

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (8) • 2024

Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах

Эффективность прогнозирования развития фибрилляции предсердий на основании показателей трансторакальной эхокардиографии, анализируемых нейронной сетью: проспективное исследование

Особенности назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида в условиях реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета Московской области

Усугубление тяжести течения заболеваний дерматологического профиля на фоне пандемии COVID-19 констатировано независимо от ведущего иммунопатологического механизма их развития

Клинический случай успешного лечения рефрактерной болезни Крона методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 8 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)
Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Обзор	
Жигула З.М., Жилина А.А., Ларева Н.В.	
Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах	405
Оригинальные статьи	
Котляров С.Н., Любавин А.В.	
Эффективность прогнозирования развития фибрилляции предсердий на основании показателей трансторакальной эхокардиографии, анализируемых нейронной сетью: проспективное исследование	417
Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Андропова М.А.	
Особенности назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида в условиях реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета Московской области	426
Монаенкова М.К., Абалухова Е.Д., Злобин Д.Э., Молочков А.В., Гуреева М.А., Карзанов О.В., Молочкова Ю.В.	
Усугубление тяжести течения заболеваний дерматологического профиля на фоне пандемии COVID-19 констатировано независимо от ведущего иммунопатологического механизма их развития	437
Клинические наблюдения	
Ганич Е.Г., Шукина О.Б., Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Цынченко А.А., Каманин А.А., Куликов А.Н., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф.	
Клинический случай успешного лечения рефрактерной болезни Крона методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток	446

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

Е-mail: o.pargara@monikiweb.ru

www.almlinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 8 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Review

Z.M. Zhigula, A.A. Zhilina, N.V. Lareva

Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines 405

Articles

S.N. Kotlyarov, A.V. Lyubavin

Neural network-based prediction of incident atrial fibrillation using the trans-thoracic echocardiography parameters: a prospective study 417

I.V. Misnikova, Yu.A. Kovaleva, M.A. Andropova

Prescription characteristics of the insulin glargine plus lixisenatide fixed-ratio combination in real-world clinical practice according to the Registry of Diabetes Mellitus in the Moscow Region 426

M.K. Monaenkova, E.D. Abalukhova, D.E. Zlobin, A.V. Molochkov, M.A. Gureeva, O.V. Karzanov, Yu.V. Molochkova

Worsening of the skin diseases' severity during SARS-CoV-2 pandemic is confirmed irrespective of the leading immune response pattern 437

Clinical Cases

E.G. Ganich, O.B. Shchukina, A.Yu. Polushin, Yu.R. Zalyalov, A.A. Tsynchenko, A.A. Kamanin, A.N. Kulikov, A.D. Kulagin, S.F. Bagnenko

The successful treatment of refractory Crohn's disease by high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: a clinical case 446

The Almanac of Clinical Medicine journal is indexed by **Scopus** (<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>), **Russian Science Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI, 61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Обзор

Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах

Жигула З.М.¹ • Жилина А.А.¹ • Ларева Н.В.¹

Жигула Зинаида Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914>

✉ 672045, г. Чита, ул. Алданская, 11–119, Российская Федерация.
E-mail: pustotinazm@yandex.ru

Жилина Альбина Александровна – д-р мед. наук, проректор по учебной работе, воспитательной деятельности и молодежной политике, профессор кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>.
E-mail: albina1228@ya.ru

Ларева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, профессор, проректор по научной и международной работе, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>.
E-mail: larevanv@mail.ru

Цель – по данным литературы сравнить общность механизмов развития воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и атеросклерозе с точки зрения влияния провоспалительных цитокинов на оба процесса, а также с позиций возможной роли полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза у пациентов с ВЗК.

Основные положения. При ВЗК в крови формируется цитокиновый профиль, инициирующий и поддерживающий хроническое воспаление. Основные иммунологические механизмы как при ВЗК, так и при атеросклерозе реализуются вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкина (англ. interleukin, IL) 1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17 и относительной недостаточности противовоспалительных IL-4 и IL-10 на фоне более значимого повышения провоспалительных цитокинов. Установлена связь между полиморфизмами генов-кандидатов *TNF- α* (rs1800629), *IL-10* (rs3024505, rs1800896), *IL-12* (rs6887695, rs10045431), *IL-23* (rs11209026A) и развитием язвенного колита. Полиморфизмы генов *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-1 β* (rs16944), *IL-17A* (rs2275913), *IL-4* (rs2243250), *IL-23* (rs6682925T/C) ассоциированы с высоким риском развития атеросклероза. Белок тирозиновая протеинфосфатаза С рецепторного типа идентифицирован как ключевой ген перекрестного взаимодействия при коморбидности язвенного

колита и атеросклероза. Малоизученным остается вопрос о влиянии полиморфизмов генов цитокинов – ключевых мишеней патогенетически ориентированной терапии ВЗК – на развитие атеросклероза у данных больных.

Заключение. В основе ВЗК и атеросклероза лежат общие механизмы усиленного синтеза провоспалительных цитокинов, а также полиморфизмы генов-кандидатов. Изучение полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и малых молекул у больных ВЗК, а также взаимосвязей этих полиморфизмов с развитием атеросклероза позволит открыть новые возможности прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у таких больных, разработать меры профилактики, а также репозиционировать биологическую терапию для профилактики и лечения атеросклероза.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, атеросклероз, хроническое воспаление, провоспалительные цитокины, полиморфизм генов

Для цитирования: Жигула ЗМ, Жилина АА, Ларева НВ. Общие патогенетические механизмы воспалительных заболеваний кишечника и атеросклероза: акцент на цитокинах. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):405–416. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040.

Поступила 29.05.2024; доработана 19.07.2024; принята к публикации 16.10.2024

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Российская Федерация



Исследования, посвященные изучению сердечно-сосудистого риска у больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), показали, что при этой патологии по сравнению с пациентами без ВЗК чаще выявляется субклинический атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и повышается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–6]. В мире ВЗК страдают 6,8 млн человек, заболеваемость с каждым годом неуклонно растет. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВЗК в 2 раза выше, чем в общей популяции [7]. ВЗК можно рассматривать как независимый фактор риска ИМ (скорректированный коэффициент риска 1,23, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11–1,36), особенно у лиц моложе 40 лет [7]. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе установлено, что риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) увеличен при болезни Крона (БК) (скорректированное отношение риска (ОР) 1,72, 95% ДИ 1,22–2,41) и при язвенном колите (ЯК) (ОР 1,28, 95% ДИ 1,06–1,55); развитию ОКС более подвержены женщины (ОР 1,28, 95% ДИ 1,11–1,48) и возрастная группа младше 40 лет (ОР 1,5, 95% ДИ 1,15–1,96) [8]. Традиционные факторы риска (курение, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия и др.) у пациентов с ВЗК встречаются реже, а высокий сердечно-сосудистый риск в молодом возрасте обусловлен активным воспалением [9, 10].

При ретроспективном анализе данных реестра больных ССЗ отмечена высокая коморбидность ВЗК и атеросклероза у пациентов моложе 40 лет (1,36% против 0,75%; отношение шансов (ОШ) 1,82, 95% ДИ 1,52–1,17) [7, 11]. Современные исследования показали, что у пациентов с ВЗК маркеры раннего атеросклероза – толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) артерий и параметры артериальной жесткости – повышены и коррелируют с активностью воспаления и длительностью заболевания [12–16]. У больных ЯК и в группе контроля средняя разница показателя ТКИМ сонных артерий составила 0,127 мм (95% ДИ 0,058–0,195; $I_2 = 90,266\%$), что подтверждает развитие субклинического атеросклероза [17]. В настоящее время активно изучаются патогенетические механизмы развития атеросклероза и возможности его профилактики у данной категории больных [18, 19]. Воспаление при ВЗК имеет системный характер и сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов. Известно, что воспаление играет существенную роль и в атерогенезе, а также способствует дестабилизации атеросклеротической бляшки и повышает риск ОКС [20, 21].

В публикации [22] мы анализировали роль воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции, в настоящей работе фокус будет сделан на общих для ВЗК и атеросклероза цитокинах и генетических полиморфизмах.

Цель обзора – по данным литературы сравнить общность механизмов развития воспаления при ВЗК и атеросклерозе с точки зрения влияния провоспалительных цитокинов на оба процесса, а также с позиций возможной роли полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза у пациентов с ВЗК.

Проведен поиск медицинской литературы на английском и русском языках в базах данных PubMed, MedLine, eLibrary.ru по ключевым словам: inflammatory bowel disease / воспалительные заболевания кишечника, ulcerative colitis / язвенный колит, Crohn's disease / болезнь Крона, atherosclerosis / атеросклероз, chronic inflammation / хроническое воспаление, pro-inflammatory cytokines / провоспалительные цитокины, gene polymorphism / полиморфизм генов. Для анализа отобраны опубликованные в 2010–2023 гг. оригинальные статьи, в которых приведены результаты клинических исследований, а также систематические обзоры и метаанализы, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов в развитии ВЗК и атеросклероза. Проанализированы отдельные статьи, раскрывающие значение полиморфизма генов при атеросклерозе и ВЗК.

Продукция цитокинов и генетические особенности при воспалительных заболеваниях кишечника

Известно, что при ВЗК в крови формируется цитокиновый профиль, инициирующий и поддерживающий хроническое воспаление. Основные иммунологические механизмы его развития реализуются вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α (англ. tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкина (англ. interleukin, IL) 1, IL-6 и др.) активированными дендритными клетками, нейтрофилами, макрофагами. Такие цитокины, как IL-23, IL-12, IL-1 β , трансформирующий фактор роста β (англ. transforming growth factor β , TGF- β), IL-21, активируют субпопуляции Т-хелперов 1, 2 и 17-го типов, что усиливает продукцию медиаторов воспаления. Это в совокупности с подавлением функции регуляторных Т-клеток и снижением синтеза противовоспалительных механизмов (например, IL-10) ведет к развитию хронического воспаления в кишечнике [23, 24]. TNF- α стимулирует выработку IL-6, и оба цитокина способствуют развитию



острых воспалительных реакций и повреждению слизистой оболочки кишечника. Один из основных медиаторов воспалительных реакций – IL-1 – стимулирует пролиферацию Т-клеток и действует синергично с TNF-α и IL-6, а подтип IL-1β стимулирует реакции системного воспаления [25]. У детей с ЯК в сыворотке крови было обнаружено повышение уровня TNF-α в 6 раз и IL-1β в 5 раз по сравнению с группой контроля [26]. Системное влияние цитокинов, проявляющееся повышением количества Т- и В-лимфоцитов и увеличением уровня IL-6, IL-8 параллельно с увеличением содержания С-реактивного белка как медиатора и маркера системной воспалительной реакции, было показано при экспериментальном ЯК [27]. В патогенезе поражения слизистой оболочки толстой кишки при ЯК имеет значение IL-23-зависимая активация Th17-иммунного ответа с последующим увеличением продукции IL-17, интерферона-γ (англ. interferon γ, IFN-γ), TNF-α и других эффекторных факторов адаптивного иммунитета [24]. Участие этих цитокинов в патогенезе ЯК подтверждается последовательным повышением концентрации IL-23 и IL-17 в сыворотке крыс с оксазолон-индуцированным ЯК в сравнении с показателями у интактных животных. При этом количество Т-регуляторных лимфоцитов в стенке толстой кишки снижается [28]. У пациентов с ЯК также значимо повышены уровни IL-17 и IL-23, и данные биомаркеры коррелируют с активностью заболевания [29]. В работе А.П. Топтыгиной и соавт., несмотря на малую выборку (34 ребенка с ВЗК), из 13 исследованных цитокинов наиболее значимый рост был отмечен для IL-17A [30]. При исследовании цитокинового статуса больных ЯК отмечено повышение уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, но имеет место их недостаточность относительно более значимого повышения спектра провоспалительных IL-6, IL-17A и TNF-α [31–33].

В последние годы появились исследования, указывающие, что уровни и подтипы цитокинов, ассоциированных с ЯК, различаются в зависимости от стадии заболевания и активности воспалительного процесса [34]. Так, в эксперименте на мышях линии NEMO^{IEC-KO} с ЯК, вызванным TNF-α-индуцированной протеинкиназой-1, IL-12 инициирует начало заболевания, тогда как IL-23 запускает хроническое воспаление [35]. В фазу обострения ЯК в большей степени повышаются уровни IFN-γ, IL-17A, IL-4 [33]. Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь цитокинов TNF-α, IL-6, IL-4, фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1

(англ. monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) с тяжестью атаки ЯК, степенью клинической и эндоскопической активности и распространенностью патологического процесса в толстой кишке. Уровни VEGF и MCP-1 не только играют большую роль в развитии и прогрессировании ВЗК, но и являются маркерами эндотелиальной дисфункции и сосудистого воспаления [31].

Природа корреляций между уровнем цитокинов и риском и/или активностью ВЗК остается неясной, поэтому в ряде исследований была предпринята попытка установить причинно-следственные связи между функционально значимыми полиморфными вариантами генов воспалительного ответа и риском развития ВЗК, то есть оценить, связаны ли генетически обусловленные уровни циркулирующих цитокинов с риском ВЗК. Были выбраны генетические варианты, связанные с уровнями 28 цитокинов по всему геному, но только генетически детерминированное повышение IL-17 и монокина, индуцированное IFN-γ, оказалось связанным с увеличением риска ВЗК. Авторы считают, что подобные взаимосвязи должны быть изучены более детально [36]. В исследовании типа «случай – контроль» установлено, что носители полиморфизма rs3024505 гена *IL-10* в датской популяции подвержены повышенному риску развития ЯК и БК; более высокий риск выявлен у пациентов молодого возраста (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,10–1,96) [37]. Когортное исследование в популяции бурят показало, что гомозиготный вариант *IL-10* (rs1800896) GG оказался фактором развития ЯК у представителей данной этнической группы [38]. В таблице 1 обобщены результаты исследований цитокинового статуса и генетических полиморфизмов у больных ВЗК.

Продукция цитокинов и генетические особенности при атеросклерозе

Фундаментальные исследования последних лет доказывают, что в развитии атеросклероза важную роль играют регуляторные эффекты провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Известно, что TNF-α, действуя синергично с IL-6, IL-1, активирует макрофаги и способствует повреждению эндотелия, вызывает экспрессию молекул адгезии, что ведет к активации лейкоцитов и дополнительному выбросу цитокинов. Согласно результатам метаанализа 17 исследований, уровни IL-6 достоверно выше при ССЗ, связанных с атеросклерозом, чем в контроле [41]. Установлено, что у пациентов с периферическим и коронарным атеросклерозом повышаются уровни TNF-α, IL-6 и одновременно возрастают уровни E-, L-, P-селектинов, молекул клеточной адгезии ICAM-1

**Таблица 1.** Исследования цитокинового и генетического профилей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Когортное исследование (67 детей с ЯК и 44 – с БК, 19 условно здоровых детей)	Повышение IL-1 β и TNF- α у детей с ЯК	С.А. Колесов и соавт., 2014 [26]
Когортное исследование (37 больных ЯК, контроль – 20 здоровых лиц)	Частота обнаружения IL-6 и IL-10 у больных тяжелой формой ЯК – 61,1%, у больных без эффекта консервативной терапии – 86,7%, отмечена относительная недостаточность IL-10	Е.А. Конович и соавт., 2014 [32]
Когортное исследование (17 детей с БК, 17 – с ЯК, 18 пациентов с дисбиозом кишечника)	В сыворотке крови концентрации IL-17A у больных ВЗК повышены в 40–50 раз, а TGF- β – снижены в 3,5–4 раза	А.П. Топтыгина и соавт., 2014 [30]
Когортное исследование (100 пациентов с ЯК в фазе активного воспаления, группа контроля – 50 здоровых лиц)	Уровни TNF- α , IL-6, IL-4, VEGF, MCP-1 повышены при ЯК	Ю.И. Третьякова и соавт., 2017 [31]
Когортное одномоментное исследование (8 больных ЯК в стадии обострения, 20 больных в стадии ремиссии, контрольная группа – 11 здоровых добровольцев)	Уровни IFN- γ , IL-17A, IL-4 повышены у больных с ЯК, в большей степени в фазу обострения	А.Р. Валеева, О.В. Скороходкина, 2018 [33]
Экспериментальное исследование (мыши линии NEMO ^{ЕС-КО} с индуцированным ЯК)	IL-12 инициирует начало ЯК, IL-23 запускает хроническое воспаление	С. Eftychi и соавт., 2019 [35]
Экспериментальное исследование (30 крыс с оксазолон-индуцированным ЯК, 7 интактных животных)	При индуцированном ЯК на 2, 4 и 6-е сутки отмечен значительный рост IL-6, IL-8, СРБ	М.В. Бойко и соавт., 2020 [27]
Экспериментальное исследование (30 крыс с оксазолон-индуцированным ЯК, 10 интактных животных)	В сыворотке крыс с индуцированным ЯК значимо увеличиваются IL-23, IL-17	Е.В. Давыдова и соавт., 2021 [28]
Пилотное проспективное исследование «случай – контроль» (62 пациента с ВЗК, 15 человек – группа контроля)	При ЯК IL-17 выше в 2,4 раза, IL-23 – в 3,6 раза, чем в группе контроля. IL-17 и IL-23 коррелируют с тяжестью ВЗК	L.A. Lucaciu и соавт., 2021 [29]
Исследование «случай – контроль» в датской когорте (336 пациентов с БК и 498 – с ЯК, контрольная группа – 779 здоровых лиц)	Носители полиморфизма <i>IL-10</i> rs3024505 были подвержены повышенному риску ЯК и БК (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,12–1,82, $p = 0,004$)	V. Andersen и соавт., 2010 [37]
Систематический обзор и метаанализ 33 исследований (10 527 больных ЯК и 15 142 здоровых участника)	Полиморфизм гена <i>IL-23</i> rs11209026A ассоциирован с риском развития ЯК (ОШ 0,665, 95% ДИ 0,604–0,733, $p < 0,001$)	L.L. Peng и соавт., 2017 [39]
Когортное исследование в популяции бурят (24 больных ЯК, 25 здоровых добровольцев)	Гомозиготный вариант <i>IL-10</i> (rs1800896) GG оказался фактором развития ЯК у представителей бурятской этнической группы (ОШ 24, 95% ДИ 2,783–206,969, $p = 0,001$; чувствительность 96% и специфичность 50%, AUC 0,760, 95% ДИ 0,621–0,899; $p = 0,002$; стандартная ошибка 0,71)	И.В. Жилин и соавт., 2021 [38]
Метаанализ 17 исследований (9827 пациентов с БК, 7583 пациента с ЯК и 16 044 здоровых участника)	Полиморфизм гена <i>IL-12</i> rs6887695 ассоциирован с риском развития БК (ОШ 1,17, 95% ДИ 1,12–1,22) и ЯК (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09–1,23), а вариант rs10045431 – только с ЯК (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,07–1,25)	J. Wang и соавт. 2021 [40]
Менделевское рандомизированное исследование (8239 человек в исследовании общегеномных ассоциаций)	Генетически детерминированное повышение уровней IL-17 и монокина связано с повышенным риском ВЗК (ОШ 1,52, 95% ДИ 1,10–2,08, $p = 0,01$ для IL-17 и ОШ 1,58, 95% ДИ 1,24–2,00, $p = 0,0001$ для монокина)	B. Liu и соавт., 2023 [36]

AUC (area under the curve) – площадь под кривой, IFN- γ (interferon γ) – интерферон- γ , IL (interleukin) – интерлейкин, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1, TGF- β (transforming growth factor β) – фактор роста опухоли β , TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α , VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов, БК – болезнь Крона, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ДИ – доверительный интервал, мыши NEMO^{ЕС-КО} – линия мышей, у которых отсутствовал модулятор ядерного фактора, ОШ – отношение шансов, СРБ – С-реактивный белок, ЯК – язвенный колит



(англ. intercellular adhesion molecule 1) и VCAM-1 (англ. vascular cell adhesion molecule 1), неоптерина, матричных металлопротеиназ 2 и 9, что подтверждает связь воспаления с атерогенезом [42]. Уровни провоспалительных цитокинов зависят от степени стеноза сонных артерий и стабильности бляшки. IL-6 можно рассматривать как предиктор тяжелого коронарного атеросклероза (ОШ 3,836, 95% ДИ 1,8–8,177, $p < 0,001$). Отмечается также повышение соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов IL-6/IL-10 и TNF- α /IL-10 у пациентов с коронарным атеросклерозом [42–44].

Один из механизмов, связывающих воспаление и атеросклероз, – активация сигнальной системы CD40/CD40L. Трансмембранные гликопротеиды CD40 и лиганд CD40L относятся к семейству рецепторов TNF. Гликопротеид CD40L экспрессируется клетками в составе атеросклеротической бляшки (В-лимфоцитами, макрофагами/моноцитами и др.) и является маркером сосудистого воспаления и риска ССЗ. По данным метаанализа 59 исследований, уровни CD40L повышены у пациентов с атеросклерозом, особенно при наличии атеросклероза сонных артерий [45]. Ключевую роль в развитии атеросклероза играет IL-8, мощный хемоаттрактант, который способствует миграции иммунных клеток в интиму артерий. ТКИМ признана показателем субклинического атеросклероза. Так, в многоцентровом европейском исследовании IMPROVE, включавшем 3711 пациентов, установлена причинно-следственная связь между IL-8 и ТКИМ сонной артерии. Повышение плазменного уровня IL-8 достоверно связано с увеличением ТКИМ ($p < 0,03$). Выявлены также полиморфизмы гена *IL-8* rs117518778 и rs8057084, связанные с гиперпродукцией IL-8 в крови и ТКИМ. Эти полиморфизмы были объединены в генетический риск повышения уровня IL-8, который показал причинно-следственную связь с ТКИМ. Результаты исследования были воспроизведены авторами в других независимых когортах пациентов с риском атеросклероза: влияние IL-8 на показатели ТКИМ было подтверждено в исследованиях когорт PIVUS ($n = 1016$) и MDCCC ($n = 6103$). Связь rs8057084 с ТКИМ установлена в когортах PIVUS и UK Biobank. Авторы, однако, не делают однозначного вывода о причинно-следственной связи ассоциации выявленных полиморфизмов с уровнем IL-8 в плазме крови, поскольку эти генетические полиморфизмы находятся за пределами локуса *IL-8* [46].

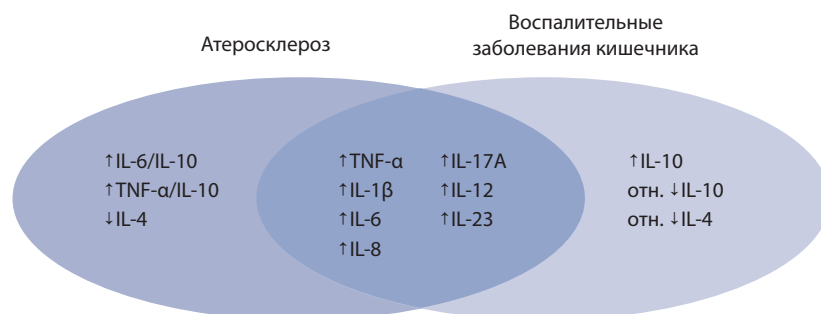
Сывороточные концентрации цитокинов не всегда повышены у больных с атеросклерозом,

но это не означает, что воспаление отсутствует. Так, при исследовании *in vitro* интактных и стимулированных мононуклеарных клеток периферической крови у пациентов с ИБС установлено многократное повышение уровней IL-17A, IL-1 β , TNF- α , в то же время уровни цитокинов в сыворотке этих больных значимо не отличались от таковых в контрольной группе без атеросклероза. Экспериментально установлено, что носительство аллели 511С гена *IL-1 β* , генотипа A197A гена *IL-17A*, G308 SNP гена *TNF- α* и варианта 589Т гена *IL-4* ассоциировано с гиперпродукцией соответствующих цитокинов и развитием коронарного атеросклероза [47]. В исследовании О.Л. Барбараш и соавт. доказана роль полиморфизмов генов-кандидатов *IL-1 β* в возникновении ИМ и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС, хотя сывороточные уровни данного цитокина в группах больных не отличались [48]. Результаты исследований цитокинов и генетических полиморфизмов у пациентов с атеросклерозом и ИБС представлены в табл. 2.

Коморбидность атеросклероза и воспалительных заболеваний кишечника. Общие механизмы патогенеза

Обобщая изложенное выше, можно говорить о сходном характере изменений цитокинового профиля при ВЗК и атеросклерозе. Основные медиаторы воспаления, изученные при этих нозологиях, представлены на рисунке.

Результаты крупных исследований (CANTOS – исследование канакинумаба при атеросклерозе, COLCOT – колхицина при ОКС, LoDoCo2 – колхицина при ИБС и др.) подтверждают возможности противовоспалительной терапии в лечении атеросклероза и стабилизации атеросклеротической



Общие цитокины при атеросклерозе и воспалительных заболеваниях кишечника. IL (interleukin) – интерлейкин, TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α , отн. – относительная недостаточность противовоспалительных интерлейкинов на фоне более значимого повышения спектра провоспалительных цитокинов. ↑ – повышенный уровень, ↓ – пониженный уровень

**Таблица 2.** Исследования цитокинового и генетического профилей у пациентов с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца

Характеристика исследования	Результаты	Источник
Контролируемое исследование (462 пациента с ИБС и 486 здоровых лиц)	Полиморфизм гена <i>IL-23R</i> rs6682925T/C ассоциирован с более высоким риском развития ИБС	M. Zhang и соавт., 2014 [49]
Когортное исследование (303 пациента со стабильной ИБС, из них 52 с мультифокальным атеросклерозом)	У женщин – носителей мажорной аллели G rs1143634 <i>IL-1β</i> в гомозиготном состоянии риск атеросклероза снижается в 4 раза ($p = 0,046$). Варибельный локус <i>IL-1β</i> rs1143634 ассоциирован со снижением риска ИМ по доминантному типу (ОШ 0,48, 95% ДИ 0,29–0,77, $p = 0,0025$), а rs16944 – с увеличением риска ИМ по кодоминантному типу (ОШ 5,12, 95% ДИ 1,82–14,42, $p = 0,0022$). Гаплотип AC (rs1143634-rs16944) ассоциирован со сниженным риском ИМ (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,29–0,81, $p < 0,0059$)	О.Л. Барбараш и соавт., 2016 [48]
Когортное исследование (80 пациентов с периферическим атеросклерозом, 72 здоровых участника)	Высокие уровни IL-6 ($p < 0,001$), TNF-α ($p < 0,0001$), E-селектина ($p < 0,0001$), L-селектина ($p < 0,0001$), P-селектина ($p < 0,0001$), молекул клеточной адгезии ICAM-1 ($p < 0,001$), VCAM-1 ($p < 0,001$), неоптерина ($p < 0,001$), MMP-2 ($p < 0,001$) и MMP-9 ($p < 0,005$) у пациентов с периферическим атеросклерозом	S.S. Signorelli и соавт., 2016 [42]
Метаанализ 17 проспективных эпидемиологических исследований (5400 пациентов с ССЗ и 14 607 здоровых лиц)	Уровни IL-6 достоверно выше при ССЗ, чем в контрольной группе (SMD 0,14, 95% ДИ 0,09–0,20)	B. Zhang и соавт., 2018 [41]
Нерандомизированное контролируемое исследование (180 пациентов с атеросклерозом сонных артерий, 90 – без признаков атеросклероза)	Уровни микроРНК-146а, IL-6 и TNF-α в группе пациентов с атеросклерозом выше ($p < 0,05$), чем в контроле, зависят от степени стеноза сонных артерий и от стабильности бляшки	P. Huang и соавт., 2020 [43]
Многоцентровое контролируемое исследование (430 пациентов с артериальной гипертонией и 75 лиц без гипертонии)	Высокие уровни IL-12, IL-23, IL-27 в крови, коррелирующие со стадией гипертонии. Более высокая частота выявления атеросклероза сонных артерий при повышении уровня этих цитокинов при гипертонии	J. Ye и соавт., 2020 [50]
Метаанализ 59 исследований (7705 пациентов с атеросклерозом и 7841 участник контрольной группы)	Уровни CD40L повышены у пациентов с атеросклерозом (SMD 0,43, 95% ДИ 0,29–0,57, $p < 0,001$; $I^2 = 92\%$)	T. Pereira-da-Silva и соавт., 2021 [45]
Когортное исследование, включающее экспериментальную часть (62 пациента с ИБС, 68 здоровых человек)	При ИБС повышены уровни IL-17A, IL-1β и TNF-α в супернатантах интактных и стимулированных <i>in vitro</i> фитогемагглютинином мононуклеарных клетках периферической крови. Носительство аллели 511C гена <i>IL-1β</i> ($p < 0,0004$, ОШ 4,67), генотипа A197A гена <i>IL-17A</i> ($p < 0,04$, ОШ 3,88), G308 SNP гена <i>TNF-α</i> ($p < 0,01$, ОШ 3,41) и варианта 589T гена <i>IL-4</i> ($p < 0,04$, ОШ 2,45) ассоциировано с гиперпродукцией цитокинов	A.P. Тугуз и соавт., 2022 [47]
Когортное исследование (70 пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом, группа контроля – 24 здоровых добровольца)	У больных с обструктивным атеросклерозом выявлено повышение TNF-α ($p < 0,001$), понижение IL-4 ($p < 0,001$), повышение соотношений IL-6/IL-10 и TNF-α/IL-10	О.В. Атамась, М.В. Антоноук, 2023 [44]
Многоцентровое европейское исследование IMPROVE (3711 участников)	Повышение уровня IL-8 в плазме связано с увеличением ТКИМ ($p < 0,03$). Выявлены полиморфизмы гена <i>IL-8</i> rs117518778 и rs8057084, связанные с гиперпродукцией IL-8	I.M. Velásquez и соавт., 2023 [46]

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) – молекула клеточной адгезии 1-го типа, IL (interleukin) – интерлейкин, MMP (matrix metalloproteinase) – матриксная металлопротеиназа, SMD (standardized mean difference) – стандартизованная средняя разница, TNF-α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли α, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) – молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ОШ – отношение шансов, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа



бляшки, что отражается на снижении частоты сердечно-сосудистых событий [51, 52]. Базисная терапия ВЗК включает противовоспалительные генно-инженерные препараты и малые молекулы: ингибиторы TNF- α , ингибиторы IL-12/23, блокаторы интегрин $\alpha 4\beta 7$ и ингибиторы янус-киназы (англ. janus kinase, JAK). В нескольких исследованиях показано, что базисная терапия снижает риск атеротромбоза [53]. Влияние данных препаратов на воспаление в сосудистой стенке у пациентов с ВЗК ранее не изучали. Если в основе ВЗК и атеросклероза лежат общие механизмы усиленного синтеза провоспалительных цитокинов, теоретически возможно репозиционирование противовоспалительной терапии, применяемой при ВЗК, для профилактики атеросклероза при этих заболеваниях.

