости не выявлено	Легкая гипокинезия передне-перегородочной и передней стенок левого желудочка	Локальных нарушений сократимости не выявлено

Table 1. Echocardiography data during dynamic observation

	29.12.23 г.	12.01.24 г.	13.01.24 г. (Fig. 2)	17.01.24 г. (Fig. 3)	19.01.24 г. (Fig. 4)	22.01.24 г.
Left ventricular ejection fraction, %	60 %	25 %	31 %	40 %	50 %	70 %
Local contractility of the left ventricle	No local contractility disorders were detected	The assessment of local kinetics against the background of a marked decrease in global contractility is not correct	Akinesis of all apical segments, anterior, anterior and inferior septal segments at the median level, hypokinesia of the remaining segments at the median level	Diffuse myocardial hypokinesia, no local contractility disorders detected	Mild hypokinesia of the anterior septal and anterior walls of the left ventricle	No local contractility disorders were detected

Таблица 2. Данные уровня тропонина в динамике

Table 2. Dynamic troponin level data

	12.01.24 г.	13.01.24 г.	14.01.24 г.	15.01.24 г.	20.01.24 г.
Тропонин, нг/л / Troponin, ng/l	24,6	370	456,8	414,4	97,1

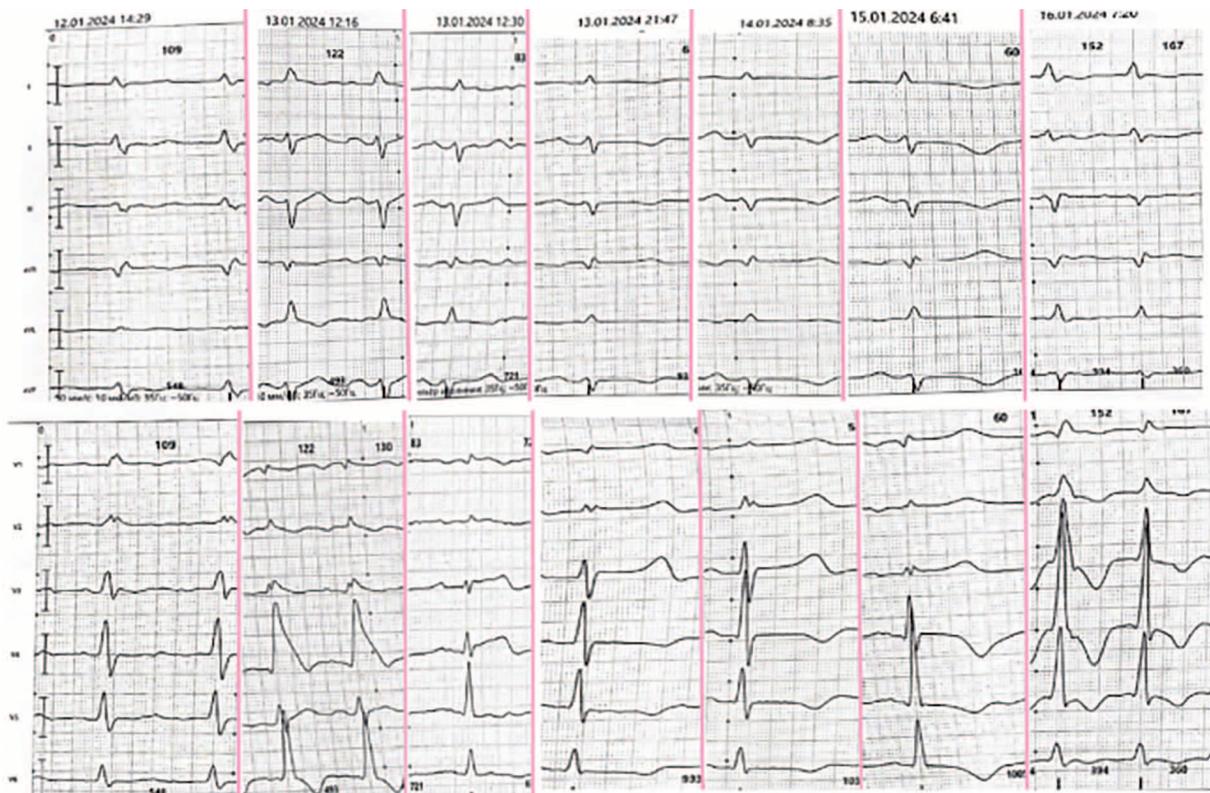


Рисунок 1. Данные ЭКГ в динамике

Figure 1. ECG data in dynamics

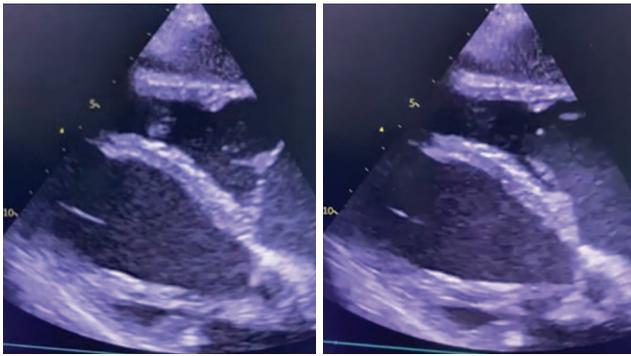


Рисунок 2. Эхокардиография от 13.01: акинезия всех верхушечных сегментов, передних, передне- и нижне-перегородочных сегментов на срединном уровне, гипокинез остальных сегментов на срединном уровне

Figure 2. Echocardiography from 13.01: akinesia of all apical segments, anterior, anterior and inferior septal segments at the median level, hypokinesia of the remaining segments at the median level

