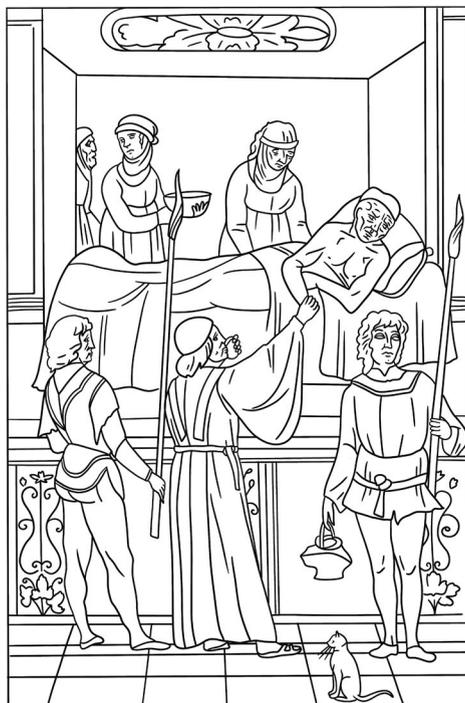


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)  
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—  
1.2022

CONSILIUM | OmniDoctor  
MEDICUM

«Терапевтический архив» –  
научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current  
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian  
Science Citation Index – RSCI), Web of Science  
Core Collection (Science Citation Index Expanded),  
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,  
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich's  
Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен  
в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публика-  
ция основных результатов диссертационных ис-  
следований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSIILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

Адрес редакции: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мож-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-  
ции принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авторов  
и договором публичной оферты можно ознакомиться  
на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное вос-  
произведение материалов, опубликованных в жур-  
нале, допускается только с письменного разрешения  
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 24.01.2022  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 24 000 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

1.2022

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН  
«Терапевтический архив»  
награжден медалью  
С.П. Боткина



На XIII Международной  
профессиональной выставке «Пресса»  
журнал удостоен Знака отличия  
«Золотой фонд прессы»

## Поликлинические проблемы и организация медицинской помощи

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОЙСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛЯНЦЕВ (Москва),

В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), К.А. ПАШКОВ (Москва),

В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),

Е.А. ТРОШИНА (Москва), А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва),

Ј.Р. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),

М. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),

М. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

**“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)**

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.  
Published 12 times a year.  
Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

**By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.**

**Founder: Terapevt 92**

**Publisher: Consilium Medicum**  
**Publisher’s address: P.O. box 106,**  
**Moscow, Russia**

**CONSILIUM  
MEDICUM**

**Sales Department:**

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)  
[n.lazareva@omnidocor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocor.ru)

**Editorial Office address:**  
**13k1 Alabiana st., Moscow, Russia**

**For publications:**  
[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

**Catalogue “Pressa Rossii”**  
**43069 for individual subscribers**

**Signed to print: 24.01.2022**  
**Format 60×90 1/8. The total circulation**  
**is 24 000 copies.**  
**Free price**

**Printing House:**  
**Tverskoi Pechatnyi Dvor**  
**82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia**

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

**VOLUME 94**

**1.2022**

**MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL**



*“Therapeutic Archive” was awarded the S.P. Botkin Medal by Presidium of the RAMS*



*At the XIII International professional exhibition “Press”, the Journal was awarded the “The Golden Fund of the Press” Badge of Distinction*

## Outpatient care issues and organization of medical care

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS**

S.A. BOYTISOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

### EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), L.P. MENDELEEVA (Moscow),

V.A. NEVZOROVA (Vladivostok), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), K.A. PASHKOV (Moscow),

V.I. PODZOLKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

E.A. TROSHINA (Moscow), A.S. TRUKHMANOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.I. SHMELEV (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**С.А. Бойцов**

Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова**

Лечение больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии)

**Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, О.А. Мыринова**

Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела

**Н.О. Ховасова, Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева, Ю.В. Котовская, А.В. Наумов, Е.В. Селезнева, Л.Н. Овчарова**  
Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

**Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, А.О. Конради, Ю.М. Лопатин, А.П. Ребров, С.Н. Терещенко, А.И. Чесникова и др.**

Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз

**Д.С. Бордин, Р.А. Абдулхаков, М.Ф. Осипенко, А.В. Соловьева, С.Р. Абдулхаков, Н.П. Кириленко, М.А. Бутов, О.И. Березина, Э.Р. Валитова, Д.Д. Сафина, И.М. Алиева, М.А. Ливзан, А.С. Сарсенбаева, Г.Н. Тарасова, Ю.В. Эмбутниекс, И.Р. Мубаракшина, И.Х. Хайруллин, А.Г. Кононова, С.В. Колбасников, И.В. Маев**

Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России

**И.А. Лизинфельд, Н.Ю. Пшеничная, Л.Е. Паролина, Г.Ю. Журавлев, В.В. Малеев, В.Г. Акимкин**

Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели

**Н.И. Зозуля, О.С. Димитриева**

Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А

**Р.Ф. Хамитов, В.В. Никифоров, А.А. Зайцев, И.Н. Трагира**

Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых

**А.Р. Денисова, Т.Д. Солнцева, А.С. Зарманбетова, А.А. Ткачева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова**

Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии

## EDITORIAL ARTICLE

**5 Sergey A. Boytsov**

Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years

## ORIGINAL ARTICLES

**9 Anna V. Aksenova, Elena V. Oschepkova, Irina E. Chazova**

Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension)

**18 Nina A. Petunina, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Olga A. Myrinova**

The influence of weight loss interventions on psycho-emotional state of young men with obesity

**24 Natalia O. Khovasova, Natalya M. Vorobyeva, Olga N. Tkacheva, Yulia V. Kotovskaya, Anton V. Naumov, Elena V. Selezneva, Lilia N. Ovcharova**

The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIPIT

**32 Gregory P. Arutyunov, Ekaterina I. Tarlovskaya, Alexander G. Arutyunov, Yuri N. Belenkov, Alexandra O. Konradi, Yuri M. Lopatin, Andrey P. Rebrov, Sergey N. Tereshchenko, Anna I. Chesnikova et al.**

ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis

**48 Dmitry S. Bordin, Rustam A. Abdulkhakov, Marina F. Osipenko, Alla V. Solovyeva, Sayar R. Abdulkhakov, Nikolay P. Kirilenko, Mikhail A. Butov, Olga I. Berezina, Elen R. Valitova, Dilyara D. Safina, Ilmira M. Alieva, Maria A. Livzan, Aiman S. Sarsenbaeva, Galina N. Tarasova, Yulia V. Embutnieks, Indira R. Mubarakshina, Ilshat Kh. Khayrullin, Alla G. Kononova, Sergey V. Kolbasnikov, Igor V. Maev**

Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia

**57 Irina A. Lizinfeld, Natalia Yu. Pshenichnaya, Liubov E. Parolina, Grigorii Yu. Zhuravlev, Viktor V. Maleev, Vasily G. Akimkin**

Assessment of factors affecting the probability of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathology and development of a prognostic model based on them

**77 Nadezhda I. Zozulya, Oksana S. Dimitrieva**

Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A

**83 Rustem F. Khamitov, Vladimir V. Nikiforov, Andrey A. Zaytsev, Irina N. Tragira**

Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection

**94 Anastasiya R. Denisova, Tatyana D. Solntseva, Aihanum S. Zarmantbetova, Alina A. Tkacheva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova**

The incidence of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with uncontrolled hypertension

**Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов**

Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

**100 Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov**

Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus

### ОБЗОРЫ

### REVIEWS

**Н.М. Чихладзе**

Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга

**107 Novella M. Chikhladze**

Primary hyperaldosteronism: indications for screening

**Г.Р. Табеева**

Головные боли в общей врачебной практике

**114 Gyuzyal R. Tabeeva**

Headaches in general medical practice

**И.Е. Хатков, О.А. Минаева, С.А. Домрачев, М.А. Приймак, Н.О. Соловьев, П.С. Тютюнник**

PROM – современный подход к оценке качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

**122 Igor E. Khatkov, Olga A. Minaeva, Sergey A. Domrachev, Maxim A. Priymak, Nikita O. Solovyev, Pavel S. Tyutyunnik**

PROM a contemporary approach to assessing the quality of life of patients with cancer

**О.Н. Джиоева, А.А. Орлова, Е.А. Рогожкина, О.М. Драпкина**

Венозные тромбозные осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения

**129 Olga N. Dzhioeva, Anna A. Orlova, Elizaveta A. Rogozhkina, Oksana M. Drapkina**

Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment

### ЛЕКЦИЯ

### LECTURE

**И.Г. Рехтина, Л.П. Менделеева, Н.П. Соболева, И.А. Дубина, М.Ю. Первакова, С.В. Лапин**

Определение парапротеина при плазмоклеточных опухолях

**135 Irina G. Rekhtina, Larisa P. Mendeleeva, Natalia P. Soboleva, Irina A. Dubina, Margarita Iu. Pervakova, Sergey V. Lapin**

Detection of paraprotein in plasma cell tumors

### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

### HISTORY OF MEDICINE

**И.С. Тартаковский, В.В. Малеев**

Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции

**145 Igor S. Tartakovsky, Viktor V. Maleev**

Legionnaires disease: history of the discovery, the main stages of the study pathogen and infection

# Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет

С.А. Бойцов<sup>✉1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена анализу изменений роли причинных и коморбидных факторов риска развития двух основных форм сердечной недостаточности – со сниженной и с сохраненной фракцией выброса – в предшествующие примерно 20 лет. В рамках этого же временного интервала рассматривается динамика распространенности и смертности. Отдельное внимание уделено возможному варианту решения проблемы сложности учета случаев диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности в амбулаторной и госпитальной практике.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, эволюция, этиология, распространенность, смертность

**Для цитирования:** Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. Терапевтический архив. 2022;94(1):5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317

EDITORIAL ARTICLE

## Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years

Sergey A. Boytsov<sup>✉1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

The article is devoted to the analysis of changes in the role of causal and comorbid risk factors for two main types of heart failure – with reduced and preserved ejection fraction – over the previous 20 years. Within the same time interval, the dynamics of the prevalence and mortality for these clinical variants. Special attention is paid to a possible solution to the issue of the complexity of recording cases of diagnosis and treatment of chronic heart failure in outpatient and hospital practice.

**Keywords:** chronic heart failure, evolution, etiology, prevalence, mortality

**For citation:** Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(1):5–8. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317

## Введение

В течение последних 20 лет в проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) произошло много изменений, которые можно охарактеризовать как эволюционные. В данной статье рассматриваются только вопросы основных изменений, касающихся этиологии, распространенности, а также смертности больных с ХСН.

Как хорошо известно, к концу прошлого столетия ХСН отчетливо разделилась на две различные формы: ХСН со сниженной фракцией выброса – ФВ (ХСНнФВ) и с сохраненной ФВ (ХСНсФВ). В нашей стране проблема ХСНсФВ была актуализирована в 2000 г. в статье Ю.Н. Беленкова и соавт. [1]. С недавнего времени, согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра, теперь эти две различные формы ХСН кодируются раздельно (BB81.1 – Left ventricular failure with preserved ejection fraction и BB81.2 – Left ventricular failure with reduced ejection fraction). ХСНнФВ и ХСНсФВ, несмотря на небольшое сходство в клинических проявлениях и влиянии на жизненный прогноз, имеют разную распространенность, существенные различия в этиологии, патогенезе и патоморфологии, а также в подходах к лечению. В настоящей статье проблема ХСН рассматривается как в целом, так и по двум основным формам ХСН.

## Этиология

Большой и практически полный перечень этиологических факторов ХСН, как причинных, так и коморбидных заболеваний, способствующих развитию сердечной недостаточности, представлен в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по данной проблеме. Среди таких заболеваний следует обратить внимание на злокачественные новообразования в силу существенного возрастания их значимости в развитии ХСН и транстиретинового амилоидоза по причине появления препаратов, позволяющих реально тормозить течение основного заболевания.

По мнению С. Lawson и соавт. [2], наиболее частыми причинными или коморбидными заболеваниями, способствующими развитию ХСН, являются: артериальная гипертония (65%), ишемическая болезнь сердца – ИБС (50%), хроническая болезнь почек (43%), фибрилляция предсердий (41%), постинфарктный кардиосклероз – ПИКС (27%) и сахарный диабет – СД (27%), ожирение (23%), злокачественные новообразования (23%), хроническая обструктивная болезнь легких (23%), анемия (12%), инсульт (12%). При этом сильную связь с вероятностью смерти и госпитализации, а также высокую степень доказательств

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Бойцов Сергей Анатольевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии», зав. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

✉ **Sergey A. Boytsov** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: prof.boytsov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6998-8406

клинических исследований на изменения исходов ХСН при влиянии на соответствующую патологию имеют ИБС, аортальный стеноз, СД и хроническая болезнь почек [3].

В новом столетии существенно возросла роль коморбидных заболеваний в развитии ХСН: в Соединенном Королевстве их число у больных с сердечной недостаточностью возросло на 57% и у мужчин, и у женщин, тогда как частота ИБС возросла только на 11% и только у мужчин [2]. В Российской Федерации, по данным четырех исследований ЭПОХА-ХСН, частота ИБС с 1998 по 2014 г. возросла на 23%, ПИКС – в 2,6 раза, а СД – в 1,5 раза. При этом ИБС в 2014 г. наблюдалась чаще, чем ПИКС и СД, в 4,5 раза [4]. Рост частоты возникновения ПИКС в нашей стране можно объяснить увеличением выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда, а СД – ростом ожирения, продемонстрированным в эпидемиологическом проекте ЭССЕ-РФ.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о роли новой коронавирусной инфекции в развитии ХСН. Известно, что непосредственно в рамках заболевания большинство исследователей описывали частое повышение уровня тропонина в крови, причем главным образом при тяжелом течении заболевания. В рамках метаанализа показано, что повышенный уровень тропонина I у лиц с неблагоприятным течением или исходом (низкая сатурация кислорода в крови, лечение в палате интенсивной терапии, инвазивная вентиляция легких или смерть) наблюдался в 51% случаев [5]. Соответственно, имелись предположения, что у выживших больных можно будет ожидать развитие миокардита с вероятным хроническим течением и формированием ХСН. Проведенный по материалам 11 публикаций 2020 г. метаанализ показал, что в остром периоде миокардит наблюдался у 36% больных, а в постковидном периоде – у 27% [6]. Ретроспективное наблюдательное исследование, проведенное преимущественно в США в рамках глобальной федеративной сети медицинских исследований TriNetX на основе анализа электронных медицинских карт 718 365 больных COVID-19, находившихся на лечении в период с 20.01.2020 по 01.06.2020 в различных медицинских организациях, в том числе в академических медицинских центрах, общественных больницах и в рамках врачебных практик, показало другие результаты. Новые случаи миокардита были выявлены у 5% больных, новые случаи перикардита – у 1,5%. При этом 6-месячная смертность у больных с миокардитом составила 3,9 и 2,9% в группе контроля (отношение рисков 1,36;  $p < 0,0001$ ), а у больных с перикардитом – 15,5 и 6,7% в группе контроля (отношение рисков 2,55;  $p < 0,0001$ ) [7].

Следует отметить, что по данным национальной базы данных CDC (США) риск миокардита у мужчин на фоне COVID-19 составил только 0,045% [8]. В исследовании, проведенном в Цюрихе, у 4639 пациентов, перенесших COVID-19, через 6–8 мес новой сердечно-сосудистой патологии не выявлено вовсе [9]. По данным ФГБУ «НМИЦ кардиологии», при наблюдении 181 пациента в течение 3–7 мес новые случаи ХСН выявлены у 1 (0,6%) человека, а повышение тропонина T или I выявлено в 6,3% случаев (из них более 90% – у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями – ССЗ). Противоречивость данных о частоте развития миокардита и ХСН требует накопления и систематизации результатов. Не исключено, что причиной представленных различий является разница в диагностических подходах.