Малоизученным остается вопрос о влиянии генетических особенностей на развитие атеросклероза у пациентов с ВЗК. Учитывая общность участия медиаторов иммунной системы в развитии воспаления в стенке кишечника при ВЗК и в сосудистой стенке при атеросклерозе, необходим поиск общих механизмов гиперпродукции цитокинов для этих заболеваний, каковыми могут быть общие генетические полиморфизмы. В настоящее время активно проводятся исследования полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов и их связи с патогенезом атеросклероза и ИБС. Представляет интерес влияние полиморфизмов генов цитокинов – ключевых мишеней патогенетически ориентированной терапии ВЗК – на развитие атеросклероза у данных больных. Гиперпродукция цитокинов и поддержание воспаления в сосудистой стенке при коронарном атеросклерозе ассоциированы с полиморфизмами генов *IL-17A* (G197A, rs2275913), *IL-1 β* (T511C, rs16944), *TNF- α* (G(-308) A, rs1800629) и *IL-4* (C589T, rs2243250) [47]. Полиморфизм G(-308) A гена *TNF- α* не только вносит существенный вклад в развитие коронарного атеросклероза, но и ассоциирован с дестабилизацией бляшки. Так, генотип GG полиморфизма G(-308) A значительно повышал риск развития острого ИМ (ОШ 2,315, 95% ДИ 1,978–4,567) [54]. Данные литературы относительно роли полиморфизма G(-308) A гена *TNF- α* спорные. Так, метаанализ 13 исследований не показал достоверной ассоциации данного полиморфизма гена *TNF- α* с коронарным атеросклерозом [55]. Тот же полиморфизм гена *TNF- α* повышает риск развития ВЗК, особенно ЯК, в восточной популяции и, возможно, влияет на тяжесть течения ЯК и повышает риск осложнений и колэктомий [56]. Однако отсутствуют работы, в которых бы исследовали другие общие полиморфные локусы гена данного цитокина при этих двух нозологиях.

IL-12 и IL-23 ответственны за стимуляцию и персистенцию воспаления кишечника при ВЗК. Метаанализ 33 исследований (10 527 случаев ЯК и 15 142 здоровых добровольца) подтвердил ассоциацию полиморфизма гена *IL-23* rs11209026A с развитием ЯК (ОШ 0,665, 95% ДИ 0,604–0,733, $p < 0,001$) [39]. Согласно другому метаанализу, включающему 7583 пациента с ЯК и 16 044 здоровых человека, полиморфизмы гена *IL-12* rs6887695 (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,09–1,23) и rs10045431 (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,07–1,25) ассоциированы с риском развития ЯК [40]. Ингибитор IL-12/23 – моноклональные антитела к субъединице P40 этих цитокинов (устекинумаб) – широко используется для лечения ВЗК и других иммуновоспалительных заболеваний. Недавно в практику лечения ВЗК вошел ингибитор IL-23 (ризанкизумаб), представляющий собой моноклональные антитела к субъединице P19.

В нескольких исследованиях показана положительная связь уровней IL-12 и IL-23 с развитием атеросклеротической бляшки, так как данные цитокины опосредуют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 1-го и 17-го типов с последующей гиперпродукцией характерных для них цитокинов, активацией макрофагов и запуском патофизиологического каскада развития атеросклероза [50, 57]. В исследовании J. Ye и соавт. установлено, что сывороточные уровни цитокинов IL-12, IL-23 и IL-27 повышены у пациентов с артериальной гипертензией и нарастают по мере увеличения ее стадии. Уровень IL-35, члена того же семейства цитокинов, наоборот, снижен при артериальной гипертензии. В той же работе показано, что экспрессия всех членов семейства IL-12 независимо ассоциирована с частотой выявления атеросклероза сонных артерий у пациентов с гипертензией [50]. Выявлено, что полиморфизм *IL-23R* rs6682925T/C ассоциирован с развитием ИБС [49]. Авторы считают носительство этого полиморфизма фактором риска развития ИБС, так как, согласно результатам исследования, у лиц, имеющих rs6682925T/C при СС-генотипе *IL-23R*, отмечена достоверно более высокая экспрессия матричной РНК *IL-23R* на мононуклеарах периферической крови по сравнению с ТТ-генотипом *IL-23R* [49]. Возможно, полиморфизмы генов *IL-12* и *IL-23*, обнаруженные при ЯК, также способствуют развитию атеросклероза у данных больных, но в литературе таких данных не найдено.

Молекулярные механизмы с участием IL-12/23 и других цитокинов реализуются через сигнальные пути, опосредованные JAK и системами, передающими сигнал в ядро клетки (активаторами транскрипции (англ. signal transducer and activator



of transcription, STAT)). Препараты, ингибирующие активность JAK, с успехом используются при лечении иммуновоспалительных заболеваний: тофацитиниб и упадацитиниб – при ВЗК, тофацитиниб, упадацитиниб, барицитиниб – при ревматических заболеваниях, псориазе, атопическом дерматите. В последние годы активно изучается участие системы JAK-STAT в патогенезе атеросклероза и ССЗ [58]. Полиморфизм гена *JAK2* ассоциирован с развитием ЯК, а аллели 1358*С гена *JAK2* являются маркерами повышенного риска развития ЯК [59–61]. Соматическая мутация V617F в гене *JAK2* в настоящее время рассматривается как фактор риска ССЗ и их осложнений, таких как ИМ и инсульт [62]. Феномен носительства данной мутации обозначен как CHIP-синдром (англ. clonal hematopoiesis of indeterminate potential), увеличивается с возрастом и, кроме того, может встречаться при онкогематологических заболеваниях. У людей без признаков онкогематологической патологии наличие данного синдрома приводит к активации сигнального пути JAK-STAT, что сопровождается усилением воспалительных процессов в сосудистой стенке и прогрессированием атеросклероза. При наличии CHIP-синдрома риск развития раннего ИМ в 4 раза выше, чем у лиц, не являющихся носителями этой мутации (95% ДИ 2,4–6,7) [63]. Изучение полиморфизмов гена *JAK2* позволит расширить представление о патогенезе атеросклероза у больных ВЗК.

Успешное применение моноклональных антител к интегринам $\alpha 4\beta 7$ (препарат ведолизумаб) свидетельствует о важной роли кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ в патогенезе ВЗК. Интегрины обеспечивают межклеточные взаимодействия в процессах воспаления. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ связывается с молекулой клеточной адгезии слизистой оболочки кишечника адрессином-1 (англ. mucosal addressin cell adhesion molecule 1 – MAdCAM-1) и в нормальном состоянии играет важную роль в возвращении активированных лимфоцитов в лимфоидные ткани, связанные с кишечником. В условиях воспаления кишечной стенки соединение интегрин $\alpha 4\beta 7$ с MAdCAM-1 стимулирует проникновение активированных лимфоцитов в слизистую оболочку и способствует увеличению воспалительной инфильтрации мононуклеарами. Ведолизумаб блокирует интегрин $\alpha 4\beta 7$ и межмолекулярное соединение с молекулами адгезии, что препятствует пропотеванию лимфоцитов в слизистую оболочку. Имеются данные о том, что $\alpha 4\beta 7$ -интегрин участвует также в патогенезе атеросклероза и ССЗ [64]. В эксперименте установлена активация этого интегрин

и его лигандов – молекул адгезии VCAM-1 и MAdCAM-1 – в атеросклеротических бляшках у мышей с дефицитом аполипопротеина E. Модификация интегрин $\alpha 4\beta 7$ путем генетической делеции цепи $\beta 7$ у мышей сопровождалась заметным уменьшением площади атеросклеротической бляшки [65]. Исследования полиморфизмов генов интегрин $\alpha 4\beta 7$ у человека пока единичны. Так, И.В. Жилин и соавт. установили, что полиморфизмы генов *ITGA4* (rs1449263) AG, *ITGB7* (rs11574532) TT кишечного интегрин $\alpha 4\beta 7$ являются предикторами тяжелого течения ЯК и необходимости хирургического лечения [66]. О роли полиморфизма гена *ITGA4* в развитии атеросклероза свидетельствует выявленная ассоциация генотипа GG гена *ITGA4* (rs1143674) с ИМ [67]. Не исключено, что следующие поколения блокаторов интегрин, в частности $\alpha 4\beta 7$ или отдельных его цепей, будут эффективны при коморбидных состояниях ВЗК и атеросклероза.

Представляет интерес исследование J. Huang и соавт., в котором была обнаружена общая молекула и общий механизм ЯК и атеросклероза [68]. Авторы идентифицировали 59 независимо экспрессируемых генов для ЯК и атеросклероза, связанных в основном с иммунными и воспалительными реакциями. В результате был идентифицирован белок тирозинкиназа протеинфосфатаза С рецепторного типа как ключевой ген перекрестного взаимодействия при коморбидности ЯК и атеросклероза. Необходимы дальнейшие подобные исследования, которые могут иметь значение для прогнозирования рисков формирования как ВЗК, так и атеросклероза, в том числе атеросклероза при ВЗК.

Заключение

В патогенезе ВЗК и развитии атеросклероза большую роль играет цитокиновый статус. Так как сывороточные уровни цитокинов различны в зависимости от активности воспалительного процесса, состояния иммунной системы пациента, а также принимаемых лекарственных препаратов, более целесообразно исследовать полиморфизмы генов-кандидатов провоспалительных цитокинов. Изучение полиморфизма генов провоспалительных цитокинов и малых молекул у пациентов с ВЗК, выявление взаимосвязей этих полиморфизмов с развитием атеросклероза позволят выявить новые возможности прогнозирования ССЗ у данной категории больных, разработать меры профилактики, а также репозиционировать биологическую терапию ВЗК для профилактики и лечения атеросклероза. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

З.М. Жигула – концепция статьи, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; А.А. Жилина, Н.В. Ларева – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1623–1631. doi: 10.1177/2047487318792952.
- Li Z, Qiao L, Yun X, Du F, Xing S, Yang M. Increased risk of ischemic heart disease and diabetes in inflammatory bowel disease. *Z Gastroenterol.* 2021;59(2):117–124. English. doi: 10.1055/a-1283-6966.
- Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, Sinh P, Katz J, Oliveira GH, Cooper GS, Ginwalla M. Risk of myocardial infarction in inflammatory bowel disease: A population-based national study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1080–1087. doi: 10.1093/ibd/izy354.
- Gill GS, Fernandez SJ, Malhotra N, Mete M, Garcia-Garcia HM. Major acute cardiovascular events in patients with inflammatory bowel disease. *Coron Artery Dis.* 2021;32(1):73–77. doi: 10.1097/MCA.0000000000000899.
- Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, Dey AK, Agrawal T, Quigley EMM, Abraham BP, Acquah I, Yahya T, Mehta NN, Nasir K. Inflammatory bowel disease and atherosclerotic cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2895–2905. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.027.
- Chen B, Collen LV, Mowat C, Isaacs KL, Singh S, Kane SV, Farraye FA, Snapper S, Jneid H, Lavie CJ, Krittanawong C. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases. *Am J Med.* 2022;135(12):1453–1460. doi: 10.1016/j.amjmed.2022.08.012.
- Sinh P, Cross RK. Cardiovascular comorbidities and inflammatory bowel disease: Causes and consequences. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2024;20(4):204–215.
- Zaka A, Mridha N, Subhaharan D, Jones M, Niranjana S, Mohsen W, Ramaswamy PK. Inflammatory bowel disease patients have an increased risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2023;10(2):e002483. doi: 10.1136/openhrt-2023-002483.
- Weissman S, Sinh P, Mehta TI, Thaker RK, Derman A, Heiberger C, Qureshi N, Amrutiya V, Atoot A, Dave M, Tabibian JH. Atherosclerotic cardiovascular disease in inflammatory bowel disease: The role of chronic inflammation. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2020;11(5):104–113. doi: 10.4291/wjgp.v11.i5.104.
- Bigehe A, Sanchez A, Maestas C, Gulati M. Inflammatory bowel disease and the risk for cardiovascular disease: Does all inflammation lead to heart disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(8):463–469. doi: 10.1016/j.tcm.2019.10.001.
- Lee MT, Mahtta D, Chen L, Hussain A, Al Rifai M, Sinh P, Khalid U, Nasir K, Ballantyne CM, Petersen LA, Virani SS. Premature atherosclerotic cardiovascular disease risk among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2021;134(8):1047–1051.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.02.029.
- Wu GC, Leng RX, Lu Q, Fan YG, Wang DG, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2017;68(5):447–461. doi: 10.1177/0003319716652031.
- Ekmen N, Can G, Yozgat A, Can H, Bayraktar MF, Demirkol ME, Akdoğan Kayhan M, Sasaki H. Evaluation of epicardial adipose tissue and carotid intima-media thickness as a marker of atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(9):643–648. doi: 10.17235/reed.2020.7394/2020.
- Jain SS, Shah DK, Gambhire PA, Varma RU, Contractor QQ, Rathi PM. Early atherosclerosis in ulcerative colitis: Cross-sectional case-control study. *J Dig Dis.* 2015;16(11):656–664. doi: 10.1111/1751-2980.12297.
- Lasa J, Nazario E, De Sanctis G, Fernández Recalde M, Redondo JP, Montañana J, Speranzoni F, Zubiaurre I, Olivera PA. Endoscopically active ulcerative colitis is associated with asymptomatic atherosclerotic vascular disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024;30(10):1654–1661. doi: 10.1093/ibd/izad217.
- Миронова ОЮ, Исайкина МА, Хасиева СА. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1533–1538. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
- Mironova OI, Isaikina MA, Khasieva SA. [Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease]. *Therapeutic Archive.* 2021;93(12):1533–1538. Russian. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201225.
- Goshayeshi L, Bahari A, Torabian F, Molooghi K, Mohammadi EM, Sahranavard M, Maleki HH, Noughabi ZS, Hoseini B. Association between carotid intima-media thickness and ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician.* 2018;10(6):6956–6964. doi: 10.19082/6956.
- Xiao Y, Powell DW, Liu X, Li Q. Cardiovascular manifestations of inflammatory bowel diseases and the underlying pathogenic mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2023;325(2):R193–R211. doi: 10.1152/ajpregu.00300.2022.
- Núñez P, García Mateo S, Quera R, Gomollón F. Inflammatory bowel disease and the risk of cardiovascular diseases. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(3):236–242. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.002.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J.* 2010;74(2):213–220. doi: 10.1253/circj.cj-09-0706.
- Шаленкова МА, Мухаметова ЭТ, Михайлова ЗД. Роль маркеров некроза и воспаления в прогнозировании острых форм ИБС. *Клиническая медицина.* 2013;91(11):14–20.
- Shalenkova MA, Mukhametova ET, Mikhailova ZD. [The role of necrosis and inflammation markers in prognostication of acute coronary heart disease]. *Clinical Medicine.* 2013;91(11):14–20. Russian.
- Жигула ЗМ, Ларева НВ, Жилина АА. Воспалительные заболевания кишечника как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2023;28(4):52–58. doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_4_52.
- Zhigula ZM, Lareva NV, Zhilina AA. [Inflammatory bowel diseases as risk factor for cardiovascular pathology development]. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2023;28(4):52–58. Russian. doi: 10.52246/1606-8157_2023_28_4_52.
- Емельянова ВА, Демидов АА, Костенко НВ, Чернышева ЕН. Воспалительные заболевания кишечника: роль цитохимической активности внутриклеточных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в диагностике. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(3):137–141. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-137-141.
- Emelyanova VA, Demidov AA, Kostenko NV, Chernysheva EN. [Inflammatory bowel dis-



- ease: Cytochemical activity of intracellular enzymes of peripheral blood neutrophils and monocytes in diagnosis]. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(3):137–141. Russian. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-137-141.
24. Дворникова КА, Быстрова ЕЮ, Платонова ОН, Ноздрачев АД. Факторы риска и генетические предпосылки развития воспалительных заболеваний кишечника: современное состояние проблемы. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(2):61–82. doi: 10.31857/S0301179821010045.
25. Бельмер СВ, Симбирцев АС, Головенко ОВ, Бубнова ЛВ, Карпина ЛМ, Щиголева НЕ, Михайлова ТЛ. Значение цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. *РМЖ*. 2003;26(3):116.
26. Колесов СА, Жукова ЕА, Короташвили ЛВ, Федулова ЭН, Тутина ОА, Толкачева НИ. Метаболиты оксида азота, белок теплового шока 70 и провоспалительные цитокины у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014;4(4):75–78.
27. Бойко МС, Осиков МВ, Давыдова ЕВ, Кайгородцева НВ, Галеева ИР, Бычковских ВА. Роль иммунных факторов в патогенезе экспериментального язвенного колита. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(2). doi: 10.17513/spno.29659. [Интернет]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29659> (дата обращения 29.05.2024).
28. Давыдова ЕВ, Осиков МВ, Бакеева А.Е., Кайгородцева НВ. Аутоиммунный профиль крови крыс при экспериментальном язвенном колите. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):209–214. doi: 10.46235/1028-7221-1013-APO.
29. Davydova EV, Osikov MV, Bakeeva AE, Kaigorodtseva NV. [Autoimmune profile of rat blood in experimental ulcerative colitis]. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):209–214. Russian. doi: 10.46235/1028-7221-1013-APO.
30. Toptygina AP, Semikina EL, Bobyleva GV, Miroshkina LV, Petrichuk SV. Cytokine profile in children with inflammatory bowel disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2014;79(12):1371–1375. doi: 10.1134/S0006297914120116.
31. Третьякова ЮИ, Антипова АА, Шулькина СГ. Особенности цитокинового профиля у больных язвенным колитом. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;(6). [Интернет]. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27276> (дата обращения 29.05.2024).
32. Конович ЕА, Халиф ИЛ, Шапина МВ, Кашников ВН, Широких КЕ. Дисбаланс циркулирующих цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных язвенным колитом. *Колопроктология*. 2014;4(50):35–39.
33. Валеева АР, Скороходкина ОВ. Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе иммунного воспаления при язвенном колите. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(4):618–620. doi: 10.31857/S102872210002615-1.
34. Nakase H, Sato N, Mizuno N, Ikawa Y. The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(3):103017. doi: 10.1016/j.autrev.2021.103017.
35. Eftychi C, Schwarzer R, Vlantis K, Wachsmuth L, Basic M, Wagle P, Neurath MF, Becker C, Bleich A, Pasparakis M. Temporally distinct functions of the cytokines IL-12 and IL-23 drive chronic colon inflammation in response to intestinal barrier impairment. *Immunity*. 2019;51(2):367–380.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.008.
36. Liu B, Qian Y, Li Y, Shen X, Ye D, Mao Y, Sun X. Circulating levels of cytokines and risk of inflammatory bowel disease: Evidence from genetic data. *Front Immunol*. 2023;14:1310086. doi: 10.3389/fimmu.2023.1310086.
37. Andersen V, Ernst A, Christensen J, Østergaard M, Jacobsen BA, Tjønneland A, Krarup HB, Vogel U. The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in a Danish case-control study. *BMC Med Genet*. 2010;11:82. doi: 10.1186/1471-2350-11-82.
38. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Цыремпилова АЧ. Полиморфизм генов ITGA4, ITGB7, TNFα, IL10 у пациентов с язвенным колитом бурятской этнической группы. *Альманах клинической медицины*. 2021;49(7):469–476. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-049.
39. Peng LL, Wang Y, Zhu FL, Xu WD, Ji XL, Ni J. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(3):4849–4863. doi: 10.18632/oncotarget.13607.
40. Wang J, Liu H, Wang Y, Wu J, Wang C, Liu K, Qin Q. The polymorphisms of interleukin-12B gene and susceptibility to inflammatory bowel diseases: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Immunol Invest*. 2021;50(8):987–1006. doi: 10.1080/08820139.2020.1863981.
41. Zhang B, Li XL, Zhao CR, Pan CL, Zhang Z. Interleukin-6 as a predictor of the risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Immunol Invest*. 2018;47(7):689–699. doi: 10.1080/08820139.2018.1480034.
42. Signorelli SS, Anzaldi M, Libra M, Navolanic PM, Malaponte G, Mangano K, Quattrocchi C, Di Marco R, Fiore V, Neri S. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: Results of a cohort study. *Angiology*. 2016;67(9):870–874. doi: 10.1177/0003319716633339.
43. Huang P, He XY, Xu M. The role of miRNA-146a and proinflammatory cytokines in carotid atherosclerosis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:6657734. doi: 10.1155/2020/6657734.
44. Атамась ОВ, Антонюк МВ. Цитокиновый статус у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):114–121. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.



- Atamas OV, Antonyuk MV. [Cytokine profile in patients with obstructive coronary artery disease]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):114–121. Russian. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-114-121.
45. Pereira-da-Silva T, Ferreira V, Castelo A, Caldeira D, Napoleão P, Pinheiro T, Ferreira RC, Carmo MM. Soluble CD40 ligand expression in stable atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;319:86–100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.011.
46. Velásquez IM, Malarstig A, Baldassarre D, Borne Y, de Faire U, Engström G, Eriksson P, Giral P, Humphries SE, Kurl S, Leander K, Lind L, Lindén A, Orsini N, Pirro M, Silveira A, Smit AJ, Tremoli E, Veglia F, Strawbridge RJ, Gigante B. Causal analysis of plasma IL-8 on carotid intima media thickness, a measure of subclinical atherosclerosis. *Curr Res Transl Med*. 2023;71(1):103374. doi: 10.1016/j.retram.2022.103374.
47. Тугуз АР, Шумилов ДС, Муженя ДВ, Лысенков СП, Смольков ИВ, Татаркова ЕА, Хацац ДЗ, Ашканова ТМ. Дисбаланс субпопуляций NK-клеток и полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза. *Медицинская иммунология*. 2022;24(1):135–146. doi: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
- Tuguz AR, Shumilov DS, Muzhenya DV, Lysenkov SP, Smolkov IV, Tatarkova EA, Khatats DZ, Ashkanova TM. [Imbalance of NK cell subpopulations and polymorphisms of proinflammatory cytokine genes in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(1):135–146. Russian. doi: 10.15789/1563-0625-ION-2361.
48. Барбараш ОЛ, Байракова ЮВ, Понасенко АВ, Хуторная МВ, Кузьмина АА, Казачек ЯВ, Барбараш ЛС. Роль полиморфизмов генов-кандидатов IL1β в возникновении инфаркта миокарда и формировании мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС. *Атеросклероз*. 2016;12(3):5–14.
- Barbarash OL, Bayrakova YuV, Ponasenko AV, Khutorная MV, Kuzmina AA, Kazachek YV, Barbarash LS. [The role of IL1β candidate gene polymorphisms in the occurrence of myocardial infarction and multivessel disease in patients with coronary artery disease]. *Atherosclerosis*. 2016;12(3):5–14. Russian.
49. Zhang M, Cai ZR, Zhang B, Cai X, Li W, Guo Z, Ma L. Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):891–897. doi: 10.1089/dna.2014.2573.
50. Ye J, Wang Y, Wang Z, Liu L, Yang Z, Wang M, Xu Y, Ye D, Zhang J, Zhou Q, Lin Y, Ji Q, Wan J. The expression of IL-12 family members in patients with hypertension and its association with the occurrence of carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2369279. doi: 10.1155/2020/2369279.
51. Hassan M. CANTOS: A breakthrough that proves the inflammatory hypothesis of atherosclerosis. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(1):2. doi: 10.21542/gcsp.2018.2.
52. Aimo A, Pascual Figal DA, Bayes-Genis A, Emdin M, Georgiopoulos G. Effect of low-dose colchicine in acute and chronic coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13464. doi: 10.1111/eci.13464.
53. Peric S, Todorovic Z, Zdravkovic N, Gogic A, Simovic S, Grbovic V, Maksic M, Jakovljevic S, Milovanovic O, Zdravkovic N. Treatment of ulcerative colitis: Impact on platelet aggregation. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1615. doi: 10.3390/medicina59091615.
54. Подольская АА, Майкова ЕВ, Шараетдинова ЛМ, Кравцова ОА. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(2):147–150.
- Podolskaya AA, Maykova EV, Sharafetdinova LM, Kravtsova OA. [Polymorphism of genes of pro-inflammatory cytokines in association with risk of acute myocardial infarction]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(2):147–150. Russian.
55. Tabaei S, Motalebnezhad M, Tabaei SS. Systematic review and meta-analysis of association of polymorphisms in inflammatory cytokine genes with coronary artery disease. *Inflamm Res*. 2020;69(10):1001–1013. doi: 10.1007/s00011-020-01385-3.
56. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Пушкарёв БС, Коротаева НС. Роль полиморфизма гена TNFα в положениях 238G/A и 308G/A в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника у различных этнических групп. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(6):548–558. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.
- Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Pushkarev BS, Korotaeva NS. [The role of TNF-alpha gene (-238G/A and -308G/A) polymorphisms in the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in various ethnic groups]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(6):548–558. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-067.
57. Алиева АМ, Теплова НВ, Эттингер ОА, Резник ЕВ, Байкова ИЕ, Саракеева ЛР, Шнахова ЛМ, Аракелян РА, Валиев РК, Никитин ИГ. Роль интерлейкина 12 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапия*. 2022;8(6):64–75. doi: 10.18565/therapy.2022.6.64-75.
- Alieva AM, Teplova NV, Ettinger OA, Reznik EV, Baykova IE, Sarakaeva LR, Shnaxova LM, Arakelyan RA, Valiev RK, Nikitin IG. [The role of interleukin 12 in the development of cardiovascular diseases]. *Therapy*. 2022;8(6):64–75. Russian. doi: 10.18565/therapy.2022.6.64-75.
58. Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, Libby P, De Caterina R. The JAK-STAT pathway: An emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *Eur Heart J*. 2021;42(42):4389–4400. doi: 10.1093/eurheartj/ehab447.
59. Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, Gwilliam R, Jacob J, Nimmo ER, Drummond H, Lees CW, Onnie CM, Hanson C, Blaszczuk K, Ravindrarajah R, Hunt S, Varma D, Hammond N, Lewis G, Attlesley H, Watkins N, Ouwehand W, Strachan D, McArdle W, Lewis CM; Wellcome Trust Case Control Consortium; Lobo A, Sanderson J, Jewell DP, Deloukas P, Mansfield JC, Mathew CG, Satsangi J, Parkes M. Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology*. 2009;136(2):523–529.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.032.
60. Dorofeyev AE, Dorofeyeva AA, Kiriyan EA, Rasokhina OA, Dynia YZ. Genetic polymorphism in patients with early and late onset of ulcerative colitis. *Wiad Lek*. 2020;73(1):87–90.
61. Ткачев АВ, Мкртчян ЛС, Мазовка КЕ, Макаренко АС, Асланов АМ. В лабиринтах патогенеза ВЗК: генетика вчера, сегодня, завтра. *Практическая медицина*. 2020;18(4):53–56.
- Tkachev AV, Mkrtychyan LS, Mazovka KE, Makarenko AS, Aslanov AM. [Through the labyrinth of IBD pathogenesis: genetics yesterday, today, tomorrow]. *Practical Medicine*. 2020;18(4):53–56. Russian.
62. Ольховский ИА, Горбенко АС, Столяр МА, Грищенко ДА, Ткаченко ОА, Марцинкевич ТЛ. Частота выявления соматической мутации V617F в гене JAK2 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):25–28. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000245.
- Oikhovskiy IA, Gorbenko AS, Stolyar MA, Grischenko DA, Tkachenko OA, Martsinkevich TL. [Somatic mutation of the V617F JAK2 gene in patients of the cardiovascular diseases]. *Therapeutic Archive*. 2019;91(7):25–28. Russian. doi: 10.26442/00403660.2019.07.000245.
63. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberger D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111–121. doi: 10.1056/NEJMoa1701719.
64. Liu S, Rose DM, Han J, Ginsberg MH. Alpha4 integrins in cardiovascular development and diseases. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10(6):253–257. doi: 10.1016/s1050-1738(00)00073-6.
65. Zhi K, Li M, Zhang X, Gao Z, Bai J, Wu Y, Zhou S, Li M, Qu L. α4β7 Integrin (LPAM-1) is upregulated at atherosclerotic lesions and is



involved in atherosclerosis progression. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(6):1876–1887. doi: 10.1159/000362965.