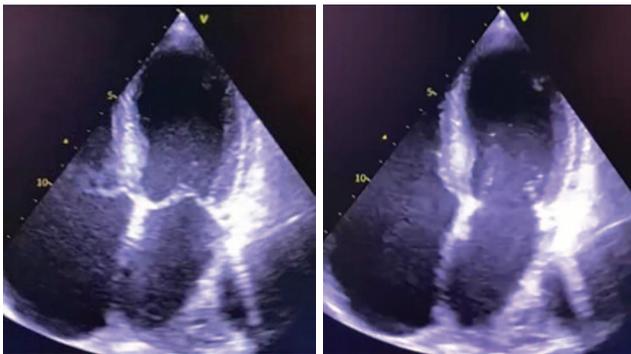


Рисунок 3. Эхокардиография от 17.01: диффузная гипокинезия миокарда, локальных нарушений сократимости не выявлено

Figure 3. Echocardiography from 17.01: diffuse myocardial hypokinesia, no local contractility disorders detected

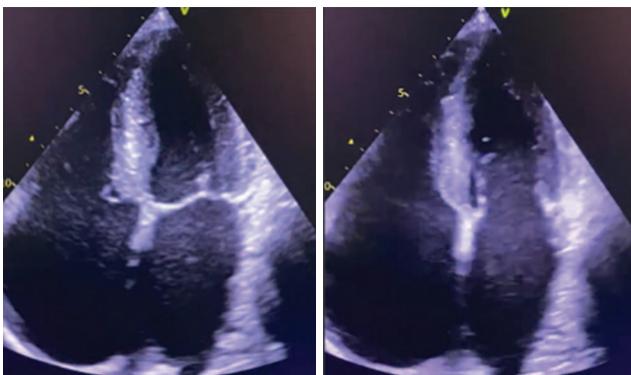


Рисунок 4. Эхокардиография от 19.01: легкая гипокинезия передне-перегородочной и передней стенок левого желудочка

Figure 4. Echocardiography from 19.01: mild hypokinesia of the anterior septal and anterior walls of the left ventricle

определялась транзиторная тахизависимая полная блокада правой ножки пучка Гиса со средней ЧСЖ — 151/мин, QT — 378-511 мсек, значимых пауз не зарегистрировано.

Данные анамнеза о перенесенной вирусной инфекции в декабре 2023 г. и высокий титр антител к коронавирусу (IgG — 25291 ед/мл) не позволяли исключить текущий миокардит со вторичным поражением проводящей системы сердца. В связи с чем выполнено МРТ сердца с гадолинием, по результатам которого данных за миокардит, рубцовые изменения не получено.

При оценке результатов ЭХОКГ в динамике зарегистрирован прирост ФВ с нормализацией показателей и восстановление кинетики всех стенок миокарда ЛЖ (табл.1, рис. 3, рис. 4).

К 22 января на фоне восстановления сократимости ЛЖ и урежения ЧСЖ до 90-100 уд/мин отмечалась стабилизация гемодинамики, что позволило прекратить введение инотропной и вазопрессорной поддержки. Пациент был переведен в отделение кардиологии для дальнейшего наблюдения и определения тактики ведения.

При анализе клинических и лабораторно-инструментальных данных, полученных в динамике, складывалось представление о вторичном СТ, развившемся в ответ на проведение ЭИТ.

За время пребывания на отделении был расширен двигательный режим, явления СН не прогрессировали, по данным СМЭКГ сохранялась ФП со средней ЧСЖ 80-90 уд/мин. В дальнейшем для контроля ЧСЖ был назначен метопролола сукцинат в дозе 150 мг в сутки, также проводилась терапия апиксабаном 5 мг два раза в сутки, лозартаном 25 мг, спиронолактоном 25 мг, торасемидом 5 мг, аторвастатином 20 мг и омега-3 20 мг. Пациент был выписан с рекомендациями повторной госпитализации через 3 месяца для обсуждения необходимости проведения кардиоверсии.

Диагноз при выписке: Гипертоническая болезнь III ст., контролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Персистирующая форма фибрилляции предсердий, пароксизм от декабря 2023 г. Восстановление синусового ритма ЭИТ от 13.01.24 г. Синдром такоцубо от 13.01.24 г. Кардиогенный шок от 13.01.24 г. Остановка кровообращения от 13.01.24 г. Впервые выявленная тахизависимая полная блокада правой ножки пучка Гиса. Пароксизм ФП от 15.01.24 г., не купирован. EHRA 2b. CHA2DS2-VASc 4 балла. HAS-BLED 2 балла.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует, что ЭИТ может стать триггером для возникновения СТ с развитием тяжелых гемодинамических осложнений.

Патофизиология развития этого состояния вследствие ЭИТ не изучена, однако предполагается, что повреждение миокарда электричеством может запустить классический каскад реакций с гиперкатехоламинемией, гиперсимпатикотонией, митохондриальной дисфункцией и, как следствие, инициировать развитие транзиторной дисфункции ЛЖ [7].

Тяжесть состояния пациента после проведенной ЭИТ, вероятно, была обусловлена длительным анамнезом ФП.

Эта точка зрения согласуется с данными литературы, посвященными изучению этой проблематики, где отмечено, что развитие СТ у пациентов с данным нарушением ритма в анамнезе служит предиктором ОН, потому что ФП напрямую связана с ухудшением гемодинамики. По результатам представленным I. El-Battrawy et al., также продемонстрировано, что у пациентов с СТ и ФП в сравнении с пациентами без ФП чаще возникало такое осложнение, как кардиогенный шок (что требовало проведения неотложных лечебных мероприятий, включая установку внутриаортального баллонного насоса), и чаще регистрировалась внутрибольничная смертность [2].