### Распространенность

Распространенность ХСН в мире варьирует от 0,3% в популяции (Индия) до 5,3% (коренное население Ав-

стралии). В Западной Европе наибольшая частота ХСН наблюдается в Германии – 4% [10]. При этом у мужчин и женщин наблюдается обратное соотношение выявляемости ХСНнФВ и ХСНсФВ. Так, у мужчин частота ХСНнФВ равна 147 на 100 тыс., а ХСНсФВ – 98 на 100 тыс., тогда как у женщин частота ХСНнФВ составляет 79 на 100 тыс., а ХСНсФВ – 141 на 100 тыс. [11]. Возможной причиной данных различий в отношении ХСНнФВ может быть большая частота ИБС и ПИКС у мужчин, а в отношении ХСНсФВ – большая продолжительность жизни у женщин, ассоциированная с высокой вероятностью артериальной гипертензии, СД и хронической болезни почек. По данным этих же авторов, в течение 10 лет частота ХСНнФВ снизилась очень существенно – на 45%, а распространенность ХСНсФВ несколько в меньшей степени – на 28%. Разница в степени снижения может быть обусловлена, с одной стороны, большей эффективностью профилактики причинных заболеваний в отношении ХСНнФВ, а с другой стороны – ростом распространенности факторов риска и увеличением продолжительности жизни у больных с ХСНсФВ.

В РФ, по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в целом в 2002 г. составляла 6,7%, причем частота ХСН III–IV функционального класса – ФК (здесь и далее – по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) была 2,4%. К 2017 г. распространенность ХСН в целом возросла до 8,2%, а ХСН III–IV ФК – до 3,1%. При этом наличие I–IV ФК определялось по критериям «ССЗ + одышка при быстрой ходьбе», а наличие III–IV ФК определялось по критериям «ССЗ + одышка при спокойной ходьбе + частота сердечных сокращений >80 уд/мин + слабость + отеки любой выраженности» [12]. Нельзя исключить, что рост частоты ХСН в РФ обусловлен большей выявляемостью ССЗ в 2017 г.

Также, по данным популяционного проекта ЭПОХА-ХСН, в РФ у 71% больных с сердечной недостаточностью величина ФВ была >60% [4]. В амбулаторной практике в амбулаторных регистрах ССЗ (РЕКВАЗА-Рязань, РЕГИОН-ЛД Рязань) силами сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России показано, что величина ФВ >60% встречается у 64% больных с ХСН.

### Смертность

В ходе анализа динамики смертности от ХСН в Англии и Уэльсе на протяжении 50-летнего периода с 1950 по 2000 г. было показано, что с 1950 по 1973 г. имел место рост смертности в 3 раза у мужчин и в 2,6 раз у женщин. В дальнейшем, к 1993 г., смертность от ХСН у мужчин снизилась в 1,8 раз, а у женщин – в 2 раза [13]. Можно полагать, что причиной роста смертности было увеличение распространенности артериальной гипертензии и ИБС. В свою очередь, причинами снижения смертности могли быть улучшение контроля артериальной гипертензии ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), гиперлипидемии (статины), а также успехи борьбы с курением. Несмотря на страновые различия, выраженная положительная динамика смертности от ХСН как первоначальной причины смерти в течение 20 лет (с 1985 по 2005 г.) была зафиксирована в Греции, Германии, Испании, Франции, Финляндии и Швеции [14]. При этом, по данным испанских авторов, снижение сердечно-сосудистой смертности имело место только у пациентов с ХСНнФВ – на 60% в течение 17 лет, с 2001 по 2018 г., тогда как у пациентов с ХСНсФВ был зафиксирован даже

небольшой рост – на 2 процентных пункта [15]. Причиной снижения смертности у больных с ХСНнФВ могло быть повышение эффективности профилактики и лечения ИБС. В свою очередь, можно предположить, что в качестве причины отсутствия положительной динамики у больных с ХСНсФВ выступает увеличение продолжительности жизни и, как следствие, роста коморбидности при отсутствии эффективного лечения этой формы ХСН.

Важной особенностью причин смерти у больных с ХСН является то, что, как было показано в рамках 33-летнего периода Фремингемского исследования (1971–2004 гг.), у больных с ХСНнФВ (в 22% случаев у мужчин и 30% – у женщин) первоначальные причины смерти прямо не связаны с ССЗ, а у больных с ХСНсФВ эта доля существенно больше и составляет 50%. К наиболее значимым причинам смерти у этих больных относятся онкологические заболевания [6].

На точность получаемых данных в отношении распространённости ХСН и смертности населения от этой патологии существенное влияние оказывают различия в подходах к кодированию ХСН в структуре клинического и патологоанатомического диагноза. Эти различия обусловлены тем, что ХСН, по сути, является не самостоятельным заболеванием, а осложнением. Если ХСН и расценивается как болезнь, то, как правило, в качестве «второй болезни» после основного заболевания. Поэтому ХСН зачастую вообще не получает никакого кода в структуре прижизненного диагноза и не расценивается как первоначальная причина смерти в случае летального исхода. И, как результат, мы точно знаем, что ХСН – очень значимая причина смерти, но не знаем, каков истинный масштаб этой проблемы. Кроме того, мы кодируем, как правило, ИБС, получаем деньги за лечение ИБС, а фактически лечим ХСН, что не позволяет правильно планировать оказание медицинской помощи и неприемлемо в условиях внедрения клинических рекомендаций.

В РФ анализ справок о первоначальной причине смерти, проведенный по данным Федеральной службы государственной статистики, показал, что в структуре кардиальных смертей доля хронической ИБС составляет 61%, а доля ХСН – меньше 1%. При этом, по результатам углубленного анализа медицинских свидетельств о смерти, суммарная доля смертей от ХСН среди смертей при различных формах хронической ИБС составила 35%.

Но в ряде стран все-таки принято решение кодировать ХСН как причину госпитализации или амбулаторного обращения и даже в посмертном диагнозе кодировать ее как первоначальную причину смерти, если именно эта патология определила исход. Так, в Шотландии в 1979 г. только в 1,5% случаев ХСН обозначалась как первоначальная причина смерти, а в 1992 г. доля таких случаев равнялась уже 34,1% [16]. Менее выраженный, но также весьма отчетливый тренд имеет место и в США: за 20 лет с 1999 по 2019 г. доля смертей с указанием кода I50 в качестве первоначальной причины в классе болезней системы кровообращения выросла с 5,8 до 9,9% [17].

Аналогичный способ решения проблемы учета ХСН займет немало времени для подготовительной и организационной работы. Но в качестве выхода из положения может рассматриваться обязательное кодирование ХСН в качестве причины госпитализации или амбулаторного обращения. Например, если пациент госпитализируется или обращается в поликлинику по поводу декомпенсации ХСН, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда, ему может быть выставлен диагноз:

- ИБС. ПИКС (I25.2);
- ХСН IV ФК, декомпенсация (I50.0).

При этом ХСН кодируется и учитывается как причина госпитализации или амбулаторного обращения, а самое главное – декомпенсация сердечной деятельности оплачивается как предмет диагностики и лечения.

В другом случае, если пациент, имеющий ХСН, также развившуюся вследствие перенесенного инфаркта миокарда, обращается в поликлинику или госпитализируется по поводу прогрессирования стенокардии, ему выставляется диагноз:

- ИБС. Прогрессирование стенокардии до III ФК (I20.8). ПИКС (I25.2);
- ХСН III ФК (I50.0).

Но, поскольку в данной ситуации скорее всего потребуются проведение нагрузочного теста, коронароангиографии и решение вопроса о возможной реваскуляризации миокарда, учитываться должна ИБС, и оплата случая должна также осуществляться по тарифу ИБС.

Безусловно, важнейшим условием возможности полноценного и оперативного анализа частоты случаев ХСН и смертности от ХСН в поликлинической и госпитальной практике является повсеместное внедрение электронных медицинских карт, объединенных в одну вертикально интегрированную медицинскую информационную систему. После перехода на Международную классификацию болезней 11-го пересмотра появится возможность отдельного учета ХСНнФВ и ХСНсФВ, что позволит не только более точно оценивать качество оказания медицинской помощи, но и правильно планировать ее финансирование.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса  
ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность*. 2000;1(2):40-4 [Belonkov YuN, Ageev FT, Mareev VYu. Meet diastolic heart failure. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2000;1(2):40-4 (in Russian)].
2. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status, and Ethnicity. *Circ Heart Fail*. 2020;13(2):e006472. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472:e006472
3. Maddox T, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022
4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8:7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;8:7-13 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
5. Malik P, Patel U, Patel NH, et al. Elevated cardiac troponin I as a predictor of outcomes in COVID-19 hospitalizations: a meta-analysis. *Infez Med*. 2020;28(4):500-6.
6. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, et al. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(11):e13679. DOI:10.1111/eci.13679
7. Lee CCE, Ali K, Connell D, et al. COVID-19-Associated Cardiovascular Complications. *Diseases*. 2021;9(3):47. DOI:10.3390/diseases9030047
8. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of Myocarditis from COVID-19 Infection in People Under Age 20: A Population-Based Analysis. *MedRxiv*. 2021;2021.07.23.21260998 (Preprint). DOI:10.1101/2021.07.23.21260998
9. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254523. DOI:10.1371/journal.pone.0254523
10. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1342-56. DOI:10.1002/ejhf.1858
11. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004. DOI:10.1001/jamainternmed.2015.0924
12. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belonkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
13. Sutcliffe S, Phillips C, Watson D, Davidson C. Trends in heart failure mortality in England and Wales since 1950. *Eur J Intern Med*. 2007;18(8):576-80. DOI:10.1016/j.ejim.2007.03.014
14. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):234-9. DOI:10.1093/eurjhf/hfr182
15. Spitaleri G, Lupón J, Domingo M, et al. Mortality trends in an ambulatory multidisciplinary heart failure unit from 2001 to 2018. *Sci Rep*. 2021;11(1):732. DOI:10.1038/s41598-020-79926-3
16. Buddeke J, Valstar GB, Dis I, et al. Mortality after hospital admission for heart failure: improvement over time, equally strong in women as in men. *BMC Public Health*. 2020;20(1):36. DOI:10.1186/s12889-019-7934-3
17. Available at: <https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D76>. Accessed: 16.09.2021.

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.10.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Лечение больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии)

А.В. Аксенова<sup>✉</sup>, Е.В. Ошепкова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Анализ лечения больных артериальной гипертонией (АГ) в 2010–2020 гг.

**Материалы и методы.** Проведен анализ медицинских данных 44 653 больных АГ, наблюдавшихся в первичном звене здравоохранения, аккумулярованных в регистре АГ за период 2010–2020 гг. и в подгруппе, включившей 20 569 больных АГ без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, хронической сердечной недостаточности.

**Результаты.** За 10-летний период среди больных АГ, наблюдаемых в условиях первичного звена здравоохранения, 80% больных были высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР); с 2010 по 2020 г. регистрируется увеличение доли больных очень высокого ССР – с 18,1 до 57,3%. В 5 раз увеличилось число больных АГ, перенесших инфаркт миокарда; в 3 раза – ишемическую болезнь сердца и хроническую сердечную недостаточность. Отмечено увеличение назначаемых препаратов: антагонистов минералокортикоидных рецепторов – в 5,8 раза, петлевого диуретика – в 7,2, блокаторов рецепторов ангиотензина – в 3 раза, β-адреноблокаторов, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов и тиазидоподобных диуретиков – в 2 раза. У больных высокого и очень высокого риска чаще достигался целевой уровень артериального давления. У больных АГ без ССЗ (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента назначались более чем 70% больных; чаще стали назначаться β-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидоподобный диуретик, петлевой диуретик.

**Заключение.** В структуре больных АГ, наблюдаемых в первичном звене здравоохранения за 10-летний период, увеличилась доля более тяжелых больных АГ, у которых диагностированы ССЗ. Это, вероятно, явилось основным фактором усиления антигипертензивной терапии и назначения препаратов с учетом дополнительных показаний, что, по-видимому, улучшило достижение целевого артериального давления у больных высокого и очень высокого ССР.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, структура терапии, антигипертензивные препараты, коморбидность, динамика

**Для цитирования:** Аксенова А.В., Ошепкова Е.В., Чазова И.Е. Лечение больных артериальной гипертонией в реальной клинической практике в 2010–2020 гг. (по данным национального регистра артериальной гипертензии). Терапевтический архив. 2022;94(1):9–17. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201318

ORIGINAL ARTICLE

## Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension)

Anna V. Aksenova<sup>✉</sup>, Elena V. Oshepkova, Irina E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To analyze therapy in patients with arterial hypertension (AH) in 2010–2020.

**Materials and methods.** Data of hypertensive patients observed in primary health care, entered into the base of hypertension registry for 2010–2020 years in the whole group ( $n=44\ 653$ ) and in a separate subgroup of hypertensive patients in the absence of: ischemic heart disease, a history of myocardial infarction, chronic heart failure ( $n=20\ 569$ ).

**Results.** About 80% of hypertensive patients are patients of high and very high risks (from 2010 to 2020, the proportion of very high cardiovascular risk (CVR) increased from 18.1 to 57.3%). The number of hypertensive patients with a history of myocardial infarction increased in 5 times, in 3 times with ischemic heart disease and with chronic heart failure. The number of prescribed drugs increased: mineralocorticoid receptor antagonist (in 5.8 times), loop diuretics (in 7.2) angiotensin receptor blockers (in 3 times), β-adrenoblockers, calcium channel blockers of the dihydropyridine series, thiazide-like diuretics in 2 times. Patients at high and very high risk are more likely reached target blood pressure values. Angiotensin-converting enzyme inhibitors were prescribed in more than 70% of patients with hypertension and the absence of coronary heart disease, chronic heart failure, history of myocardial infarction; the prescription of β-adrenoblockers, angiotensin receptor blockers, thiazide-like and loop diuretics increased.

**Conclusion.** The proportion of more severe and comorbid patients has increased in observed in primary health care patients with AH over a 10-year period (2010–2020). This was probably the main factor of increasing antihypertensive therapy and prescribing drugs with additional indications and improving the achievement of target blood pressure in patients with high and very high cardiovascular risk.

**Keywords:** arterial hypertension, structure of therapy, antihypertensive drugs, comorbidity, dynamics

**For citation:** Aksenova AV, Oshepkova EV, Chazova IE. Treatment of patients with arterial hypertension in clinical practice in 2010–2020 (according to the national register of hypertension). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):9–17. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201318

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Аксенова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертензии, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Тел.: +7(495)414-61-86; e-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

**Ошепкова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. гипертензии, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Чазова Ирина Евгеньевна** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

<sup>✉</sup> **Anna V. Aksenova.** E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

**Elena V. Oshepkova.** ORCID: 0000-0003-4534-9890

**Irina E. Chazova.** ORCID: 0000-0002-9822-4357

## Введение

Научные достижения в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), полученные за последние годы, позволили внедрить новые медикаментозные (антикоагулянты, гиполипидемические препараты и др.), эндоваскулярные и хирургические методы лечения. В тактике лечения артериальной гипертензии (АГ) как одного из наиболее распространенного ССЗ и значимого модифицируемого фактора риска других тяжелых, включая фатальные, ССЗ [1], также произошли принципиальные изменения. В частности, для улучшения контроля артериального давления (АД) рекомендовано уже на начальном этапе лечения использовать комбинированную терапию, шире применять фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП), а также рациональный упрощенный алгоритм антигипертензивной терапии (АГТ) с предпочтительным использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в качестве основной терапии для большинства пациентов, а назначение  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) – по специальным показаниям [2, 3].

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ: фатальных и нефатальных ССЗ, цереброваскулярных болезней (ЦВБ) и хронической болезни почек (ХБП). Установлено, что снижение риска развития осложнений АГ обеспечивается снижением повышенного АД до целевых значений <140/90 мм рт. ст. и коррекцией всех модифицируемых факторов риска (ФР) [2]. Эпидемиологические исследования выявляют неудовлетворительную ситуацию с осведомленностью населения об АГ, ее контроле и достижении целевых значений АД при лечении. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ составляет 44%, осведомленность – 67,5%, эффективность лечения у женщин – 53,5%, у мужчин – 41,4% [4]. Большая часть больных АГ проходит лечение в первичном звене здравоохранения, качество которого определяет эффективность первичной и вторичной профилактики ССЗ. В настоящее время в литературе отсутствуют сколько-нибудь систематизированные и детализированные данные о лечении представительной выборки больных АГ в поликлиниках, кардиодиспансерах, его соответствия современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования** – анализ медикаментозной терапии у больных АГ, наблюдавшихся в первичном звене здравоохранения в 2010–2020 гг.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе данных национального регистра АГ, функционирующего в амбулаторно-поликлинических учреждениях ряда регионов нашей страны. Детальная характеристика регистра АГ описана ранее [5]. Для анализа отобраны медицинские данные 44 653 больных, введенные в систему регистра в 2010–2020 гг. Критерием исключения было отсутствие установленного диагноза АГ. Уровень АД определялся в соответствии с действующими рекомендациями во время врачебного амбулаторного осмотра. Целевыми значениями считалось АД <140/90 мм рт. ст. В анализ включались данные анамнеза, указанные в амбулаторных картах о перенесенных ССЗ (подтвержденный электрокардиографией – ЭКГ инфаркт миокарда – ИМ, ишемический, гемор-

рагический инсульт); проведенные операции (коронарное шунтирование (КШ), транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий (ТБКА); а также установленные ССЗ на момент осмотра (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сердечно-сосудистый риск (ССР) больных определялся по шкале ССР [6, 7]. В составе АГТ анализировались 5 основных групп АГП: ИАПФ, БРА,  $\beta$ -АБ, БКК дигидропиридиновые (БКК диг.) и недигидропиридиновые (БКК недиг.), диуретики (тиазидные – ТД, тиазидоподобные (ТпД) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР).