66. Жилин ИВ, Чашкова ЕЮ, Жилина АА, Марковский АВ. Прогностическое значение полиморфизма генов кишечного интегрина $\alpha 4\beta 7$ у пациентов с язвенным колитом. *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(3):15–20. doi: 10.17116/dokgastro20211003115.

Zhilin IV, Chashkova EYu, Zhilina AA, Markovskiy AV. [The predictive value of intestinal $\alpha 4\beta 7$ integrin gene polymorphism

in patients with ulcerative colitis]. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(3):15–20. Russian. doi: 10.17116/dokgastro20211003115.

67. Гончарова ИА, Назаренко МС, Бабушкина НП, Марков АВ, Печерина ТБ, Кашталап ВВ, Тарасенко НВ, Понасенко АВ, Барабараш ОЛ, Пузырев ВП. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. *Молекулярная биология.* 2020;54(2):224–232. doi: 10.31857/S0026898420020044.

Goncharova IA, Nazarenko MS, Babushkina NP, Markov AV, Pecherina TB, Kashtalap VV, Tarasenko NV, Ponasenko AV, Barbarash OL, Puzyrev VP. [Genetic predisposition to early myocardial infarction]. *Molecular Biology.* 2020;54(2):224–232. Russian. doi: 10.31857/S0026898420020044.

68. Huang J, Wang F, Tang X. Uncovering the shared molecule and mechanism between ulcerative colitis and atherosclerosis: An integrative genomic analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1219457. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219457.

Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines

Z.M. Zhigula¹ • A.A. Zhilina¹ • N.V. Lareva¹

Objective: To analyze literature data and compare the common pathways of inflammation in inflammatory bowel diseases (IBD) and atherosclerosis with focus on the effects of proinflammatory cytokines on both pathologies, as well as from the perspective of potential role of gene polymorphism of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of atherosclerosis in IBD patients.

Main provisions: In IBD, a serum cytokine profile initiates and supports the chronic inflammation. The main immunological mechanisms in both IBD and atherosclerosis are mediated by hyperproduction of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, IL-17, and relative insufficiency of anti-inflammatory IL-4 and IL-10, with significant increase in pro-inflammatory cytokines. An association has been established between the polymorphisms of *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-10* (rs3024505, rs1800896), *IL-12* (rs6887695, rs10045431), *IL-23* (rs11209026A) candidate genes and the development of ulcerative colitis (UC). The polymorphisms of the *TNF- α* (rs1800629), *IL-8* (rs117518778, rs8057084), *IL-1 β* (rs16944), *IL-17A* (rs2275913), *IL-4* (rs2243250), *IL-23* (rs6682925T/C) genes are associated with a high risk of atherosclerosis. Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C (PTPRC) was identified as the hub crosstalk gene for the comorbidity of UC and atherosclerosis. The effects of cytokine genes polymorphisms as key

targets of the pathogenetically oriented IBD therapy on the development of atherosclerosis in these patients remain a poorly investigated question.

Conclusion: IBD and atherosclerosis are mediated by the shared mechanisms of enhanced synthesis of proinflammatory cytokines, as well as polymorphisms of the candidate genes. Studies on the polymorphism of proinflammatory cytokines genes and small molecules in patients with UC, as well as the association of these polymorphisms with the development of atherosclerosis would open up new possibilities for prediction of cardiovascular diseases in these patients, development of preventive measures, and for repositioning of biological therapy for the prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, atherosclerosis, chronic inflammation, pro-inflammatory cytokines, gene polymorphism

For citation: Zhigula ZM, Zhilina AA, Lareva NV. Common pathogenetic mechanisms of inflammatory bowel diseases and atherosclerosis: a focus on cytokines. *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(8):405–416. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-040.

Received 29 May 2024; revised 19 July 2024; accepted 16 October 2024

Zinaida M. Zhigula – MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8762-9914> ✉ Ul. Aldanskaya 11–119, Chita, 672045, Russian Federation. E-mail: pustotinazm@yandex.ru

Albina A. Zhilina – MD, PhD, Vice-Rector for Academic Affairs, Educational Activities and Youth Policy, Professor, Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4405-2975>. E-mail: albina1228@ya.ru

Natalia V. Lareva – MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Research and International Cooperation, Head of Department of Therapy, Faculty of Additional Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>. E-mail: larevanv@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

Z.M. Zhigula, the paper concept, data collection, analysis, and interpretation, text writing and editing; A.A. Zhilina, N.V. Lareva, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹Chita State Medical Academy; ul. Gorkogo 39a, Chita, 672000, Russian Federation



Оригинальная статья

Эффективность прогнозирования развития фибрилляции предсердий на основании показателей трансторакальной эхокардиографии, анализируемых нейронной сетью: проспективное исследование

Котляров С.Н.¹ • Любавин А.В.²

Котляров Станислав Николаевич – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой сестринского дела¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>
✉ 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация. E-mail: SKMR1@yandex.ru

Любавин Александр Владимирович – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4985-7948>.
E-mail: alexlubavin48@gmail.com

Актуальность. Процессы ремоделирования миокарда способствуют развитию и поддержанию фибрилляции предсердий (ФП). Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) – доступный и легко воспроизводимый метод обследования пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Оценка параметров ТТЭ при помощи нейронной сети (НС) может использоваться для раннего выявления ФП у бессимптомных пациентов.

Цель – определить способность ранее разработанной НС прогнозировать развитие ФП у пациентов, не имеющих аритмий в анамнезе.

Материал и методы. В исследование включены данные электронных медицинских карт 256 пациентов (средний возраст – $63,47 \pm 16,21$ года, 151 (58,98%) женщина) без ФП в анамнезе по данным электрокардиографии, проходивших лечение в кардиологическом отделении стационара в 2022 г. Показатели ТТЭ (диаметр восходящей аорты, левого предсердия, конечный диастолический размер левого желудочка, диаметр легочной артерии, максимальная толщина передней и задней стенок левого желудочка в диастолу, поперечный размер правого предсердия, степень регургитации на аортальном, митральном и трехстворчатом клапанах, фракция выброса левого желудочка) обработаны НС «Предсказание фибрилляции предсердий по данным трансторакальной эхокардиографии» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023662423 от 07.06.2023). В зависимости от значений, полученных на выходе НС, пациенты разделены на 3 группы: 48 пациентов вошли в группу высокой вероятности развития ФП (значение на выходе НС $\leq 0,33$), 185 – в группу промежуточной вероятности развития ФП (значение на выходе НС от 0,34 до 0,66) и 23 – в группу низкой вероятности развития ФП (значение на выходе НС $\geq 0,67$). Катамнез отслежен на 01.03.2024 путем анализа динамики данных электронных медицинских карт (обращение за медицинской помощью в связи с ФП, упоминание ФП в качестве осложнения основного заболевания или

в качестве сопутствующего заболевания, смерть от сердечно-сосудистой патологии).

Результаты. Медиана наблюдения пациентов составила 16 [14; 21] месяцев. За период мониторинга данных ФП развилась у 8/48 (16%) участников в группе со значением на выходе НС $\leq 0,33$ и у 4/185 (2,16%) в группе со значением на выходе НС от 0,34 до 0,66, а в группе со значением на выходе НС $\geq 0,67$ случаев развития ФП не зарегистрировано (0/23). Летальность от сердечно-сосудистой патологии в группах составила 17/48 (31,25%), 13/185 (3,78%) и 0/23 (0%) соответственно ($p < 0,05$). Площадь под ROC-кривой (AUC) для развития ФП составила 0,85, для развития летального исхода – 0,84, для комбинированной конечной точки (развитие ФП + летальный исход) – 0,86.

Заключение. Использованная в исследовании НС выполняет задачу бинарной дифференцировки: позволяет отличить структуру и функцию сердца, характерные для ФП, от структуры и функции сердца, нехарактерных для ФП. Дилатация камер сердца, состояние систолической функции левого желудочка и выраженность клапанной регургитации ассоциированы с повышенным риском развития ФП и летального исхода. Анализ параметров ТТЭ при помощи НС может использоваться для выявления пациентов с риском развития ФП с целью их дополнительного обследования и мониторинга.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, нейронная сеть, трансторакальная эхокардиография

Для цитирования: Котляров С.Н., Любавин А.В. Эффективность прогнозирования развития фибрилляции предсердий на основании показателей трансторакальной эхокардиографии, анализируемых нейронной сетью: проспективное исследование. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-041.

Поступила 23.06.2024; доработана 19.12.2024; принята к публикации 26.12.2024

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация

² ГУЗ «Липецкая городская больница № 4 «Липецк-Мед»; 398006, Липецкая область, г. Липецк, ул. Коммунистическая, 24, Российская Федерация

Процессы ремоделирования миокарда, приводящие к дилатации камер сердца, нарушению систолической и диастолической функций миокарда, дисфункции клапанного аппарата, способствуют развитию и поддержанию фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Эхокардиография – доступный и легко воспроизводимый метод обследования пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы. Ряд структурных и функциональных изменений сердца, возникающих в процессе ремоделирования миокарда, может быть выявлен при помощи трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ).

Попытки прогнозирования развития ФП по данным ТТЭ предпринимались неоднократно. С.В. De Vos и соавт. связали развитие ФП с параметром тканевой доплерографии – временем от начала зубца Р на электрокардиограмме (отведение II) до зубца А' на доплеровском исследовании ткани латерального левого предсердия (РА-TDI). В течение периода наблюдения $1,86 \pm 0,79$ года ФП развилась у 33% у пациентов с интервалом РА-TDI > 190 мс по сравнению с 0% у пациентов с интервалом РА-TDI < 130 мс ($p = 0,002$) [2]. Н.Ф. Ху и соавт. описали зависимость возникновения пароксизма ФП от толщины задней стенки левого желудочка [3]. Т. Hirose и соавт. прогнозировали развитие ФП по ряду показателей структуры и функции левого предсердия: фракции выброса, скорости деформации миокарда и индексу объема [4]. Тем не менее включение показателей ТТЭ в шкалу прогнозирования ФП в рамках Фрамингемского исследования практически не улучшило качество предсказаний [5].

В ранее проведенном исследовании мы разработали нейросеть (НС), способную определять вероятность наличия у пациентов ФП по данным ТТЭ [6]. В текущем исследовании эту НС использовали для идентификации пациентов, подверженных высокому риску развития ФП, что подтверждалось путем мониторинга данных в течение 16 [14; 21] месяцев.

Цель – определить способность ранее разработанной НС прогнозировать развитие ФП у пациентов, не имеющих аритмий в анамнезе.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование включены данные электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов, проходивших стационарное лечение в кардиологическом отделении ГУЗ «Липецкая городская больница № 4» с 1 января по 31 декабря 2022 г. (рис. 1).

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, отсутствие в ЭМК данных о нарушениях сердечного ритма в анамнезе (ФП, трепетание предсердий, суправентрикулярная тахикардия, полиморфная наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия).

Критерии исключения из исследования: невозможность дальнейшего анализа ЭМК пациента в связи с изменением региона проживания, развитие по данным ЭМК в течение наблюдения острой сердечно-сосудистой патологии, меняющей геометрию сердечной мышцы и клапанного аппарата (инфаркт миокарда, миокардит, эндокардит).

Сбор анамнеза. Анализ ЭМК включал в себя получение данных о перенесенных острых заболеваниях (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) и имеющихся хронических заболеваниях (сахарный диабет, дилатационная кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, стеноз аортального клапана).

Эхокардиография. У всех участников исследования анализировали данные ТТЭ, проведенной на аппарате Accuvix V10 (Phillips Medison, США). Учитывали следующие показатели структуры и функции сердца:

- в парастернальной позиции по длинной оси сердца оценивали размеры восходящей аорты и левого предсердия, конечный диастолический размер левого желудочка;
- в парастернальной позиции по короткой оси сердца определяли размеры легочной артерии,



Рис. 1. Дизайн исследования. НС – нейросеть, ТТЭ – трансторакальная эхокардиография



максимальную толщину передней и задней стенок левого желудочка в диастолу;

- в апикальной четырехкамерной и пятикамерной позициях оценивали поперечный размер правого предсердия, степень регургитации на аортальном, митральном и трехстворчатом клапанах (визуально, с использованием цветового доплеровского картирования), рассчитывали фракцию выброса левого желудочка методом Симпсона. Оценку степени клапанной регургитации проводили в соответствии со следующей шкалой: 1 – незначительная, 2 – умеренная, 3 – значительная, 4 – тяжелая.

Обработка данных нейронной сетью. Данные ТТЭ обрабатывали при помощи НС «Предсказание фибрилляции предсердий по данным трансторакальной эхокардиографии» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023662423 от 07.06.2023). НС обучена на 500 пациентах и способна с высокой достоверностью (площадь под кривой (англ. area under the curve, AUC) 0,799) выявлять эхокардиограммы, характерные для ФП [6].

Архитектура НС представляет собой полносвязный многослойный перцептрон (англ. multilayer perceptron, MLP). Модель написана на языке Python 3.9, НС построена с помощью библиотеки TensorFlow (<https://www.tensorflow.org>). Код НС доступен для использования и ре-активирования (https://github.com/alexlubavin/tte_af_predict_network). НС состоит из 13 входов, на которые подаются масштабированные параметры показателей эхокардиографии в виде векторов значений. Каждый из 4 скрытых слоев содержит по 130 полносвязных перцептронов. Выходной слой – классификатор – содержит 2 нейрона. Результатом работы НС является получение на выходном слое двух чисел в диапазоне от 0 до 1,0. Если значение числа на первом нейроне выходного слоя превышает значение числа на втором нейроне выходного слоя, НС классифицирует ТТЭ как характерную для ФП, если значение числа на втором нейроне выходного слоя больше, чем на первом, НС относит ТТЭ к нехарактерной для ФП [6].

Показатели ТТЭ участников исследования были обработаны НС, в результате чего для каждого участника получены значения первого и второго выходов НС от 0 до 1. Для исследования использовали значения второго нейрона выходного слоя НС. Предполагалось, что чем выше значение числа, полученного на втором выходе, тем меньше параметры ТТЭ соответствуют ФП и тем ниже вероятность развития ФП у пациента

в периоде наблюдения. Для разделения на группы мы выбрали 3 диапазона значений второго выхода НС: от 0 до 0,33; от 0,34 до 0,66 и от 0,67 до 1,0. Участники со значением выхода НС $\leq 0,33$ были отнесены к группе высокой вероятности развития ФП, участники со значением выхода НС 0,34–0,66 – к группе промежуточной вероятности развития ФП, участники со значением выхода НС $\geq 0,67$ – к группе низкой вероятности развития ФП.

Катамнез. Наблюдение за пациентами проводили при помощи анализа записей в ЭМК медицинской информационной системы «Квазар» (ООО «МедСофт», <https://medsoft.su/services/programmnoe-obespechenie/kmis-kvazar/>). Данная медицинская информационная система обязательна для использования на всей территории Липецкой области.

Конечными точками исследования выбраны:

- обращение за медицинской помощью в связи с ФП или упоминание ФП в качестве осложнения основного заболевания либо в качестве сопутствующего заболевания;
- смерть от сердечно-сосудистой патологии.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel (компания Microsoft) и MedCalc (компания MedCalc Software, <https://www.medcalc.org>), библиотеки SciPy для языка программирования Python (<https://scipy.org>). Нормальность распределения определяли по тесту Шапиро – Уилка, количественные показатели описывали как среднее арифметическое значение и среднеквадратичное отклонение в формате $M \pm SD$. Для оценки длительности наблюдения использовали медиану наблюдения с расчетом 25-го и 75-го перцентилей в формате $Me [25\%; 75\%]$. Для сравнения статистической значимости различий количественных переменных применяли парный Т-тест Стьюдента при нормальном распределении, при распределении, отличном от нормального, – тест Манна – Уитни. Для сравнения качественных переменных использовали процентное соотношение долей, для оценки статистической значимости различий – критерий Фишера. Для отклонения нулевой гипотезы статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при множественном сравнении групп (3 группы) применяли поправку Бонферрони (значимые различия при $p < 0,017$). Для оценки эффективности прогностической модели проведен ROC-анализ с определением AUC. Для построения ROC-кривой значения выхода НС преобразовывали по формуле: $N = 1 - \text{значение выхода НС}$.

**Таблица 1.** Основные характеристики участников исследования

Характеристика	Значение
Средний возраст участников, годы	63,47 ± 16,21
Число женщин, абс. (%)	151 (58,98)
Медиана наблюдения, мес.	16 [14; 21]
Число пациентов, у которых развилась ФП, абс. (%)	12 (4,69)
Медиана развития ФП, месяцев наблюдения	7 [5; 11]
Число умерших за время исследования, абс. (%)	30 (11,72)
Медиана наступления летального исхода, мес.	6 [3; 11]

ФП – фибрилляция предсердий

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения (M ± SD) либо медианы и 25-го и 75-го процентилей (Me [25%; 75%])

Результаты

В исследование включены данные электронных историй болезни 256 пациентов (151 (58,98%) женщина) в возрасте от 19 до 96 лет (средний возраст – 63,47 ± 16,21 года, медиана возраста – 67 лет). Длительность наблюдения составила от 12 до 24 месяцев (медиана – 16 [14; 21] месяцев) (табл. 1).

Таблица 2. Причины летальных исходов участников исследования

Причина смерти	Число умерших, абс. (n = 30)	Доля от умерших, %
Хроническая сердечная недостаточность	16	53,33
Хроническая дыхательная недостаточность	4	13,33
Злокачественные новообразования	2	6,67
Цереброваскулярная болезнь	2	6,67
Ишемический (кардиоэмболический) инсульт	2	6,67
Сахарный диабет	1	3,33
Желудочно-кишечное кровотечение	1	3,33
Расслоение аорты	1	3,33
Геморрагический инсульт	1	3,33
Всего от сердечно-сосудистой патологии	22	73,33

За время наблюдения ФП развилась у 12 пациентов, что составило 4,69% всех участников исследования; умерло 30 пациентов – 11,72% от включенных в исследование (табл. 2).

Основная гипотеза исследования заключалась в следующем: чем выше значение числа, полученного на втором выходе НС, тем меньше параметры ТТЭ соответствуют ФП и тем ниже вероятность развития ФП у пациента в периоде наблюдения. В зависимости от значений, полученных на выходе НС, пациенты были разделены на 3 группы, основные характеристики которых приведены в табл. 3 и 4:

- значение выхода НС ≤ 0,33 (группа 1, n = 48);
- значение выхода НС 0,34–0,66 (группа 2, n = 185);
- значение выхода НС ≥ 0,67 (группа 3, n = 23).

Участники группы со значением выхода НС ≤ 0,33 по сравнению с пациентами из группы со значением выхода НС 0,34–0,66 были старше (p = 0,045), имели больше сопутствующих заболеваний (p < 0,05), более выраженную дилатацию практически всех камер сердца (p < 0,05). Пациенты группы со значением выхода НС 0,34–0,66 имели большие размеры камер сердца в сравнении с пациентами группы со значением выхода НС ≥ 0,67 (p < 0,05). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении систолической функции левого желудочка (p < 0,01). В то же время толщина стенок левого желудочка во всех группах существенно не различалась. Схожим образом сформировались различия в группах по выраженности митральной и трикуспидальной регургитации (p < 0,001).

Частота развития ФП за период наблюдения была ассоциирована со значением выхода НС: 16,67% в группе со значением выхода НС ≤ 0,33, 2,16% в группе со значением выхода НС 0,34–0,66 и 0 в группе со значением выхода НС ≥ 0,67.

Аналогично распределилась и летальность в группах (p < 0,05). У 2 (0,78%) участников исследования развилась ФП и зарегистрирован летальный исход, оба имели значение выхода НС ≤ 0,33.

По результатам исследования проведен ROC-анализ: AUC для развития ФП составила 0,85, для летального исхода – 0,84, для комбинированной конечной точки (развитие ФП + летальный исход) – 0,86 (рис. 2).

Обсуждение

Нейронные сети широко применяются в решении задач прогнозирования в медицине [7–10]. Используемая в настоящем исследовании НС выполняет задачу бинарной дифференцировки, то есть позволяет отличить структуру

**Таблица 3.** Количественные характеристики групп, сформированных в зависимости от вероятности развития фибрилляции предсердий по данным нейросети

Характеристика / параметр ТТЭ, М ± SD	Значение выхода НС ≤ 0,33 (группа 1, n = 48)	Значение выхода НС 0,34–0,66 (группа 2, n = 185)	Значение выхода НС ≥ 0,67 (группа 3, n = 23)	Значение p
Возраст, лет	67,71 ± 13,57	63,08 ± 15,88	57,78 ± 22,31	p ₁₋₂ = 0,045 p ₂₋₃ = 0,474 p ₁₋₃ = 0,089
Значение выхода НС	0,23 ± 0,07	0,53 ± 0,08	0,69 ± 0,02	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Диаметр восходящего отдела аорты, см	3,34 ± 0,44	3,25 ± 0,29	3,04 ± 0,51	p ₁₋₂ = 0,234 p ₂₋₃ = 0,022 p ₁₋₃ = 0,017
Диаметр левого предсердия, см	4,28 ± 0,48	3,73 ± 0,35	3,22 ± 0,41	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Поперечный размер правого предсердия, см	3,87 ± 0,56	3,52 ± 0,34	3,27 ± 0,23	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Диаметр ствола легочной артерии, см	2,28 ± 0,25	2,19 ± 0,21	1,96 ± 0,28	p ₁₋₂ = 0,045 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Диаметр нижней полой вены, см	2,02 ± 0,35	1,64 ± 0,32	1,53 ± 0,39	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,245 p ₁₋₃ < 0,001
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	5,35 ± 1,12	4,77 ± 0,44	4,70 ± 0,36	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,855 p ₁₋₃ < 0,001
Размер правого желудочка, см	2,95 ± 0,59	2,61 ± 0,27	2,64 ± 0,30	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,371 p ₁₋₃ = 0,038
Фракция выброса левого желудочка, %	46,8 ± 13,66	62,56 ± 6,43	65,61 ± 3,94	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,005 p ₁₋₃ < 0,001
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,21 ± 0,22	1,15 ± 0,20	1,16 ± 0,22	p ₁₋₂ = 0,110 p ₂₋₃ = 0,587 p ₁₋₃ = 0,592
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,14 ± 0,17	1,09 ± 0,14	1,07 ± 0,19	p ₁₋₂ = 0,079 p ₂₋₃ = 0,705 p ₁₋₃ = 0,196
Аортальная регургитация, степень	0,21 ± 0,47	0,01 ± 0,36	0,17 ± 0,51	p ₁₋₂ = 0,006 p ₂₋₃ = 0,305 p ₁₋₃ = 0,487
Митральная регургитация, степень	2,21 ± 0,49	1,40 ± 0,35	1,06 ± 0,17	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001
Трикуспидальная регургитация, степень	2,19 ± 0,45	1,19 ± 0,39	1,0 ± 0	p ₁₋₂ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001

НС – нейросеть, ТТЭ – трансторакальная эхокардиография

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения

**Таблица 4.** Категориальные переменные в группах, сформированных в зависимости от вероятности развития фибрилляции предсердий по данным нейросети

Характеристика, абс. (%)	Значение выхода НС $\leq 0,33$ (группа 1, n = 48)	Значение выхода НС 0,34–0,66 (группа 2, n = 185)	Значение выхода НС $\geq 0,67$ (группа 3, n = 23)	Значение p
Число женщин	25 (52,08)	112 (60,54)	14 (60,87)	$p_{1-2} = 0,325$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,612$
Развитие ФП за время наблюдения	8 (16,67)	4 (2,16)	0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,047$
Умерло за время наблюдения	17 (35,42)	13 (7,01)	0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} < 0,001$
Умерло от ССЗ за время наблюдения	15 (31,25)	7 (3,78)	0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,002$
Умерло от ХСН за время наблюдения	11 (22,92)	5 (2,70)	0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,013$
Инфаркт миокарда в анамнезе	16 (33,33)	20 (10,81)	2 (8,07)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,039$
Сахарный диабет	19 (39,58)	28 (15,14)	3 (13,04)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,212$ $p_{1-3} = 0,002$
ОНМК в анамнезе	6 (12,5)	5 (2,70)	1 (4,35)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,167$
Дилатационная кардиомиопатия	6 (12,5)	1 (0,54)	0	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,167$
ХОБЛ	2 (4,17)	1 (0,54)	3 (13,04)	$p_{1-2} = 0,108$ $p_{2-3} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,320$
Стеноз аортального клапана	2 (4,17)	1 (0,54)	0	$p_{1-2} = 0,108$ $p_{2-3} = 1,0$ $p_{1-3} = 1,0$

НС – нейросеть, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их доли (%) в группе

и функцию сердца, характерные для ФП, от структуры и функции сердца, нехарактерных для ФП. Данная способность хорошо зарекомендовала себя для выявления ФП, которая не имеет клинических проявлений и диагностируется только при длительном мониторинге электрокардиограммы. Целью нашей работы было определение способности НС прогнозировать развитие ФП у пациентов, имеющих идентифицируемые НС характерные для ФП особенности структуры

и функции сердца, но не имеющих аритмии на момент включения в исследование. Это представляет значительный клинический интерес, так как может использоваться для коррекции тактики ведения пациентов.