Заключение

Представленный клинический случай еще раз подчеркивает важность осведомленности специалистов о возможном риске развития СТ после ЭИТ. Такой подход позволит своевременно установить диагноз и инициировать соответствующее лечение. Пациентам с такими факторами риска развития СТ, как с наличие в анамнезе психических или неврологических заболеваний, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, диффузного узлового зоба, гипо-/гипертиреоза, после проведения кардиоверсии, по-видимому, требуется более тщательное и длительное наблюдение [8, 9, 10]. Подобная тактика, вероятно, позволит своевременно диагностировать это осложнение для предотвращения серьезных последствий, однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

Вклад авторов:

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

Евдокимов Д.С.: сбор данных, написание текста статьи, работа с литературными источниками

Быкова Е.Г.: написание текста статьи, редактирование текста статьи, утверждение финального варианта рукописи

Болдуева С.А.: редактирование текста статьи, утверждение финального варианта рукописи

Реснянская Е.Д.: сбор данных, написание текста статьи, работа с литературными источниками

Author Contribution:

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

Evdokimov D.S.: data collection, writing the text of the article, working with literary sources

Bykova E.G.: writing the text of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the manuscript

Boldueva S.A.: editing the text of the article, approval of the final version of the manuscript

Resnyanskaya E.D.: data collection, writing the text of the article, working with literary sources

Список литературы/ References:

- Thangjiu S., Thyagaturu H., Trongtorsak A., et al. Electrical Cardioversion-Associated Takotsubo Cardiomyopathy: A National Readmission Database 2018 Analysis and Systematic Review. *Anatol J Cardiol.* 2023; 27(2): 62-68. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2022.2236
- El-Battrawy I., Cammann V.L., Kato K., et al. Impact of Atrial Fibrillation on Outcome in Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(15): e014059. DOI: 10.1161/JAHA.119.014059
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594

- Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(7): 4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594 [In Russian].
- Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27(35): 4993. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993
- Boldueva S.A., Evdokimov D.S. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(35): 4993. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4993 [In Russian].
- Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 2032-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy076
- 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
- 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 [In Russian].
- Bae J.Y., Tartaglia J., Chen M., Setaro J.F. Direct current cardioversion-triggered atypical Tako-tsubo cardiomyopathy: a case report and review of literature. *Eur Heart J Case Rep.* 2022; 6(2): ytac045. DOI: 10.1093/ehjcr/ytac045
- Bairashevskaya A.V., Belogubova S.Y., Kondratiuk M.R., et al. Update of Takotsubo cardiomyopathy: Present experience and outlook for the future. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022; 39: 100990. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.100990
- Li P., Wang Y., Liang J., et al. Takotsubo syndrome and respiratory diseases: a systematic review. *Eur Heart J Open.* 2022; 2(2): oeac009. DOI: 10.1093/ehjopen/oeac009
- Lu X., Li P., Teng C., et al. Prognostic factors of Takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(5): 3663-3689. DOI: 10.1002/ehf2.13531

Информация об авторах

Евдокимов Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: kasabian244@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>

Быкова Елена Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: bykovaelenag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9902-2338>

Болдуева Светлана Афанасьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>

Реснянская Екатерина Денисовна — студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: katerina.resn_7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-3679>

Information about the authors

Dmitrii S. Evdokimov — Assistant of the Department of Faculty Therapy of I.I. Mechnikov NWSMU, St. Petersburg, e-mail: kasabian244@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>

Elena G. Bykova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of I.I. Mechnikov NWSMU, St. Petersburg, e-mail: bykovaelenag@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9902-2338>

Svetlana A. Boldueva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of I.I. Mechnikov NWSMU, St. Petersburg, e-mail: svetlanaboldueva@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-084X>

Katerina D. Resnyanskaya — 6th year student of the Medical Faculty of the I.I. Mechnikov NWSMU, St. Petersburg, e-mail: katerina.resn_7@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7889-3679>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-473-478

УДК 616.24-006.363-07-085

EDN: XFVWEA

**О.А. Кирносова, Н.А. Кароли**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

ПАЦИЕНТКА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ЛЕЙОМИОМАТОЗОМ ЛЁГКИХ: ЕСТЬ ЛИ СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ?

O.A. Kirnosova, N.A. Karoli

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

A Patient with Benign Lung Leiomyomatosis: Are There Any Difficulties in Diagnosis and Management?

Резюме

Приводится клиническое наблюдение пациентки 48 лет, обратившейся в отделение пульмонологии в связи со случайно выявленными очаговыми образованиями в легких. Несмотря на неоднократные консультации специалистов узкого профиля и выполнение визуализирующих методов обследования диагноз был поставлен только спустя четыре года после трехкратного пересмотра гистологических блоков и исключения других причин очаговых легочных диссеминаций. Данный клинический случай демонстрирует редко встречаемую патологию и сложности дифференциальной диагностики, с которыми могут столкнуться врачи всех специальностей. Диагностика заболевания представляет трудность как для врачей широких специальностей, так и для узкопрофильных специалистов. Особенности заболевания и трудности дифференциальной диагностики определяют необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: лейомиоматоз легких, доброкачественная метастазирующая лейомиома матки, метастазы, редкие болезни, диагностика

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

Соответствие принципам этики

Пациент дал согласие на опубликование данных лабораторных и инструментальных исследований в статье «Пациентка с доброкачественным лейомиоматозом лёгких: есть ли сложности диагностики и ведения?» для журнала «Архивъ внутренней медицины», подписав информированное согласие

Статья получена 05.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 09.09.2024 г.

Принята к публикации 24.09.2024 г.