Анализ был проведен в целом по всей группе больных АГ и в отдельно выделенной подгруппе больных без ИБС, перенесенного ИМ, ХСН, фибрилляции/трепетания предсердий (ФП/ТП). Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ SPSS, а также среда статистического анализа R 3.6.0. Для анализа таблиц сопряженности  $n \times m$ , где ( $n > 2$ ,  $m > 2$ ) использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для таблиц  $2 \times 2$  применялся точный критерий Фишера. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путем сравнения частот в соответствующих категориях. Для анализа частоты назначения АГП в зависимости от года введения медицинских данных применялись модели однофакторной и многофакторной логистических регрессий. Для выражения степени увеличения/снижения частоты назначения оценивались отношения шансов (ОШ) вместе с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для проверки гипотезы об отсутствии статистически значимых изменений в частоте назначений АГП использовался z-критерий Вальда. Для оценки качества получаемых регрессионных моделей рассчитывалось значение псевдо-R<sup>2</sup> по методу Мак-Фаддена (McFadden). При этом параметр «год введения медицинских данных» рассматривался по отдельности и как порядковый предиктор, и как факторный. Модель первого типа применялась для определения, во сколько раз увеличилась/уменьшалась вероятность назначения АГП каждый год в течение срока наблюдения. Модель второго типа использовалась для ответа на вопрос, во сколько раз увеличилась/уменьшилась вероятность назначения АГП в каждый год в сравнении с исходной частотой назначений. Модель однофакторной логистической регрессии использовалась, чтобы оценить индивидуальную взаимосвязь года введения медицинских данных с целевыми признаками (назначение конкретного АГП) без учета влияния остальных факторов. Для оценки взаимосвязи с учетом поправки на иные факторы применялся многофакторный анализ.

## Результаты

В исследование включены 44 653 больных АГ. Проанализирована частота назначения АГП различных классов за период 2010–2020 гг. (рис. 1).

Как видно на рис. 1, за исследуемый 10-летний период времени АГТ, проводимая у больных АГ, претерпела значительные изменения. Увеличилось назначение петлевых диуретиков (ПД) в 7,2 раза (с 3,2 до 23,5%); АМР – в 5,8 раза (с 7,1 до 41%), блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, преимущественно за счет 3-кратного увеличения БРА (с 11,4 до 34,6%), при уменьшении назначения ИАПФ на 20% (с 64,9 до 56%). В 2 раза чаще стали назначаться препараты из класса  $\beta$ -АБ и БКК диг. (увеличение с 43,0 до 85,0% и с 12,2 до 31,2% соответственно). Уменьшилось назначение БКК недиг. (с 3,0 до 0,6%) и ТД (с 40,0 до 8,6%).

С использованием однофакторной модели логистической регрессии с включением года введения медицинских данных как порядкового предиктора установлено, что с

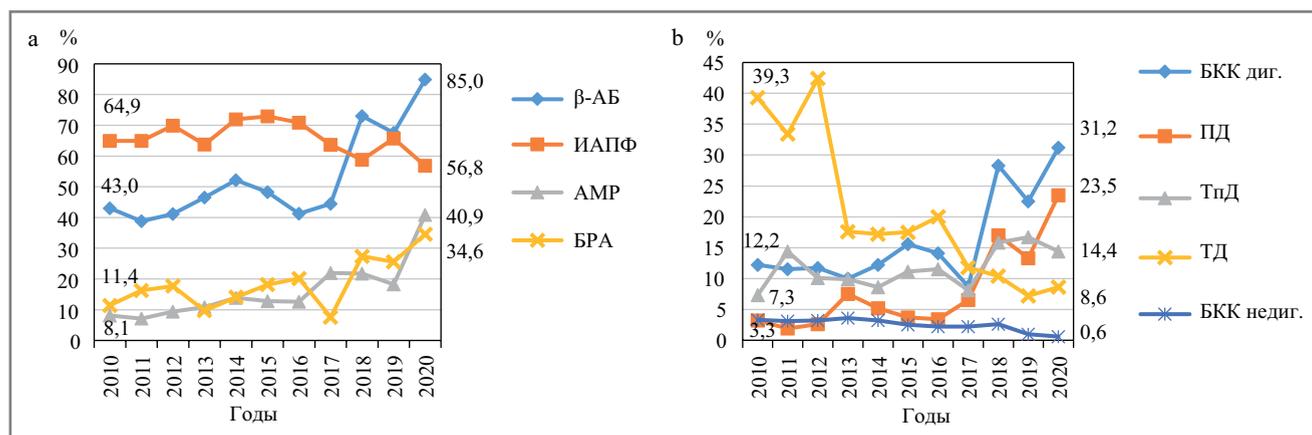


Рис. 1. Частота назначения АГП больным АГ в 2010–2020 гг. (n=44 653): а – β-АБ, ИАПФ, АМР, БРА; б – БКК диг. ПД, ТпД, ТД, БКК недиг.

Fig. 1. The frequency of prescribing antihypertensive drugs to patients with arterial hypertension (AH) in 2010–2020 (n=44 653): а – β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist, angiotensin receptor blockers; б – dihydropyridine calcium channel blocker, loop diuretic, thiazide-like diuretic, thiazide diuretic, calcium channel blocker.

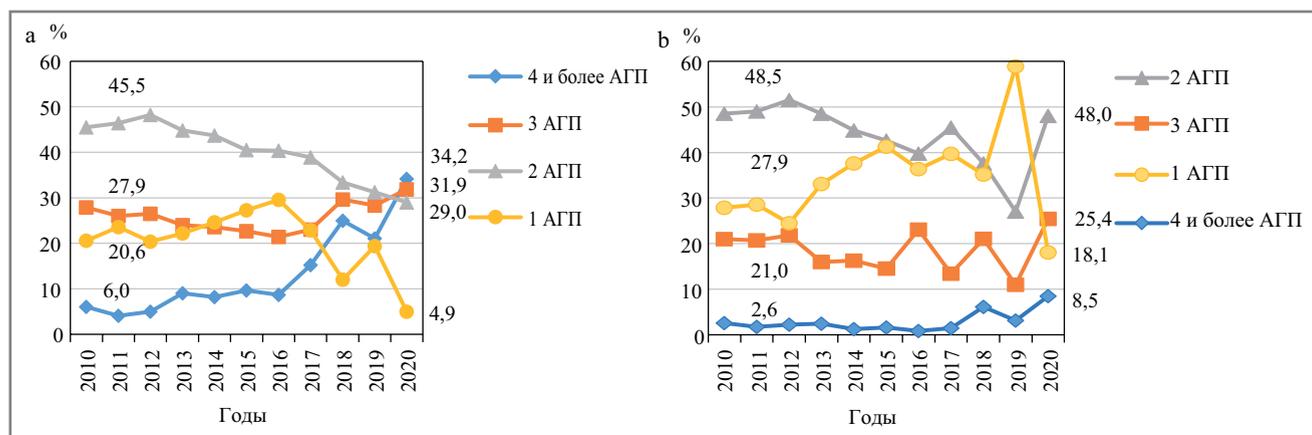


Рис. 2. Динамика количества назначенных АГП больным АГ в 2010–2020 гг.: а – всем больным АГ в целом по группе (n=44 653); б – больным АГ без других ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, ХСН, ФП/ТП; n=20 569).

Fig. 2. Dynamics of the number of prescribed antihypertensive drugs for patients with AH in 2010–2020: а – all patients with AH in the whole group (n=44 653); б – patients with AH without other cardiovascular diseases (ischemic heart disease and myocardial infarction in history, chronic heart failure; n=20 569).

2010 по 2020 г. ежегодно увеличивалась частота назначения: БРА – на 13% (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,13–1,14;  $p < 0,0001$ ), β-АБ – на 16% (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,16–1,17;  $p < 0,0001$ ), БКК диг. – на 14% (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,13–1,15;  $p < 0,0001$ ), ТпД – на 6% (ОШ 1,06; 95% ДИ 1,05–1,07;  $p < 0,0001$ ), МРА – на 20% (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,19–1,21;  $p < 0,0001$ ), ПД – на 26% (ОШ 1,26; 95% ДИ 1,24–1,27;  $p < 0,0001$ ), АБ – на 20% (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,16–1,25;  $p < 0,0001$ ), АМР – на 38% (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,34–1,42;  $p < 0,0001$ ). При этом отмечалось ежегодное снижение назначения ИАПФ на 4% (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,95–0,97;  $p < 0,0001$ ), БКК недиг. – на 9% (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,89–0,93;  $p < 0,0001$ ) и ТД – на 20% (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,79–0,81;  $p < 0,0001$ ).

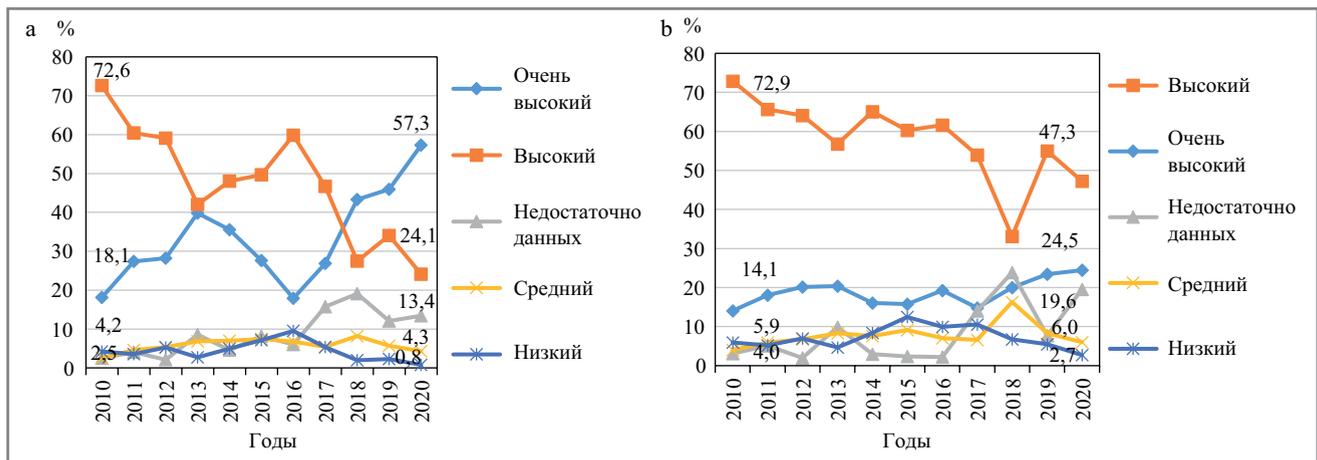
При анализе частоты ежегодного назначения АГП как фактора в модели логистической регрессии выявлены статистически значимые ( $p < 0,005$ ) изменения в их назначении. Так, увеличилась частота назначения БРА с 2018 г., β-АБ – с 2013 г., БКК диг. – с 2018 г., ТпД – с 2011 г., МРА – с 2013 г., ПД – с 2013 г. АБ – с 2017 г. и уменьшалась час-

тота назначения ИАПФ – с 2011 г., БКК недиг. – с 2016 г. и ТД – с 2013 г.

В 2010 г. монотерапия назначалась 20,6%, а комбинированная, состоящая из 4 и более классов препаратов, – только 6,0% больных АГ. В 2017–2018 гг. наблюдается значимое изменение в виде увеличения назначения комбинированной 4-компонентной АГТ, составившей 34,2% в 2020 г., а монотерапия применялась только у 4,9% больных АГ. При небольшом увеличении частоты назначения 3-компонентной терапии (с 27,9 до 31,9%) в 1,5 раза уменьшилось назначение 2-компонентной АГП (рис. 2).

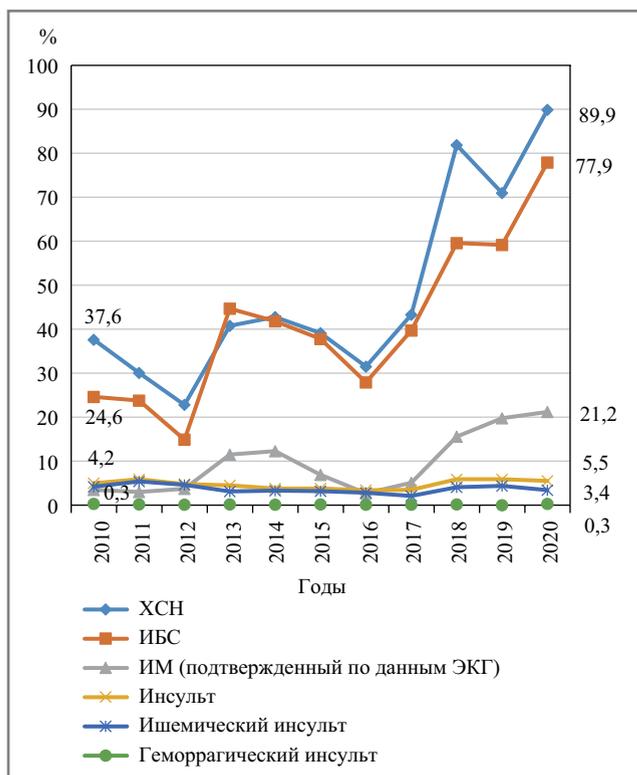
За 10-летний период изменилась степень тяжести больных АГ (рис. 3). Наблюдается увеличение доли больных очень высокого ССР (с 18,1 до 57,3%) и уменьшение доли больных высокого ССР (с 72,6 до 24,1%). При этом суммарное количество больных АГ высокого и очень высокого риска оставалось более 80% как в 2010 г., так и в 2020 г.

За последние годы, начиная с 2016 г., в группе больных АГ наблюдается 5-кратное увеличение числа больных



**Рис. 3.** Динамика структуры групп ССР больных АГ в 2010–2020 гг.: а – все больные АГ в целом по группе ( $n=44\ 653$ ); б – больные АГ без ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, ХСН, ФП/ТП;  $n=20\ 569$ ).

**Fig. 3.** Dynamics of the structure of cardiovascular risk groups in patients with AH in 2010–2020: а – all patients with AH in the whole group ( $n=44\ 653$ ); б – patients with AH without cardiovascular diseases (ischemic heart disease and myocardial infarction in history, chronic heart failure;  $n=20\ 569$ ).

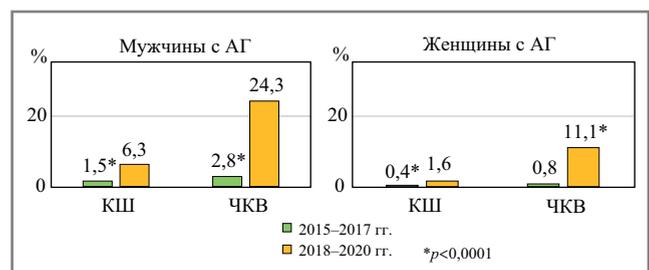


**Рис. 4.** Динамика структуры диагнозов ССЗ больных АГ в 2010–2020 гг. ( $n=44\ 653$ ).

**Fig. 4.** Dynamics of the structure of diagnoses of cardiovascular diseases in patients with AH in 2010–2020 ( $n=44\ 653$ ).