ФП – важная медицинская и социальная проблема, многие вопросы ее прогнозирования и лечения остаются предметом изучения [11]. Проведенное исследование подтверждает влияние процессов ремоделирования миокарда на развитие

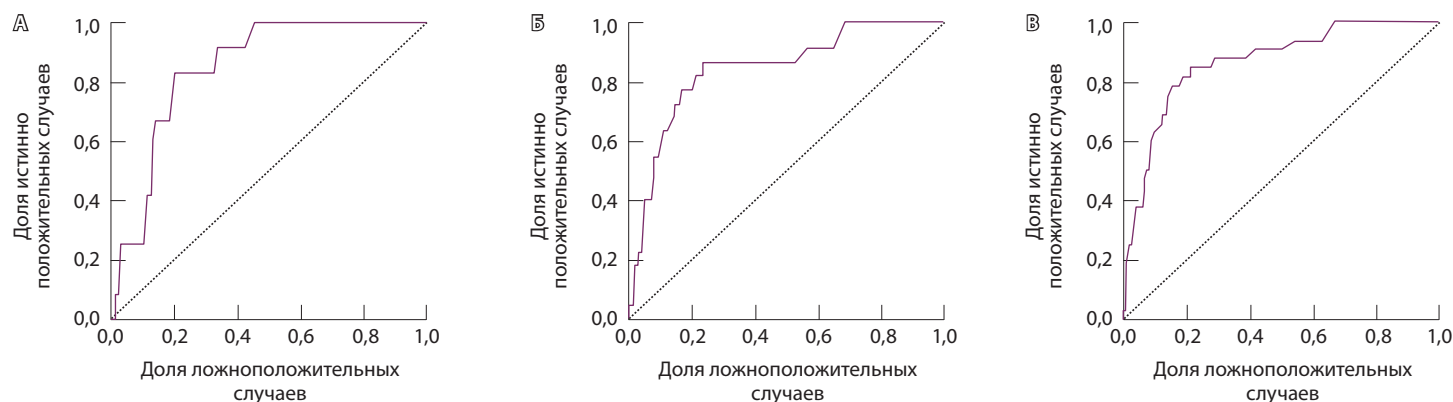


Рис. 2. Результаты ROC-анализа прогностической модели: **А** – развития фибрилляции предсердий (AUC = 0,85), **Б** – летального исхода (AUC = 0,84), **В** – комбинации конечной точки (развитие фибрилляции предсердий и летального исхода, AUC = 0,86)

ФП. Так, пациенты всех трех групп значительно различались по размерам камер сердца, при этом наименьшие размеры камер зарегистрированы в группе с самым высоким значением, полученным после обработки ТТЭ участников на выходе НС. Эти данные не противоречат принятому в настоящее время пониманию патогенеза ФП и подчеркивают значимость изменений геометрии сердца и нарушений функции клапанного аппарата [1]. В нашем исследовании наибольший вклад в развитие ФП вносили дилатация левого и правого предсердий и степень клапанной регургитации ($p < 0,001$ для всех групп). Важность данных параметров в патогенезе ФП не вызывает сомнений и подтверждена в исследованиях [12, 13].

В ретроспективном когортном исследовании S. Sekelj и соавт. из 2542 732 участников в возрасте старше 30 лет без диагноза ФП в течение предшествующих 5 лет НС классифицировала 604 135 (23,8%) пациентов как угрожаемых по развитию ФП в течение 6 месяцев. Из них у 3,0% ($n = 17\,880$) ФП была выявлена до окончания исследования [14]. Эти данные сопоставимы с нашими, хотя ввиду различия периодов наблюдения и входных параметров НС прямое сравнение эффективности методов затруднительно.

В нашей работе группа пациентов с высокой вероятностью развития ФП оказалась более коморбидной, в том числе по заболеваниям, существенно меняющим геометрию сердца: инфаркту миокарда и дилатационной кардиомиопатии. Данные заболевания вносят значимый вклад в развитие ФП у пациентов с синусовым ритмом [15, 16]. Стоит отметить, что при загрузке показателей ТТЭ в НС не учитывались перенесенные заболевания, что может быть перспективным направлением будущих исследований. Группа пациентов с высокой

вероятностью развития ФП характеризовалась более высокой летальностью от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности. Помимо дилатации камер сердца и клапанной дисфункции, являющихся значимыми факторами, влияющими на смертность, существенный вклад в летальность в группе внесла большая распространенность таких значимых сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда и дилатационная кардиомиопатия [17].

Таким образом, пациенты группы с высокой вероятностью развития ФП (значение второго выходного нейрона НС $\leq 0,33$) характеризовались значимо большей частотой развития ФП и более высокой летальностью в течение 16-месячного периода наблюдения в сравнении с пациентами с промежуточной (значение второго выходного нейрона НС $0,34-0,66$) и низкой (значение второго выходного нейрона НС $\geq 0,66$) вероятностью развития ФП. НС «Предсказание фибрилляции предсердий по данным трансторакальной эхокардиографии» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023662423 от 07.06.2023) может использоваться для выявления пациентов с высокой вероятностью развития ФП и высоким риском летального исхода с целью углубленного обследования и мониторинга.

К ограничениям текущего исследования следует отнести то, что мы анализировали только данные электронной медицинской документации, а развитие ФП оценивали по факту обращения участника исследования за медицинской помощью. Перспективным направлением будущих исследований представляется расширение выборки пациентов, в том числе путем многоцентрового исследования.



Заключение

Дилатация камер сердца, состояние систолической функции левого желудочка и выраженность клапанной регургитации ассоциированы с повышенным

риском развития ФП и летального исхода. Анализ параметров ТТЭ при помощи НС позволяет дать количественную оценку процессам ремоделирования миокарда и оценить вероятность развития ФП. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

С.Н. Котляров – дизайн исследования, статистический анализ данных, редактирование статьи, А.В. Любавин – разработка кода, обучение и валидация нейросети, проведение исследования, написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Leventopoulos G, Koros R, Travlos C, Perperis A, Chronopoulos P, Tsoni E, Koufou EE, Papageorgiou A, Apostolos A, Kaouris P, Davliouros P, Tsigkas G. Mechanisms of atrial fibrillation: How our knowledge affects clinical practice. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1260. doi: 10.3390/life13061260.
- De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cherix EC, Palmans A, Habets J, Prins MH, Pisters R, Nieuwlaat R, Tieleman RG. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(10):835–840. doi: 10.1136/hrt.2008.148528.
- Xu HF, He YM, Qian YX, Zhao X, Li X, Yang XJ. Left ventricular posterior wall thickness is an independent risk factor for paroxysmal atrial fibrillation. *West Indian Med J*. 2011;60(6):647–652.
- Hirose T, Kawasaki M, Tanaka R, Ono K, Watanabe T, Iwama M, Noda T, Watanabe S, Takemura G, Minatoguchi S. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: Results from a prospective study in 580 adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(3):243–250. doi: 10.1093/ejehocard/jer251.
- Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739–745. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.
- Котляров СН, Любавин АВ. Прогнозирование фибрилляции предсердий по основным показателям трансторакальной эхокардиографии при помощи нейронной сети. *Креативная кардиология*. 2023;17(4):481–490. doi: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-481-490. Kotlyarov SN, Lyubavin AV. [Predicting the development of atrial fibrillation in patients with sinus rhythm by some parameters of standard transthoracic echocardiography using a trained neural network]. *Creative Cardiology*. 2023;17(4):481–490. Russian. doi: 10.24022/1997-3187-2023-17-4-481-490.
- Halasz G. Predicting the risk of atrial fibrillation: Is the machine learning the answer? *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(6):596–597. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa058.
- Hill NR, Arden C, Beresford-Hulme L, Camm AJ, Clifton D, Davies DW, Farooqui U, Gordon J, Groves L, Hurst M, Lawton S, Lister S, Mallen C, Martin AC, McEwan P, Pollock KG, Rogers J, Sandler B, Sugrue DM, Cohen AT. Identification of undiagnosed atrial fibrillation patients using a machine learning risk prediction algorithm and diagnostic testing (PULSe-AI): Study protocol for a randomised controlled trial. *Contemp Clin Trials*. 2020;99:106191. doi: 10.1016/j.cct.2020.106191.
- Hill NR, Sandler B, Mokgokong R, Lister S, Ward T, Boyce R, Farooqui U, Gordon J. Cost-effectiveness of targeted screening for the identification of patients with atrial fibrillation: Evaluation of a machine learning risk prediction algorithm. *J Med Econ*. 2020;23(4):386–393. doi: 10.1080/13696998.2019.1706543.
- Glaser K, Marino L, Stubnya JD, Bilotta F. Machine learning in the prediction and detection of new-onset atrial fibrillation in ICU: A systematic review. *J Anesth*. 2024;38(3):301–308. doi: 10.1007/s00540-024-03316-6.
- Коршикова АА, Переверзева КГ, Якушин СС. Динамика назначения антитромботической терапии пациентам с фибрилляцией предсердий, госпитализированным по поводу инфаркта миокарда в 2016–2021 гг. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2023;31(3):405–414. doi: 10.17816/PAVLOVJ109417. Korshnikova AA, Pereverzeva KG, Yakushin SS. [Dynamics of prescribing antithrombotic therapy to patients with atrial fibrillation hospitalized for myocardial infarction in 2016–2021]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(3):405–414. doi: 10.17816/PAVLOVJ109417.
- Marzak H, Rivière H, Fitouchi S, Cardi T, Kanoso M, Morel O, Jesel L. The influence of left atrial volume on left atrial voltage in persistent atrial fibrillation patients without low-voltage zone: Outcomes of pulmonary vein isolation. *Europace*. 2024;26(7):euae190. doi: 10.1093/europace/euae190.
- Kang H, Bae BS, Kim JH, Jang HS, Lee BR, Jung BC. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function. *Korean Circ J*. 2009;39(9):372–377. doi: 10.4070/kcj.2009.39.9.372.
- Sekelj S, Sandler B, Johnston E, Pollock KG, Hill NR, Gordon J, Tsang C, Khan S, Ng FS, Farooqui U. Detecting undiagnosed atrial fibrillation in UK primary care: Validation of a machine learning prediction algorithm in a retrospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(6):598–605. doi: 10.1177/2047487320942338.
- Aleksova A, Merlo M, Zecchin M, Sabbadini G, Barbati G, Vitrella G, Di Lenarda A, Sinagra G. Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clin Med Res*. 2010;8(3–4):142–149. doi: 10.31212/cmr.2010.908.
- Violi F, Soliman EZ, Pignatelli P, Pastori D. Atrial fibrillation and myocardial infarction: A systematic review and appraisal of pathophysiologic mechanisms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e003347. doi: 10.1161/JAHA.116.003347.
- Tsabedze N, Mpanya D, Bailly C, Nel S, Grinter S, Ramsay M, Krause A, Wells Q, Manga P. Clinical characteristics and one-year all-cause mortality outcomes in Africans with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2023;387:131142. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131142.



Neural network-based prediction of incident atrial fibrillation using the trans-thoracic echocardiography parameters: a prospective study

S.N. Kotlyarov¹ • A.V. Lyubavin²

Background: Myocardial remodeling facilitates the development and maintenance of atrial fibrillation (AF). Trans-thoracic echocardiography (TTE) is an available and easily reproducible method for assessment of patients with cardiovascular disorders. The evaluation of TTE parameters with a neural network-based program (NN) could be used for early detection of AF in asymptomatic patients.

Aim: To establish the potential of a previously developed NN to predict the incident AF in the patients with no past history of heart arrhythmias.

Methods: The study was based on the electrocardiographic data from electronic case record forms of 256 patients (mean age 63.47 ± 16.21 years, 151 (58.98%) women) with no past history of AF, who were treated in the in-patient Department of Cardiology in 2022. The TTE parameters (ascending aorta and left atrium diameters, left ventricular end-diastolic size, pulmonary artery diameter, maximal thickness of the anterior and posterior left ventricular walls in the diastole, transverse diameter of the right atrium, aortal, mitral and tricuspid valve regurgitation grade, left ventricular ejection fraction) were processed by the NN "Prediction of atrial fibrillation based on the trans-thoracic echocardiography data" (Russian state registration certificate for the computer software #2023662423 from 07.06.2023). Depending on the NN output values, the patients were divided into three groups: with a high probability of incident AF (n = 48; NN output value ≤ 0.33), with an intermediate probability of incident AF (n = 185, NN output value 0.34 to 0.66), and with a low probability (n = 23, NN output values ≥ 0.67). The patients were followed up to March 1, 2024 based on their electronic medical records (endpoints: referrals due to AF, AF mentioned as

a complication of the underlying disease or as a concomitant disorder, cardiovascular death).

Results: The median time of the follow-up was 16 [14; 21] months. During the study period, AF developed in 8/48 (16%) patients with the NN values ≤ 0.33 and in 4/185 (2.16%) patients with the NN values of 0.34 to 0.66, whereas no AF cases were registered in those with the NN values ≥ 0.67 (0/23). The cardiovascular death rate in the study groups was 17/48 (31.25%), 13/185 (3.78%), and 0/23 (0%), respectively (p < 0.05). The area under the ROC curve (AUC) for incident AF was 0.85, for death 0.84, and for the combination endpoint of incident AF + death 0.86.

Conclusion: The NN used in the study meets the goal of the binary differentiation, i.e. it allows to differentiate the heart structure and function typical for AF from those not typical for AF. Heart chamber dilatation, left ventricular systolic function and valvular regurgitation grade are associated with an increased risk of AF and death. The analysis of TTE parameters by the NN can be used for identification of patients at risk of incident AF with the goal of their additional work-up and monitoring.

Key words: atrial fibrillation, neural network, trans-thoracic echocardiography

For citation: Kotlyarov SN, Lyubavin AV. Neural network-based prediction of incident atrial fibrillation using the trans-thoracic echocardiography parameters: a prospective study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(8):417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-041.

Received 23 June 2024; revised 19 December 2024; accepted 26 December 2024

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

S.N. Kotlyarov, study design, statistical data analysis, text editing; A.V. Lyubavin, neural network development, training, and validation, the study conduct, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Stanislav N. Kotlyarov – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Chair of Nursing¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7083-2692>
✉ UI. Vysokovoltynaya 9, Ryazan, 390026, Russian Federation. E-mail: SKMR1@yandex.ru

Alexandr V. Lyubavin – MD, Cardiologist, Head of the Cardiology Department²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4985-7948>. E-mail: alexlubavin48@gmail.com

¹I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; ul. Vysokovoltynaya 9, Ryazan, 390026, Russian Federation

²Lipetsk City Hospital No. 4 "Lipetsk-Med"; ul. Kommunisticheskaya 24, Lipetsk region, Lipetsk, 398006, Russian Federation



Оригинальная статья

Особенности назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида в условиях реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета Московской области

Мисникова И.В.¹ • Ковалева Ю.А.¹ • Андропова М.А.²

Мисникова Инна Владимировна – д-р мед. наук, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, вед. науч. сотр., профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей¹;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1668-8711>.
E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапевтической эндокринологии;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7327-2486>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Андропова Маргарита Александровна – врач-эндокринолог². E-mail: eco22@mail.ru

Обоснование. Индивидуализированный подход к терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа в реальной клинической практике предполагает выявление групп пациентов с максимальным ответом на определенный тип терапевтического вмешательства. Оценка клинических особенностей пациентов с СД 2-го типа, отобранных для терапии фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 Ед/мл и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 ликсисенатида (иГларЛикси), позволяет определить правомерность и целесообразность назначений, а также их соответствие действующим клиническим рекомендациям.

Цель – оценить характер сахароснижающей терапии (ССТ) до и после назначения иГларЛикси, выявить факторы, влияющие на контроль гликемии и динамику массы тела на фоне терапии иГларЛикси в реальной клинической практике.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные регистра СД Московской области. У 495 пациентов с СД 2-го типа, которым был назначен препарат иГларЛикси в период с 25.01.2019 по 02.06.2021, изучили структуру получаемой ССТ до и после назначения иГларЛикси. Дополнительно у 95 пациентов оценили уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекс массы тела (ИМТ) до назначения и на фоне терапии иГларЛикси в зависимости от того, получали ли пациенты исходно инсулинотерапию.

Результаты. Медиана возраста пациентов, которым был назначен иГларЛикси, составила 61 [54,3; 68] год; большинство были женщины (n = 349, 70,5%). До назначения иГларЛикси 13,3% (n = 66) пациентов не получали ССТ, 47,7% (n = 236) принимали препараты неинсулинового ряда и 39,0% (n = 193) находились на инсулинотерапии. Медиана HbA1c составила 7,6 [6,9; 8,7] %. У 29,7% (n = 124) пациентов уровень HbA1c был менее 7%.

В выборке в целом после назначения иГларЛикси отмечено статистически значимое снижение ИМТ: с 35,1 [31,2; 40,3] до 34,7 [30,5; 38,1] кг/м² (p = 0,011). Однако оно произошло за счет группы пациентов, исходно получавших инсулинотерапию (у них ИМТ уменьшился с 35,7 [31,6;

40,4] до 34,9 [31,4; 38,0] кг/м²; p = 0,007). Вне зависимости от динамики массы тела и исходной ССТ на фоне иГларЛикси достигнуто статистически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями: в группе пациентов, исходно получавших инсулинотерапию, с 7,5 [6,9; 9,0] до 7,1 [6,5; 7,8] % (p = 0,001), в группе без инсулинотерапии – с 7,9 [7,0; 8,9] до 7,0 [6,5; 7,8] % (p < 0,001).

Заключение. Результаты исследования подтверждают возможность использования иГларЛикси в качестве старта инсулинотерапии и как альтернативы интенсификации инсулинотерапии. Добавление иГларЛикси к схеме ССТ пациентам, ранее получавшим базальный инсулин, способствовало снижению уровня HbA1c и показателя ИМТ. В большинстве случаев препарат назначали при недостаточном гликемическом контроле. Однако трети больных иГларЛикси был назначен при уровне HbA1c < 7%, что может способствовать усилению безопасности инсулинотерапии за счет снижения риска гипогликемических состояний и дальнейшей прибавки массы тела. Назначение иГларЛикси позволило упростить схему лечения и увеличить долю препаратов новых классов (агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) в структуре ССТ, что отвечает положениям современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, гликемический контроль, масса тела

Для цитирования: Мисникова ИВ, Ковалева ЮА, Андропова МА. Особенности назначения фиксированной комбинации инсулина гларгин и ликсисенатида в условиях реальной клинической практики по данным регистра сахарного диабета Московской области. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):426–436. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-044.

Поступила 13.07.2024; доработана 02.08.2024; принята к публикации 10.11.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ООО «Профмед»; 119454, г. Москва, пр. Вернадского, 70а, Российская Федерация



Сахарный диабет (СД) 2-го типа – заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением функциональной способности бета-клеток поджелудочной железы вырабатывать инсулин, что ведет к необходимости интенсификации сахароснижающей терапии (ССТ). Если диета, физические упражнения и препараты неинсулинового ряда (ПНИР) не позволяют поддерживать гликемический контроль, рассматривается возможность назначения базального инсулина и в конечном итоге прандиального инсулина. При этом решение об инициации инсулинотерапии нередко откладывается по причине повышения риска набора массы тела [1]. Кроме того, такая стратегия интенсификации ССТ может увеличивать риск гипогликемических состояний, что связано с худшими долгосрочными результатами [2, 3]. Согласно современным рекомендациям по лечению СД 2-го типа, альтернативная стратегия интенсификации терапии до назначения инсулинотерапии или вместо прандиального инсулина в комбинации с базальным инсулином заключается в добавлении к получаемой ССТ агониста рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [4, 5].

Еще один метод своевременной интенсификации ССТ у пациентов с СД 2-го типа – использование фиксированных комбинаций, в том числе арГПП-1 ликсисенатида и инсулина гларгин 100 Ед/мл (иГларЛикси) [4]. Препарат иГларЛикси может быть назначен в случае, если на фоне комбинированной терапии ПНИР и арГПП-1 либо комбинации ПНИР и базального инсулина не удается добиться целевых значений гликемии. При этом терапия иГларЛикси позволяет достигнуть лучшего гликемического контроля с меньшим риском набора массы тела по сравнению с монотерапией базальным инсулином [6]. Такая комбинация имеет целый ряд преимуществ с патофизиологической точки зрения, так как действует сразу на несколько звеньев патогенеза СД 2-го типа [7]. Действие базального инсулина в основном направлено на подавление продукции глюкозы печенью, то есть на снижение глюконеогенеза, при этом основной точкой приложения является гликемия натощак. Сахароснижающий эффект арГПП-1 короткого действия (ликсисенатида) заключается в первую очередь в коррекции постпрандиальной гипергликемии. Кроме того, арГПП-1 замедляет опорожнение желудка и повышает чувство насыщения. Таким образом, одновременное назначение препаратов, влияющих на разные точки приложения, благодаря взаимодополняющему действию имеет преимущество в виде повышения эффективности гликемического контроля. Фиксированная комбинация базального

инсулина и арГПП-1 позволяет снизить риск набора массы тела, наблюдаемого в ряде случаев при использовании базального инсулина без арГПП-1, и большей доле пациентов добиться целевых показателей гликемического контроля без увеличения риска гипогликемических состояний [6–10]. При назначении фиксированной комбинации, учитывая постепенную титрацию дозы иГларЛикси, имеет место значительно более растянутое во времени нарастание дозы ликсисенатида, в отличие от ступенчатой повышающей титрации дозы арГПП-1, что способствует лучшей переносимости препарата в сравнении с монотерапией арГПП-1 [6, 8, 9, 11, 12].

Индивидуализированный подход к терапии СД 2-го типа предполагает выявление групп пациентов с максимальным ответом на тот или иной тип терапевтического вмешательства. Эффективность и безопасность препарата иГларЛикси доказаны в ряде рандомизированных клинических исследований [8, 9, 13]. Вместе с тем представляет интерес определение клинических особенностей пациента с СД 2-го типа, находящегося на лечении иГларЛикси, в рамках реальной клинической практики, а также анализ схем ССТ как до перевода на иГларЛикси, так и применяемых в качестве сопутствующей терапии. Это позволит сделать вывод о соответствии характера терапии существующим клиническим рекомендациям и выявить пациентов, которые получают максимальные преимущества при назначении данного лечения.

Цель – оценить характер ССТ до и после назначения иГларЛикси, выявить факторы, влияющие на контроль гликемии и динамику массы тела на фоне терапии иГларЛикси в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием данных регистра пациентов с СД Московской области (МО). Наряду с общими сведениями, касающимися возраста, пола больных, даты установления диагноза, осложнений СД, в регистре содержится информация о виде ССТ, времени назначения сахароснижающих препаратов, показателях контроля углеводного обмена на фоне получаемой терапии. Регистр больных СД МО является частью федерального регистра, разработанного ФГБУ «Национальный медицинский центр эндокринологии» Минздрава России при техническом сопровождении компании Aston Consulting.

Настоящий анализ проведен по состоянию на 02.06.2021. На эту дату в регистре СД МО сохранились данные о 237 479 больных СД 2-го типа. Из их числа выделена группа пациентов, которым

был назначен препарат иГларЛикси в период с 25.01.2019 по 02.06.2021. В данную выборку вошла информация о 495 больных СД 2-го типа.

Проанализирована структура получаемой ССТ, степень компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекс массы тела (ИМТ) пациентов до назначения препарата иГларЛикси, а также дана характеристика ССТ на фоне приема препарата иГларЛикси. По данным регистра СД МО информация об исходном показателе HbA1c была получена у 445 человек, об исходном показателе ИМТ – у 447 пациентов. Информация об уровне HbA1c и ИМТ в динамике получена у 95 пациентов. В этой группе оценен уровень HbA1c и ИМТ до назначения препарата иГларЛикси и на фоне терапии (через 6 месяцев и более) в зависимости от использования исходной инсулинотерапии.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен независимым комитетом по этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 3 от 06.03.2018).

Статистический анализ. В исследование вошли все пациенты, получавшие иГларЛикси на момент включения в анализ. Статистическая обработка результатов проведена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Для сравнения количественных переменных в зависимых выборках применяли критерий Уилкоксона. Все данные представлены как медиана [квартиль 1; квартиль 3] (Me [Q1; Q3]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Исследование проведено на основании анализа данных 237 479 больных СД 2-го типа, зарегистрированных в регистре СД МО. На момент проведения исследования среди всех пациентов с СД 2-го типа, включенных в регистр, 2,2% не получали медикаментозную ССТ, 79,2% находились на терапии ПНИР (из них 44,6% получали монотерапию ПНИР, 29,3% – терапию двумя, 5,3% – тремя ПНИР). Инсулинотерапию получали 18,6% больных СД 2-го типа, из них только на базальном инсулине были 32,2%, на базис-болюсной терапии – 67,8%. Из всех пациентов с СД 2-го типа, получавших инсулин, на комбинированной терапии с ПНИР находились 60,9%, остальные – на монотерапии инсулином.

В рамках настоящего исследования проанализированы данные 495 пациентов с СД 2-го типа, которым был назначен препарат иГларЛикси

в период с 25.01.2019 по 02.06.2021. Большинство были женщины – 70,5% ($n = 349$). Медиана возраста пациентов в выборке составила 61 [54,3; 68] год. По возрастным группам пациенты распределились следующим образом: до 45 лет – 6,7% ($n = 33$), от 45 до 60 лет – 38,9% ($n = 193$), от 61 до 70 лет – 39,0% ($n = 193$), старше 70 лет – 15,4% ($n = 76$).

Основные результаты исследования

Медиана уровня HbA1c до назначения препарата иГларЛикси составила 7,6 [6,9; 8,7] %. У 36,8% больных уровень HbA1c превышал 8%. Почти у трети пациентов ($n = 124$) уровень HbA1c был менее 7,0% (рис. 1А); медиана ИМТ у них составила 34,8 [30,0; 39,1] кг/м², массы тела – 97 [82,0; 109,3] кг. В группе пациентов с уровнем HbA1c менее 7,0%, не получавших исходно инсулинотерапию, только 3% имели нормальную массу тела, у 27,3% была избыточная масса тела, у 25,8% – ожирение 1-й степени, у 30,3% – ожирение 2-й степени и у 13,6% – ожирение 3-й степени. Все пациенты с уровнем HbA1c менее 7,0%, которые до назначения иГларЛикси получали инсулинотерапию, имели избыточную массу тела (16,7%) или ожирение (1-й степени – 25,0%, 2-й степени – 29,1%, 3-й степени – 29,2%).

В общей группе пациентов медиана массы тела до назначения препарата иГларЛикси составила 96 [84; 110] кг. Подавляющее большинство больных (78,6%) имели ожирение. Только у 3,4% ИМТ соответствовал нормальному (до 25 кг/м²) значениям (рис. 1Б).

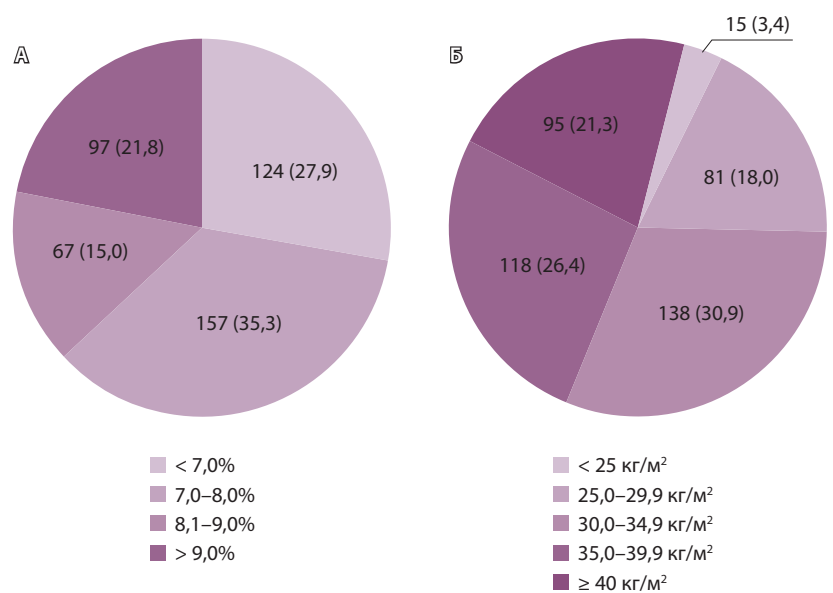


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (А) и индекса массы тела (Б) до назначения препарата иГларЛикси. Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе

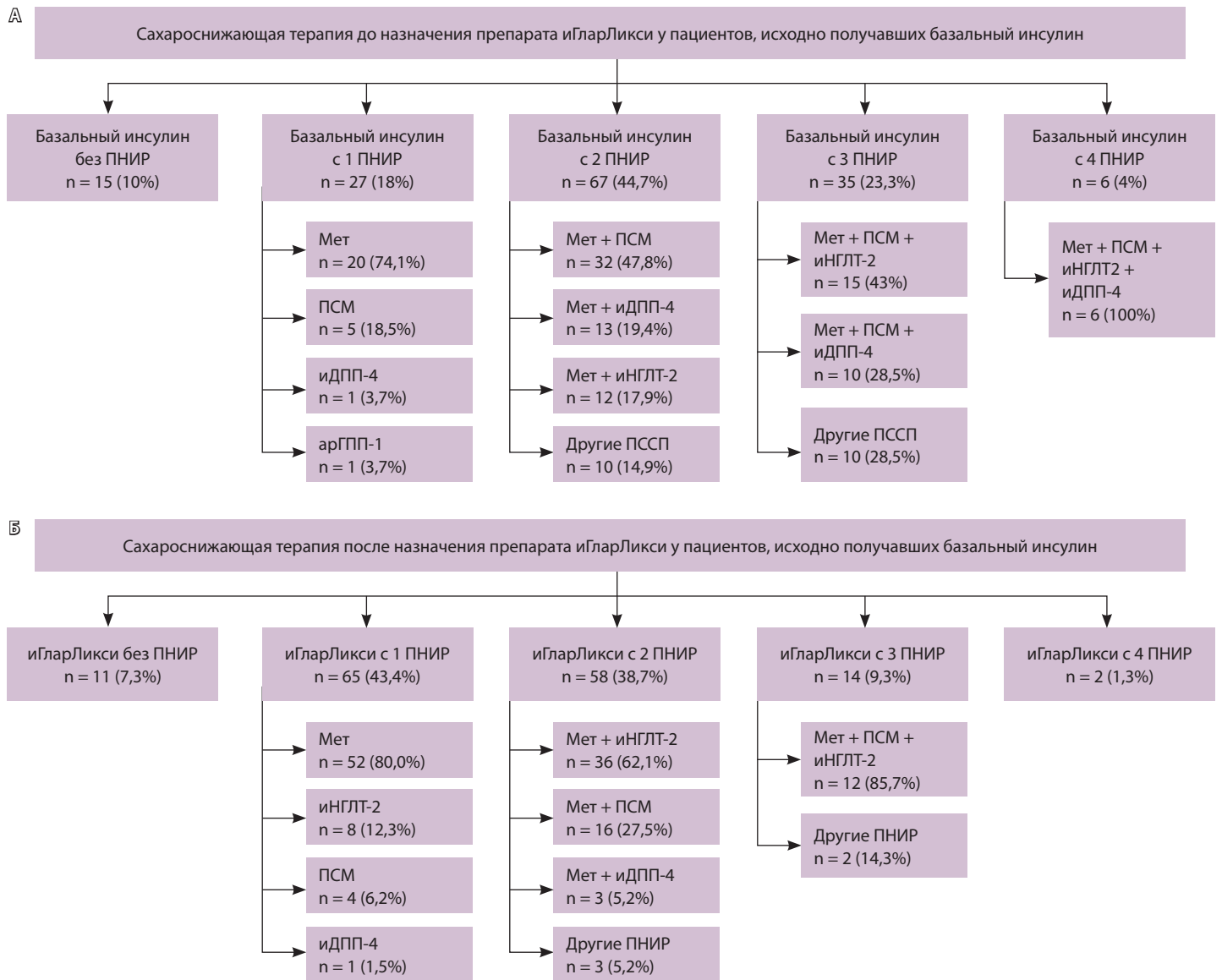


Рис. 2. Структура сахароснижающей терапии в группе больных, исходно получавших базальный инсулин, до (**А**) и после (**Б**) назначения иГларЛикси. арГПП-1 – агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, иГларЛикси – фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, Мет – метформин, ПНИР – препараты неинсулинового ряда, ПСМ – препараты сульфонилмочевины, ПССП – пероральные сахароснижающие препараты. Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе. По горизонтали за 100% принято общее число пациентов, исходно получавших базальный инсулин. По вертикали за 100% принято общее число пациентов, получавших определенное количество ПНИР в сочетании с базальным инсулином (**А**) или с инсулином гларгин (**Б**).