Для цитирования: Кирносова О.А., Кароли Н.А. ПАЦИЕНТКА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ЛЕЙОМИОМАТОЗОМ ЛЁГКИХ: ЕСТЬ ЛИ СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЯ? Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 473-478. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-473-478. EDN: XFVWEA

Abstract

The article presents a clinical observation of a 48-year-old patient who applied to the Department of pulmonology in connection with accidentally detected focal formations in the lungs during a preventive examination. In the presented clinical case, the patient's disease was asymptomatic for

a long time, for the first time, focal formations in the lungs were identified in 2020 and only a year later non-specific symptoms joined. Despite multiple consultations with narrow-profile specialists and the implementation of visualization methods of examination, the diagnosis of «lung leiomyomatosis» was made only four years later after a three-fold revision of histological blocks and the exclusion of other causes of focal pulmonary dissemination. This clinical case demonstrates a rare pathology and the complexity of differential diagnosis that doctors of all specialties may encounter. The features of the disease and the complexity of differential diagnosis determine the necessity of a multidisciplinary approach to the treatment of patients with this pathology.

Key words: leiomyomas pulmonary, leiomyomatosis of lungs and uterus, metastases, lung, rare diseases, diagnosis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Conformity with the principles of ethics

The patient consented to the publication of laboratory and instrumental research data in the article «A Patient with Benign Lung Leiomyomatosis: Are There Any Difficulties in Diagnosis and Management?» for the journal «The Russian Archives of Internal Medicine» by signing an informed consent

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 05.06.2024

Reviewer approved 09.09.2024

Accepted for publication on 24.09.2024

For citation: Kirnosova O.A., Karoli N.A. A Patient with Benign Lung Leiomyomatosis: Are There Any Difficulties in Diagnosis and Management? The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 473-478. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-473-478. EDN: XFVWEA

ГУЗ — государственное учреждение здравоохранения, ДМЛ — доброкачественная метастазирующая лейомиома, ОГК — органы грудной клетки, ОКБ — областная клиническая больница, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, КТ — компьютерная томография, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких выдоха

Введение

Проблема дифференциальной диагностики очаговых образований легких является одной из важнейших задач в современной медицине. В структуре легочных диссеминаций особое место отводится диссеминациям опухолевой природы, среди которых выделяют доброкачественную метастазирующую лейомиому (ДМЛ, МКБ-О-3 8898/1) или, правильнее говорить, «лейомиоматоз легких», подчеркивая тем самым системность и самостоятельность нозологии [1]. Впервые данная патология была описана в 1939 году доктором Полом Штайнером (P. Steiner) у женщины 36 лет. В своем исследовании «Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature» автор дал подробную характеристику течения заболевания, описав клинические особенности, рентгенологические признаки и результаты патологоанатомического исследования у пациентки с прогрессирующей фибролейомиомой матки, давшей метастазы в легкие [2]. Начиная с этого периода в литературе было описано менее тысячи случаев. Согласно современным представлениям лейомиоматоз лёгких является редкой патологией и относится к группе «системных лейомиоматозов». По данным отечественных и зарубежных авторов за последнее десятилетие отмечается неуклонный рост частоты встречаемости заболевания, при этом каждые пять лет количество публикаций по данной теме увеличивается приблизительно в два раза, что может быть связано как с улучшением методов диагностики, так и с истинным ростом заболеваемости [3-4].

Всемирная организация здравоохранения рассматривает лейомиоматоз легких как вариант доброкачественных гладкомышечных опухолей мезенхи-

мального происхождения со склонностью к метастазированию, вынося при этом в отдельную группу лейомиомы растущего типа (leiomyoma, grown pattern variant) и гладкомышечные опухоли неопределенного злокачественного потенциала (smooth muscle tumors of uncertain malignant potential) [5]. Помимо лейомиоматоза легких к доброкачественным заболеваниям матки, метастазирующим в легкие, также относят лимфангиолейомиоматоз и торакальный эндометриоз, первичная диагностика которых в современных условиях менее затруднительна, чем диагностика лейомиоматоза, ввиду наличия более четких диагностических критериев [6]. Поскольку локализация «метастазов» доброкачественной опухоли может быть различна, то терминология заболевания варьирует от перитонеального лейомиоматоза (при лейомиомах брюшной полости) до внутрисосудистого или интравенозного лейомиоматоза (при локализации лейомиом в полостях сердца и сосудах). Чаще всего лейомиоматозные узлы встречаются в легких, но могут выявляться в забрюшинном пространстве, полости малого таза, лимфатических узлах, центральной нервной системе и мышцах конечностей [7, 8]. Ряд авторов описывают случаи, когда в опухолевый процесс вовлекается сердце, при этом встречаются и крайне редкие формы интравенозного лейомиоматоза, обладающие некоторыми признаками злокачественных опухолей (например, большей склонностью к атипии и повышенной митотической активностью) [9, 10].

Что касается клинической картины, то у больных лейомиоматозом легких превалирует бессимптомное течение — довольно часто узлы в легких, напоминающие метастазы, обнаруживаются случайно при плановом флюорографическом обследовании, при этом само заболевание чаще всего протекает благоприятно

и характеризуется отсутствием или крайне медленным увеличением диаметра очаговых образований, как правило, без увеличения их числа, однако у некоторых пациентов с течением времени наблюдается ряд характерных осложнений: кровохарканье, появление признаков бронхиальной обструкции в том случае, если опухолевые узлы находятся в стенках бронхов, нередко развивается пневмоторакс при субплевральном расположении очагов, обструктивная эмфизема, возможен также тромбоз поверхностных и глубоких вен. У отдельных пациентов заболевание может протекать крайне неблагоприятно, ряд авторов описывают клинические случаи с множественным «метастазированием» лейомиомы матки, в этом случае помимо узлов в легких нередким является ранее упомянутое явление внутривенного лейомиоматоза с агрессивным типом роста, при котором в результате массивного поражения венозного русла возможна выраженная сосудистая симптоматика, а при локализации опухолевых тромбов в полостях сердца и нижней полой вене существует риск острых сосудистых катастроф, вплоть до внезапной смерти [7-10].