с перенесенным ИМ (с 4,2 до 21,2%), 3-кратное увеличение – с ИБС и более чем 2-кратное увеличение – с ХСН (рис. 4).

Проведен анализ выполнения инвазивных вмешательств у больных АГ – операций КШ и ТБКА в 2015–2017 и 2018–2020 гг. (рис. 5). Частота выполнения КШ увеличилась в 4 раза как у мужчин (с 1,5 до 6,3%), так и у женщин (с 0,4 до 1,6%); ТБКА – в 8,6 раза у мужчин (с 2,8 до 24,3%) и в 14 раз у женщин (с 0,8 до 11,1%). Общее количество вы-



**Рис. 5.** Анализ частоты выполнения операций КШ и ЧКВ у мужчин ( $n=7083$ ,  $p=0,0001$ ), у женщин ( $n=7900$ ,  $p=0,0001$ ) в 2015–2017 и 2018–2020 гг.

**Fig. 5.** Analysis of the frequency of coronary bypass surgery and percutaneous coronary interventions in men ( $n=7083$ ,  $p=0,0001$ ), in women ( $n=7900$ ,  $p=0,0001$ ) in 2015–2017 and 2018–2020.

полненных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операций КШ было больше у мужчин с АГ.

Более активное лечение больных АГ с ССЗ (применение комбинированной и рациональной АГТ), по-видимому, способствовало более эффективному контролю АД (рис. 6). Так, в целом по всей исследуемой выборке с 2010 по 2020 г. доля больных АГ, достигших целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст., увеличилась с 40,2 до 47,2%.

Анализ достижения целевого АД у больных АГ в зависимости от степени ССР показал статистически значимое улучшение только в группах больных высокого и очень высокого ССР. Достижение целевого АД увеличилось более чем в 1,5 раза как у мужчин, так и у женщин очень высокого ССР, а в группах высокого риска – в 1,2 раза. У больных АГ умеренного и низкого ССР статистически значимых изменений не выявлено. Самые низкие показатели целевого АД отмечены в группе умеренного ССР (20,7–28,4% у женщин и 34–36% у мужчин), самые высокие – в группах низкого риска.

Среди больных АГ выделена подгруппа больных без указаний в амбулаторных картах на наличие ИБС, ИМ (подтвержденного ЭКГ), ХСН и ФП/ТП. В 2010–2020 гг. в среднем только у 36,5% этих больных АГ был достигнут целевой уровень АД, положительной динамики этих

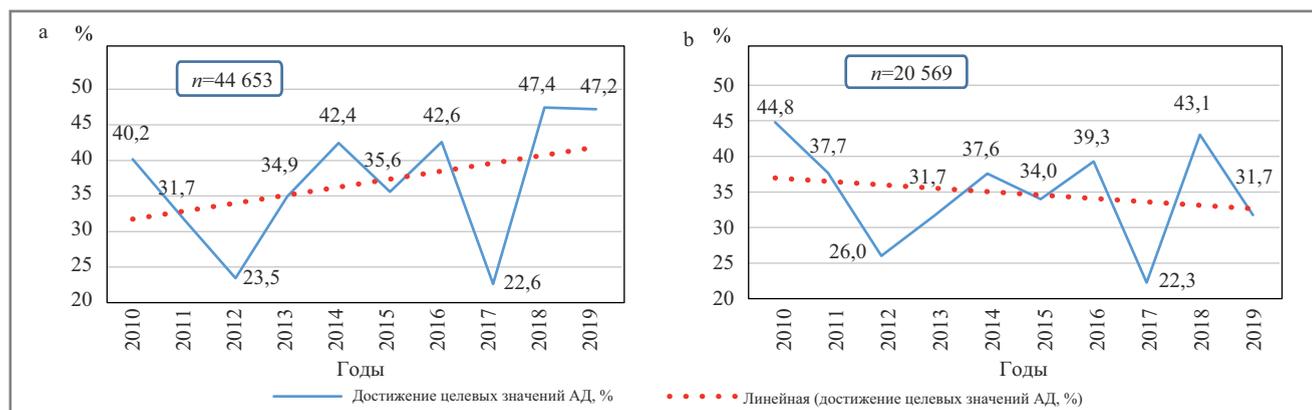


Рис. 6. Динамика достижения целевого АД в 2010–2020 гг. у мужчин и женщин с АГ: а – в целом по всей группе (n=44 653); б – у больных АГ без ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, ХСН, ФП/ТП; n=20 569).

Fig. 6. Dynamics of achieving target blood pressure in 2010–2020 in men and women with AH: a – in general for the entire group (n=44 653); b – in patients with AH without cardiovascular diseases (ischemic heart disease, myocardial infarction in anamnesis, chronic heart failure; n=20 569).

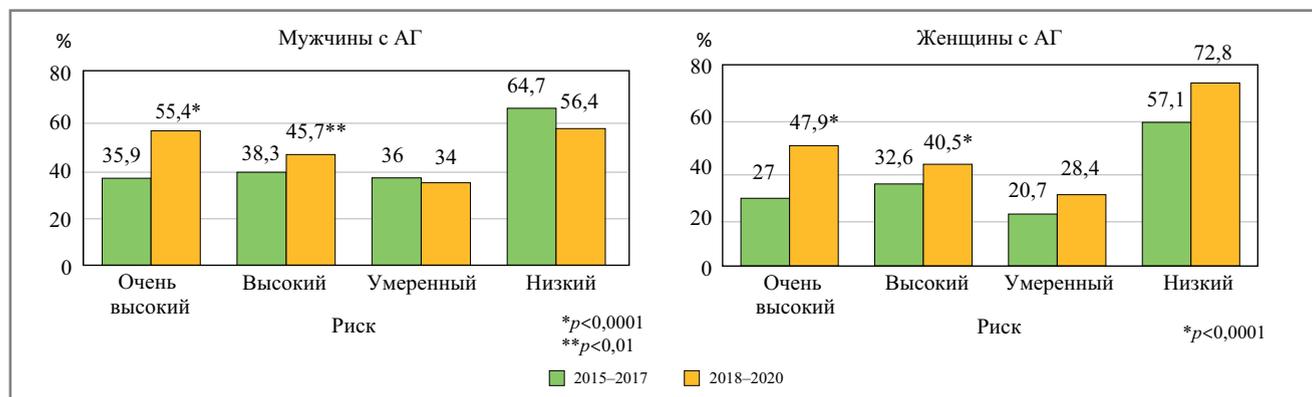


Рис. 7. Динамика достижения целевого АД у мужчин (n=5016) и женщин (n=4003) с АГ в зависимости от степени ССР в 2015–2017 и 2018–2020 гг.

Fig. 7. Dynamics of achieving of target blood pressure in men (n=5016) and women (n=4003) with AH depending on cardiovascular risk in 2015–2017 and 2018–2020.

показателей за последние годы не отмечено. Вместе с тем следует подчеркнуть, что по шкале ССР больные АГ этой подгруппы относятся к высокому и очень высокому ССР (рис. 7). С 2010 по 2020 г. отмечается тенденция к увеличению числа больных очень высокого ССР (с 14,1 до 24,5%) при почти двукратном снижении числа больных высокого риска (с 72,9 до 47,3%).

В подгруппе больных АГ без ССЗ увеличилось назначение блокаторов РАС. Самыми назначаемыми препаратами оставались ИАПФ (73,6–72,8%), при этом в 2 раза увеличилось назначение БРА (8,6–19,6%) и в 1,2 раза увеличилось назначение β-АБ (39,3–51,1%; рис. 8).

Значительно снизилось назначение ТД – с 38 до 14,7%, при этом отмечалось 4-кратное увеличение частоты назначения ТпД – с 6,2 до 25% (см. рис. 8). Наблюдается небольшое увеличение назначения БКК диг. – с 9,7 до 12% и ПД – с 1,3 до 5,4%. Частота назначения БКК недиг. практически не менялась в течение изучаемого периода времени и оставалась на уровне 2–3%.

Чаще стала назначаться комбинированная АГТ. Почти в 3 раза увеличилось число больных АГ, получающих ≥4 АГП. В 2010 г. 48,5% больных получали двойную комбинированную, 27,9% – монотерапию и 21% – 3-компонентную АГТ (см. рис. 2). К 2017 г. доли больных, лечение

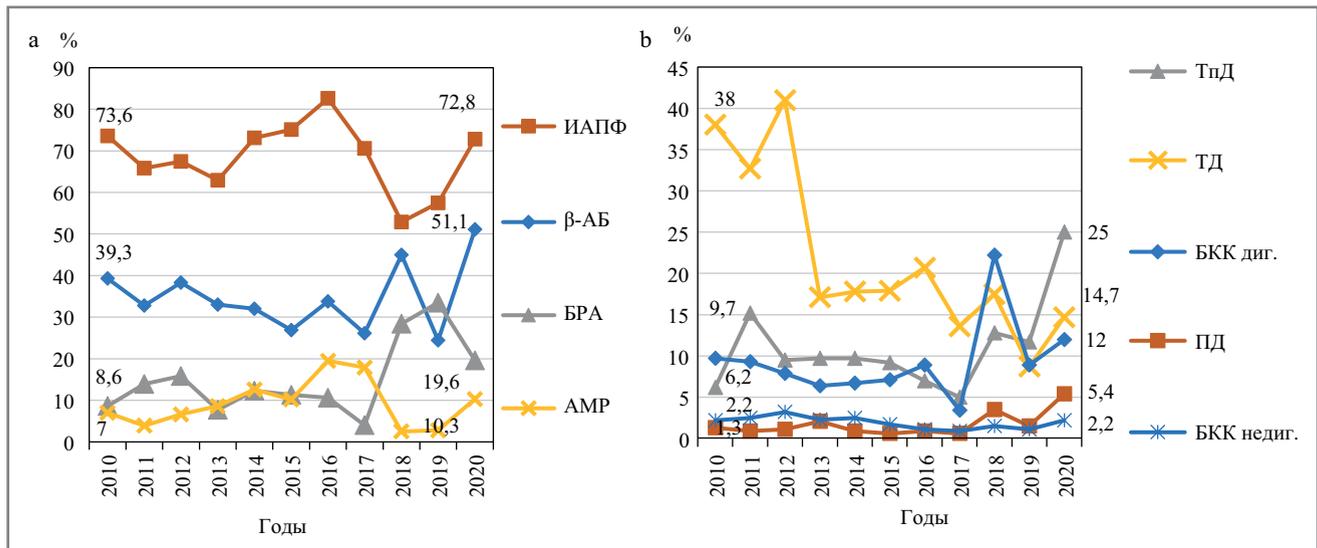
которых проводилось моно- и 2-компонентной АГТ, практически сравнялись.

С использованием модели многофакторной логистической регрессии установлено, что на частоту назначения АГП у больных АГ статистически значимо оказывало влияние наличие ХСН, ИБС и СД 2-го типа, перенесенного ИМ и года включения в анализ (табл. 1, 2). Больным АГ с ИБС чаще назначались β-АБ (в 2,44 раза), ПД (в 1,7 раза), АМР (в 1,6 раза), БКК (в 1,3 раза). Перенесенный ИМ ассоциировался с увеличением назначения ИАПФ (в 1,39 раза) и уменьшением назначения БРА (ОШ 0,7), а также с увеличением назначения β-АБ (в 1,8 раза), АМР и ПД (в 1,3 раза).

При наличии ХСН у больных АГ реже назначались ИАПФ (ОШ 0,8) и чаще (в 1,8 раза) БРА, ПД (в 4 раза), β-АБ (в 1,8 раза), БКК диг. (в 2 раза), БКК недиг. (в 1,5 раза), АМР, ТД и ТпД (в 1,3 раза).

У больных АГ с СД 2-го типа наблюдалось увеличение назначения БРА (в 1,4 раза), АМР и БКК (в 1,3 раза), β-АБ (в 1,1 раза), диуретиков (ТД – в 1,1 раза, ТпД – в 1,3, ПД – в 1,7 раза).

Больным АГ с перенесенным инсультом чаще назначались АМР (в 1,4 раза), БКК диг. (в 1,3 раза), диуретическая терапия (ТД – в 1,1 раза, ТпД – в 1,3 раза, ПД – в 1,4 раза) и ИАПФ (в 1,2 раза).



**Рис. 8.** Частота назначения АГП больным АГ без ИБС, ИМ, ХСН, ФП/ПТ в 2010–2020 гг. ( $n=20\ 569$ ): а – β-АБ, ИАПФ, АМР, БРА; б – БКК диг., ПД, ТпД, ТД, БКК недиг.

**Fig. 8.** The frequency of prescribing antihypertensive drugs to patients with AH without coronary heart disease, myocardial infarction, chronic heart failure in 2010–2020 ( $n=20\ 569$ ): а – β-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitor, mineralocorticoid receptor antagonist, angiotensin receptor blockers; б – dihydropyridine calcium channel blocker, loop diuretic, thiazide-like diuretic, thiazide diuretic, calcium channel blocker.

**Таблица 1.** Влияние различных факторов на вероятность назначения антигипертензивного препарата (ИАПФ, БРА, β-АБ, АМР) ( $n=44\ 455$ )

**Table 1.** Influence of various factors on the likelihood of prescribing an antihypertensive drug ( $n=44\ 455$ )

	ИАПФ ( $n=29\ 833$ ), pseudoR2=0,019		БРА ( $n=7373$ ), pseudoR2=0,054		β-АБ ( $n=23\ 078$ ), pseudoR2=0,129		АМР ( $n=6436$ ), pseudoR2=0,076	
	ОШ (95% ДИ)	$p$	ОШ (95% ДИ)	$p$	ОШ (95% ДИ)	$p$	ОШ (95% ДИ)	$p$
Год внесения данных в регистр	0,96 (0,95–0,97)	0,000	1,12 (1,11–1,13)	0,000	1,09 (1,08–1,10)	0,000	1,17 (1,16–1,18)	0,000
Мужской пол	1,19 (1,14–1,24)	0,000	0,68 (0,64–0,72)	0,000	1,11 (1,06–1,16)	0,000	0,91 (0,85–0,96)	0,001
ИБС	1,00 (0,95–1,06)	0,872	1,00 (0,93;1,06)	0,889	2,44 (2,32–2,57)	0,000	1,62 (1,51–1,74)	0,000
ИМ (по ЭКГ)	1,39 (1,29–1,50)	0,000	0,69 (0,63–0,76)	0,000	1,81 (1,66–1,98)	0,000	1,26 (1,16–1,37)	0,000
ХСН	0,80 (0,76–0,84)	0,000	1,79 (1,68–1,91)	0,000	1,80 (1,72–1,89)	0,000	1,16 (1,08–1,25)	0,000
СД 2-го типа	0,90 (0,85–0,95)	0,000	1,37 (1,29–1,47)	0,000	1,07 (1,01–1,13)	0,028	1,32 (1,22–1,41)	0,000
Инсульт	1,15 (1,05–1,27)	0,004	1,00 (0,89–1,12)	0,987	1,03 (0,94–1,14)	0,518	1,37 (1,22–1,54)	0,000

## Обсуждение

За прошедшее десятилетие (2010–2020 гг.) среди больных АГ, наблюдаемых в условиях первичного звена здравоохранения, сохраняется высокая доля больных высокого и очень высокого ССР ( $\approx 80\%$ ). При этом в последние годы, начиная с 2016 г., наблюдается значительное увеличение числа больных АГ очень высокого ССР (с 18,1 до 57,3%) вследствие перенесенного ИМ, развившихся ИБС и ХСН. Среди наиболее вероятных причин обращения более тяжелых больных АГ за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения в период с 2016 по 2020 г. – улучшение выживаемости больных с ССЗ благодаря применению высокотехнологичных методов лечения (КШ и ТБКА); более эффективное лечение АГ с позиций достижения целевого АД преимущественно у больных очень высокого ССР и старение населения.

Исследование показало более частое назначение препаратов по дополнительным показаниям (перенесенный ИМ, ИБС, ХСН и др.), обладающих антигипертензивным эффектом, и увеличение доли комбинированной терапии (назначение 2, 3, 4 и более препаратов составляет порядка 30%). Увеличилось назначение АМР (в 5,8 раза), ПД (в 7,2 раза) БРА (в 3 раза), β-АБ, БКК диг. и ТпД (в 2 раза). Усиление лекарственной терапии, по-видимому, и способствовало улучшению достижения целевого АД у больных АГ высокого и очень высокого риска, что согласуется с данными других исследований [8, 9]. В группе больных АГ без ИБС, ИМ (в анамнезе), ХСН, ФП/ПТ показатели достижения целевого АД были более низкие (в среднем составили 36%), несмотря на увеличение применения комбинированной АГТ. Только 8,5% этих больных получают  $\geq 4$  АГП.