До назначения иГларЛикси 13,3% ($n = 66$) пациентов не получали медикаментозную ССТ, 47,7% ($n = 236$) больных была назначена терапия ПНИР и 39,0% ($n = 193$) находились на инсулинотерапии.

Большинство пациентов, которые до терапии иГларЛикси получали инсулинотерапию, исходно находились только на базальном инсулине (77,7%, $n = 150$). Базально-болюсный режим был у 18,7% ($n = 36$), инсулинотерапию готовыми смесями

получали 3,6% ($n = 7$). Базальный инсулин назначался как в виде монотерапии, так и в комбинации с ПНИР. Средняя доза базального инсулина до назначения иГларЛикси составила $34,4 \pm 18,1$ ЕД.

Назначение иГларЛикси позволило упростить схему ССТ. Так, в группе пациентов, которые исходно получали базальный инсулин, на фоне терапии иГларЛикси в 2,6 раза уменьшилось количество больных, использовавших в комбинации

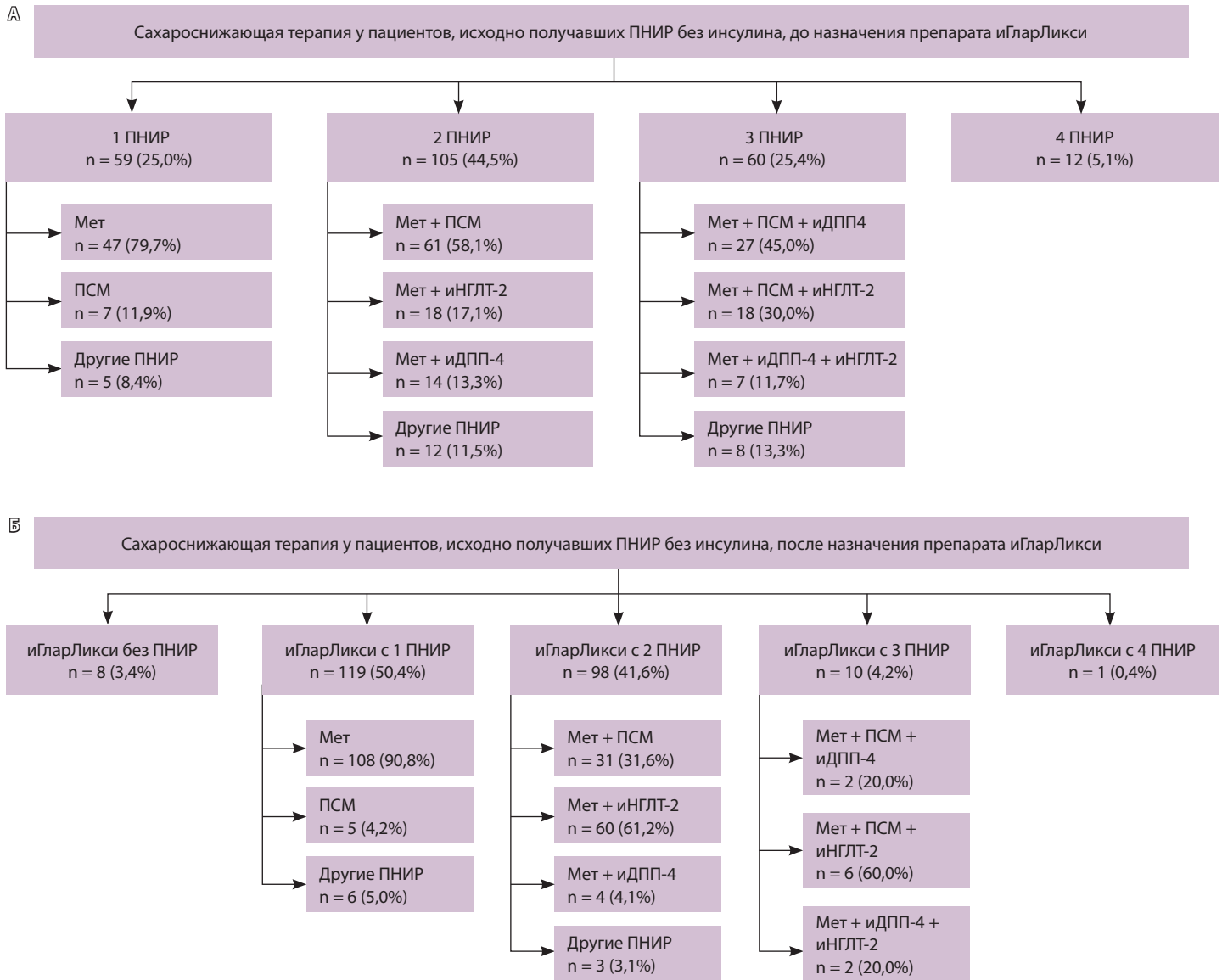


Рис. 3. Структура сахароснижающей терапии в группе больных, получавших ПНИР без инсулина, до (А) и после (Б) назначения иГларЛикси. иГларЛикси – фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, Мет – метформин, ПНИР – препараты неинсулинового ряда, ПСМ – препараты сульфонилмочевины. Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе. По горизонтали за 100% принято общее число пациентов, исходно получавших ПНИР. По вертикали за 100% принято общее число пациентов, получавших определенное количество ПНИР до назначения препарата иГларЛикси (А) и после назначения иГларЛикси (Б)

с инсулином трех- и четырехкомпонентную терапию ПНИР, и в 2,4 раза возросло количество больных, получавших в комбинации только один таблетированный сахароснижающий препарат (рис. 2). Сопоставимая ситуация наблюдалась в группе пациентов, которые исходно не получали инсулинотерапию. На фоне терапии иГларЛикси в 6,6 раза уменьшилось количество больных на трех- и четырехкомпонентной терапии, при этом

только один ПНИР в комбинации с иГларЛикси пациенты стали получать вдвое чаще (рис. 3). Восемь человек стали получать иГларЛикси в виде монотерапии. До назначения иГларЛикси наиболее частой комбинацией четырех ПНИР (использовалась у 7 пациентов) было сочетание метформина, препарата сульфонилмочевины (ПСМ), ингибитора дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) и ингибитора натрий-глюкозного котранспортера

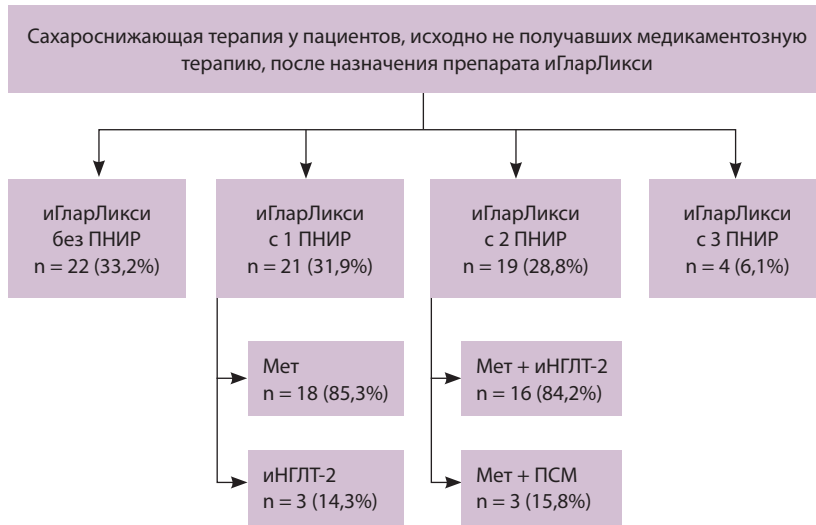


Рис. 4. Структура сахароснижающей терапии в группе больных, которые исходно не получали медикаментозную сахароснижающую терапию, после назначения иГларЛикси. иГларЛикси – фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, Мет – метформин, ПНИР – препараты неинсулинового ряда, ПСМ – препараты сульфонилмочевины. Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе. По горизонтали за 100% принято общее число пациентов, получавших иГларЛикси в сочетании с ПНИР. По вертикали за 100% принято общее число пациентов, получавших определенную комбинацию иГларЛикси и ПНИР

2-го типа (иНГЛТ-2). На фоне терапии иГларЛикси такую комбинацию не применяли.

В группе больных, которые исходно не получали медикаментозную ССТ, иГларЛикси был назначен не только в качестве монотерапии, но и в комбинации с ПНИР. В 6,1% случаев (n = 4) к препарату иГларЛикси была добавлена тройная комбинация ПНИР (рис. 4).

Дополнительные результаты исследования

У 95 пациентов с СД 2-го типа (69,5% (n = 66) женщин и 30,5% (n = 29) мужчин) проведен анализ показателей ИМТ и HbA1c исходно и в динамике на фоне препарата иГларЛикси. В этой группе исходно 9,5% (n = 9) пациентов не получали медикаментозную ССТ, 40,0% (n = 38) находились на ПНИР, 50,5% (n = 48) – на инсулинотерапии (как в сочетании с ПНИР, так и в виде монотерапии).

После назначения препарата иГларЛикси отмечено статистически значимое снижение ИМТ (p = 0,011). При делении на подгруппы в зависимости от применения инсулинотерапии до назначения препарата иГларЛикси отмечено, что снижение ИМТ произошло за счет пациентов, исходно получавших инсулинотерапию (p = 0,007) (табл. 1).

В целом в группе, вне зависимости от динамики массы тела на фоне приема препарата иГларЛикси и исходно получаемой ССТ, достигнуто статистически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходными значениями. Исходно уровень HbA1c составил 7,9 [7,0; 8,9] %, после назначения препарата иГларЛикси – 7,0 [6,5; 7,8] % (p < 0,001) у пациентов, не получавших исходную терапию. У пациентов, получавших исходную инсулинотерапию, уровень HbA1c снизился с 7,5 [6,9; 9,0] до 7,1 [6,5; 7,8] % (p = 0,001) (табл. 2).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в реальной клинической практике большинству пациентов (61%) иГларЛикси назначали как вариант старта инсулинотерапии. Это соответствует рекомендациям международных и отечественных руководств, согласно которым у пациентов с СД 2-го типа с недостаточным контролем гликемии на ПНИР при

Таблица 1. Динамика индекса массы тела в зависимости от наличия инсулинотерапии до назначения препарата иГларЛикси

Параметр	Общая группа (n = 95)	Пациенты, получавшие исходную инсулинотерапию (n = 48)	Пациенты, не получавшие исходную инсулинотерапию (n = 47)
Медиана ИМТ*:			
до назначения иГларЛикси	35,1 [31,2; 40,3]	35,7 [31,6; 40,4]	34,7 [30,1; 39,3]
после назначения иГларЛикси	34,7 [30,5; 38,1] p = 0,011	34,9 [31,4; 38,0] p = 0,007	33,4 [29,1; 38,2] p = 0,274
Количество пациентов, абс. (%)**:			
снижение ИМТ	46 (48,4)	24 (50,0)	22 (46,0)
отсутствие динамики	23 (24,2)	14 (29,0)	9 (19,2)
повышение ИМТ	26 (27,4)	10 (20,8)	16 (34,0)

иГларЛикси – фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, ИМТ – индекс массы тела

* Приведена статистическая значимость различий значений ИМТ внутри группы до и после назначения иГларЛикси (критерий Уилкоксона)

** Данные представлены как абсолютное число пациентов и их доля (%) в группе

**Таблица 2.** Динамика уровня гликированного гемоглобина в зависимости от изменения индекса массы тела после назначения иГларЛикси и в зависимости от наличия исходной инсулинотерапии

Медиана HbA1c, %	Пациенты, получавшие исходную инсулинотерапию (n = 48)		Пациенты, не получавшие исходную инсулинотерапию (n = 47)	
	исходно	через 6 месяцев и более	исходно	через 6 месяцев и более
Пациенты со снижением ИМТ на фоне терапии иГларЛикси (n = 46)	7,4 [6,9; 8,4] n = 24, p = 0,059	7,2 [6,6; 7,8]	8,0 [7,2; 9,4] n = 22, p < 0,001	7,1 [6,5; 8,0]
Пациенты с отсутствием динамики ИМТ на фоне терапии иГларЛикси (n = 23)	7,9 [7,1; 9,3] n = 14, p = 0,055	7,0 [6,2; 8,6]	8,2 [7,3; 9,1] n = 9, p = 0,007	7,2 [6,4; 7,7]
Пациенты с увеличением ИМТ на фоне терапии иГларЛикси (n = 26)	7,4 [6,8; 9,7] n = 10, p = 0,047	6,8 [6,0; 7,5]	7,6 [6,7; 8,7] n = 16, p = 0,013	6,8 [6,3; 7,4]
Все пациенты (n = 95)	7,5 [6,9; 9,0] p = 0,001	7,1 [6,5; 7,8]	7,9 [7,0; 8,9] p < 0,001	7,0 [6,5; 7,8]

HbA1c – гликированный гемоглобин, иГларЛикси – фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 Ед/мл и ликсисенатида, ИМТ – индекс массы тела

Приведена статистическая значимость различий значений при сравнении динамики показателей гликированного гемоглобина внутри группы до и после назначения иГларЛикси (критерий Уилкоксона)

необходимости интенсификации ССТ в качестве стартовой инсулинотерапии наряду с назначением базального инсулина или схемы «базал плюс» могут быть назначены фиксированные комбинации арГПП-1 и базального инсулина [4, 5]. С одной стороны, компоненты иГларЛикси потенцируют действие друг друга, влияя как на гликемию натощак, так и на постпрандиальные показатели глюкозы плазмы, что позволяет достичь максимального сахароснижающего эффекта. С другой стороны, ликсисенатид обладает уникальным механизмом действия – минимально повышает глюкозозависимую секрецию инсулина, вместе с этим подавляет продукцию глюкагона и снижает скорость опорожнения желудка, благодаря чему значительно уменьшается постпрандиальный пик гипергликемии [14, 15]. Кроме того, замедление опорожнения желудка и уменьшение всасывания пищи, обусловленные наличием в комбинации ликсисенатида, способствуют снижению аппетита и, как следствие, потребления калорий, благотворно влияя на массу тела [14, 15]. Терапия иГларЛикси дает возможность минимизировать побочные явления инсулина и ликсисенатида, применяемых по отдельности [16, 17].

Среди наших пациентов, которым инсулин был назначен впервые, 75% находились на двух-, трех- и четырехкомпонентной ССТ, что говорит о применении активной тактики ведения этой группы больных до перевода на иГларЛикси. Вместе с тем 25% пациентов исходно получали монотерапию ПНИР, и решение о назначении иГларЛикси, скорее всего, было продиктовано необходимостью снижения высоких показателей гликемии. После перевода

на иГларЛикси большинство пациентов в качестве сопутствующих ПНИР получали либо метформин, либо метформин в сочетании с иНГЛТ-2, при этом некоторые пациенты продолжали получать в комбинации ПСМ, тогда как, учитывая результаты проведенных исследований, назначение иГларЛикси оправдано только в сочетании с метформином [9, 17] и препаратами из класса иНГЛТ-2 [18]. В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [4] комбинация арГПП-1, базального инсулина и ПСМ признана рациональной, что объясняет этот процент назначения. Однако согласно инструкции по медицинскому применению препарата, перед началом терапии иГларЛикси прием ПСМ необходимо отменить. Эта рекомендация обусловлена отсутствием научной доказательной базы в рамках клинических исследований безопасности совместного использования препарата иГларЛикси с ПСМ, поэтому, согласно инструкции, в практической работе следует избегать назначения данной комбинации. В нашем исследовании в ряде случаев отмечено совместное назначение иГларЛикси с препаратами из класса иДПП-4, что нерационально, учитывая инкретин-направленный механизм действия как иДПП-4, так и арГПП-1.

В настоящее время одним из ведущих показателей для интенсификации ССТ считается неудовлетворительный гликемический контроль, основным показателем которого признан уровень HbA1c. По данным клинических исследований, перевод пациентов на иГларЛикси дает возможность улучшить показатели гликемического



контроля. Так, в 24-недельном рандомизированном клиническом исследовании LixiLan-O-AP по оценке эффективности и безопасности иГларЛикси по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед/мл или ликсисенатидом у пациентов с СД 2-го типа из Азиатско-Тихоокеанского региона, которые не достигли целевых показателей гликемии при приеме ПНИР (исходный уровень HbA1c $8,3 \pm 0,8\%$), на фоне препарата иГларЛикси получено более выраженное снижение уровня HbA1c – на 1,9% – по сравнению с результатами, достигнутыми в группе пациентов, получавших инсулин гларгин (снижение HbA1c на 1,4%; $p < 0,0001$), и в группе пациентов, получавших ликсисенатид (снижение HbA1c на 0,9%; $p < 0,0001$) [19]. Результаты проспективного когортного исследования по оценке эффективности иГларЛикси у пациентов с субоптимально контролируемым СД 2-го типа (средний HbA1c – 9,2%), проведенного в условиях реальной клинической практики в Румынии, также показали улучшение показателей HbA1c на фоне приема иГларЛикси. На 24-й неделе исследования отмечено снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным на 1,3% ($p < 0,0001$) [13]. В ретроспективном когортном исследовании реальной амбулаторной практики SOLO, проведенном в г. Москве, зафиксировано статистически значимое снижение уровня HbA1c от исходного: на 1,38% через 6 месяцев и на 1,74% через 12 месяцев терапии [20]. По результатам нашего исследования получено снижение уровня HbA1c на 0,6% ($p < 0,05$). Более низкий процент снижения в сравнении с клиническими исследованиями, вероятно, связан с тем, что почти у трети больных, которым был назначен иГларЛикси, исходный уровень HbA1c был менее 7%. Учитывая возраст пациентов, показатель HbA1c $< 7\%$, вероятно, был для них целевым. В этой группе больных исходно 39,5% получали инсулинотерапию, а в 60,5% случаев инсулин был назначен впервые в качестве комбинации гларгина и ликсисенатида. Перевод с препаратов инсулина на иГларЛикси возможен с целью улучшения гликемического профиля и снижения риска набора массы тела, так как абсолютное большинство пациентов в этой группе имели избыточную массу тела или ожирение. Соответственно, назначение данного препарата при целевых уровнях HbA1c может быть оправдано при наличии противопоказаний или непереносимости сахароснижающих препаратов других классов. Предположительно, основанием для назначения иГларЛикси было снижение вероятности дальнейшей прибавки веса, улучшение показателей постпрандиальной гликемии и снижение вариабельности гликемии.

По данным клинических исследований, на фоне терапии иГларЛикси динамика массы тела варьируется. В проспективном когортном исследовании, проведенном в Румынии, на 24-й неделе среднее изменение массы тела составило $-1,6$ кг ($p < 0,001$) [13]. В рандомизированном исследовании, проведенном в Азиатско-Тихоокеанском регионе, на фоне иГларЛикси средняя масса тела оставалась практически неизменной, но поскольку в группе сравнения – на фоне инсулина гларгин – отмечено увеличение массы тела на 1,12 кг, показатели между двумя группами статистически значимо различались [19]. В российском исследовании SOLO зарегистрировано статистически значимое снижение массы тела на $1,96 \pm 4,03$ кг за 6 месяцев и на $3,13 \pm 4,71$ кг за 12 месяцев наблюдения ($p < 0,001$) [20]. В нашем исследовании после назначения препарата иГларЛикси у 69 пациентов из 95 (в 72,6% случаев) не отмечалось прибавки массы тела, из них у 46 (48,4%) больных произошло снижение веса. В целом на фоне терапии иГларЛикси ИМТ снизился с 35,1 [31,2; 40,3] до 34,7 [30,5; 38,1] кг/м². Динамика массы тела после назначения иГларЛикси зависела от исходной ССТ [17]. Более значимое уменьшение массы тела отмечено у пациентов, которые исходно получали инсулинотерапию. В этой группе на фоне приема иГларЛикси отмечено статистически значимое снижение ИМТ с 35,7 [31,6; 40,4] до 34,9 [31,4; 38,0] кг/м², тогда как в группе больных, не получавших исходно инсулинотерапию, наблюдали только тенденцию к снижению ИМТ. В группе пациентов, исходно получавших инсулинотерапию, по сравнению с группой без исходной инсулинотерапии у большего количества пациентов зарегистрировано снижение ИМТ (50 и 46% соответственно) и у меньшего числа участников – повышение ИМТ (20,8 и 34% соответственно).

Назначение инъекций иГларЛикси привело к значимому улучшению гликемического контроля: в группе пациентов, исходно не получавших инсулинотерапию, уровень HbA1c снизился с 7,9 [7,0; 8,9] до 7,0 [6,5; 7,8] % ($p < 0,001$), при этом снижение HbA1c отмечалось вне зависимости от динамики массы тела. В группе пациентов, исходно получавших инсулинотерапию, уровень HbA1c уменьшился с 7,5 [6,9; 9,0] до 7,1 [6,5; 7,8] % ($p = 0,001$).

Результаты данного исследования подтверждают возможность использования фиксированной комбинации ликсисенатида и инсулина гларгин 100 Ед/мл как в качестве старта инсулинотерапии, так и альтернативы интенсификации инсулинотерапии готовыми смесями инсулина или базально-болюсным режимом в тех случаях, когда терапия базальным инсулином не позволяет достичь целевых параметров гликемии [21].



Использование фиксированных комбинаций сахароснижающих препаратов дает возможность упростить схему лечения, а в случае назначения иГларЛикси – сократить количество инъекций, что может способствовать повышению удовлетворенности пациентов и улучшению приверженности лечению. После назначения препарата иГларЛикси в структуре сопутствующей медикаментозной терапии уменьшилась доля ПСМ. До назначения иГларЛикси в группе больных, исходно получавших инсулинотерапию, в качестве одного ПНИР в комбинации с базальным инсулином ПСМ включался в 18,5% случаев, после назначения иГларЛикси – в 6,2%; при комбинации базального инсулина с двумя ПНИР, одним из которых был ПСМ, назначение ПСМ снизилось с 47,8 до 27,5%. В группе больных без исходной инсулинотерапии эти показатели уменьшились с 11,9 до 4,2%, когда ПСМ был назначен в качестве одного ПНИР, и с 58,1 до 31,6% при назначении комбинации двух ПНИР. Кроме того, более активно стали назначаться иНГЛТ-2. В группе с исходной инсулинотерапией назначение иНГЛТ-2 в двойной комбинации ПНИР увеличилось с 17,9 до 62,1%, а в тройной комбинации – с 43 до 85,7%, в группе без исходной инсулинотерапии – с 17,1 до 61,2% и с 41,7 до 80% соответственно. Обращает на себя внимание то, что в ряде случаев, несмотря на назначение иГларЛикси, пациенты продолжали получать несколько ПНИР, в том числе ПСМ и иДПП-4, что нецелесообразно и диктует необходимость пересмотра терапии.

Ограничения исследования. Анализ проведен на основании данных, внесенных районными эндокринологами в программу федерального регистра больных СД, сегмент МО. Для повышения полноты и достоверности данных, использованных для анализа, недостающая информация была дополнительно запрошена у эндокринологов, однако получена не в полном объеме. Соответственно, данные

по уровню HbA1c и динамике ИМТ представлены не для всех пациентов, включенных в анализ. Кроме того, имелись отличия в сроках выполнения анализа крови на HbA1c. Отдельный анализ нежелательных явлений не проводился, так как не был предусмотрен дизайном данного исследования.

Заключение

Результаты исследования подтверждают возможность использования фиксированной комбинации ликсисенатида и инсулина гларгин 100 Ед/мл в качестве старта инсулинотерапии (при отсутствии достижения гликемического контроля на фоне ПНИР), а также в качестве альтернативы интенсификации инсулинотерапии готовыми смесями инсулина или базально-болюсным режимом (в тех случаях, когда терапия базальным инсулином не позволяет достичь целевых параметров гликемии). В нашем исследовании препарат иГларЛикси наиболее часто – в 61% случаев – назначался на старте инсулинотерапии. Добавление иГларЛикси к схеме ССТ пациентам, ранее получавшим базальный инсулин, в целом привело к снижению и уровня HbA1c, и показателя ИМТ.

Большинству пациентов препарат иГларЛикси был назначен при недостаточном гликемическом контроле, однако у трети больных исходный уровень HbA1c был менее 7%. В такой ситуации назначение иГларЛикси может способствовать улучшению показателей постпрандиальной гликемии, снижению вариабельности гликемии, а также усилению безопасности инсулинотерапии за счет уменьшения риска гипогликемических состояний и дальнейшей прибавки массы тела.

Назначение иГларЛикси позволило упростить схему лечения и увеличить долю препаратов новых классов (арГПП-1 и иНГЛТ-2) в структуре ССТ, что отвечает требованиям современных клинических рекомендаций. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Московской области № 22 «Изучение эпидемиологии, основных факторов риска развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2) и возможностей коррекции метаболических нарушений».