Природа и патогенез системного лейомиоматоза по-прежнему недостаточно изучены. Подавляющее большинство авторов считают, что механизм развития ДМЛ подобен патогенезу развития эндометриоза, уделяя при этом особое внимание имплантационной теории и связывая возникновение лейомиоматозных узлов в разных органах и тканях с эмболией сосудистого русла гладкомышечными клетками, происходящей в результате оперативных вмешательств на матке. Данная теория основана преимущественно на статистических данных, свидетельствующих о том, что «метастазы» лейомиомы часто возникают у женщин, большинство из которых имеют в анамнезе лечение миомы матки хирургическим путем с помощью миомэктомии или гистерэктомии [11]. Следующая теория объясняет развитие заболевания с позиции асинхронной пролиферации гладкомышечной ткани в различных органах, будь то матка, легкие или мышцы иной локализации, в этом случае ДМЛ рассматривается как вариант нодозной дисгормональной гиперплазии. Согласно данной точке зрения лейомиоматоз представляет собой патологическое состояние, при котором происходит нарушение дифференцировки и увеличение объема гладкомышечной ткани в результате дисбаланса в гормональном фоне организма, подобно, например, кистозной мастопатии или аденомам печени. При этом особое значение принимает генетическая предрасположенность у отдельных лиц, а в качестве триггера пролиферации часто рассматриваются такие процессы, как гормональные нарушения или операция по поводу миомэктомии матки [4]. Третья теория заключается в развитии ДМЛ в результате чрезмерной гормональной стимуляции. Считается, что эстроген является движущей силой пролиферации мышечной ткани и провоцирует «метастазирование» и последующее разрастание «метастазов» первичной опухоли. По данным отечественных авторов клинико-морфологические и иммунофенотипические исследования

опухолевых узлов у пациенток с очагами ДМЛ в легких свидетельствуют о высокой экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в «метастазах» лейомиомы, так, в отдельных клинических наблюдениях описывается увеличение диаметра очагов при повышенном эндогенном уровне эстрогенов или воздействии эстрогенов в качестве заместительной терапии. Гормональная зависимость данных опухолей также подтверждается описанными случаями регресса опухолевых узлов у пациенток в период беременности или при естественном наступлении менопаузы, а также при использовании агонистов гонадотропин- и рилизинг-гормона, ингибиторов ароматазы Р-450, ингибиторов эстрогенов и в результате оофорэктоми. Однако несмотря на то, что эстрогены, играют немалую роль в развитии и прогрессировании лейомиоматоза, их принято рассматривать не как причинный фактор, а как одну из составляющих патогенеза системного процесса [12, 13]. Некоторые исследователи по-прежнему рассматривают ДМЛ как разновидность гамартром, которые в свою очередь классифицируются в зависимости от преобладания того или иного компонента на несколько гистотипов: липоматозные, хондроматозные и лейомиоматозные гамартромы. Необходимо отметить, что, по мнению исследователей, отличать данные подтипы крайне важно, так как от этого зависит тактика лечения. Если в случае с первыми двумя формами ученые склоняются к теории дисэмбриогенеза и лечение в этом случае исключительно оперативное, то говоря о лейомиоматозных гамартомах легких, следует отметить, что их этиология, патогенез, гормональная зависимость, а также прогноз течения в настоящее время еще недостаточно изучены и попытки их лечения во многих случаях следует начинать с консервативной стратегии [13]. В связи с указанными различиями попытка отнести ДМЛ к гамартромам довольно условна и в настоящее время лейомиоматоз легких принято рассматривать как самостоятельное заболевание. Во всех теориях особое внимание уделяется генетической предрасположенности к лейомиоматозу и исследователями всех точек мира ведется поиск характерных генетических aberrаций, анализируется экспрессия рецепторов к гормонам у женщин с миомой матки, некоторые авторы отмечают высокую экспрессию регуляторного антиапоптотического гена bcl-2 и гена-супрессора образования злокачественных опухолей p53, низкий индекс Ki67 — маркера пролиферативной активности опухолевой клетки [12, 14]. Несмотря на множество теорий в настоящее время заболевание принято считать мультифакторным, в связи с чем для правильной постановки диагноза необходимо учитывать такие звенья патогенеза ДМЛ, как наличие длительной гормональной стимуляции (указание на длительный прием пероральных контрацептивов, беременность, нарушение менструального цикла), вероятность лимфогенного и гематогенного распространения или интраперитонеальной имплантации (в результате оперативных вмешательств на матке), семейный анамнез и наличие других признаков нодозной гиперплазии.

На сегодняшний день общепринятых стандартов и протоколов лечения системного лейомиоматоза, включая лейомиоматоз легких, не существует. Рекомендации, опубликованные на отечественных и зарубежных медицинских платформах, включают тщательное динамическое наблюдение за пациентами, хирургическую резекцию «метастатических» поражений, медикаментозное или хирургическое выключение функции яичников с использованием ингибиторов ароматазы, антагонистов рецепторов эстрогена, ингибиторов тирозинкиназы и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГА). Обязательным перед началом лечения является определение гормонального статуса пациенток. Неоднократно сообщалось о случаях эффективного лечения иммунодепрессантом «сиролимус» у молодых пациенток, желающих сохранить функцию яичников, однако для его активного внедрения в практику лечения данного заболевания необходимы дополнительные клинические испытания [1, 2, 12, 13].