**Таблица 2. Влияние различных факторов на вероятность назначения антигипертензивного препарата (БКК диг., БКК недиг., ТД, ТпД, ПД) (n=44 455)****Table 1. Influence of various factors on the likelihood of prescribing an antihypertensive drug (n=44 455)**

	БКК диг. (n=6707), pseudoR2 = 0,070		БКК недиг. (n=1231), pseudoR2 = 0,031		ТД (n=9761), pseudoR2= 0,080		ТпД (n=4848), pseudoR2= 0,028		ПД (n=3279), pseudoR2= 0,156	
	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P	ОШ (95% ДИ)	P
Год внесения данных в регистр	1,09 (1,08–1,10)	0,000	0,89 (0,87–0,91)	0,000	0,82 (0,81–0,82)	0,000	1,06 (1,05–1,08)	0,000	1,16 (1,14–1,17)	0,000
Мужской пол	0,89 (0,84–0,94)	0,000	0,96 (0,85–1,09)	0,550	0,77 (0,74–0,81)	0,000	0,77 (0,72–0,82)	0,000	0,80 (0,74–0,87)	0,000
ИБС	1,36 (1,27–1,46)	0,000	1,35 (1,17–1,56)	0,000	0,72 (0,68–0,77)	0,000	0,95 (0,88–1,03)	0,217	1,74 (1,58–1,92)	0,000
ИМ (по ЭКГ)	0,77 (0,71–0,84)	0,000	0,81 (0,66–1,00)	0,051	0,86 (0,78–0,95)	0,003	0,65 (0,57–0,73)	0,000	1,35 (1,22–1,49)	0,000
ХСН	2,06 (1,92–2,21)	0,000	1,47 (1,28–1,69)	0,000	1,29 (1,22–1,37)	0,000	1,28 (1,19–1,38)	0,000	4,02 (3,58–4,53)	0,000
СД 2-го типа	1,31 (1,22–1,40)	0,000	1,36 (1,18–1,57)	0,000	1,11 (1,05–1,19)	0,001	1,31 (1,21–1,42)	0,000	1,71 (1,57–1,87)	0,000
Инсульт	1,33 (1,19–1,49)	0,000	1,01 (0,77–1,29)	0,952	1,13 (1,01–1,26)	0,028	1,41 (1,24–1,59)	0,000	1,37 (1,19–1,59)	0,000

В течение анализируемого периода времени ИАПФ остаются ведущим классом АГП в лечении больных АГ различной степени ССР, они назначаются более чем в 70% случаев. Назначение диуретической терапии осталось на прежнем уровне (немного менее 50%), врачи стали больше назначать β-АБ, БРА и АМР. ТД утратили свои позиции (38% в 2010 г.), чаще в последние годы стали назначаться ТД, которые составляли около 1/2 всех назначаемых диуретиков к 2020 г.

Наблюдаемые изменения проводимой АГТ в течение 10-летнего периода у больных АГ без ИБС, ИМ (в анамнезе), ХСН и ФП/ТП соответствуют клиническим рекомендациям. Предпочтительными комбинациями были ИАПФ/БРА с БКК/ТпД, при этом более частое применение АМР в последние годы может быть объяснено добавлением их больным с резистентной АГ в качестве препарата 4-й линии [10]. Вместе с тем у этой категории больных АГ без ССЗ отмечается нередкое назначение монотерапии (от 30 до 48% в разные годы), что противоречит современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ, в которых с целью более быстрого и эффективного достижения целевого АД и тем самым профилактики осложнений АГ следует начинать лечение с комбинированной терапии, а монотерапия рекомендована лишь лицам старше 80 лет и физически ослабленным [2]. Следует отметить, что и у больных АГ с ССЗ также назначалась монотерапия, однако в 2020 г. она применялась уже только в 4,9% случаев, в то время как в 2010 г. – в 30% случаев.

Более частое применение β-АБ несколько выбивается из общей картины, однако в исследовании, проведенном в Китае, также отмечено увеличение назначения β-АБ в течение 8 лет [11]. По данным метаанализа 2020 г. применение β-АБ при АГ приводило к снижению риска всех сердечно-сосудистых событий, при меньшей защите от инсульта

и общей смертности по сравнению с другими АГП [12]. Вместе с тем β-АБ остаются эффективными препаратами, улучшающими прогноз заболевания и/или качество жизни у больных с перенесенным ИМ, ИБС, ХСН, а также при тахикардиях [2, 13, 14].

Оценивая эффективность лечения больных АГ в целом по достижению целевого АД, следует подчеркнуть неудовлетворительное лечение больных низкого, среднего и высокого ССР. Так, достижение целевого АД в 2018–2020 гг. регистрируется у мужчин и женщин высокого ССР в 45,7–40,5% случаев, умеренного – в 34,0–28,4% и низкого ССР – в 56,4–72,8% случаев соответственно. Ведущими причинами этой ситуации могут быть используемая в лечении монотерапия, недостаточные дозы АГП, плохая приверженность больных лечению и неудовлетворительное диспансерное наблюдение (последние 3 позиции в работе не изучались) [15]. Плохой контроль АГ и факторов риска ССЗ (дислипидемии, курение, избыточная масса тела, ожирение и др.) у больных АГ низкого, среднего и высокого ССР может привести к увеличению степени риска и развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

## Заключение

Подытоживая, следует сказать, что лечение больных АГ в условиях первичного звена здравоохранения остается на неудовлетворительном уровне. Значительная распространенность АГ среди населения, ее негативная роль в высоком уровне заболеваемости и смертности от ССЗ, а также большая распространенность ее факторов риска (избыточная масса тела, ожирение, чрезмерное потребление солевой пищи, гипокinezия, психосоциальные факторы и др.) создают предпосылки дальнейшего роста заболеваемости АГ и ее осложнений [4]. В связи с этим проведение первичной и вторичной профилактики ССЗ, в первую очередь

АГ, повышение знаний в области кардиологии врачей первичного звена здравоохранения, просветительская работа по вопросам профилактики ССЗ и здорового образа жизни среди населения и многие другие меры являются чрезвычайно актуальными для здравоохранения и общества в целом.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования «Изучение современных фенотипов артериальной гипертонии, включая вторичные формы, с целью создания персонализированных методов лечения» был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №237). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Ethics approval.** The local ethics committee (protocol №237) approved protocol of research "The study of modern phenotypes of hypertension, including secondary forms, in order to obtain personalized methods of treatment". The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
 АГП – антигипертензивные препараты  
 АГТ – антигипертензивная терапия  
 АД – артериальное давление  
 АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов  
 БКК диг. – блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда  
 БКК недиг. – блокатор кальциевых каналов  
 БРА – блокатор рецепторов ангиотензина  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 КШ – коронарное шунтирование  
 ОШ – отношение шансов  
 ПД – петлевой диуретик

СД – сахарный диабет  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССР – сердечно-сосудистый риск  
 ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий  
 ТД – тиазидный диуретик  
 ТпД – тиазидоподобный диуретик  
 ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий  
 ФР – фактор риска  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
 ЦВБ – цереброваскулярные болезни  
 ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства  
 ЭКГ – электрокардиограмма  
 β-АБ – β-адреноблокаторы

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–94. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. On behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from eccd. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Ощепкова Е.В. Регистр артериальной гипертонии (результаты функционирования в 2005–2008 гг.) *Атмосфера*. 2009;1 [Oshchepkova EV. Registry of arterial hypertension (results of operation in 2005–2008). *Atmosfera*. 2009;1 (in Russian)].
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, РОС-СИЯ) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;2:6–29 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) Russian

- national atherosclerosis society (RNAS, RUSSIA) guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6-29 (in Russian). DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
8. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50 [Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):44-50 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-3-8
  9. Mu L, Mukamal KJ. Treatment Intensification for Hypertension in US Ambulatory Medical Care. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e004188. DOI:10.1161/JAHA.116.004188
  10. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(6):464-75. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30071-8
  11. Schachter M. Changes in the usage of antihypertensive drugs: implications and prospects. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(3):231-4. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02421.x
  12. Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens*. 2020;38(9):1669-81. DOI:10.1097/HJH.0000000000002523
  13. Староверов И.И., Шахнович Р.М., Гиляров М.Ю., и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПИСТ). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:4-77 [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with st segment elevation (STEMI). *Eurasian Heart Journal*. 2020;1:4-77 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-4-77
  14. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;4:4-85 [Golitsyn SP, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Eurasian clinical recommendations on diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Eurasian Heart Journal*. 2019;4:4-85 (in Russian)].
  15. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., и др. Обучение и самообразование пациента – важный шаг на пути повышения приверженности пациента лечению. *Системные гипертензии*. 2014;3:7-10 [Chazova IE, Ageev FT, Fofanova TV, et al. Education and self-education of the patients is an important step towards increasing patients acceptance of therapy. *Systemic Hypertension*. 2014;3:7-10 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела

Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова<sup>✉</sup>, Е.В. Гончарова, О.А. Мыринова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Ожирение представляет одну из глобальных проблем современного общества, поскольку является хроническим состоянием с серьезными последствиями для здоровья. Ряд исследований демонстрирует, что существует взаимосвязь между ожирением и эмоционально-личностными нарушениями.

**Цель.** Оценка у молодых мужчин взаимосвязи психоэмоциональных изменений с ожирением в зависимости от возраста манифестации заболевания и на фоне программы снижения массы тела.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 48 пациентов с ожирением в возрасте от 17 до 24 лет. Исследуемые были разделены на 2 группы. Группу А составили 26 мужчин с манифестацией ожирения с детства, группу Б – 22 пациента с началом заболевания с пубертата. В дальнейшем исследуемые пациенты были распределены в зависимости от вида лечения ожирения (комплексное и немедикаментозное). На скрининге и после лечения оценивали психологический статус и антропометрические показатели.

**Результаты.** Депрессивные расстройства исходно наблюдались у 40,9% пациентов группы Б и у 19,2% исследуемых группы А. У молодых мужчин, которым проводилось комплексное лечение ожирения, независимо от времени манифестации заболевания выявлено клинически значимое снижение симптомов депрессии. У исследуемых выявлены все типы нарушений пищевого поведения (ПП). Данные проявления встречаются чаще у пациентов с манифестацией заболевания с детства. В группе А ограничительный тип ПП – у 50% молодых мужчин, экстернальный тип – у 42,3%, а эмоциогенный тип – у 30,7%. В группе Б эмоциогенный тип ПП – у 9% пациентов, экстернальный тип – у 40,9%, а ограничительный – у 31,8% молодых мужчин с ожирением.

**Заключение.** В группе пациентов с манифестацией ожирения с пубертата частота проявления депрессивных расстройств была выше, чем в группе молодых мужчин с началом ожирения с детства.

**Ключевые слова:** ожирение, мужчины, депрессивные расстройства, пищевое поведение, орлистат

**Для цитирования:** Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мыринова О.А. Динамика психоэмоционального состояния у молодых мужчин с ожирением на фоне программы по снижению массы тела. Терапевтический архив. 2022;94(1):18–23. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201319

ORIGINAL ARTICLE

## The influence of weight loss interventions on psycho-emotional state of young men with obesity

Nina A. Petunina, Milena E. Telnova<sup>✉</sup>, Ekaterina V. Goncharova, Olga A. Myrinova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the relationship of psychoemotional changes with obesity in young men, depending on the age of manifestation of the disease and against the background of the program of weight loss.

**Materials and methods.** The study included 48 young men with obesity, aged 17 to 24 years. The subjects were divided into two groups. Group A consisted of 26 men with manifestation of obesity since childhood, group B – 22 patients with onset of the disease from puberty. Subsequently, the study patients were subdivided depending on the type of obesity treatment (complex and non-pharmacological). The psychological status and anthropometric parameters were assessed on screening and after 12 weeks of treatment.

**Results.** Depressive disorders were initially observed in 40.9% of patients in group B and in 19.2% of patients in group A. In young men who underwent complex treatment of obesity, regardless of the time of manifestation of the disease, a clinically significant decrease in symptoms of depression was revealed. All types of eating behavior were revealed in the subjects, and these manifestations are more common in patients with manifestation of the disease since childhood. In group A, the restrained eating was in 50% of young men, external eating in 42.3%, and emotional eating in 30.7%. In group B, emotional eating in 9% of patients, external eating in 40.9%, and restrained eating in 31.8% of young obese men.

**Conclusion.** In the group of patients with manifestation of obesity since puberty, the frequency of depressive disorders was higher than in the group of young men with onset of obesity since childhood.

**Keywords:** obesity, men, depressive disorders, eating behavior, orlistat

**For citation:** Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV, Myrinova OA. The influence of weight loss interventions on psycho-emotional state of young men with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):18–23. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201319

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии. Тел.: +7(916)169-30-40; e-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

<sup>✉</sup>Milena E. Telnova. E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Nina A. Petunina. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Ekaterina V. Goncharova. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Мыринова Ольга Александровна – ординатор каф. эндокринологии. ORCID: 0000-0002-7893-145X

Olga A. Myrinova. ORCID: 0000-0002-7893-145X

## Введение

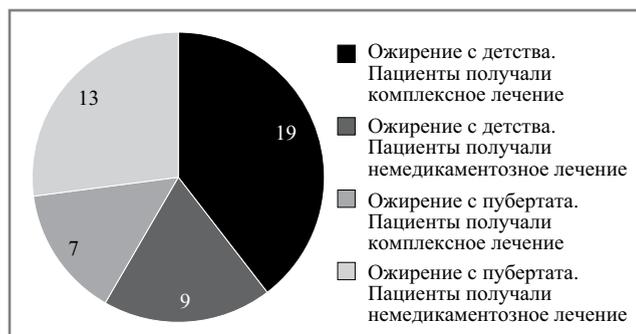
Ожирение представляет одну из глобальных проблем современного общества, так как является хроническим состоянием с серьезными последствиями для здоровья. По данным Всемирной организации здравоохранения, представленным в 2016 г., более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет уже имели избыточную массу тела, а из их числа свыше 650 млн страдали ожирением [1, 2]. В Российской Федерации на 2016 г. избыточная масса тела диагностирована у 62,0%, а ожирение у – 26,2% населения [3]. По данным исследований в РФ выявлено, что у 6,8% лиц мужского и 5,3% женского пола в возрасте 5–17 лет имеется ожирение [2, 4]. Важно отметить, что ожирение с манифестацией в детском и подростковом возрасте (примерно в 50% случаев) в дальнейшем может прогрессировать и приводить к развитию осложнений [5].

Известно, что причиной для манифестации избыточной массы тела и ожирения могут служить особенности образа жизни, пищевого поведения пациентов, а также дисбаланс между повышенным потреблением высококалорийной пищи и снижением ежедневной физической активности [6]. Но в то же время существуют убедительные данные о роли генетической предрасположенности к ожирению [7]. В настоящее время установлено, что в развитии первичного ожирения играют роль изменение мотивации, а также острый и хронический стресс [8, 9]. Отмечено, что пациентам с ожирением свойственны некоторые личностные особенности: импульсивность, пассивность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, зависимость, тревожно-фобические и психоастенические черты и др. Усугубить свойственную пациентам с ожирением низкую самооценку, ощущение собственной несостоятельности могут ситуации, когда попытки похудеть оборачиваются неудачей, и это может способствовать усилению депрессии и тревоги [10].

Следовательно, ожирение может послужить причиной развития психического дискомфорта, а также и депрессивных состояний. Однако диагностика депрессивных состояний сложна. По данным статистики, у пациентов с ожирением сочетание депрессии и тревоги наблюдается в 62% случаев [9].