Конфликт интересов

И.В. Мисникова участвовала в проведении клинических исследований компаний Sanofi; читала лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, «Герофарм», Abbott, Merck, Stada. Ю.А. Ковалева участвовала в проведении клинических исследований компаний Sanofi; читала лекции для компаний Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Abbott, Merck, Stada. М.А. Андропова заявила об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

И.В. Мисникова – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование и утверждение итогового варианта рукописи; Ю.А. Ковалева – сбор данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи; М.А. Андропова – сбор и обработка данных, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта рукописи. М.А. Андропова принимала участие в исследовании во время обучения в ординатуре 2021–2022 гг. на кафедре эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Galdón Sanz-Pastor A, Justel Enríquez A, Sánchez Bao A, Ampudia-Blasco FJ. Current barriers to initiating insulin therapy in individuals with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1366368. doi: 10.3389/fendo.2024.1366368.
- Lipska KJ, Kosiborod M. Hypoglycemia and adverse outcomes: Marker or mediator? *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12(3):132–135.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389–1394. doi: 10.2337/dc09-2082.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ, Петеркова ВА, Артемова ЕВ, Бардюгов ПС, Бешлиева ДД, Бондаренко ОН, Бурмукулова ФФ, Викулова ОК, Волеводз НН, Галстян ГР, Гомова ИС, Григорян ОР, Джемилова ЗН, Ибрагимова ЛИ, Калашников ВЮ, Кононенко ИВ, Кураева ТЛ, Лаптев ДН, Липатов ДВ, Мельникова ОГ, Михина МС, Мичурова МС, Мотовилин ОГ, Никонова ТВ, Роживанов РВ, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Тиселько АВ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Шестакова ЕА, Ярек-Мартынова ИЯ, Ярославцева МВ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. Сахарный диабет. 2023;26(25):1–157. doi: 10.14341/DM13042.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O, Peterkova V, Artemova E, Bardugov P, Beshlieva D, Bondarenko O, Burumkulova F, Vikulova O, Volevodz N, Galstyan G, Gomova I, Grigoryan O, Dzhemilova Z, Ibragimova L, Kalashnikov V, Kononenko I, Kuraeva T, Laptev D, Lipatov D, Melnikova O, Mikhina M, Michurova M, Motovilin O, Nikonova T, Rozhivanov R, Sмирнова O, Starostina E, Surkova E, Sukhareva O, Tiselko A, Tokmakova A, Shamkhalova M, Shestakova E, Jarek-Martynova I, Yaroslavceva M. [Standards of specialized diabetes care]. Ed. by Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1–157. Russian. doi: 10.14341/DM13042.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158–S178. doi: 10.2337/dc24-S009.
- Hinnen D, Strong J. iGlarLixi: A new once-daily fixed-ratio combination of basal insulin glargine and lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2018;31(2):145–154. doi: 10.2337/ds17-0014.
- Blonde L, Anderson JE, Chava P, Dendy JA. Rationale for a titratable fixed-ratio co-formulation of a basal insulin analog and a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(5):793–804. doi: 10.1080/03007995.2018.1541790.
- Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, Silvestre L, Souhami E, Zhou T, Perfetti R, Fonseca V; LixiLan PoC Study Group. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: The LixiLan proof-of-concept randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1579–1586. doi: 10.2337/dc16-0046.
- Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, Hanefeld M, Piatti P, Serusclat P, Cheng X, Zhou T, Niemoeller E, Souhami E, Davies M; LixiLan-O Trial Investigators. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026–2035. doi: 10.2337/dc16-0917. Erratum in: *Diabetes Care*. 2017;40(6):809. doi: 10.2337/dc17-er06c.
- Terauchi Y, Nakama T, Spranger R, Amano A, Inoue T, Niemoeller E. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: A randomized, 26-week, open-label, multicentre study: The LixiLan JP-O2 randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22 Suppl 4:14–23. doi: 10.1111/dom.14036.
- Frias JP, Dex T, Roberts M, Kaplan A. A review of the safety and adverse event profile of the fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide. *Diabetes Ther*. 2019;10(1):21–33. doi: 10.1007/s13300-018-0547-5.
- Watada H, Takami A, Spranger R, Amano A, Hashimoto Y, Niemoeller E. Efficacy and safety of 1:1 fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: The LixiLan JP-O1 randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1249–1257. doi: 10.2337/dc19-2452.
- Bala C, Cerghizan A, Mihai BM, Moise M, Guja C. Real-world evidence on the use of a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide (iGlarLixi) in people with suboptimally controlled type 2 diabetes in Romania: A prospective cohort study (STAR.Ro). *BMJ Open*. 2022;12(5):e060852. doi: 10.1136/bmjopen-2022-060852.
- Ferrannini E, Niemoeller E, Dex T, Servera S, Mari A. Fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide (iGlarLixi) improves β -cell function in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(6):1159–1165. doi: 10.1111/dom.14688.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Anderson SL, Trujillo JM. Lixisenatide in type 2 diabetes: latest evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(1):4–17. doi: 10.1177/2040622315609312.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972–1980. doi: 10.2337/dc16-1495.
- Guja C, Giorgino F, Blonde L, Ali A, Prázný M, Meier JJ, Souhami E, Lubwama R, Ji C, Rosenstock J. Concomitant iGlarLixi and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy in adults with type 2 diabetes: LixiLan-G trial and real-world evidence results. *Diabetes Ther*. 2022;13(1):205–215. doi: 10.1007/s13300-021-01180-1.
- Yang W, Dong X, Li Q, Cheng Z, Yuan G, Liu M, Xiao J, Gu S, Niemoeller E, Chen L, Ping L, Souhami E; LixiLan-O-AP trial investigators. Efficacy and safety benefits of iGlarLixi versus insulin glargine 100 U/mL or lixisenatide in Asian Pacific people with suboptimally controlled type 2 diabetes on oral agents: The LixiLan-O-AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1522–1533. doi: 10.1111/dom.14722.
- Анциферов МБ, Демидов НА, Балберова МА, Сафронова ТИ, Мишра ОА, Магомедова СГ. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO. Сахарный диабет. 2022;25(2):112–119. doi: 10.14341/DM12809.
- Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, Safronova TI, Mishra OA, Magomedova SG. [Real world effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study SOLO]. *Diabetes mellitus*. 2022;25(2):112–119. Russian. doi: 10.14341/DM12809.
- Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescolí C, Al Sifri S, Lalic N, Alvarez A, Picard P, Bonnemaire M, Demil N, McCrimmon RJ; SoliMix Trial Investigators. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361–2370. doi: 10.2337/dc21-0393.



Prescription characteristics of the insulin glargine plus lixisenatide fixed-ratio combination in real-world clinical practice according to the Registry of Diabetes Mellitus in the Moscow Region

I.V. Misnikova¹ • Yu.A. Kovaleva¹ • M.A. Andropova²

Background: An individualized approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in real-world clinical practice involves identification of patients groups with a maximal response to a certain type of therapeutic intervention. The assessment of clinical characteristics of T2DM patients selected for therapy with a fixed combination of insulin glargine and the glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1 RAs) lixisenatide (iGlarLixi) in real world clinical practice allows for the determination of the appropriateness and rationale for the prescriptions, as well as their compliance with existing clinical guidelines.

Aim: To evaluate the type of glucose-lowering therapy before and after the prescription of iGlarLixi, to identify factors that affect glycemic control and changes in body weight over time during treatment with iGlarLixi in the real-world clinical practice.

Methods: We retrospectively analyzed the data extracted from the Diabetes Registry of the Moscow Region and evaluated the components of glucose-lowering therapy (GLT) in 495 T2DM patients before and after initiation of treatment with iGlarLixi in 01.25.2019 to 06.02.2021. In addition, glycosylated hemoglobin (HbA1c) level and body mass index (BMI) were assessed in 95 patients before iGlarLixi administration and on treatment with categorization depending on their insulin therapy at baseline.

Results: The median age of the patients who were administered iGlarLixi was 61 [54.3; 68] years; most of them were women (n = 349, 70.5%). Before iGlarLixi was prescribed, 13.3% (n = 66) of the patients had not been receiving any GLT, 47.7% (n = 236) had been taking non-insulin agents (NIAs), and 39.0% (n = 193) had been on insulin therapy. The median HbA1c level was 7.6% [6.9; 8.7], and in 29.7% of patients, the HbA1c was below 7%. In the total sample, there was

a significant decrease in BMI after the administration of iGlarLixi from 35.1 kg/m² [31.2; 40.3] to 34.7 kg/m² [30.5; 38.1] (p = 0.011), mainly among the patients who had been on insulin treatment before, with their BMI decreasing from 35.7 [31.6; 40.4] to 34.9 [31.4; 38.0] kg/m²; p = 0.007). Regardless of the changes in body weight over time and the initial GLT, treatment with iGlarLixi was associated with a significant decrease in the HbA1c levels compared to baseline: in the patients who had been on insulin treatment from 7.5% [6.9; 9.0] to 7.1% [6.5; 7.8] (p = 0.001) and in the initially non-insulin treated patients from 7.9% [7.0; 8.9] to 7.0% [6.5; 7.8] (p < 0.001).

Conclusion: The study results confirm the possibility to use iGlarLixi for the initiation of insulin therapy and as an alternative to the intensification of insulin treatment. The addition of iGlarLixi to GLT regimens in the patients who had been treated with a basal insulin, promoted a decrease in HbA1c and BMI levels. In most cases, iGlarLixi was prescribed in the cases with insufficient glycemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, fixed combination of insulin glargine 100 ME/ml and lixisenatide, glycemic control, body weight

For citation: Misnikova IV, Kovaleva YuA, Andropova MA. Prescription characteristics of the insulin glargine plus lixisenatide fixed-ratio combination in real-world clinical practice according to the Registry of Diabetes Mellitus in the Moscow Region. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(8):426–436. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-044.

Received 13 July 2024; revised 2 August 2024; accepted 10 November 2024

Inna V. Misnikova – MD, PhD, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, Leading Research Fellow, Professor of the Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Training for Physicians¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1668-8711>. E-mail: inna-misnikova@mail.ru

Yulia A. Kovaleva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7327-2486>

✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Margarita A. Andropova – MD, Endocrinologist². E-mail: eco22@mail.ru

Funding

The study was conducted as a part of the State Project of the Ministry of Health of the Moscow Region #22 "Evaluation of epidemiology and main risk factors for development and progression of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and possibilities for correction of metabolic disorders".

Conflict of interests

I.V. Misnikova participated in the Sanofi clinical trials; was a lecturer for Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, «Герофарм», Abbott, Merck, Stada. Yu.A. Kovaleva participated in the Sanofi clinical trials; was a lecturer for Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Abbott, Merck, Stada. M.A. Andropova has no conflicts of interest to declare.

Authors' contributions

I.V. Misnikova, the study concept and design, data analysis, text writing, editing and approval of the final version of the manuscript; Yu.A. Kovaleva, data collection, analysis and interpretation, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; M.A. Andropova, data collection and management, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. M.A. Andropova participated in the study during her residency in the Department of Endocrinology (Postgraduate Medical Training Faculty, Moscow Regional Research and Clinical Institute) in 2021 to 2022. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² "Profmed" LLC; pr. Vernadskogo 70a, Moscow, 119454, Russian Federation



Оригинальная статья

Усугубление тяжести течения заболеваний дерматологического профиля на фоне пандемии COVID-19 констатировано независимо от ведущего иммунопатологического механизма их развития

Монаенкова М.К.¹ • Абалухова Е.Д.¹ • Злобин Д.Э.² • Молочков А.В.^{1,2} • Гуреева М.А.^{1,2} • Карзанов О.В.¹ • Молочкова Ю.В.¹

Монаенкова Мария Кирилловна – мл. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: mar.monaenkova@gmail.com

Абалухова Елизавета Дмитриевна – аспирант кафедры дерматологии и дерматоонкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5831-4977>. E-mail: ladybird2016@gmail.com

Злобин Дмитрий Эдуардович – аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-6041>. E-mail: dr.dmtzlobin@gmail.com

Молочков Антон Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматологии и дерматоонкологии¹; зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

Гуреева Марина Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры дерматологии и дерматоонкологии¹; ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: marina.gureeva@mail.ru

Карзанов Олег Валерьевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Молочкова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, руководитель отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: 79265542544@yandex.ru

Обоснование. Пандемия COVID-19 может рассматриваться как многофакторное событие, которое наряду с непосредственным воздействием вирусного агента на организм человека оказало комплексное влияние (через социально-бытовые, психологические, производственные и поведенческие изменения) на патоморфоз многих заболеваний, в том числе дерматологического профиля. Анализ частоты развития, тяжести течения и эффективности стандартных методов терапии дерматозов в условиях новой средовой модели может иметь значение для понимания механизмов развития заболеваний кожи, совершенствования подходов к их лечению, разработки методов реабилитации и профилактики.

Цель – оценить влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) на тяжесть течения и степень прогрессирования дерматоза в зависимости от иммунопатогенетического паттерна.

Материал и методы. Обследованы взрослые пациенты с дерматологическими заболеваниями средней и тяжелой степени, госпитализированные в отделение дерматологии многопрофильного стационара в период с 30 марта 2020 по 15 марта 2023 г. Все пациенты имели в анамнезе перенесенную НКИ, подтвержденную методом полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2 или данными компьютерной томографии легких. Проведен ретроспективный анализ изменения клинических показателей по шкале IGA (англ. Investigator's Global Assessment – общая оценка заболевания исследователем), числа обострений (усредненное значение показателя в течение года до НКИ и после реконвалесцентного периода НКИ). На основании проведенного в клинике анкетирования оценивали динамику DLQI (англ. Dermatology Life Quality Index – индекс качества жизни дерматологического больного) до и после НКИ. Распределение обследованных на группы осуществляли в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания – лихеноидный (группа 1), экзематозный (группа 2), буллезный (группа 3), псориазный (группа 4), гранулематозный (группа 5) и фиброгенный (группа 6).

Результаты. В исследовании приняли участие 845 пациентов (518 (61,4%) женщин) в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст – $53,8 \pm 17,7$ года) с верифицированным диагнозом дерматоза, имевших в анамнезе перенесенную НКИ. Средняя продолжительность кожного заболевания – $119,5 \pm 103,1$ месяца. Группу 1 (красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, крупнобляшечный параспориоз) составили 59 пациентов, группу 2 (атопический дерматит, хроническая экзема, пруриго) – 181, группу 3 (обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид) – 41, группу 4 (пустулезный псориаз, псориаз, мелкобляшечный параспориоз) – 366, группу 5 (локализованная склеродермия) – 177 и группу 6 (кольцевидная гранулема, розацеа) – 21 больной. Во всех группах отмечено статистически значимое увеличение индекса IGA, индекса DLQI и числа обострений дерматологического заболевания после перенесенной НКИ. При оценке эффективности ранее применявшихся схем и методов лечения дерматологических заболеваний необходимость изменения терапевтических протоколов возникла более чем в 45% случаев в каждой группе.

Заключение. Пандемия COVID-19 способствовала существенному усугублению течения дерматологических заболеваний и ухудшению качества жизни пациентов, независимо от иммунопатогенеза дерматозов.

Ключевые слова: хронический дерматоз, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Монаенкова МК, Абалухова ЕД, Злобин ДЭ, Молочков АВ, Гуреева МА, Карзанов ОВ, Молочкова ЮВ. Усугубление тяжести течения заболеваний дерматологического профиля на фоне пандемии COVID-19 констатировано независимо от ведущего иммунопатологического механизма их развития. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):437–445. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-042.

Поступила 31.05.2024; доработана 29.08.2024; принята к публикации 21.11.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФGAOU ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация



Сегодня не вызывает сомнений, что пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) оказала как непосредственное, так и косвенное влияние на течение дерматологических заболеваний. К факторам прямого действия относят развитие специфических вирус-ассоциированных кожных поражений на фоне НКИ, усугубление тяжести течения имеющихся аллергодерматозов и др. [1]. В качестве характерного примера косвенного влияния отметим строгий режим изоляции, который привел к снижению доступности врачебной амбулаторной дерматологической помощи, в связи с чем пациентам часто несвоевременно диагностировали кожные заболевания. Вследствие введенных во время карантина ограничений значительно снижался комплаенс, вплоть до самостоятельного прекращения лечения некоторыми больными. В частности, пациенты нередко прерывали терапию иммуносупрессивными препаратами из-за страха быть подверженными более высокому риску инфицирования SARS-CoV-2 [2].

Уже в начале пандемии COVID-19 появилось большое количество сообщений об изменении характера течения кожных заболеваний после перенесенной НКИ. По данным систематического обзора 17 клинических наблюдений обострения дерматологических заболеваний на фоне НКИ, наиболее частыми были псориаз и очаговая алопеция. Однако авторы обращают внимание на то, что в некоторых случаях пациенты с проявлениями псориаза принимали по поводу НКИ гидроксихлорохин, который мог послужить истинной причиной обострения кожного процесса [3]. В исследовании, оценивающем влияние COVID-19 на течение атопического дерматита, установлено, что у 60 из 100 больных во время пандемии наблюдалось обострение заболевания, при этом некоторые случаи обострения были связаны с изменениями в схемах терапии, длительным анамнезом атопического дерматита, строгим режимом самоизоляции, необходимостью часто обрабатывать руки дезинфектантами [4].

Что касается непосредственной связи вирусной инфекции SARS-CoV-2 с дерматозами, НКИ могла спровоцировать определенный иммунный дисбаланс и тем самым послужить фактором обострения кожного заболевания или его манифестации. Вирусные агенты, в том числе SARS-CoV-2, могут провоцировать развитие аутоиммунного заболевания через механизмы молекулярной мимикрии. Кроме того, обширное повреждение тканей в результате вирусного воздействия и/или системного воспаления может привести к высвобождению аутоантигенов с последующим

развитием иммунопатологических процессов [5]. Развитие подобных осложнений течения инфекционного процесса не является специфичной для COVID-19 особенностью – другие инфекционные (в частности, вирусные, такие как инфекционный мононуклеоз) заболевания могут быть триггером аутоиммунных и иммунопатологических реакций, тем не менее рост частоты регистрации аутоиммунных заболеваний после COVID-19 и их широкий спектр подчеркивают выраженный потенциал воздействия этого вируса на иммунную систему [6]. Анализ 641 704 историй болезни пациентов с COVID-19, проведенный в рамках когортного исследования, показал, что после перенесенной НКИ вероятность развития аутоиммунного заболевания возрастала на 43%, при этом наиболее часто регистрировали системные васкулиты, ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото. Риск возникновения нового аутоиммунного заболевания был выше у лиц без предшествующего аутоиммунного заболевания и перенесших COVID-19, а также у тех, кто уже страдал аутоиммунными заболеваниями. Более тяжелое течение COVID-19 увеличивало вероятность развития аутоиммунных заболеваний, что подтверждалось появлением в некоторых случаях стойких аутоантител и серологической аутореактивности после инфекции [7].

Исходя из вышеизложенного, представляется обоснованным высказать предположение о возможной роли многофакторного воздействия пандемии COVID-19 в развитии новых дерматологических заболеваний (в первую очередь аутоиммунных заболеваний кожи), а также в патоморфозе имеющихся кожных болезней (таких как аллергодерматозы). Целью настоящего исследования было оценить влияние перенесенной НКИ на усугубление тяжести течения и степени прогрессирования дерматоза в зависимости от его иммунопатогенетического паттерна.

Материал и методы

На базе дерматологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского) обследованы пациенты, госпитализированные в период с 30 марта 2020 по 15 марта 2023 г. Всем пациентам выдавали тест-анкету, по результатам заполнения которой и с учетом критериев соответствия происходил отбор для участия в исследовании (рис. 1).

Критериями включения служили: возраст старше 18 лет; перенесенная НКИ в анамнезе,



подтвержденная положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 или данными компьютерной томографии (КТ) легких; наличие верифицированного диагноза дерматологического заболевания; стабильное течение хронических заболеваний кожи; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Учитывая ранее опубликованные данные о потенциальном влиянии определенных лекарственных препаратов, применяемых в терапии НКИ, на течение некоторых дерматозов [3], мы ввели соответствующие критерии невключения: индекс массы тела более 33,3, наличие более 3 сопутствующих патологий, прием лекарств по поводу НКИ, которые могли спровоцировать обострение кожного заболевания (в том числе кортикостероидные гормоны и гидроксихлорохин, барицитиниб, азитромицин, левофлоксацин), а также факт госпитализации в стационар по поводу НКИ.

Критерием исключения была острая вирусная инфекция (включая COVID-19) в момент исследования.

Была разработана тест-анкета, представленная в формате опросника, в которой пациенту необходимо было указать даты перенесенной НКИ, метод подтверждения НКИ (ПЦР-тестирование или КТ-исследование), факт госпитализации, а также субъективно оценить степень тяжести дерматоза, перечислив новые симптомы после выздоровления от НКИ. В процессе сбора информации учитывали данные выписных эпикризов, амбулаторных медицинских карт, а также анамнестические сведения больных.

Все данные пациентов, отвечавших критериям соответствия, были занесены в два регистра в зависимости от факта наличия перенесенной НКИ в анамнезе, подтвержденной ПЦР-исследованием на SARS-CoV-2 или КТ-исследованием. Пациентов, не имевших НКИ в анамнезе, в среднем спустя 6 месяцев после выписки повторно опрашивали по телефону. В случае регистрации в процессе разговора информации о перенесенной за прошедшее время НКИ и при наличии подтверждающих медицинских заключений пациента приглашали на визит в дерматологическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского для включения в исследование.

В ходе исследования определяли дерматологический индекс оценки тяжести и распространенности кожного процесса по модифицированной 5-балльной шкале IGA (англ. Investigator's Global Assessment – общая оценка заболевания исследователем) (табл. 1). Индекс IGA принят для

стандартизации и универсальной оценки течения различных дерматозов и валидизирован для многих групп дерматологических заболеваний [8–10]. У всех пациентов также оценивали индекс качества жизни дерматологического больного (англ. Dermatology Life Quality Index, DLQI). Данные



Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование; ИМТ – индекс массы тела, НКИ – новая коронавирусная инфекция; * диагноз COVID-19 подтвержден положительным результатом полимеразной цепной реакции на РНК SARS-CoV-2 или данными компьютерной томографии легких

Таблица 1. Модифицированный индекс IGA для данного исследования

Балл IGA	Описание
0	Кожные покровы свободны от высыпаний, нет признаков воспалительных или невоспалительных поражений
1	Минимальные признаки кожного заболевания, поражено до 10–15% поверхности кожи и/или имеющиеся высыпания немногочисленны, с минимальными признаками воспаления
2	Вовлечено более 15 и до 30% поверхности кожи и/или высыпания достаточно заметны, признаки воспаления умеренные
3	Поражено от 30 до 50% поверхности кожи и/или меньшая часть имеющихся высыпаний с выраженными воспалительными изменениями
4	Поражено более 50% поверхности кожи и/или у большей части имеющихся высыпаний выраженные воспалительные изменения

IGA (англ. Investigator's Global Assessment) – общая оценка заболевания исследователем

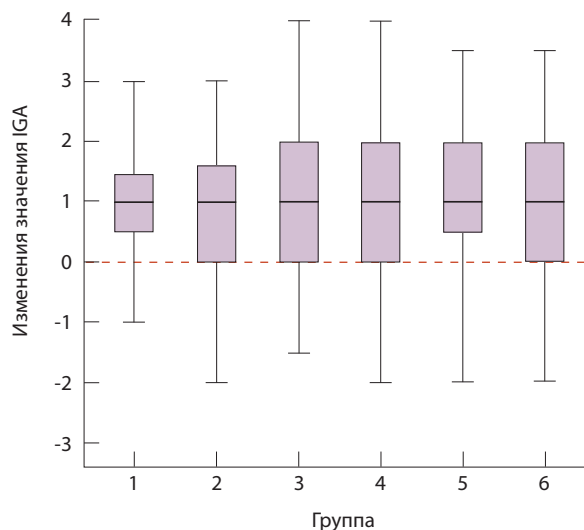


Рис. 2. Сравнение динамики индекса IGA (разница значений после COVID-19 и до COVID-19) между группами, выделенными в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания (критерий Данна с поправкой Холма – Бонферрони); нулевая отметка (красная пунктирная линия) означает отсутствие изменений индекса; статистически значимые различия между группами не выявлены: $p = 0,404$

Таблица 2. Динамика индекса IGA у дерматологических пациентов до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Группа	IGA, Ме [Q1; Q3]		Значение p^*
	до COVID-19	после COVID-19	
1 (n = 59)	1,30 [1,0; 2,0]	2,00 [2,0; 3,0]	< 0,001
2 (n = 181)	2,00 [1,0; 2,0]	3,00 [2,0; 3,5]	< 0,001
3 (n = 41)	2,00 [1,0; 3,0]	3,00 [2,0; 4,0]	0,002
4 (n = 366)	2,00 [2,0; 3,0]	3,00 [3,0; 4,0]	< 0,001
5 (n = 177)	2,00 [1,0; 2,5]	3,00 [2,0; 3,5]	< 0,001
6 (n = 21)	2,00 [1,0; 3,0]	3,00 [2,5; 3,5]	0,004
Значение p	< 0,001** $p_{2-4} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$	< 0,001** $p_{2-4} < 0,001$ $p_{4-5} = 0,003$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{1-5} = 0,010$	–

IGA (англ. Investigator’s Global Assessment) – общая оценка заболевания исследователем; группа 1 – лихеноидный, группа 2 – экзематозный, группа 3 – буллезный, группа 4 – псориазический, группа 5 – гранулематозный, группа 6 – фиброгенный паттерн

* Статистическая значимость изменения показателя IGA в группе (критерий Уилкоксона)

** Статистическая значимость изменения показателя IGA в различных группах (критерий Краскела – Уоллиса)

по IGA и DLQI до перенесенной НКИ брали из медицинской документации.

Участники исследования были распределены на группы в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания [11]. В группу 1 включили пациентов с красным плоским лишаем, дискоидной красной волчанкой и крупнобляшечным парапсориазом, в группу 2 – с атопическим дерматитом, хронической экземой и пруриго, в группу 3 – с аутоиммунными дерматозами (обыкновенной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом), в группу 4 – с пустулезным псориазом, псориазом, мелкобляшечным парапсориазом, в группу 5 – с локализованной склеродермией, в группу 6 – пациентов с кольцевидной гранулемой и розацеа.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен на заседании независимого комитета по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол от 30.03.2020).

Статистический анализ данных. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные описывали как среднее арифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) в случае нормального распределения или как медиану, нижний и верхний квартили (Me [Q1; Q3]) в отсутствие нормального распределения. Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с помощью программы StatTech v. 4.1.7 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Всего в исследование включено 845 пациентов (327 (38,6%) мужчин, 518 (61,4%) женщин) в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст – 53,8 ± 17,7 года) с верифицированным диагнозом дерматоза, имевших в анамнезе перенесенную НКИ. Средняя продолжительность кожного заболевания составляла 119,5 ± 103,1 месяца. Пациенты имели не более 3 сопутствующих заболеваний; наиболее часто регистрировали сердечно-сосудистые



заболевания – у 409 (49,0%) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 351 (41,9%), сахарный диабет 2-го типа – у 255 (30,5%), заболевания печени – у 226 (27%).

При сопоставлении значений IGA до и после перенесенной НКИ отмечено статистически значимое его увеличение у пациентов всех групп (табл. 2), при этом значимых различий в динамике показателя между группами не выявлено (рис. 2).

При оценке DLQI после перенесенной НКИ зарегистрированы статистически значимые отличия, свидетельствующие о снижении качества жизни пациентов всех групп (табл. 3). Наиболее выраженная динамика DLQI наблюдалась у больных аллергодерматозами, буллезными дерматозами и псориазом (во всех случаях $p < 0,001$) (рис. 3).

Мы оценили эффективность лечения дерматологических заболеваний и необходимость смены предшествующей терапевтической схемы или ее компонентов (табл. 4). Практически половина больных в каждой исследуемой группе нуждалась в коррекции терапии из-за прогрессирования кожной патологии. Значимых отличий между группами по необходимости коррекции лечения не выявлено.

У пациентов всех 6 групп проанализировано среднее число обострений кожных заболеваний в течение года, предшествовавшего пандемии COVID-19, а также среднее число обострений в период пандемии после перенесенной НКИ. Согласно полученным результатам, наблюдалось статистически значимое увеличение числа обострений дерматозов в период пандемии COVID-19, при этом наиболее выраженный рост отмечен у пациентов с аллергодерматозами (рис. 4).