Клинический случай

Пациентка Л., 12.08.1975 г.р., в декабре 2023 года была госпитализирована в отделение пульмонологии. Предъявляет жалобы на сухой кашель и чувство неполноты вдоха. Из анамнеза жизни известно, что вредных привычек не имела, в контакте с бытовыми и профессиональными вредностями не пребывала, коронавирусную инфекцию отрицает, не вакцинировалась. Обращает на себя внимание указание на ампутацию матки по поводу миомы в 2010 г., наличие фибroadеномы молочных желез. В январе 2020 г. во время планового флюорографического обследования обнаружены очаговые изменения в легких, консультирована фтизиатром — данных за туберкулез нет. В феврале 2020 г. находилась в отделении пульмонологии, по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены очаги в легочной ткани с двух сторон от 4 до 22,6 мм (рис. 1, а, б), при спирографии ФЖЕЛ 74% от должного, ОФВ₁ 74% от должного, ОФВ₁/ФЖЕЛ 98%, лабораторно — без особенностей.

Пациентке проведено обследование с целью исключения неопластического процесса, туберкулеза — данных не получено. Была выполнена видеоторакоскопия, по результатам гистологии — в легочной ткани участки фиброза, слабая лимфоцитарная, периваскулярная и перибронхиальная воспалительная инфильтрация. Установлено наличие «лимфоцитарной пневмонии». В 2020 г. дважды выполнялась КТ-ОГК — без динамики. В течение года курсами принимала ацетилцистеин (АЦЦ). При госпитализации в отделение пульмонологии в июне 2021 г. диагноз изменен на «саркоидоз». Назначена терапия преднизолоном в дозе 15 мг/сутки, прием которого пациентка самостоятельно прекратила спустя несколько недель. В июле 2021 г. в хирургическом отделении ГУЗ «ОКБ» г. Самара выполняется повторная диагностическая операция — атипичная резекция правого легкого, по результатам гистологии

выявлены гамартромы. В январе 2022 г. при КТ-контроле — отрицательная динамика в виде увеличения размеров очагов (рис. 2, а, б).

При госпитализации в декабре 2023 г. в связи с отрицательной КТ-динамикой, решено провести пересмотр гистологических блоков в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России (благодарность М.В. Самсоновой, А.Л. Черняеву). В результате пересмотра было получено описание наличия опухолевой ткани, представленной разнонаправленными пучками веретеновидных клеток со множеством полостей, выстланных однорядным кубическим эпителием. Местами встречаются прослойки миксоидной соединительной ткани. По периферии опухоли — ткань легкого с тонкими межальвеоларными перегородками обычного строения. Было дано заключение о наличии доброкачественной метастазирующей лейомиомы.

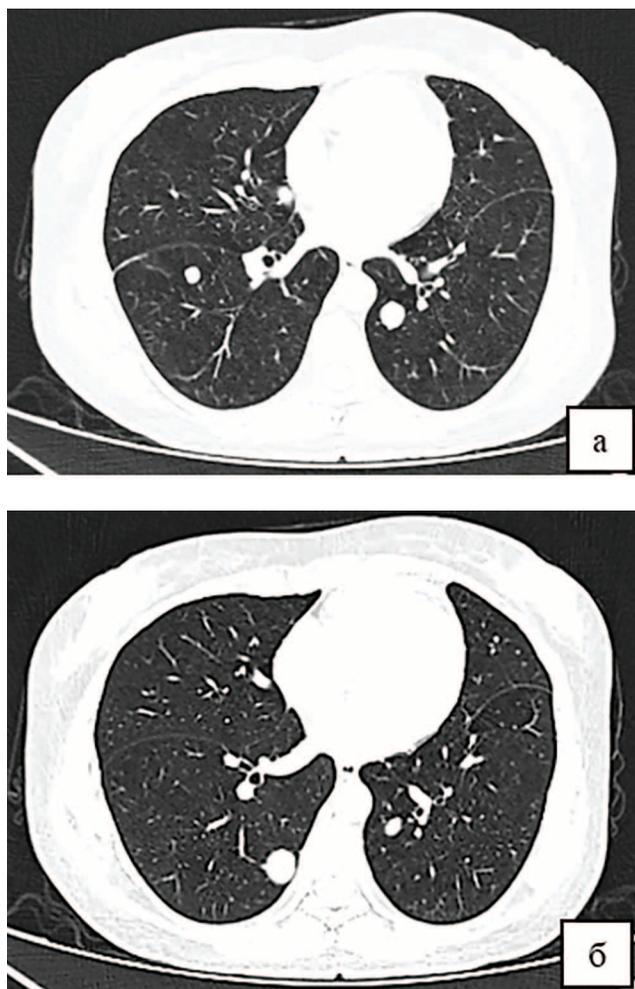


Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (а, б).

Примечание. Множественные округлые новообразования обоих легких, диаметром от 4 до 22,6 мм, наибольшее из них в правом легком (б)

Figure 1. CT scan of the chest (a, b).

Note. Multiple rounded neoplasms of both lungs, with a diameter from 4 to 22.6 mm, the largest of them in the right lung (b)

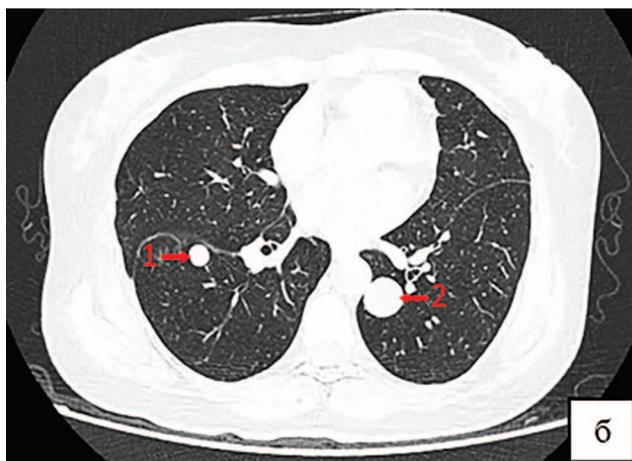


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки

Примечание. а — множественные округлые мягкотканые новообразования, под номером 1 — диаметр 9,41 мм, под номером 2 — диаметром 14,86 мм, (13.02.2020 г.); б — отрицательная динамика, диаметр образования под номером 1 — 12,44 мм, диаметр образования под номером 2 — 23,85 мм, (24.01.2022 г.)