Важно отметить, что пищевое поведение (ПП) человека координируется слаженной системой, которая охватывает центральные и гуморальные звенья регуляции [11, 12]. Следовательно, расстройства регуляции могут стать триггером в формировании различных типов нарушений ПП при ожирении. Среди нарушений ПП у пациентов с ожирением выделяют эмоциогенный, экстернальный и ограничительный типы [7–9]. Известно, что ведущим типом является эмоциогенное ПП [9]. В то же время экстернальное и ограничительное ПП в той или иной степени отмечено почти у всех пациентов с ожирением [9]. Так, эмоциогенное ПП можно охарактеризовать избыточным приемом пищи, который возникает на фоне эмоционального дискомфорта [8, 9]. При экстернальном типе переедания желание приема пищи может быть спровоцировано рядом внешних стимулов, таких как накрытый стол, запах пищи, реклама продуктов, вид людей, принимающих пищу. Ограничительное ПП проявляется беспорядочными, резкими самоограничениями приема пищи, и пациентам не всегда удается выдерживать их длительное время [8].

В литературе представлены данные, что существует целый ряд аспектов, которые могут привести к нарушению ПП, например генетические и социальные факторы, патология центральной нервной системы, эмоционально-личностные особенности пациента, а также дисбаланс гормо-



**Рис. 1.** Характеристика пациентов с манифестацией ожирения в различные возрастные периоды и получающих разные виды лечения.

**Fig. 1.** Characteristics of patients with manifestation of obesity in different age periods and receiving different types of treatment.

нов, участвующих в регуляции аппетита [11, 13]. Важно отметить, что эмоционально-личностные нарушения (например, тревожно-депрессивные и вегетативные расстройства) и расстройства ПП, которые встречаются у больных с ожирением, способствуют ухудшению качества жизни пациентов, а следовательно, нуждаются в обязательной и своевременной коррекции.

Представляем результаты исследования, где поднята проблема взаимосвязи ожирения, депрессии и различных типов нарушения ПП (эмоциогенного, экстернального и ограничительного типов переедания).

**Цель исследования** – оценка у молодых мужчин взаимосвязи психоэмоциональных изменений с ожирением в зависимости от возраста манифестации заболевания и на фоне программы снижения массы тела.

## Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании приняли участие 48 молодых мужчин (в возрасте от 17 до 24 лет). Исходя из цели работы, пациенты были сформированы в группы в зависимости от возраста манифестации заболевания. Так, 1-ю группу составили 26 мужчин с манифестацией ожирения с детства (группа А), средний возраст – 18,4±2,6 года, индекс массы тела (ИМТ) 38,9±4,9 кг/м<sup>2</sup>. Во 2-ю группу были включены 22 пациента с началом заболевания с пубертата (группа Б), средний возраст – 19,8±2,9 года, ИМТ 36,8±2,4 кг/м<sup>2</sup>. В дальнейшем исследуемые пациенты были распределены в зависимости от вида лечения ожирения. Так, часть пациентов на протяжении 12 нед получали терапию орлистатом в комбинации с нефармакологическими методами коррекции массы тела. Другую группу составили пациенты, которым для снижения массы тела рекомендовалось нефармакологическое лечение в виде низкокалорийной диеты в сочетании с динамическими нагрузками умеренной интенсивности (рис. 1).

Антропометрические показатели [рост, масса тела, расчет ИМТ, объем талии – ОТ, объем бедер – ОБ, ОТ/ОБ, оценка выраженности депрессивной симптоматики (проводилась с помощью шкалы депрессии Бека)], ПП (определялось с помощью голландского опросника пищевого поведения DEBQ) оценивались у всех исследуемых исходно и через 12 нед.

Статистический анализ проводился с использованием программ: IBM SPSS Statistics 23 и программ статистического анализа Microsoft Excel 2010 с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрических тестов

**Таблица 1. Показатели исследуемых антропометрических данных пациентов до лечения**  
**Table 1. Indicators of the studied anthropometric data of patients before treatment**

Параметр	Группа А (n=26)	Группа Б (n=22)	p
	Визит скрининга	Визит скрининга	
Масса тела, кг	126,5±17,8	119,6±10,23	0,118
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,9±4,9	36,8±2,4	0,077
ОТ, см	112,1±13,6	108,1±7,7	0,223
ОБ, см	125,0±10,0	121,6±6,6	0,179
ОТ/ОБ	0,89±0,06	0,89±0,06	0,903

Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Статистически достоверными считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

При анализе первоначальных данных антропометрических показателей в исследуемых группах отмечено, что в группе А более высокие показатели антропометрии по сравнению с группой Б. Исключение составляют показатели соотношения ОТ/ОБ (табл. 1).

В результате 12-недельного лечения как в группе А, так и в группе Б выявлено статистически значимое снижение

всех антропометрических показателей ( $p < 0,05$ ) независимо от вида проведенного лечения (табл. 2, 3).

Необходимо отметить, что у тех пациентов, которые получали терапию орлистатом в комбинации с нефармакологическими методами коррекции массы тела (как в группе А, так и в группе Б), на заключительном визите отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение исследуемых показателей антропометрии.

Выявлено, что у молодых мужчин как в группе А, так и в группе Б, где лечение пациентов осуществлялось только с применением немедикаментозных методов терапии коррекции массы тела, на заключительном визите клинически значимых изменений в исследуемых показателях антропометрии не выявлено. Данные представлены в табл. 2, 3.

Тестирование с использованием психологических методик показало, что до лечения существенных отличий по степени выраженности депрессии у пациентов с манифестацией ожирения в различные возрастные периоды не выявлено. Однако отмечены определенные особенности в исследуемых типах ПП по результатам тест-опросника DEBQ.

По данным анкетирования (тест Бека), проведенного до лечения, у 80,8% ( $n=21$ ) пациентов в группе А и у 59,1% ( $n=13$ ) молодых мужчин в группе Б депрессии не выявлено. В то же время после прохождения теста Бека (норма 0–9 баллов) обнаружено, что у 15,3% ( $n=4$ ) исследуемых в группе А и у 36,4% ( $n=8$ ) в группе Б выявлена легкая степень выраженности депрессии. Важно отметить, что у 3,8% ( $n=1$ ) в группе А и 4,5% ( $n=1$ ) исследуемых в группе Б была

**Таблица 2. Динамика антропометрических данных в группе А на фоне проведенного лечения**  
**Table 2. Dynamics of anthropometric data in group A against the background of the treatment**

Параметры	Комплексное лечение (n=19)		Немедикаментозное лечение (n=9)		p
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	
Масса тела, кг	123,9±15,6	115,3±17,1	133,3±22,7	130,7±22,6	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,015$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	38,1±4,4	35,4±4,7	41,4±5,9	40,7±5,8	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,017$
ОТ, см	111,1±14,0	105,7±14,3	114,8±13,4	114,0±13,4	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,014$
ОБ, см	124,2± 9,9	119,4 ±9,7	127,1±10,7	126,4±10,5	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,025$
ОТ/ОБ	0,88±0,07	0,87±0,08	0,89±0,05	0,89±0,05	$p_{1-2} = 0,001$

**Таблица 3. Динамика антропометрических данных в группе Б на фоне проведенного лечения**  
**Table 3. Dynamics of anthropometric data in group B against the background of the treatment**

Параметры	Комплексное лечение		Немедикаментозное лечение		p
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	
Масса тела, кг	125,7±11,2	119,1±11,9	115,4±7,5	115,2±9,2	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,031$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,9±2,5	34,9±2,6	36,8±2,5	36,3±2,4	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,002$
ОТ, см	109,1±7,1	104,9±7,4	107,3±8,3	106,4±8,3	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{3-4} = 0,004$
ОБ, см	124,9±5,5	119,9±5,6	119,3±6,4	118,6±6,6	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{3-4} = 0,003$
ОТ/ОБ	0,87±0,06	0,86±0,07	0,90±0,05	0,90±0,05	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{3-4} = 0,083$

**Таблица 4. Результаты тестирования до лечения по данным опросника Бека и выраженность типов ПП по данным опросника DEBQ****Table 4. The results of testing before treatment according to the Beck questionnaire and the severity of types of eating behavior (EB) according to the DEBQ questionnaire**

Исследуемые параметры	Группа А (n=26)	Группа Б (n=22)	p
	Визит скрининга	Визит скрининга	
Шкала депрессии Бека, баллы	4,5 (1,7–9,2)	8,5 (3,5–11,2)	0,065
Эмоциогенное ПП (норма до 1,8 балла)	1,2 (1,1–2,0)	1,2 (1,0–1,5)	0,332
Экстернальное ПП (норма до 2,7 балла)	2,5 (2,0–3,0)	2,4 (2,3–3,2)	0,568
Ограничительное ПП (норма до 2,4 балла)	2,8 (2,1–3,2)	1,9 (1,6–2,9)	0,041

**Таблица 5. Динамика показателей уровня депрессии и ПП пациентов в группе А в ходе исследования (n=26)****Table 5. Dynamics of indicators of the level of depression and EB of patients in group A during the study (n=26)**

Исследуемые параметры	Комплексное лечение (n=19)		Немедикаментозное лечение (n=7)		p
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	
Шкала депрессии Бека	4,0 (1,0–9,2)	4,0 (2,0–9,0)	7,0 (2,0–9,0)	6,0 (1,0–8,0)	$p_{1-2}=0,206$ $p_{3-4}=0,025$
Эмоциогенное ПП	1,4 (1,1–2,0)	1,4 (1,1–1,9)	1,2 (1,1–2,0)	1,4 (1,1–2,0)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{3-4}=0,465$
Экстернальное ПП	2,5 (2,0–3,0)	2,1 (2,1–2,7)	2,5 (1,8–3,3)	2,6 (1,6–3,2)	$p_{1-2}=0,628$ $p_{3-4}=0,088$
Ограничительное ПП	2,8 (2,1–3,2)	3,0 (2,5–3,8)	2,6 (1,8–3,2)	2,6 (1,6–2,8)	$p_{1-2}=0,029$ $p_{3-4}=0,465$

выявлена умеренная депрессия. На основании результатов заполнения опросника Бека до начала лечения средний уровень депрессии у пациентов в группе А (n=26) составил 4,5 (1,7–9,0) балла, а в группе Б (n=22) соответственно 8,5 (3,5–11,2) балла. Результаты тестирования не продемонстрировали между группами А и Б статистически значимых отличий по данным опросника Бека до лечения (табл. 4).

Анализ анкетных данных, полученных при обследовании типов нарушения ПП, на визите скрининга показал, что у молодых мужчин с ожирением выявлены все типы нарушения ПП. Результаты согласуются с данными современной литературы [14]. Так, эмоциогенный тип нарушения ПП диагностирован у 30,7% (n=8) из исследуемой группы А и лишь у 9% (n=2) из группы Б. Экстернальный тип переживания определялся у 42,3% (n=11) молодых мужчин, которые были включены в группу А, и, соответственно, у 40,9% (n=9) исследуемых из группы Б. В то же время ограничительное ПП выявлено у 50% (n=1) из исследуемой группы А и у 31,8% (n=7) молодых мужчин, которые были включены в группу Б.

После 12-недельного курса комплексной терапии в группе А отмечена тенденция к снижению уровня экстернального ПП (с 2,5 до 2,1 балла) и статистически значимое ( $p<0,05$ ) увеличение показателей ограничительного ПП (с 2,8 до 3,0 балла). В течение всего периода лечения средние значения степени выраженности депрессии в данной группе находились в пределах референсных показателей, установленных для данного параметра. В то же время в группе А, но на фоне только немедикаментозной терапии, отмечено достоверное ( $p<0,05$ ) снижение показателей выраженности депрессивных расстройств, но клинической значимости данные значения не имели (табл. 5).

Анализ данных ПП пациентов в группе Б на фоне проведенного комплексного лечения продемонстрировал клинически значимое изменение показателей экстернального

ПП (с 2,9 до 2,6 балла), а также снижение уровня ограничительного ПП (с 2,3 до 1,9 балла). Статистически достоверных изменений в показателях уровня депрессии выявлено не было. У пациентов из группы Б, которые получали только немедикаментозное лечение, результаты тест-опросников не продемонстрировали значимых отличий по уровню нарушений ПП. Однако отмечено снижение показателей уровня тревожных расстройств с 7,0 до 6,0 баллов (табл. 6).

Важно отметить, что результаты 12-недельного лечения продемонстрировали уменьшение депрессивной симптоматики у пациентов на фоне снижения массы тела как в группе А, так и в группе Б, но клинически значимые отличия были выявлены в группах, где исследуемые получали комплексное лечение.

## Обсуждение

В настоящее время опубликовано много данных, в которых продемонстрировано наличие связи между депрессией и ожирением [15]. В нашем исследовании анализ данных психологического анкетирования и антропометрических показателей продемонстрировал, что по мере уменьшения показателей ИМТ и массы тела снижаются и проявления депрессивных расстройств.

Анализ данных продемонстрировал, что депрессивные расстройства (по шкале Бека) исходно наблюдались у 19,2% исследуемых из группы А и у 40,9% пациентов из группы Б. Следовательно, в группе пациентов с манифестацией ожирения с пубертата частота проявления депрессивных расстройств была выше, чем в группе молодых мужчин с началом ожирения с детства. В то же время у исследуемых пациентов не выявлено выраженной и тяжелой степени проявлений депрессии.

Анализ данных исследуемых нарушений типов ПП показал, что в группе А ограничительное ПП встречается у 50% молодых мужчин, экстернальный тип переживания

**Таблица 6.** Динамика показателей уровня депрессии и ПП пациентов в группе Б ( $n=22$ )**Table 6.** Dynamics of indicators of the level of depression and EB of patients in group B ( $n=22$ )

Исследуемые параметры	Комплексное лечение ( $n=9$ )		Немедикаментозное лечение ( $n=13$ )		$P$
	до лечения (1)	после лечения (2)	до лечения (3)	после лечения (4)	
Шкала депрессии Бека	7,0 (4,5–9,0)	7,0 (4,5–8,5)	9,3 (2,0–12,5)	9,1 (2,5–12,5)	$P_{1-2}=0,089$ $P_{3-4}=0,414$
Эмоциогенное ПП	1,4 (1,0–1,7)	1,3 (1,0–1,8)	1,2 (1,0–1,4)	1,1 (1,0–1,4)	$P_{1-2}=0,341$ $P_{3-4}=0,271$
Экстернальное ПП	2,9 (2,3–3,2)	2,6 (2,3–2,9)	2,4 (2,1–3,2)	2,4 (2,0–3,0)	$P_{1-2}=0,362$ $P_{3-4}=1,000$
Ограничительное ПП	2,3 (1,4–3,0)	1,9 (1,7–2,7)	1,7 (1,6–2,7)	1,8 (1,6–2,7)	$P_{1-2}=0,398$ $P_{3-4}=0,891$

определялся у 42,3% исследуемых, а эмоциогенный тип нарушения ПП диагностирован у 30,7%. В исследуемой группе Б получены следующие результаты: нарушение ПП по эмоциогенному типу выявлено лишь у 9% пациентов, экстернальный тип передеания диагностирован у 40,9%, а ограничительное ПП выявлено у 31,8% молодых мужчин с ожирением.

Необходимо отметить, что, согласно литературным источникам, пациенты, у которых ограничительное ПП наблюдается длительное время, подвержены риску развития декомпенсации как в вегетативной, так и психической сфере [7]. Принимая во внимание литературные данные и выявленные нарушения ПП у наших пациентов, можно предположить, что периоды ограничительного ПП могут сменяться моментами передеания и способствовать вторичному набору массы тела. Отмечено, что хотя эмоциогенный тип нарушения ПП встречается примерно у 60% пациентов с ожирением [8], по результатам нашего исследования данный тип нарушения ПП диагностирован существенно реже.

Таким образом, исходно в группе А (манифестация ожирения с детского возраста) у молодых мужчин выявлены все типы нарушения ПП, и данные проявления встречаются чаще, чем в исследуемой группе Б (манифестация заболевания с подросткового возраста).

При сравнении средних показателей нарушений ПП через 12 нед после лечения у пациентов в исследуемых группах достоверных отличий не выявлено. В то же время результаты комплексного лечения ожирения продемонстрировали, что число пациентов с эмоциогенным и экстернальными типами ПП уменьшилось, однако увеличилось число молодых мужчин с ограничительным типом ПП. Повышение уровня ограничительного ПП можно объяснить как осознанное стремление, которое направлено не только на ограничение пищевого режима и калорийности пищи, но, возможно, на контроль побочных эффектов, которые могут возникнуть на фоне приема орлистата.