Обсуждение

Принимая во внимание множественный и комплексный характер воздействия разнообразных факторов на развитие и течение дерматологических заболеваний в период пандемии COVID-19 (от прямого воздействия вируса до сложных средовых и социально-бытовых изменений), мы полагали достаточно важным распределить исследуемые дерматозы на группы в зависимости от иммунопатогенетических механизмов. В своей работе мы воспользовались классификацией К. Eyerich и S. Eyerich, в основу которой положен принцип иммунных паттернов [11]. Авторы вычленили 6 вариантов иммунопатогенеза: лихеноидный паттерн, экзематозный, буллезный, псориазический, гранулематозный и фиброгенный. Каждый паттерн связан с конкретными иммунными клетками и цитокинами, по-разному реагирующими

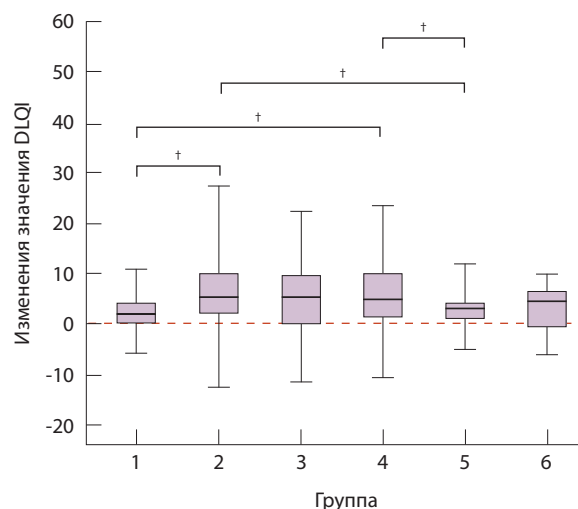


Рис. 3. Сравнение динамики индекса DLQI (разница значений после COVID-19 и до COVID-19) между группами, выделенными в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания (критерий Данна с поправкой Холма – Бонферрони); нулевая отметка (красная пунктирная линия) означает отсутствие изменений индекса. Статистическая значимость различий между группами: † $p < 0,001$

Таблица 3. Динамика индекса DLQI у дерматологических пациентов до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Группа	DLQI, Me [Q1; Q3]		Значение p^*
	до COVID-19	после COVID-19	
1 (n = 59)	5,0 [3,0; 6,0]	6,0 [4,75; 8,25]	< 0,001
2 (n = 181)	6,5 [4,0; 10,5]	13,0 [9,0; 17,0]	< 0,001
3 (n = 41)	5,5 [3,0; 10,0]	12,0 [6,0; 16,0]	< 0,001
4 (n = 366)	8,0 [5,0; 12,0]	14,0 [10,0; 18,88]	< 0,001
5 (n = 177)	3,0 [1,0; 4,0]	6,0 [4,0; 8,0]	< 0,001
6 (n = 21)	4,5 [3,0; 6,0]	7,5 [5,5; 11,5]	0,006
Значение p	< 0,001** $p_{3-5} = 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{1-2} = 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$ $p_{4-6} = 0,029$ $p_{1-4} < 0,001$	< 0,001** $p_{3-5} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{2-6} = 0,022$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{4-5} < 0,001$ $p_{4-6} = 0,002$ $p_{1-4} < 0,001$	–

DLQI (англ. Dermatology Life Quality Index) – индекс качества жизни дерматологического больного; группа 1 – лихеноидный, группа 2 – экзематозный, группа 3 – буллезный, группа 4 – псориазический, группа 5 – гранулематозный, группа 6 – фиброгенный паттерн

* Статистическая значимость изменения показателя DLQI в группе (критерий Уилкоксона)

** Статистическая значимость изменения показателя DLQI в различных группах (критерий Краскела – Уоллиса)

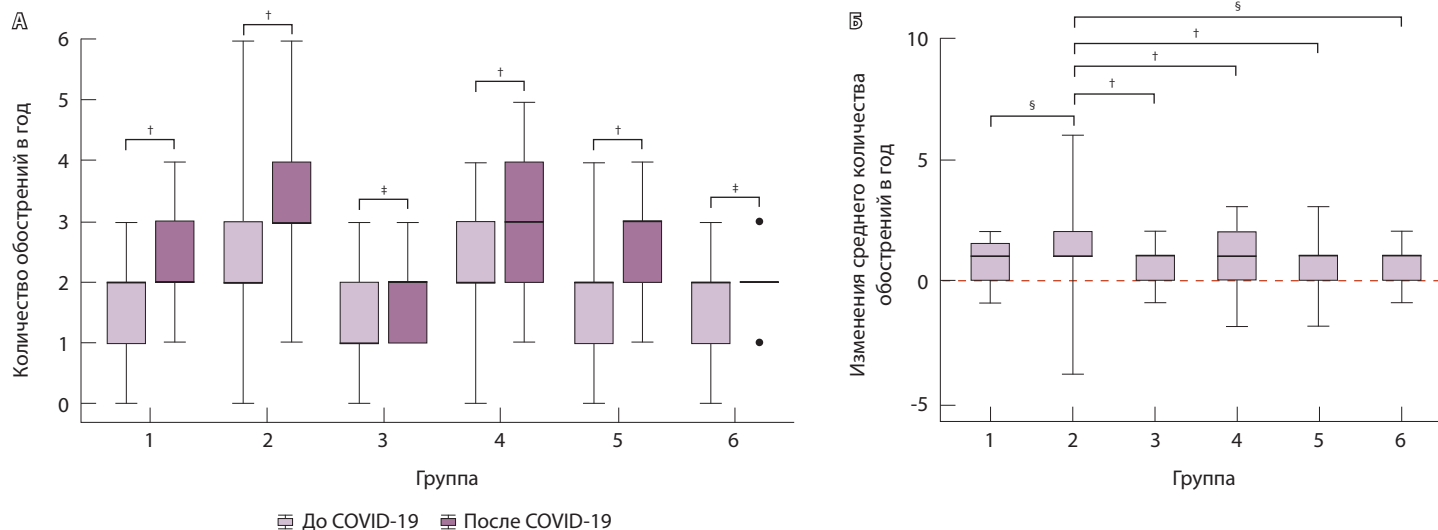


Рис. 4. Среднее количество обострений кожных заболеваний в год, предшествовавший пандемии COVID-19, и в год после перенесенной новой коронавирусной инфекции. **А** – динамика в группах, выделенных в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания. **Б** – сравнение динамики числа обострений (разница значений после COVID-19 и до COVID-19) между группами (критерий Данна с поправкой Холма – Бонферрони); нулевая отметка (красная пунктирная линия) означает отсутствие изменений индекса. Статистическая значимость различий между группами: § $p < 0,05$, † $p < 0,01$, †† $p < 0,001$

на внешние факторы и по-разному воздействующими на кожу. При лихеноидном паттерне имеет место цитотоксическая реакция против кератиноцитов базального слоя, управляемая лимфоцитами 1-го типа и интерфероном- γ ; именно она определяет характерные гистологические и клинические признаки. При экзематозном паттерне основная роль принадлежит иммунным механизмам защиты, опосредованным лимфоцитами 2-го типа (Th2, ILC2), что приводит к нарушению

эпидермального барьера и частой колонизации кожи микроорганизмами. Для буллезного паттерна типично образование аутоантител, вследствие чего происходит разрушение целостности кожного покрова. Избыточная пролиферация кератиноцитов и рекрутинг нейтрофилов, опосредованные лимфоцитами Th17 и ILC3, – признаки псориазического паттерна. В случае фиброгенного паттерна ведущим признаком является фиброз, развивающийся в результате продолжительной

Таблица 4. Потребность в смене терапии у дерматологических пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Группа	Прежняя терапия		Смена лечения	
	N	% [95% ДИ]	N	% [95% ДИ]
1 (n = 59)	27	45,8 [32,7–59,2]	32	54,2 [40,8–67,3]
2 (n = 181)	94	51,9 [44,4–59,4]	87	48,1 [40,6–55,6]
3 (n = 41)	23	56,1 [39,7–71,5]	18	43,9 [28,5–60,3]
4 (n = 366)	190	51,9 [46,7–57,1]	176	48,1 [46,7–57,1]
5 (n = 177)	90	50,8 [43,2–58,4]	87	49,2 [41,6–56,8]
6 (n = 21)	11	52,4 [29,8–74,3]	10	47,6 [25,7–70,2]

ДИ – доверительный интервал; группа 1 – лихеноидный, группа 2 – экзематозный, группа 3 – буллезный, группа 4 – псориазический, группа 5 – гранулематозный, группа 6 – фиброгенный паттерн

Данные представлены в виде абсолютного (N) и относительного (%) числа пациентов в группе



противовоспалительной активности регуляторных Т-клеток. Гранулематозный паттерн реализуется при участии как провоспалительных, так и регуляторных Т-клеток, с формированием гранулем при антигенной стимуляции [11].

Учет патогенетических механизмов, по нашему предположению, мог способствовать более точному определению фактора, воздействующего на развитие и течение дерматоза. На этапе планирования исследования мы ожидали получить результаты, подтверждающие, что НКИ – существенный фактор влияния на течение аутоиммунных кожных заболеваний, так как известно, что вирусные инфекции могут выступать триггером развития аутоиммунной патологии [12]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о значительном изменении течения всего спектра исследованных нами дерматозов. Различия в тяжести течения дерматозов и ухудшении качества жизни пациентов между группами, выделенными в зависимости от ведущего паттерна иммунопатогенетического механизма развития кожного заболевания, были, но не достигали того уровня, который позволял бы связать конкретный иммунологический паттерн развития дерматоза с прямым выраженным иммунопатогенным воздействием вируса или с драматическим воздействием изменившихся средовых или социально-бытовых факторов.

Результаты нашего исследования с высокой степенью достоверности указывают на связь между перенесенной НКИ и усугублением тяжести течения дерматологических заболеваний в каждой исследуемой группе, а также на существенное влияние перенесенной НКИ на качество жизни дерматологических больных и согласуются с данными литературы, опубликованными к настоящему времени. В частности, в обзоре E. Kocatürk и соавт. констатировано усугубление тяжести течения аллергодерматозов, включая крапивницу и атопический дерматит, у пациентов аллергологических клиник после перенесенного COVID-19 [13]. W. Zysk и M. Trzeciak провели анонимный онлайн-опрос среди взрослых пациентов с атопическим дерматитом с целью определить влияние пандемии COVID-19 на течение заболевания и психическое здоровье больных. Авторы пришли к выводу, что изменившиеся образ жизни, условия работы, невозможность очного посещения врача в клинике и общий возросший уровень стресса способствовали ухудшению течения атопического дерматита [14]. Ретроспективный анализ данных пациентов дерматологической клиники, получавших биологическую терапию по поводу псориаза, показал: часть пациентов прерывали

схемы лечения из-за страха заразиться коронавирусной инфекцией, что приводило к ухудшению течения дерматоза [15].


В нашей работе получен ожидаемый результат, свидетельствующий о снижении качества жизни пациентов с заболеваниями дерматологического профиля во время пандемии COVID-19. Попытка оценить качество жизни на основании динамики индекса DLQI до и во время пандемии была принята K. Bock и соавт. у пациентов с псориазом [16]. Авторы получили парадоксальный результат – повышение качества жизни: уменьшение баллов DLQI происходило за счет оценки «0» в пунктах анкеты, касающихся социальных взаимодействий, так как пациенты в условиях ограничений во время пандемии COVID-19 считали вопросы о своей социальной активности неактуальными [16]. В нашем исследовании сбор данных об изменении состояния здоровья до и после перенесенной НКИ также проведен на основании субъективной оценки пациентов (анкета-самоотчет), что следует отнести к ограничениям исследования. Люди, которые знали о своем диагнозе COVID-19, вероятно, более бдительно относились к изменениям своего состояния, включая проявления кожных заболеваний, и могли связать любые его изменения с инфекцией. Помимо этого, нужно иметь в виду и всеобщую обеспокоенность угрозой вируса, индуцируемую средствами массовой информации, что может дополнительно косвенно подтвердить предполагаемую связь между COVID-19 и другими заболеваниями.

Нами проведено сравнение состояния пациентов до начала пандемии COVID-19 с их состоянием после выздоровления от НКИ. Этот подход позволил наблюдать изменения с течением времени у одних и тех же людей, на которых ранее не действовал такой фактор, как перенесенная НКИ. В проведенном исследовании мы не формировали контрольную группу пациентов, которые не были бы инфицированы SARS-CoV-2. Во время пандемии COVID-19 все население страны в той или иной степени было подвержено влиянию пандемического фактора в широком смысле слова, что затруднило бы четкое выделение контрольной группы. Несмотря на отсутствие контрольной группы, на наш взгляд, есть основания говорить о достаточно высокой надежности и обобщаемости полученных результатов, прежде всего благодаря большой выборке пациентов. Насколько нам известно, на сегодняшний день не проводилось исследований подобного масштаба, охватывающих столь разнообразный спектр заболеваний дерматологического профиля.



Заключение

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение о комплексном влиянии НКИ на течение ряда дерматологических заболеваний. Предположение о возможном определяющем значении иммунопатогенетического паттерна дерматоза при оценке влияния пандемии COVID-19 не подтвердилось. Вместе с тем имеется необходимость поиска реальных скрининговых инструментов, позволяющих дифференцировать прямое

иммунологическое влияние НКИ и другие факторы, воздействующие на течение патологического процесса. В частности, изменение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, предположительно, отражает уровень системного воспаления у больных атопическим дерматитом и псориазом [17, 18]. По нашим предварительным данным, соотношение некоторых показателей общего анализа крови может обладать прогностической способностью в отношении определения течения дерматоза. 

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.К. Монаенкова, Е.Д. Абалухова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Д.Э. Злобин, М.А. Гуреева, О.В. Карзанов – концепция статьи, редактирование текста; А.В. Молочков, Ю.В. Молочкова – дизайн исследования, формирование групп пациентов, анализ

и интерпретация результатов, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Çaytemel C, Erdem O, Ağırçöl Ş, Türkoğlu Z. Dermatology outpatient clinic outcomes after COVID-19 outbreak: What is new normal? *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14950. doi: 10.1111/dth.14950.
- Alshiyab DM, Al-Qarqaz FA, Muhaidat JM. Impact of COVID-19 pandemic on the continuity of care for dermatologic patients on systemic therapy during the period of strict lockdown. *Ann Med Surg (Lond).* 2020;60:571–574. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.056.
- Aram K, Patil A, Goldust M, Rajabi F. COVID-19 and exacerbation of dermatological diseases: A review of the available literature. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15113. doi: 10.1111/dth.15113.
- Pourani MR, Ganji R, Dashti T, Dadkhahfar S, Gheisari M, Abdollahimajd F, Shahidi Dardas M. Impact of COVID-19 pandemic on patients with atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(3):286–293. doi: 10.1016/j.ad.2021.08.013.
- Hammoudeh SM, Hammoudeh AM, Bhamidimarri PM, Al Safar H, Mahboub B, Künstner A, Busch H, Halwani R, Hamid Q, Rahmani M, Hamoudi R. Systems immunology analysis reveals the contribution of pulmonary and extrapulmonary tissues to the immunopathogenesis of severe COVID-19 patients. *Front Immunol.* 2021;12:595150. doi: 10.3389/fimmu.2021.595150.
- Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(7):399–400. doi: 10.1038/s41584-023-00964-y.
- Tesch F, Ehm F, Vivirito A, Wende D, Batram M, Loser F, Menzer S, Jacob J, Roessler M, Seifert M, Kind B, König C, Schulte C, Buschmann T, Hertle D, Ballesteros P, Baßler S, Bertele B, Bitterer T, Riederer C, Sobik F, Reitzle L, Scheidt-Nave C, Schmitt J. Incident autoimmune diseases in association with SARS-CoV-2 infection: A matched cohort study. *Clin Rheumatol.* 2023;42(10):2905–2914. doi: 10.1007/s10067-023-06670-0.
- Langley RG, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(1):23–31. doi: 10.3109/09546634.2013.865009.
- Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(2):288–294. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.062.
- Wyrwich KW, Kitchen H, Knight S, Aldhouse NVJ, Macey J, Nunes FP, Dutronc Y, Mesinkovska N, Ko JM, King BA. The Alopecia Areata Investigator Global Assessment scale: A measure for evaluating clinically meaningful success in clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):702–709. doi: 10.1111/bjd.18883.
- Eyerich K, Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):692–703. doi: 10.1111/jdv.14673.
- Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol.* 2019;45(4):394–412.
- Kocatürk E, Abrams EM, Maurer M, Mitri J, Oppenheimer J, Vestergaard C, Zein J. COVID-19 and its impact on common diseases in the allergy clinics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(11):3289–3303. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.038.
- Zysk W, Trzeciak M. Impact of the COVID-19 pandemic on adult patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2023;31(1):11–16.
- Uchida H, Kamata M, Egawa S, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Impact of the COVID-19 pandemic on biologic treatment in psoriasis patients: A single-center retrospective study in Japan. *J Dermatol.* 2022;49(6):624–628. doi: 10.1111/1346-8138.16362.
- Boch K, Zillikens D, Ludwig RJ, Thaçi D. Paradoxical improvement of life quality in the COVID-19 era in psoriasis patients. *PLoS One.* 2022;17(9):e0275293. doi: 10.1371/journal.pone.0275293.
- Jiang Y, Ma W. Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in atopic dermatitis patients. *Med Sci Monit.* 2017;23:1340–1346. doi: 10.12659/msm.900212.
- Hammad R, Hamdino M, El-Nasser AM. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume in Egyptian patients with psoriasis vulgaris. *Egypt J Immunol.* 2020;27(1):157–168.



Worsening of the skin diseases' severity during SARS-CoV-2 pandemic is confirmed irrespective of the leading immune response pattern

M.K. Monaenkova¹ • E.D. Abalukhova¹ • D.E. Zlobin² •
A.V. Molochkov^{1,2} • M.A. Gureeva^{1,2} • O.V. Karzanov¹ •
Yu.V. Molochkova¹

Background: The SARS-CoV-2 pandemic can be considered a multifactorial event involving both the direct impact of the virus on the human body and a complex impact (through social, psychological, occupational, and behavioral changes) on the pathomorphosis of many diseases, including skin disorders. The analysis of the incidence, severity, and effectiveness of standard treatments for dermatoses in the new environmental model could be of value for the understanding of the mechanisms of skin disorders, improvement of the approaches to their treatment, development of rehabilitation and preventive tools.

Aim: To assess an impact of the new coronavirus infection (SARS-CoV-2) on the severity and progression of non-communicable inflammatory skin diseases depending on their immune response pattern.

Methods: Adult patients with moderate to severe non-communicable inflammatory skin diseases hospitalized to the Department of Dermatology of a multidisciplinary hospital from March 30, 2020, to March 15, 2023 were included into the study. All patients had SARS-CoV-2 infection in their history confirmed by polymerase chain reaction for SARS-CoV-2 RNA or computed tomography of the lungs. We retrospectively analyzed changes in clinical parameters on the Investigator's Global Assessment (IGA) scale and the number of exacerbations (mean value of each parameter over the year before SARS-CoV-2 infection and after its convalescent period). Also, the changes over time of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) before and after SARS-CoV-2 infection were assessed. The patients were divided into the groups based on the dominant immune response pattern: lichenoid (group 1), eczematous (group 2), bullous (group 3), psoriatic (group 4), fibrogenic (group 5), granulomatous (group 6).

Results: A total of 845 patients (518 (61,4%) women) aged 19 to 76 years (mean age, 53.8 ± 17.7 years) with the verified diagnosis of non-communicable

inflammatory skin disease and past history of SARS-CoV-2 infection participated in the study. Mean duration of the skin disease was 119.5 ± 103.1 months. Group 1 was represented by 59 patients with lichen ruber planus, discoid lupus erythematoses, and large plaque parapsoriasis; group 2, by 181 patients with atopic dermatitis, chronic eczema, and prurigo; group 3, by 41 patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid; group 4, by 366 patients with pustulous psoriasis, psoriasis and small plaque parapsoriasis; group 5, by 177 patients with localized scleroderma, and group 6, by 21 patients with annular granuloma and rosacea. In all groups, there was a significant increase in the IGA, DLQI and the number of exacerbations of the non-communicable inflammatory skin disease after SARS-CoV-2 infection. The assessment of the effectiveness of previously used treatment regimens and methods for the non-communicable inflammatory skin disease showed the necessity to modify the therapeutic protocols in more than 45% of the cases in each group.

Conclusion: The SARS-CoV-2 pandemic has contributed to significant worsening of the course of non-communicable inflammatory skin diseases and deterioration of the patients' quality of life, regardless of the immunopathogenesis of the dermatoses.

Key words: skin diseases, new coronavirus infection, SARS-CoV-2

For citation: Monaenkova MK, Abalukhova ED, Zlobin DE, Molochkov AV, Gureeva MA, Karzanov OV, Molochkova Yu V. Worsening of the skin diseases' severity during SARS-CoV-2 pandemic is confirmed irrespective of the leading immune response pattern. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(8):437–445. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-042.

Received 31 May 2024; revised 29 August 2024; accepted 21 November 2024

Maria K. Monaenkova – MD, Junior Research Fellow, Department of Dermatovenereology and Dermatooncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8479-1978>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: mar.monaenkova@gmail.com

Elizaveta D. Abalukhova – Postgraduate Student, Chair of Dermatology and Dermatooncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5831-4977>. E-mail: ladybird2016@gmail.com

Dmitriy E. Zlobin – Postgraduate Student, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9862-6041>. E-mail: dr.dmrzlobin@gmail.com

Anton V. Molochkov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Dermatology and Dermatooncology¹; Head of the Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6456-998X>. E-mail: antmd@yandex.ru

Marina A. Gureeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Dermatology and Dermatooncology¹, Assistant, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8212-6210>. E-mail: marina.gureeva@mail.ru

Oleg V. Karzanov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Dermatovenereology and Dermatooncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6176-1394>. E-mail: dr_karzanov@mail.ru

Yulia V. Molochkova – MD, PhD, Head of Department of Dermatovenereology and Dermatooncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9021-6494>. E-mail: 79265542544@yandex.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

M.K. Monaenkova, E.D. Abalukhova, the study concept and design, data collection and management, data analysis, text writing; D.E. Zlobin, M.A. Gureeva, O.V. Karzanov, the paper concept, text editing; A.V. Molochkov, Yu.V. Molochkova, study concept and design, formation of the patient groups, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клинический случай успешного лечения рефрактерной болезни Крона методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Ганич Е.Г.¹ • Щукина О.Б.¹ • Полушин А.Ю.¹ • Залялов Ю.Р.¹ • Цынченко А.А.¹ • Каманин А.А.¹ • Куликов А.Н.¹ • Кулагин А.Д.¹ • Багненко С.Ф.¹

Несмотря на внедрение новых медикаментозных методов терапии воспалительных заболеваний кишечника, увеличивается количество пациентов с заболеванием, трудно поддающимся лечению. Эти больные нуждаются в более агрессивных стратегиях лечения, поскольку отсутствие контроля над сохраняющимся активным воспалением приводит к прогрессированию болезни Крона и развитию осложнений. К настоящему времени проведены два рандомизированных контролируемых исследования метода высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) для лечения рефрактерной болезни Крона (ASTIC и ASTIC-lite), результаты которых довольно спорны. В статье дано описание клинического наблюдения, показывающего возможность применения метода ВИСТ-АТГСК как альтернативной стратегии в достижении ремиссии у пациента с рефрактерным течением болезни Крона. Пациенту молодого возраста с воспалительной формой

болезни Крона с локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишке, с перианальным поражением (A2L3B1p), высокой активностью болезни (частый жидкий стул, сильная общая слабость, боли в животе, снижение веса; С-реактивный белок – 13 мг/л, скорость оседания эритроцитов – 40 мм/ч, фекальный кальпротектин – 1500 мкг/г, SES-CD – 8 баллов), неэффективностью двух линий генно-инженерной биологической терапии (препаратами адалимумаб и устекинумаб) была выполнена процедура ВИСТ-АТГСК с достижением клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии заболевания на 24-й неделе без потребности в возобновлении иммуносупрессивной и биологической терапии до 24 месяцев. В настоящее время наблюдение продолжается. Для оценки эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК, определения профиля пациента – кандидата для применения метода, выбора оптимальных режима кондиционирования, сроков и схем противорецидивной терапии необходимо

дальнейшее накопление клинического материала.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, рефрактерная болезнь Крона, стволовые клетки крови, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, высокодозная иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Ганич Е.Г., Щукина О.Б., Полушин А.Ю., Залялов Ю.Р., Цынченко А.А., Каманин А.А., Куликов А.Н., Кулагин А.Д., Багненко С.Ф. Клинический случай успешного лечения рефрактерной болезни Крона методом высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Альманах клинической медицины. 2024;52(8):446–453. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-043.

Поступила 05.11.2024; доработана 19.12.2024; принята к публикации 28.12.2024

В последние десятилетия в развитых и в новых индустриальных странах мира отмечается неуклонный рост распространенности и заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в том числе болезнью Крона (БК) [1–3]. Современная концепция лечения ВЗК определена стратегией «лечение до достижения цели» (англ. treat to target)¹ [4].

Однако и рандомизированные контролируемые исследования, и исследования реальной клинической практики демонстрируют ограниченную эффективность имеющейся медикаментозной терапии [5–8]. Рефрактерность к медикаментозному лечению и развитие осложнений становятся причиной хирургического вмешательства у большинства пациентов с БК [8].



Необходимость проведения повторного оперативного вмешательства возникает в среднем в 30% случаев, а эндоскопический рецидив болезни регистрируют в 80% случаев [9, 10]. Очевидно, что рефрактерные к медикаментозному лечению пациенты с ВЗК нуждаются в дополнительных терапевтических подходах [11].

Специалисты Европейского общества по БК и колиту (англ. European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) и Европейского общества по трансплантации костного мозга (англ. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) активно разрабатывают рекомендации по протоколу высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) при резистентных к стандартной терапии формах аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [12]. Согласно регистру EBMT, за период с 1994 по 2023 г. было проведено более 4 тыс. протоколов ВИСТ-АТГСК по поводу АИЗ, среди которых доля вмешательств при БК составила 6,13% [13]. В Российской Федерации метод ВИСТ-АТГСК применялся в рамках клинической апробации при рассеянном склерозе, а также, в меньшей степени, при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [14–16]. Данные об опыте применения ВИСТ-АТГСК у пациентов с БК в России отсутствуют. Мы описываем первый в Российской Федерации случай успешного лечения рефрактерной БК методом ВИСТ-АТГСК с последующим наблюдением.

Клиническое наблюдение

Пациент Ж. 1989 года рождения, мужского пола, европеоидной расы, обратился к специалисту-гастроэнтерологу кабинета ВЗК поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России) в октябре 2021 г. с жалобами на кашицеобразный стул до 5 раз в сутки, периодически с примесью крови, боли в правой подвздошной области спастического характера без определенной связи с чем-либо, общую слабость. При общем осмотре выявлен дискомфорт при пальпации в левой и правой подвздошных областях; в остальном без особенностей.

Анамнез заболевания. Дебют заболевания в возрасте 19 лет: учащенный жидкий стул без патологических примесей, потеря веса. К врачам не обращался. Через 2 года присоединились выраженная общая слабость, повышение температуры. При обследовании был установлен диагноз: «ВЗК, поражение ободочной

кишки, без поражения прямой кишки». Получал препараты 5-аминосалициловой кислоты, системные глюкокортикостероиды (сГКС) с формированием стероидозависимости, в связи с чем к терапии добавлен азатиоприн 2,5 мг/кг массы тела. Достигнута клиническая ремиссия, без достижения эндоскопического заживления. Через год наблюдалось обострение болезни с высокой клинико-лабораторной активностью, установлен диагноз: «БК, колит, воспалительная форма (A2L2B1)». В связи с неэффективностью поддерживающей терапии азатиоприном рассматривалась необходимость начала генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), но был повторно назначен курс сГКС, произведена смена азатиоприна на метотрексат (МТХ) подкожно (п/к) 25 мг в неделю. На фоне терапии отмечено достижение клинико-лабораторной ремиссии с целевыми значениями кальпротектина и минимальной активностью по данным магнитно-резонансной энтерографии. По данным илеоколоноскопии наблюдалась минимальная активность в правых отделах ободочной кишки, оценка по шкале SES-CD (англ. Simple Endoscopic Score CD – простая эндоскопическая шкала оценки БК) – 3 балла. Впоследствии развилась непереносимость МТХ (рецидивирующая рвота), в связи с чем доза препарата была снижена. Через 6 месяцев зафиксировано обострение БК. Лабораторно: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 40 мм/ч, уровень С-реактивного белка (СРБ) – 67,73 мг/л. По данным колоноскопии – тотальное поражение ободочной кишки: слизистая оболочка восходящей, ободочной и сигмовидной кишок отечная, с множественными подслизистыми кровоизлияниями. Слизистая оболочка поперечно-ободочной кишки с множественными точечными эрозиями диаметром 0,2 см.

При мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости визуализировалась картина диффузного утолщения стенки толстой кишки с умеренным утолщением брыжейки и минимально выраженными явлениями лимфаденопатии в брыжейке (рис. 1).

Назначена ГИБТ адалимумабом (препарат Хумира) по стандартной схеме 160 мг п/к (неделя 0), 80 мг п/к (неделя 2) с последующим плановым поддерживающим режимом 40 мг п/к каждые 2 недели. Через 9 месяцев установлена эндоскопическая ремиссия, однако сохранялась концентрация фекального кальпротектина более 2000 мкг/г. Через год жалобы возобновились, тогда же впервые была выявлена задняя анальная трещина. Выполнена магнитно-резонансная энтерография, обнаружены воспалительные изменения, характерные для БК (рис. 2 и 3).