Figure 2. CT of the chest

Note. а — multiple rounded soft-tissue neoplasms, number 1 — diameter 9.41 mm, number 2 — diameter 14.86 mm, (02.13.2020); б — negative dynamics, diameter of neoplasm number 1 — 12.44 mm, diameter of neoplasm number 2 — 23.85 mm, (01.24.2022)

Пациентка была проконсультирована в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», где повторно проведен пересмотр гистологического материала, подтверждено наличие аденолиомиматозных гамартром в легких. Решением консилиума назначена антиэстрогенная терапия тамоксифеном 40 мг ежедневно, рекомендована оценка гормонального профиля, в случае соответствия уровня гормонов функционирующим яичникам — выключение функции яичников (хирургическим или лекарственным способом) с дальнейшим назначением летразола и последующее наблюдение в динамике. Пациентке была выполнена овариоэктомия и назначен летразол.

Обсуждение

В представленном клиническом случае заболевание у пациентки длительно протекало бессимптомно, впервые очаговые образования в легких были выявлены в 2020 году при профилактическом обследовании и только спустя год присоединились неспецифические симптомы. Несмотря на неоднократные консультации специалистов узкого профиля и выполнение визуализирующих методов обследования диагноз был поставлен только спустя четыре года после трехкратного пересмотра гистологических блоков и исключения других причин очаговых легочных диссеминаций.

Еще одной проблемой явилась маршрутизация пациентки после получения заключения о наличии доброкачественной метастазирующей лейомиомы. Кто должен наблюдать эту больную? К сожалению, гинекологи и онкологи города не были готовы принимать решение о дальнейшей судьбе пациентки и назначении ей терапии. Поэтому путем телемедицинской (а, в дальнейшем, и очной) консультации удалось получить рекомендации о дальнейшей тактике ее лечения. Однако вопрос о том, у кого должна наблюдаться эта пациентка в дальнейшем остается открытым.

Заключение

Дифференциальная диагностика лейомиоматоза лёгких требует комплексного подхода и высокой квалификации специалистов. Данный клинический случай демонстрирует редко встречаемую патологию и сложности дифференциальной диагностики, с которыми могут столкнуться врачи всех специальностей. Диагностика заболевания представляет трудность как для врачей широких специальностей, так и для узкопрофильных специалистов. Редкость встречаемости патологии, недостаток опыта работы врачей с категорией пациентов, имеющими данное заболевание, недостаточная настороженность в отношении ранее упомянутых факторов риска, небольшое количество публикаций в российских журналах по теме диагностики и лечения системного лейомиоматоза и его проявлений, приводят к отсутствию своевременной диагностики и адекватной терапии заболеваний, являющихся причиной возникновения осложнений и последующих массивных хирургических вмешательств. Поставить подобный диагноз в одиночку без морфологической верификации и наблюдения в динамике практически невозможно. Однако и морфология не всегда с первого раза демонстрирует окончательный результат, в таком случае лечащему врачу необходимо применить терпение и персонализированный подход, привлечь к консультации иных специалистов, по возможности направлять гистологический материал на пересмотры. Особенности заболевания и трудности дифференциальной диагностики определяют необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с данной патологией.

Вклад авторов:

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

О.А. Киросова: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Н.А. Кароли: концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, 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

O.A. Kirsova: Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

N.A. Karoli: Research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication

Список литературы / References:

- Pacheco-Rodriguez G., Taveira-DaSilva A.M., Moss J. Benign Metastasizing Leiomyoma. *Clin Chest Med.* 2016 Sep; 37(3): 589-95. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.019.
- Steiner P.E. Metastasizing fibroleiomyoma of the uterus: Report of a case and review of the literature. *Am J Pathol.* 1939 Jan; 15(1): 89-110.7. PMID: 19970436; PMCID: PMC1965022.
- Asumu H., Estrin Y., Mohammed T.L. et al. Benign Metastasizing Leiomyoma. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2017 May-Jun; 46(3): 257-259. doi: 10.1067/j.cpradiol.2016.07.002.
- Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Франк Г.А. и др. Гладкомышечные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом. *Архив патологии.* 2019; 81(3): 5-11. <https://doi.org/10.17116/patol2019810315>
Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Frank G.A. et al. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (in Russian only). *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2019; 81(3): 5-11. [in Russian]
- WHO Classification of Tumours Editorial Board, Female genital tumours, Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). <https://publications.iarc.fr/592>.
- Леншин А.В., Ильин А.В., Демура О.В. и др. Доброкачественные метастазирующие в легкие заболевания матки: лейомиоматоз, лимфангиолейомиоматоз, торакальный эндометриоз (обзор литературы, собственные клинические наблюдения). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017; (65): 111-128. https://doi.org/10.12737/article_59adf7d3101b25.41639037
Lenshin A.V., Il'in A.V., Demura O.V., et al. Benign uterus cancer with lung metastases: leiomyomatosis, lymphangioliomyomatosis, thoracic endometriosis (literature review, personal clinical observations). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2017; (65): 111-128. [in Russian]
- Jo J.H., Lee J.H., Kim D.C. et al. A case of benign metastasizing leiomyoma with multiple metastasis to the soft tissue, skeletal muscle, lung and breast. *Korean J Intern Med.* 2006 Sep; 21(3): 199-201. doi: 10.3904/kjim.2006.21.3.199. PMID: 17017672; PMCID: PMC3890726.
- Jaber M., Winner P.J., Krishnan R. et al. Benign Metastasizing Leiomyoma Causing Severe Tricuspid Regurgitation and Heart

Failure. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2023 Jan-Dec; 11: 23247096231173397. doi: 10.1177/23247096231173397. PMID: 37154166; PMCID: PMC10170589.