### Заключение

Таким образом, получены данные, в которых прослеживается наличие связи между депрессией и ожирением. Анализ результатов психологического анкетирования и антропометрических данных продемонстрировал уменьшение депрессивных расстройств на фоне снижения показателей антропометрии. Исходно у 19,2% молодых мужчин с манифестацией заболевания с детства и у 40,9% исследуемых с началом ожирения с пубертата была выявлена депрессия. В то же время в подавляющем большинстве случаев сте-

пень выраженности депрессивных расстройств была легкой. Выраженной и тяжелой степени проявления депрессии у наших пациентов не выявлено. Детальный анализ типов ПП у пациентов с манифестацией в различные возрастные периоды продемонстрировал, что у исследуемых с манифестацией ожирения с детства больше выражены нарушения всех трех типов ПП, чем у пациентов с началом заболевания с пубертата. Результаты работы продемонстрировали, что у пациентов в группе с манифестацией заболевания с пубертата средние показатели уровня депрессии оказались выше, чем в группе с началом заболевания с детства. Продемонстрировано, что у молодых мужчин, которым проводилось комплексное лечение ожирения, независимо от времени манифестации заболевания выявлено клинически значимое снижение симптомов депрессии.

Таким образом, результаты показывают, что именно комплексное лечение, которое включает применение фармакотерапии в сочетании с немедикаментозными методами лечения ожирения, не только позволяет достичь клинической эффективности снижения массы тела (более чем на 5% от исходных значений), но и способствует снижению проявлений депрессивных расстройств, а также благоприятно влияет на ПП пациентов.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела  
 ОБ – окружность бедер

ОТ – окружность талии  
 ПП – пищевое поведение

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ожирение и избыточный вес. Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 03.06.2021 [Obesity and overweight. Available at: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 03.06.2021 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70 [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Morbid obesity treatment in adults. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2018153-7
3. WHO Diabetes Country Profiles 2016. Available at: [http://www.who.int/diabetes/country-profiles/rus\\_ru.pdf](http://www.who.int/diabetes/country-profiles/rus_ru.pdf). Accessed: 03.06.2021.
4. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *Российский медицинский журнал*. 2014;4:4-13 [Sobolev NP, Rudnev SG, Nikolaev DV, et al. Bioimpedance screening of the Russian population in health centers: prevalence of overweight and obesity. *Russian Medical Journal*. 2014;4:4-13 (in Russian)].
5. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты. *Реферативный медицинский журнал*. 2000;9(24):1140-6. [Butrova SA, Plokhaya AA. Treatment of obesity: modern aspects. *Abstract of Medical Journal*. 2000;9(24):1140-6 (in Russian)].
6. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-32. DOI:10.1111/dom.12596
7. Барановский А.Ю., Ворохобина Е.П. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект, 2007 [Baranovskii AYu, Vorokhobina EP. *Ozhirenie: klinicheskie ocherki*. Saint Petersburg: Dialect, 2007 (in Russian)].
8. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Динамика медиаторов энергетического обмена и пищевого поведения на фоне терапии ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2009;1(18):29-35 [Volkova GE, Romantsova TI, Voznesenskaia TG, Roik OV. Eating behavior and mediators of the energy metabolism in patients with obesity. *Obesity and Metabolism*. 2009;1(18):29-35 (in Russian)].
9. Вознесенская Т.Г. Нарушения пищевого поведения при ожирении. *Наркология*. 2006;8(56):62-64 [Voznesenskaia TG. Eating Disorders in Obesity. *Narcology*. 2006;8(56):62-64 (in Russian)].
10. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации. СПб., 2017 [Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniia i assotsirovannykh s nim zabozevaniy. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg, 2017 (in Russian)].
11. Cerolini S, Pazzaglia M, Lombardo C. Commentary: Gain in Body Fat Is Associated with Increased Striatal Response to Palatable Food Cues, whereas Body Fat Stability Is Associated with Decreased Striatal Response. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:65. DOI:10.3389/fnhum.2017.00065
12. Kemps E, Herman CP, Hollitt S, et al. The role of expectations in the effect of food cue exposure on intake. *Appetite*. 2016;103:259-64. DOI:10.1016/j.appet.2016.04.026
13. Travagli RA, Anselmi L. Vagal neurocircuitry and its influence on gastric motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):389-401. DOI:10.1038/nrgastro.2016.76
14. Исаченкова О.А. Пищевое поведение как важный фактор развития ожирения и коморбидных с ним заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):14-7 [Isachenkova OA. Eating behavior as an important factor in the development of obesity and comorbid diseases. *Obesity and Metabolism*. 2015;12(4):14-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/OMET2015414-17
15. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2018;1:65-78 [Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;1:65-78 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ

Н.О. Ховасова<sup>✉1,2</sup>, Н.М. Воробьева<sup>1</sup>, О.Н. Ткачева<sup>1,2</sup>, Ю.В. Котовская<sup>1</sup>, А.В. Наумов<sup>1</sup>, Е.В. Селезнева<sup>3</sup>, Л.Н. Овчарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Снижение гемоглобина у людей пожилого возраста ухудшает функциональный и когнитивный статусы, ассоциируется с риском падений и переломов, саркопенией, мальнутрицией, депрессией, старческой астенией и снижением автономности. Эпидемиологических данных о распространенности анемии в гериатрической популяции в нашей стране нет.

**Цель.** Оценить распространенность анемии и проанализировать ее ассоциации с гериатрическими синдромами (ГС) у лиц в возрасте ≥65 лет.

**Материалы и методы.** Обследованы 4308 человек (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет, проживающих в 11 регионах Российской Федерации, которых распределили на возрастные группы (65–74 года, 75–84 года и ≥85 лет). Всем участникам выполнена комплексная гериатрическая оценка и определен гемоглобин.

**Результаты.** Распространенность анемии у пожилых людей составила 23,9%. Показано, что при повышении возраста на каждый 1 год риск выявления анемии увеличивается на 4%. Частота анемии оказалась выше у мужчин, чем у женщин (28,1% против 22,1%;  $p < 0,001$ ). В большинстве случаев анемия имела легкое течение. По результатам комплексной гериатрической оценки у пациентов с анемией были ниже сила сжатия кисти, величина индекса Бартела, сумма баллов по шкале Лоутона, шкале MNA, тесту Мини-Ког и выше – сумма баллов по Гериатрической шкале депрессии и шкале «Возраст не помеха». Пациенты с анемией чаще пользовались слуховым аппаратом, абсорбирующим бельем и вспомогательными средствами при движении. У пациентов с анемией была выше частота всех ГС, за исключением ортостатической гипотензии и хронического болевого синдрома. Наличие ГС ассоциируется с увеличением риска анемии в 1,3–3,4 раза.

**Заключение.** В исследовании ЭВКАЛИПТ получены отечественные данные о распространенности анемии у пожилых пациентов и изучены ассоциации между низким гемоглобином и ГС.

**Ключевые слова:** анемия, гериатрический синдром, комплексная гериатрическая оценка, пожилой возраст, функциональный статус

**Для цитирования:** Ховасова Н.О., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Наумов А.В., Селезнева Е.В., Овчарова Л.Н. Распространенность анемии и ее ассоциации с другими гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. Терапевтический архив. 2022;94(1):24–31. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201316

ORIGINAL ARTICLE

## The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIPT

Natalia O. Khovasova<sup>✉1,2</sup>, Natalya M. Vorobyeva<sup>1</sup>, Olga N. Tkacheva<sup>1,2</sup>, Yulia V. Kotovskaya<sup>1</sup>, Anton V. Naumov<sup>1</sup>, Elena V. Selezneva<sup>3</sup>, Lilia N. Ovcharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Research University “Higher School of Economics”, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** A low hemoglobin level in older adults impairs cognitive ability and functional status and associates with risk of falls and fractures, sarcopenia, malnutrition, depression, frailty, and decreased autonomy. Epidemiological data on the anemia prevalence in the geriatric population in our country is not available.

**Aim.** To assess the prevalence of anemia and analyze its associations with geriatric syndromes (GS) in subjects aged ≥65 years.

**Materials and methods.** 4308 subjects (30% of men) aged 65–107 years, living in 11 regions of the Russian Federation, were examined and divided into age groups (65–74 years, 75–84 years and ≥85 years). All the participants underwent a comprehensive geriatric assessment and determined hemoglobin level.

**Results.** The anemia prevalence in older adults was 23.9%. It has been shown that with an increase in age per 1 year, the risk of anemia detection increases by 4%. The incidence of anemia was higher in males than females (28.1% versus 22.1%;  $p < 0.001$ ). In most cases, anemia was mild. The results of a comprehensive geriatric assessment show that patients with anemia had lower hand grip force, Barthel Index, the sum of points

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ховасова Наталья Олеговна** – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», доц. каф. болезней старения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(915)004-43-00; e-mail: natashahov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3066-4866

**Воробьева Наталья Михайловна** – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6021-7864

✉ **Natalia O. Khovasova.** E-mail: natashahov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3066-4866

**Natalya M. Vorobyeva.** ORCID: 0000-0002-6021-7864

on Lawton instrumental activities of daily living scale, Mini Nutritional Assessment scale, the Mini-Cog test and higher – the sum of points on the Geriatric Depression Scale (GDS-15) and the Age Is No Barrier scale. Patients with anemia were more likely to use hearing aids, absorbent underwear, and assistive devices during movement. Patients with anemia had a higher incidence of all GS, except for orthostatic hypotension and chronic pain syndrome. The presence of GS is associated with an increased risk of anemia by 1.3–3.4 times.

**Conclusion.** EVKALIPТ study obtained domestic data on the prevalence of anemia in older patients and examined its associations with other GS.

**Keywords:** anemia, geriatric syndrome, comprehensive geriatric assessment, advanced age, functional status

**For citation:** Khovasova NO, Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Naumov AV, Selezneva EV, Ovcharova LN. The prevalence of anemia and its associations with other geriatric syndromes in subjects over 65 years old: data of Russian epidemiological study EVKALIPТ. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):24–31. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201316

## Введение

Анемия – состояние, характеризующееся снижением уровня гемоглобина, что приводит к невозможности обеспечения физиологических потребностей организма в кислороде [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет четкие значения гемоглобина (120 г/л для женщин и 130 г/л для мужчин), снижение которых позволяет диагностировать анемию.

Публикации последних 20 лет свидетельствуют о высокой распространенности анемии в пожилом возрасте [2–4]. Кроме того, отмечается тенденция увеличения частоты анемии с возрастом: от 10–15% в 65–74 года до 20–25% в 75–84 года с максимумом 26–50% в 85 лет и старше [5–7]. Как известно, при старении высока вероятность развития гериатрических синдромов (ГС) – многофакторных возрастассоциированных клинических состояний, ухудшающих качество жизни, повышающих риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений [8]. В последние 5 лет в зарубежных изданиях появляются публикации, рассматривающие анемию как самостоятельный ГС [9, 10]. Такой гериатрический взгляд на проблему анемии вполне обоснован, так как снижение содержания гемоглобина приводит к ухудшению функционального и когнитивного статусов пожилого человека, ассоциируется с повышенным риском падений и переломов, саркопенией, мальнутрицией, депрессией, что в итоге увеличивает частоту развития старческой астении (СА) и снижает уровень автономности пожилого человека, а также повышает частоту неблагоприятных исходов, в том числе летальных [7, 11–16].

Однако в нашей стране до сих пор отсутствуют как эпидемиологические сведения о распространенности анемии в гериатрической популяции, так и данные о взаимосвязи анемии с другими ГС. В 2018 г. Российской ассоциацией геронтологов и гериатров и Российским геронтологическим научно-клиническим центром в сотрудничестве с НИУ ВШЭ инициировано эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ (Эпидемиологическое исследование распространенности гериатрических синдромов и возраст-ассо-

циированных заболеваний у Пожилых людей в регионах РФ с разными климатическими, экономическими и демографическими характеристиками), целью которого являлось получение российских данных о распространенности возрастассоциированных и хронических неинфекционных заболеваний, СА и других ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет, а также анализ их вклада в показатели общего состояния здоровья и функционального статуса. В рамках исследования ЭВКАЛИПТ выполнен субанализ у пациентов с анемией, результаты которого представлены в настоящей статье.

**Цель исследования** – оценить распространенность хронической анемии (ХА) и проанализировать ее ассоциации с другими ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет.

## Материалы и методы

В эпидемиологическом исследовании ЭВКАЛИПТ принимали участие лица, проживающие в 11 регионах РФ (Республики Башкортостан, Дагестан и Чувашия, Воронеж и Воронежская область, Москва, Саратов, Санкт-Петербург и Ленинградская область; Ивановская, Рязанская, Самарская и Смоленская области), которые обследованы в период с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. Критериями включения являлись возраст  $\geq 65$  лет и письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с протоколом участников распределили на 3 возрастные группы (65–74 года, 75–84 года и  $\geq 85$  лет).

Всем пациентам выполнили комплексную гериатрическую оценку (КГО), которая состояла из 2 этапов:

- 1) анкетирование по специально разработанному опроснику;
- 2) объективное обследование.

КГО проводилась одномоментно силами врача-гериатра и гериатрической медицинской сестры по месту нахождения или проживания пациента (в стационаре, поликлинике, интернате/доме престарелых или на дому).

Опросник включал модули «Социально-экономический статус», «Трудовой анамнез», «Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний», «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия»,

**Ткачева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. болезней старения ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», глав. внешт. гериатр Минздрава России. ORCID: 0000-0002-4193-688X

**Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1628-5093

**Наумов Антон Вячеславович** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения ФДПО, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6253-621X

**Селезнева Елена Владимировна** – канд. экон. наук, ст. науч. сотр. ФГАОУ ВО НИУ ВШЭ. ORCID: 0000-0001-6623-6815

**Овчарова Лилия Николаевна** – д-р экон. наук, проректор ФГАОУ ВО НИУ ВШЭ. ORCID: 0000-0002-7266-707X

**Olga N. Tkacheva.** ORCID: 0000-0002-4193-688X

**Yulia V. Kotovskaya.** ORCID: 0000-0002-1628-5093

**Anton V. Naumov.** ORCID: 0000-0002-6253-621X

**Elena V. Selezneva.** ORCID: 0000-0001-6623-6815

**Lilia N. Ovcharova.** ORCID: 0000-0002-7266-707X

**Таблица 1. Демографические, антропометрические и клинические характеристики лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=4308$ )**  
**Table 1. Demographic, anthropometric, and clinical characteristics of individuals aged  $\geq 65$  years ( $n=4308$ )**

Показатель	Все пациенты	Возрастные группы, годы			p для тренда
		65–74 ( $n=1583$ )	75–84 ( $n=1519$ )	$\geq 85$ ( $n=1206$ )	
Возраст, годы ( $M\pm SD$ )	78,3 $\pm$ 8,4	69,1 $\pm$ 2,6	79,4 $\pm$ 2,5	88,9 $\pm$ 3,3	–
Мужской пол, %	29,7	31,9	27,3	29,9	<b>0,020</b>
Рост, м ( $M\pm SD$ )	1,63 $\pm$ 0,09	1,64 $\pm$ 0,08	1,62 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,09	<b>&lt;0,001</b>
Вес, кг ( $M\pm SD$ )	73,9 $\pm$ 14,3	78,3 $\pm$ 14,5	73,3 $\pm$ 13,3	68,9 $\pm$ 13,2	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ( $M\pm SD$ )	27,9 $\pm$ 5,0	29,0 $\pm$ 5,2	27,9 $\pm$ 4,9	26,6 $\pm$ 4,4	<b>&lt;0,001</b>
Масса тела, %:					
дефицит	1,3	1,0	0,9	2,2	<b>0,007</b>
норма	27,6	21,3	28,4	34,7	<b>&lt;0,001</b>
избыток	40,9	41,1	39,6	42,2	0,414
ожирение	30,2	36,6	31,1	21,0	<b>&lt;0,001</b>
Степени ожирения, % ( $n=1264$ ):					
1-я	72,2	66,8	75,0	78,8	<b>0,001</b>
2-я	21,6	24,2	20,2	18,4	0,118
3-я	6,3	9,0	4,8	2,8	<b>0,001</b>
САД, мм рт. ст. ( $M\pm SD$ )	136,1 $\pm$ 16,5	136,4 $\pm$ 16,6	136,0 $\pm$ 16,0	135,8 $\pm$ 17,0	0,819
ДАД, мм рт. ст. ( $M\pm SD$ )	80,2 $\pm$ 9,5	81,6 $\pm$ 9,5	80,1 $\pm$ 9,2	78,5 $\pm$ 9,7	<b>&lt;0,001</b>
Пульсовое АД, мм рт. ст. ( $M\pm SD$ )	55,9 $\pm$ 13,0	54,8 $\pm$ 12,5	55,8 $\pm$ 12,4	57,3 $\pm$ 14,0	<b>&lt;0,001</b>
ЧСС, уд/мин ( $M\pm SD$ )	72,7 $\pm$ 8,6	72,6 $\pm$ 8,3	73,0 $\pm$ 9,1	72,3 $\pm$ 8,3	0,111

«Акушерско-гинекологический анамнез», «Падения и риск падений», «Хроническая боль», «Сенсорные дефициты», «Состояние полости рта», «Недержание мочи и кала», «Использование вспомогательных средств», «Результаты лабораторного обследования», а также ряд стандартизованных шкал: скрининговую шкалу «Возраст не помеха», Гериатрическую шкалу депрессии GDS-15, шкалу базовой функциональной активности (индекс Бартела), шкалу инструментальной функциональной активности Лоутона, краткую шкалу оценки питания MNA, индекс коморбидности Charlson [17], визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для самооценки качества жизни, состояния здоровья, интенсивности болевого синдрома (БС) в момент осмотра и за предшествующие 7 дней.