Интервал введения адалимумаба сокращен до одной недели, с клинико-лабораторным улучшением,

Ганич Екатерина Георгиевна – врач-гастроэнтеролог кабинета воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>
✉ 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация.
E-mail: dr.ganich@yandex.ru

Шукина Оксана Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), зав. кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>. E-mail: burmao@gmail.com

Полушин Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>. E-mail: alexpolushin@yandex.ru

Залаялов Юрий Ринатович – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии и трансплантации стволовых клеток им. академика И.П. Павлова научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>. E-mail: yz21@mail.ru

Цынченко Александр Александрович – врач-гематолог научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>. E-mail: dr.tsynchenko@gmail.com

Каманин Алексей Александрович – канд. мед. наук, врач-хирург колопроктолог, доцент кафедры общей хирургии с клиникой¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8432-9182>. E-mail: alexkamanin@yandex.ru

Куликов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, зав. кафедрой функциональной диагностики, директор научно-клинического исследовательского центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, зав. кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии имени профессора Б.В. Афанасьева факультета послевузовского образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>. E-mail: kulagingem@rambler.ru

Багненко Сергей Федорович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, ректор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>. E-mail: rector@1spbmgmu.ru

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества (йопропол 350–100 мл), артериальная фаза: **А** – фронтальная проекция, **Б** – аксиальная проекция. Стрелками указано диффузное утолщение стенки толстой кишки и брыжейки

однако без достижения эндоскопической ремиссии. Сохранялась и системная активность болезни (СРБ – 6,0–15,0 мг/л), при нормальной концентрации адалимумаба в сыворотке крови (12,11 мкг/мл) и отсутствии антител к препарату, что свидетельствовало о вторичной потере ответа на препарат. На контрольной илеоколоноскопии впервые выявлено поражение терминального отдела подвздошной кишки. Ввиду сохраняющейся активности заболевания индуцирована вторая линия ГИБТ устекинумабом (препарат Стелара) с последующей

поддерживающей терапией в режиме 90 мг п/к каждые 8 недель. Несмотря на терапию, отмечалась клиничко-лабораторная и эндоскопическая активность БК (индекс Харви – Бредшоу – 4–6 баллов, СРБ – 5–13 мг/л, СОЭ – 26–40 мм/ч, фекальный кальпротектин – 1500 мкг/г, SES-CD – 8 баллов).

На мультидисциплинарном консилиуме в составе врачей гастроэнтерологов, колопроктологов и гематологов было принято решение о проведении ВИСТ-АТГСК с целью индукции ремиссии БК у пациента

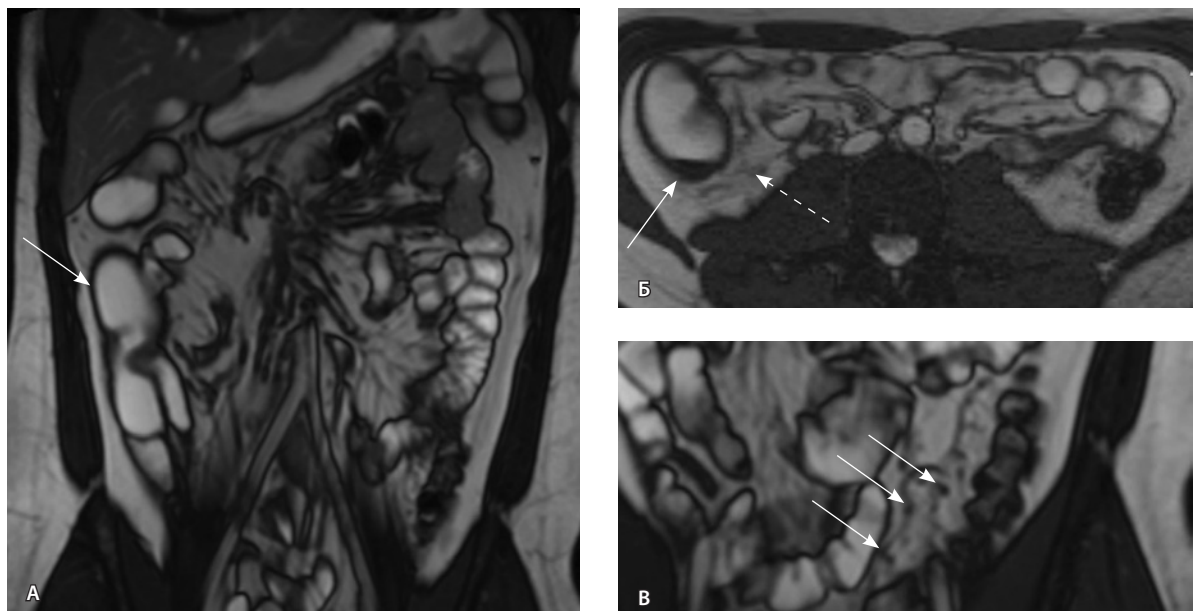


Рис. 2. Магнитно-резонансная энтерография, T2-взвешенное изображение: **А, В** – фронтальная проекция; **Б** – аксиальная проекция. Наблюдается отсутствие гаустрации в восходящем отделе ободочной кишки, утолщение ее стенки до 5 мм (стрелка), снижение магнитно-резонансного сигнала от прилежащих отделов клетчатки, ее неоднородность (пунктирная стрелка), увеличение лимфатических узлов до 6 см в диаметре по ходу сигмовидной кишки (стрелки)

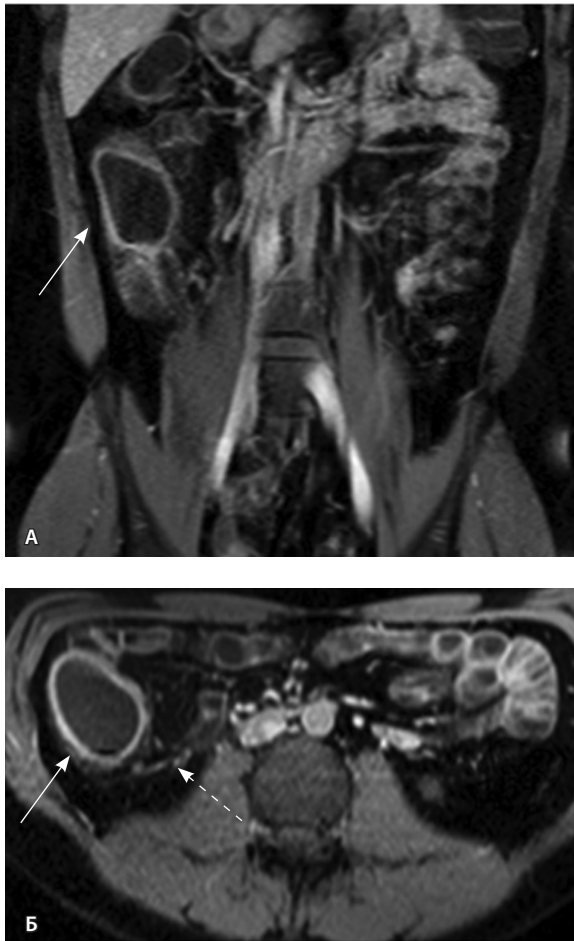


Рис. 3. Магнитно-резонансная энтерография, T1-взвешенное изображение после внутривенного контрастного усиления (гадобутрол, 5 мл): **А** – фронтальная проекция, **Б** – аксиальная проекция. Наблюдается выраженное усиление интенсивности сигнала от восходящего отдела ободочной кишки (стрелка), усиление сигнала от окружающей клетчатки (пунктирная стрелка)

с рефрактерным течением заболевания. Клинический диагноз перед началом процедуры ВИСТ-АТГСК: «Основное заболевание: БК в форме илеоколита, воспалительная форма с периаанальным поражением (A2L3V1p), тяжелое стероидозависимое течение, высокая активность. Неэффективность азатиоприна. Неэффективность и непереносимость МТХ. Вторичная потеря ответа на адалимумаб. Недостаточный ответ на устекинумаб. Осложнение основного заболевания: рецидивирующие хронические множественные анальные трещины, аноректальный свищ от марта 2022 г., установка дренажа-сетона от 29.03.2022. Осложнение терапии: индуцированные системными стероидами синдром Иценко – Кушинга, остеопения, гинекомастия».

Одним из условий проведения процедуры ВИСТ-АТГСК было отсутствие септических очагов, в связи с чем выполнено углубленное исследование периаанальных поражений БК. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлен простой аноректальный свищ. За месяц до начала режима кондиционирования проведена санация параректального свища (установка дренажа-сетона), тогда же выполнено последнее п/к введение препарата устекинумаб. По данным контрольной илеоколоноскопии подтверждена активность болезни (рис. 4).

В апреле 2022 г. начата процедура ВИСТ-АТГСК. Пациент последовательно прошел все этапы протокола в условиях отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях [12, 17]:

1) мобилизация стволовых клеток крови. На данном этапе использовали следующие препараты: циклофосфамид, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – филграстим;

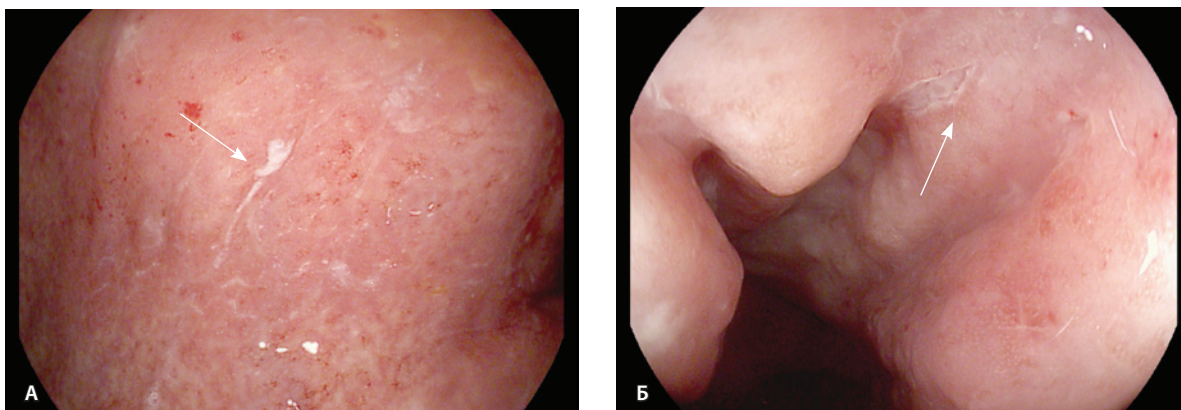


Рис. 4. Контрольная илеоколоноскопия. Слизистая оболочка толстой кишки с изменениями: **А** – щелевидные и полигональные эрозии (стрелка), **Б** – поверхностная язва диаметром до 0,5 см (стрелка)

- 2) аферез гемопоэтических стволовых клеток с последующей их криоконсервацией в жидком азоте;
- 3) режим кондиционирования (флударабин, циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин (FluCy + ATG));
- 4) размораживание и трансфузия гемопоэтических стволовых клеток.

После восстановления гемопоэза и разрешения осложнений этапа раннего посттрансплантационного периода (постцитостатическая панцитопения, фебрильная нейтропения) пациент продолжил амбулаторное наблюдение гастроэнтерологом и колопроктологом кабинета ВЗК поликлиники с клинико-диагностическим центром ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Клиническая ремиссия, определяемая как индекс Харви – Брэдшоу < 4 баллов и индекс активности БК < 150 баллов, достигнута через 2 месяца после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и поддерживалась до 26-й недели – контрольной точки наблюдения. Улучшение лабораторных показателей – нормализация СРБ (3,5 мг/л (норма – до 5,0 мг/л)) и снижение концентрации фекального кальпротектина (484,88 мкг/г) – наблюдалось через 2 месяца после трансплантации. На 26-й неделе наблюдения СРБ был 2,7 мг/л (норма – до 5,0 мг/л), концентрация фекального кальпротектина – 241,81 мкг/г. Эндоскопическая ремиссия была установлена на 12-й неделе и сохранялась на 26-й неделе. Наблюдение за пациентом продолжается.

Обсуждение

Приведен клинический случай пациента с рефрактерной к лечению БК. Количество таких пациентов постоянно увеличивается, в связи с чем Международной организацией по изучению воспалительных заболеваний кишечника (англ. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease, IOIBD) была сформулирована концепция, которая получила название «ВЗК, трудно поддающиеся лечению» (англ. difficult-to-treat IBD) [11]. Наш пациент соответствует данной категории больных: у него наблюдалась неэффективность современных методов лечения БК (двух линий ГИБТ), поэтому решение о применении ВИСТ-АТГСК было полностью обоснованным. Метод ВИСТ-АТГСК показал эффективность в индукции и сохранении клинической, лабораторной и эндоскопической ремиссии к 26-й неделе наблюдения у пациента с рефрактерным течением БК, без потребности в возобновлении иммуносупрессивной терапии.

Метод ВИСТ-АТГСК относительно новый в лечении пациентов неонкогематологического профиля. Он отличается от стандартных методов лечения БК использованием комбинации

высоких доз цитостатических иммуносупрессивных препаратов и лимфодеплетизирующей терапии. Применение иммуноаблативных режимов кондиционирования способствует глубокой лимфодеплексии, а отсутствие необходимости использования высокотоксичных миелоаблативных режимов обеспечивает безопасность процедуры за счет быстрого восстановления миелоидного кроветворения с низкой частотой тяжелых нейтропенических инфекций и кровотечений в период цитопении. Иммунная реконституция после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток сопровождается восстановлением гемопоэза *de novo* и «перезагрузкой» нарушенных механизмов периферической иммунологической толерантности. Такая «перезагрузка» приводит к достижению ремиссии БК, а в случае развития рецидива заболевания, как правило, его течение характеризуется возобновлением чувствительности к базисной терапии, несмотря на предшествующую потерю ответа [18, 19].

Режим кондиционирования, применявшийся в нашем клиническом случае, является немиелоаблативным и иммуноаблативным, используется при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов, при этом обладает минимальной органной и отсроченной гематологической токсичностью, которая нивелируется трансфузией аутологичных стволовых клеток. В свою очередь, выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с целью элиминации патологического процесса, лежащего в основе патогенеза БК, в настоящее время нецелесообразно в связи с возможным высоким риском развития осложнений, сопряженных с самим методом [12].

К настоящему времени проведены два рандомизированных контролируемых исследования метода ВИСТ-АТГСК для лечения рефрактерной БК: ASTIC [20] и ASTIC-lite [21], результаты которых довольно спорны и получили ряд замечаний ведущих экспертов [12]. Основная проблема, ограничивающая использование метода, – частота серьезных побочных эффектов [22, 23]. По данным недавнего систематического обзора с метаанализом, который включал 12 различных исследований по применению аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при рефрактерной БК, была подтверждена эффективность метода в индукции и поддержании ремиссии болезни, а также для лечения перианальных свищей. Корректная работа медицинской команды



специалистов имеет важное значение для минимизации риска нежелательных явлений и обеспечения эффективности процедуры [24].

Заключение

Процедура ВИСТ-АТГСК видится перспективным терапевтическим инструментом для пациентов с рефрактерной БК. В нашем клиническом наблюдении данный метод показал эффективность в индукции клиничко-лабораторной

и эндоскопической ремиссии после безуспешной последовательной терапии двумя генно-инженерными биологическими препаратами, без серьезных нежелательных явлений. Для оценки эффективности, безопасности ВИСТ-АТГСК, определения профиля пациента – кандидата для применения метода, выбора оптимальных режима кондиционирования, сроков и схем противорецидивной терапии необходимо дальнейшее накопление клинического материала. [©]

¹Болезнь Крона. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2024. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_2 (дата обращения 05.11.2024).

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.Г. Ганич – ведение пациента, сбор и анализ информации о пациенте, сбор информации о методе, возможности его применения, написание статьи; О.Б. Шукина, Ю.Р. Залялов, А.А. Цынченко, А.А. Каманин, А.Н. Куликов – ведение пациента, сбор и анализ информации о пациенте,

сбор информации о методе, возможности его применения, существенная переработка содержания статьи; А.Ю. Полушин – отбор пациента, сбор информации о методе, возможности его применения, существенная переработка содержания статьи; А.Д. Кулагин, С.Ф. Багненко – отбор пациента, сбор и анализ информации о пациенте, сбор информации о методе, возможности его применения, существенная переработка содержания статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит Собко Виктора Юрьевича за консультирование и предоставление фотографий магнитно-резонансной энтерографии, Барышникову Викторину Викторовну за консультирование и предоставление фотографий илеоколоноскопии.

Список литературы / References

- Freeman K, Ryan R, Parsons N, Taylor-Phillips S, Willis BH, Clarke A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: A retrospective cohort study of the IQVIA Medical Research Database. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):139. doi: 10.1186/s12876-021-01716-6.
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769–2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- Aniwan S, Park SH, Loftus EV Jr. Epidemiology, natural history, and risk stratification of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(3):463–480. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhalliwai J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031.
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, Thomas A, Nice R, Perry MH, Bouri S, Chanchlani N, Heerasing NM, Hendy P, Lin S, Gaya DR, Cummings JRF, Selinger CP, Lees CW, Hart AL, Parkes M, Sebastian S, Mansfield JC, Irving PM, Lindsay J, Russell RK, McDonald TJ, McGovern D, Goodhand JR, Ahmad T; UK Inflammatory Bowel Disease Pharmacogenetics Study Group. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: A prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):341–353. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30012-3.
- Falloon KA, Fiocchi C. Current therapy in inflammatory bowel disease: Why and how we need to change? *EMJ Innov.* 2022;6(1):40–49. doi: 10.33590/emjinnov/21-00134.
- Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-world evidence of the effectiveness and safety of ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Med.* 2022;11(14):4202. doi: 10.3390/jcm11144202.
- Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, Lytras T, Bonovas S. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: A systematic review and

- meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):838–846.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.06.026.
9. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
10. Scow JS. Modern surgery for Crohn's disease: When to divert, impact of biologics on infectious complications, and surgical techniques to decrease post-operative recurrence of Crohn's disease. *Surg Open Sci*. 2024;19:20–23. doi: 10.1016/j.sopen.2024.02.003.
11. Parigi TL, D'Amico F, Abreu MT, Dignass A, Dotan I, Magro F, Griffiths AM, Jairath V, Iacucci M, Mantzaris GJ, O'Morain C, Reinisch W, Sachar DB, Turner D, Yamamoto T, Rubin DT, Peyrin-Biroulet L, Ghosh S, Danese S. Difficult-to-treat inflammatory bowel disease: Results from an international consensus meeting. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(9):853–859. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00154-1.
12. Ганич ЕГ, Щукина ОБ, Полушин АЮ, Залялов ЮР, Куликов АН, Добронравов ВА, Кулагин АД. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2024;(2):11–24. doi: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24.
- Ganich EG, Shchukina OB, Polushin AYU, Zalyalov YuR, Kulikov AN, Dobronravov VA, Kulagin AD. [High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn disease: literature review]. *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;(2):11–24. Russian. doi: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24.
13. Alexander T, Greco R. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies for autoimmune diseases: Overview and future considerations from the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(7):1055–1062. doi: 10.1038/s41409-022-01702-w.
14. Макаров СВ, Россиев ВА, Мищенко ОБ, Козлов ВА, Семагина ОБ, Александрова ИЯ, Гришина ГВ, Минаев ЮЛ. Роль и место высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией стволовых кровяных клеток при аутоиммунных заболеваниях. Терапевтический архив. 2016;88(1):53–59. doi: 10.17116/terarkh201688153-59.
- Makarov SV, Rossiev VA, Mishchenko OV, Kozlov VA, Semagina OV, Alexandrova IY, Grishina GV, Minaev YL. [The role and place of high-dose immunosuppressive therapy and autologous transplantation of hematopoietic stem cells for autoimmune diseases]. *Therapeutic Archive*. 2016;88(1):53–59. Russian. doi: 10.17116/terarkh201688153-59.
15. Полушин АЮ, Залялов ЮР, Гавриленко АН, Цынченко АА, Лопатина ЕИ, Скиба ЯБ, Эстрина МА, Бабенко ЕВ, Готовчиков АА, Прахова ЛН, Ильвес АГ, Тотолян НА, Кулагин АД, Скородец АА. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: предварительные клинические результаты апробации метода. Российский неврологический журнал. 2022;27(5):25–35. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
- Polushin AYU, Zalyalov YuR, Gavrilenko AN, Tsynchenko AA, Lopatina EI, Skiba IB, Estrina MA, Babenko EV, Gotovchikov AA, Prakhova LN, Ilves AG, Totolyan NA, Kulagin AD, Skoromets AA. [High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: preliminary clinical results of approbation of the method]. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(5):25–35. Russian. doi: 10.30629/2658-7947-2022-27-5-25-35.
16. Lisukov IA, Sizikova SA, Kulagin AD, Kruchkova IV, Gilevich AV, Konenkova LP, Zonova EV, Chernykh ER, Leplina OY, Sentyakova TN, Demin AA, Kozlov VA. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(2):89–94. doi: 10.1191/0961203304lu491oa.
17. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(7):391–405. doi: 10.1038/nrneurol.2017.81.
18. Snowden JA, Badoglio M, Alexander T. The rise of autologous HCT for autoimmune diseases: What is behind it and what does it mean for the future of treatment? An update on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):981–985. doi: 10.1080/1744666X.2019.1656526.
19. Pockley AG, Lindsay JO, Foulds GA, Rutella S, Gribben JG, Alexander T, Snowden JA. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn's disease: Current status and future directions. A review on behalf of the EBMT Autoimmune Diseases Working Party and the Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory Cd-Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators. *Front Immunol*. 2018;9:646. doi: 10.3389/fimmu.2018.00646.
20. Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, Rogler G, Rovira M, Satsangi J, Danese S, Russell N, Gribben J, Johnson P, Larghero J, Thieblemont C, Ardizzone S, Dierickx D, Ibatici A, Littlewood T, Onida F, Schanz U, Vermeire S, Colombel JF, Jouet JP, Clark E, Saccardi R, Tyndall A, Travis S, Farge D. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(23):2524–2534. doi: 10.1001/jama.2015.16700.
21. Snowden JA, Hawkey C, Hind D, Swaby L, Mellor K, Emsley R, Mandefield L, Lee E, Badoglio M, Polge E, Labopin M, Gribben J, Pockley AG, Foulds GA, Lobo A, Travis S, Parkes M, Satsangi J, Papaioannou D, Lindsay JO; Autologous Stem Cell Transplantation In Refractory CD – Low Intensity Therapy Evaluation Study Investigators; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Autoimmune Diseases Working Party (ADWP). Autologous stem cell transplantation in refractory Crohn's disease – low intensity therapy evaluation (ASTIClite): Study protocols for a multicentre, randomised controlled trial and observational follow up study. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):82. doi: 10.1186/s12876-019-0992-2.
22. Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, Rovira M, Satsangi J, Farge D, Hawkey CJ; ASTIC trial group; European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party; European Crohn's and Colitis Organisation. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: An analysis of pooled data from the ASTIC trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(6):399–406. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30056-0.
23. Lindsay J, Din S, Hawkey C, Hind D, Irving P, Lobo A, Mahida Y, Moran G, Parkes M, Satsangi J, Subramanian S, Swaby L, Travis S, Snowden J. OFR-9 An RCT of autologous stem-cell transplantation in treatment refractory Crohn's disease (low-intensity therapy evaluation): ASTIClite. *Gut*. 2021;70:A4. doi: 10.1136/gutjnl-2021-bsg.6.
24. Serrano-Fernandez V, Carmona-Torres JM, Arroyo-Rodriguez A, Lopez-Gonzalez A, Rabanales-Sotos J, Laredo-Aguilera JA. Hematopoietic stem cell transplantation therapy for refractory Crohn disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(42):e40144. doi: 10.1097/MD.00000000000040144.



The successful treatment of refractory Crohn's disease by high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: a clinical case

E.G. Ganich¹ • O.B. Shchukina¹ • A.Yu. Polushin¹ • Yu.R. Zalyalov¹ • A.A. Tsynchenko¹ • A.A. Kamanin¹ • A.N. Kulikov¹ • A.D. Kulagin¹ • S.F. Bagnenko¹

Despite the available novel drug treatments for inflammatory bowel diseases, the number of patients with treatment resistance has been growing. These patients might need more aggressive treatment strategies, as the lack of control over the persistent active inflammation results in the progression of Crohn's disease and development of complications. By now, two randomized controlled studies of high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) for the treatment of refractory Crohn's disease (ASTIC and ASTIC-lite) have been completed: their results are quite equivocal. The paper presents the description of a clinical case illustrating the possibility of HDIT-AHSCT as an alternative strategy to achieve remission in a patient with refractory Crohn's disease. This was a young patient with a difficult-to-treat inflammatory Crohn's disease (terminal ileitis and colitis with perianal lesion – A2L3B1p) with high disease activity (frequent loose stools, severe fatigue, abdominal pain, weight loss; C-reactive protein 13 mg/l, erythrocyte sedimentation rate 40 mm/h, fecal calprotectin 1500 mcg/g, SES-CD 8 points). He underwent an HDIT-AHSCT procedure resulting in clinical, laboratory and endoscopic remission at

24 weeks. Up to 24 months, he did not require any resumption of the immunosuppressive and biological therapy. At present, the patient's follow up and monitoring is ongoing. Further accumulation of clinical data is needed for the evaluation of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT, profiling of the patient candidates for the use of the procedure, choice of optimal conditioning regimens, time and algorithms of anti-relapse therapy.

Key words: inflammatory bowel diseases, refractory Crohn's disease, hematopoietic stem cells, autologous hematopoietic stem cell transplantation, high-dose immunosuppressive therapy

For citation: Ganich EG, Shchukina OB, Polushin AY, Zalyalov YuR, Tsynchenko AA, Kamanin AA, Kulikov AN, Kulagin AD, Bagnenko SF. The successful treatment of refractory Crohn's disease by high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(8):446–453. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-043.

Received 05 November 2024; revised 19 December 2024; accepted 28 December 2024

Patient's consent

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information in an anonymized form and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

E.G. Ganich, patient management, collection and analysis of the patient data, collection of the information on the treatment regimen and its use, text writing; O.B. Shchukina, Yu.R. Zalyalov, A.A. Tsynchenko, A.A. Kamanin, A.N. Kulikov, patient management, collection and analysis of the patient data, collection of the information on the treatment regimen and its use, significant revision of the paper content; A.Yu. Polushin, the patient selection, collection of the information on the treatment regimen and its use, significant revision of the paper; A.D. Kulagin, S.F. Bagnenko, the patient selection, collection and analysis of the patient data, collection of the information on the treatment regimen and its use, significant revision of the paper. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge V.Yu. Sobko for his advice and submission of the images of magnetic resonance enterography, V.V. Baryshnikova for her advice and submission of the ileocolonoscopy recordings.

Ekaterina G. Ganich – MD, Gastroenterologist, Inflammatory Bowel Disease Unit of the Outpatient Clinic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1376-4651>
✉ Ul. Lva Tolstogo 6–8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: dr.ganich@yandex.ru

Oksana B. Shchukina – MD, PhD, Professor, Chair of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Inflammatory Bowel Disease Unit of the Outpatient Clinic¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8402-0743>. E-mail: burmao@gmail.com

Alexey Yu. Polushin – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Scientific and Clinical Center of Transplantation and Cell Therapy for Autoimmune and Neurodegenerative Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>. E-mail: alexpolushin@yandex.ru

Yuri R. Zalyalov – MD, PhD, Hematologist, Head of the Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Unit, Scientific and Clinical Center of Transplantation and Cell Therapy for Autoimmune and Neurodegenerative Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3881-4486>. E-mail: yz21@mail.ru

Alexander A. Tsynchenko – MD, Hematologist, Scientific and Clinical Center of Transplantation and Cell Therapy for Autoimmune and Neurodegenerative Diseases¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0015-4777>. E-mail: dr.tsynchenko@gmail.com

Alexey A. Kamanin – MD, PhD, Coloproctologist, Associate Professor, Department of General Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8432-9182>. E-mail: alexkamanin@yandex.ru

Alexander N. Kulikov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Research Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>. E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

Alexander D. Kulagin – MD, PhD, Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantology with a Course in Pediatric Oncology named after Professor B.V. Afanasyev, Faculty of Postgraduate Studies¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>. E-mail: kulagingem@rambler.ru

Sergey F. Bagnenko – MD, PhD, Professor, Academician of Russ. Acad. Sci., Rector¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6380-137X>. E-mail: rector@1spbmgmu.ru

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ul. Lva Tolstogo 6–8, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