- Zhang G., Yu X., Shi H. et al. Clinical characteristics and prognostic features of intravenous leiomyomatosis with inferior vena cava or intracardiac extension. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017 Jul; 5(4): 485-492. doi: 10.1016/j.jvsv.2016.12.015. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28623982.
- Ядренцева С.В., Нуднов Н.В. Метастазирующий интравенозный лейомиоматоз. *Медицинская визуализация.* 2018; (2): 117-126. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-2-117-126>
Yadrentseva S.V., Nudnov N.V. METASTATIC INTRAVENOUS LEIOMYOMATOSIS. *Medical Visualization.* 2018; (2): 117-126. [in Russian]
- Al-Talib A., Tulandi T. Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(4): 239-244. doi: 10.1159/000274487. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20068330.
- Андреева Ю.Ю., Данилова Н.В., Шикеева А.А. и др. Доброкачественная метастазирующая лейомиома тела матки. *Архив патологии.* 2012; 74 (6): 38-42.
Andreeva YuYu, Danilova NV, Shikeeva AA et al. Benign metastatic leiomyoma of the corpus uteri. *Arkhiv Patologii.* 2012; 74(6): 38-42. [in Russian]
- Kayukova S.I., Kogan E.A., Chernukha G.E. et al. Experience in using gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with multiple leiomyomatous hamartoma of the lung (A clinical observation). *Obstetrics and gynecology.* 2012; 8(1): 74-77.
- Su H., Fan R., Yang H. et al. Pulmonary benign metastasizing leiomyoma in patients aged 45 years and younger: clinical features and novelty in treatment. *BMC Pulm Med.* 2023 May 15; 23(1): 168. doi: 10.1186/s12890-023-02406-7. PMID: 37189093; PMCID: PMC10186780.

Информация об авторах

Киросова Ольга Андреевна  — Врач-ординатор первого года обучения кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: olga.kirsova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9671-8950>
Кароли Нина Анатольевна — Доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Information about the authors

Olga A. Kirsova  — First-year resident physician of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, e-mail: olga.kirsova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-9671-8950>
Nina A. Karoli — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И
ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ РУДН им. Патриса Лумумбы



Уважаемые коллеги!
Приглашаем Вас 21-22 марта 2025 года
посетить

**XI Всероссийскую межвузовскую
научно-практическую конференцию**

**«ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА В РОССИИ- 2025:
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
СИМФОНИЯ»**



Почему эта конференция важна не только для психиатров и неврологов, но и для врача первичного звена?

Современные научные данные и клиническая практика все более убедительно доказывают, что практически все соматические и неврологические заболевания тем или иным способом связаны особенностями характера человека, его психологическим и психическим состоянием.

Врачи всех специальностей все чаще обращают внимание на особенности психического статуса своих пациентов.

Психические расстройства могут способствовать формированию, провоцировать обострения, сопровождать и осложнять соматические заболевания, а даже имитировать их.

Любому специалисту будет полезно узнать о вариантах влияния психики на сомато-неврологическое состояние его пациентов, а также о том, чем и как именно он может помочь больному, что назначить, как и к какому специалисту по психическому здоровью направить?

Для того, чтобы ответить на эти и многие другие вопросы, чтобы познакомить врачей с работой друг друга и вместе создать «маршруты» наших общих, психосоматических, больных, мы и проводим нашу конференцию вот уже 11 лет подряд!

**Председатель Организационного комитета-
Заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии
и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН**

В.Э. Медведев

Место проведения конференции 22 марта 2025 года



22 марта – ОЧНО: Галерея Александра Шилова

г. Москва, ул. Знаменка д.5
Проезд: станция метро Боровицкая



ФОРМАТ: гибридный — 21 марта онлайн, 22 марта — очно с трансляцией на регионы

АУДИТОРИЯ: психиатры, терапевты, неврологи, ВОП (семейные врачи), кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи, дерматологи, эндокринологи, психотерапевты, наркологи и др.

РЕГИСТРАЦИЯ: предусмотрена предварительная электронная регистрация участников

ПОСЕЩЕНИЕ: свободное

АККРЕДИТАЦИЯ: программа конференции подается на аккредитацию в Координационный совет НМО при МЗ РФ для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

ТЕМАТИКИ ДОКЛАДОВ:

- ▶ Болезни сердца и сосудов — психосоматический подход
- ▶ Сахарный диабет, метаболический синдром и гиперпролактинемия
- ▶ Язвенная болезнь, диспепсия, раздраженный кишечник и ГЭРБ
- ▶ Зуд, дерматит, аллергия
- ▶ Репродуктивное здоровье и психические расстройства: от предменструального синдрома до постменопаузы
- ▶ Нездоровый «здоровый» образ жизни (ЗОЖ)
- ▶ Расстройства сна
- ▶ Хроническая усталость, астения и синдром выгорания и др.

В составе лекторов признанные специалисты в области психиатрии, кардиологии, эндокринологии, гастроэнтерологии

Помимо лекционной части, на конференции можно узнать о новейших лекарственных препаратах и посетить медицинскую выставку