Объективное обследование включало в себя:

- 1) краткую батарею тестов физического функционирования (КБТФФ);
- 2) динамометрию;
- 3) измерение скорости ходьбы;
- 4) тест Мини-Ког;
- 5) измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела (ИМТ);
- 6) измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- 7) ортостатическую пробу.

Все используемые в исследовании тесты, шкалы и опросники (за исключением индекса коморбидности Charlson) представлены в российских клинических рекомендациях «Старческая астения» [8, 18]. Подробный протокол исследования и базовые характеристики участников описаны в нашей ранее опубликованной статье [19].

Врач оценивал когнитивные функции и заполнял модули «Хронические неинфекционные заболевания», «Лекарственная терапия», «Акушерско-гинекологический анамнез»

и «Результаты лабораторного обследования». Медицинская сестра заполняла все остальные модули и проводила объективное обследование.

Анемию диагностировали в соответствии с критериями ВОЗ [20] при уровне гемоглобина  $<130$  г/л у мужчин и  $<120$  г/л у женщин. Анемию считали легкой при снижении содержания гемоглобина до 90 г/л, средней тяжести – при уровне гемоглобина 70–89 г/л, тяжелой – при уровне гемоглобина  $\leq 69$  г/л.

Определяли наличие следующих ГС:

- 1) синдром СА;
- 2) депрессия;
- 3) мальнутриция;
- 4) ортостатическая гипотензия;
- 5) недержание мочи;
- 6) недержание кала;
- 7) функциональные нарушения;
- 8) утрата автономности;
- 9) падения (за предшествующий год);
- 10) дефицит зрения;
- 11) дефицит слуха;
- 12) сенсорный дефицит (любой);
- 13) хронический БС (ХБС);
- 14) пролежни;
- 15) когнитивные нарушения.

**Характеристика участников.** Включили 4308 пациентов (30% мужчин) в возрасте от 65 до 107 лет (табл. 1). Большинство (60%) участников были обследованы в условиях поликлиники, каждый 5-й – в стационаре (20%) или на дому (19%), 1% – в интернатах/домах престарелых. Среди обследованных преобладали лица с избыточной массой тела (41%), доля пациентов с ожирением и нормальной массой тела была практически одинаковой (30% и 28%), у 1,3% участников выявлен дефицит массы тела (см. табл. 1). Среди пациентов с

**Таблица 2.** Содержание в крови гемоглобина у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от пола и возраста ( $n=4121$ )**Table 2.** Hemoglobin level in persons aged  $\geq 65$  years, by sex and age group ( $n=4121$ )

Пол	Возрастные группы, лет			<i>p</i> для тренда
	65–74 ( $n=1507$ )	75–84 ( $n=1454$ )	$\geq 85$ ( $n=1160$ )	
Мужчины ( $n=1230$ )	140 (130; 149)	138 (129; 147)	132 (119; 143)	<0,001
Женщины ( $n=2891$ )	131 (124; 139)	130 (121; 138)	125 (116; 134)	<0,001

**Таблица 3.** Распределение лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от пола и степени тяжести анемии ( $n=1011$ )**Table 3.** Distribution of individuals aged  $\geq 65$  years according to gender and severity of anemia ( $n=1011$ )

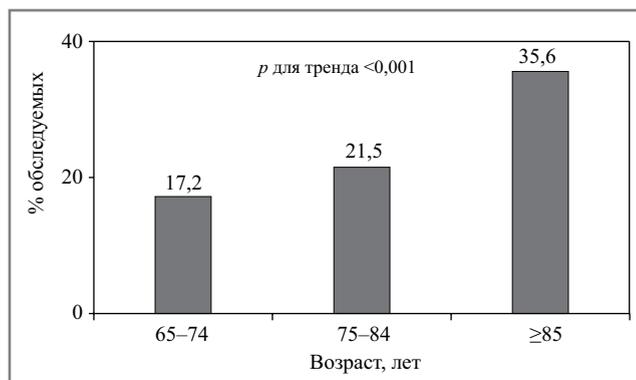
Степень тяжести анемии	Все пациенты ( $n=1011$ ), %	Мужчины ( $n=356$ ), %	Женщины ( $n=655$ ), %	<i>p</i>
Легкая	94,7	96,3	93,7	0,078
Средняя	4,8	2,8	6,0	<b>0,026</b>
Тяжелая	0,5	0,8	0,3	0,352

ожирением значительно преобладали участники с 1-й степенью ожирения. С увеличением возраста происходит снижение роста, массы тела, ИМТ, доли лиц с ожирением и степени выраженности ожирения, а также увеличение пропорции пациентов с нормальным весом и дефицитом массы тела. Доля лиц с избыточной массой тела примерно одинакова во всех возрастных группах. Средние значения систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) и ЧСС соответствовали норме у всех пациентов, однако с возрастом также отмечается снижение ДАД и, соответственно, повышение пульсового АД при практически одинаковых значениях САД и ЧСС.

**Статистический анализ данных** выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении данных результаты представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение; при непараметрическом – как  $Me$  (25%; 75%), где  $Me$  – медиана, 25% и 75% – 25 и 75-й процентиля. Некоторые порядковые переменные для наглядности представлены одновременно как  $Me$  (25%; 75%) и  $M \pm SD$ . Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса,  $\chi^2$  Пирсона и двусторонний точный тест Фишера. Взаимосвязи между переменными оценивали при помощи корреляционного анализа Спирмена и бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный анализ проводили с поправкой на возраст и пол, использовали метод прямого пошагового отбора переменных, наблюдения с пропущенными значениями построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Содержание гемоглобина в крови определили у 4121 (95,7%) из 4308 обследуемых. Еще у 181 человека сведения

**Рис. 1.** Распространенность ХА у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет в зависимости от возрастной группы ( $n=4302$ ).**Fig. 1.** Prevalence of chronic anemia (CA) in individuals aged  $\geq 65$  years by age group ( $n=4302$ ).

о наличии либо отсутствии анемии имелись в амбулаторной карте. Таким образом, информация о наличии/отсутствии анемии была доступна у 4302 (99,9%) участников исследования.

Уровень гемоглобина у мужчин ( $n=1230$ ) варьировал от 60 до 202 г/л; медиана составила 138 (интерквартильный размах от 127 до 147) г/л.

Уровень гемоглобина у женщин ( $n=2891$ ) варьировал от 66 до 199 г/л; медиана составила 129 (интерквартильный размах от 120 до 137) г/л.

И у мужчин, и у женщин с увеличением возраста отмечено значимое снижение уровня гемоглобина (табл. 2).

Анемия была диагностирована у 1028 (23,9%) обследуемых. Частота выявления анемии оказалась выше у мужчин, чем у женщин (28,1% против 22,1%;  $p < 0,001$ ). Распространенность анемии также увеличивалась с возрастом (рис. 1).

У подавляющего большинства пациентов имела место анемия легкого течения; частота выявления тяжелой анемии не превышала 1% (табл. 3). Несмотря на то, что у мужчин распространенность анемии была выше, чем у женщин, у них реже диагностировали анемию средней степени тяжести, а также отмечена тенденция к более высокой частоте анемии легкой степени тяжести, т.е. у мужчин анемия отличалась более легким течением.

По результатам КГО у пациентов с ХА были ниже сила сжатия кисти, величина индекса Бартела, сумма баллов по шкале инструментальной функциональной активности Льютона, краткой шкале оценки питания MNA, тесту Мини-Ког и КБТФФ и выше – сумма баллов по Гериатрической шкале депрессии и скрининговой шкале «Возраст не помеха». Пациенты с анемией ниже оценивали качество своей жизни и состояние здоровья и выше – интенсивность БС в момент осмотра и за предшествующие 7 дней (табл. 4).

Частота использования вспомогательных средств была практически одинаковой у пациентов с ХА и без таковой, однако их количество в расчете на 1 пациента оказалось значимо больше у пациентов с анемией (табл. 5). Они значительно чаще пользовались слуховым аппаратом, абсорбирующим бельем и вспомогательными средствами для облегчения мобильности, но реже – очками/линзами. Различий по частоте использования зубных протезов и ортопедических изделий между пациентами с анемией и без таковой не выявлено.

При проведении корреляционного анализа обнаружили преимущественно слабые как прямые, так и обратные взаимосвязи между содержанием в крови гемоглобина и

**Таблица 4. Результаты КГО в зависимости от наличия или отсутствия ХА у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=4302$ )****Table 4. Comprehensive geriatric assessment (CGA) results depending on presence or absence of CA ( $n=4302$ )**

Показатель	Все пациенты	Анемия		P
		есть ( $n=1028$ )	нет ( $n=3274$ )	
Скрининг «Возраст не помеха», баллы*	3 (1; 4)	3 (2; 4)	2 (1; 4)	<b>&lt;0,001</b>
КБТФФ, баллы*	6 (3; 9)	5 (2; 8)	6 (3; 9)	<b>&lt;0,001</b>
Сила сжатия кисти, кг*:				
мужчины	22 (16; 30)	18 (12; 25)	24 (18; 31)	<b>&lt;0,001</b>
женщины	16 (11; 21)	12 (9; 18)	16,5 (12; 22)	<b>&lt;0,001</b>
Снижение силы сжатия кисти, %	70,8	81,1	67,5	<b>&lt;0,001</b>
Скорость ходьбы, м/с*	0,60 (0,46; 0,83)	0,59 (0,44; 0,83)	0,61 (0,47; 0,83)	0,648
Снижение скорости ходьбы, %	56,1	55,5	56,3	0,692
Тест Мини-Ког, баллы				<b>&lt;0,001</b>
Me (25%; 75%)	3 (2; 4)	3 (1; 4)	3 (2; 4)	
M $\pm$ SD	2,9 $\pm$ 1,5	2,5 $\pm$ 1,5	3,0 $\pm$ 1,5	
Шкала базовой активности в повседневной жизни (индекс Бартел), баллы*	95 (85; 100)	90 (80; 100)	95 (90; 100)	<b>&lt;0,001</b>
Шкала повседневной инструментальной активности Лоутона, баллы*	7 (5; 8)	6 (4; 8)	8 (5; 8)	<b>&lt;0,001</b>
Краткая шкала оценки питания MNA (скрининговая часть), баллы*	12 (10; 13)	11 (9; 13)	12 (11; 13)	<b>&lt;0,001</b>
Герiatricческая шкала депрессии, баллы*	4 (2; 8)	5 (2; 9)	4 (2; 7)	<b>&lt;0,001</b>
Самооценка качества жизни по ВАШ, баллы*	7 (5; 8)	6 (5; 8)	7 (5; 8)	<b>&lt;0,001</b>
Самооценка состояния здоровья по ВАШ, баллы*	5 (5; 7)	5 (4; 7)	5,5 (5; 7)	<b>&lt;0,001</b>
Самооценка боли в момент осмотра по ВАШ, баллы:				<b>0,002</b>
Me (25%; 75%)	3 (0; 5)	3 (0; 5)	3 (0; 5)	
M $\pm$ SD	3,0 $\pm$ 2,8	3,3 $\pm$ 2,8	3,0 $\pm$ 2,8	
Самооценка боли за последнюю неделю по ВАШ, баллы*	4 (2; 6)	5 (2; 6)	4 (2; 6)	<b>0,001</b>

\*Результаты представлены как Me (25%; 75%).

показателями КГО (табл. 6). Положительная корреляция средней силы выявлена между содержанием в крови гемоглобина и силой сжатия кисти.

У пациентов с ХА была выше частота всех ГС (табл. 7), за исключением ортостатической гипотензии и ХБС. Наибо-

**Таблица 5. Частота использования вспомогательных средств в зависимости от наличия или отсутствия ХА у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=4302$ )****Table 5. Incidence of use of assistive products depending on the presence or absence of CA in people aged  $\geq 65$  years ( $n=4302$ )**

Показатель	Анемия		P
	есть ( $n=1028$ )	нет ( $n=3274$ )	
Использование вспомогательных средств, %	92,3	92,6	<b>0,730</b>
Количество вспомогательных средств:			<b>&lt;0,001</b>
Me (25%; 75%)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	
M $\pm$ SD	2,5 $\pm$ 1,5	2,2 $\pm$ 1,4	
Очки/линзы, %	76,7	80,2	<b>0,014</b>
Слуховой аппарат, %	8,8	6,8	<b>0,040</b>
Зубные протезы, %	61,8	59,1	0,128
Трость, %	40,9	30,1	<b>&lt;0,001</b>
Костыли, %	2,9	2,2	<b>0,208</b>
Ходунки, %	6,5	3,2	<b>&lt;0,001</b>
Инвалидное кресло, %	3,4	1,3	<b>&lt;0,001</b>
Ортопедическая обувь, %	5,4	4,9	0,552
Ортопедические стельки, %	9,9	10,2	0,774
Ортопедический корсет, %	5,4	4,5	0,191
Урологические прокладки, %	16,0	13,1	<b>0,019</b>
Памперсы/впитывающие пеленки, %	8,8	4,9	<b>&lt;0,001</b>
Вспомогательные средства для облегчения мобильности (трость, костыли, ходунки, инвалидное кресло), %	46,0	32,9	<b>&lt;0,001</b>
Абсорбирующее белье при недержании мочи/кала (урологические прокладки, памперсы, впитывающие пеленки), %	19,7	16,1	<b>0,007</b>

лее распространенными ГС оказались ХБС (88%), базовая (70%) и инструментальная (68%) зависимость в повседневной жизни, синдром СА (69%), когнитивные нарушения (70%), вероятная депрессия (55%) и недержание мочи (50%).

Взаимосвязи между ХА и другими ГС изучили при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривали ХА, а в качестве независимых – ГС. Однофакторный анализ показал, что наличие данных ГС ассоциируется с увеличением риска ХА в 1,3–3,4 раза (табл. 8).

В последующий многофакторный регрессионный анализ (с поправкой на возраст и пол) включили 13 ГС с уровнем значимости  $p < 0,05$  по результатам однофакторного регрессионного анализа. Многофакторный анализ показал, что наряду с возрастом и мужским полом 4 из них независимо ассоциированы с ХА (табл. 9). Так, при повышении возраста на каждый 1 год риск выявления анемии увеличивается на 4%, у лиц мужского пола риск выше на 36%, а наличие

**Таблица 6.** Корреляции между содержанием в крови гемоглобина и показателями КГО у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет**Table 6.** Correlations between hemoglobin level and CGA parameters in persons aged  $\geq 65$  years

Показатель	n	r	p
Скорость ходьбы	3690	0,05	0,004
Сила сжатия кисти	3534	0,32	<0,001
Сумма баллов по КБТФФ	4121	0,17	<0,001
Сумма баллов по опроснику «Возраст не помеха»	4121	-0,18	<0,001
Сумма баллов по тесту Мини-Ког	3415	0,16	<0,001
Сумма баллов по шкале GDS-15	4099	-0,14	<0,001
Индекс Бартел	4121	0,21	<0,001
Сумма баллов по шкале Лоутона	4121	0,18	<0,001
Сумма баллов по шкале MNA	4121	0,22	<0,001
Самооценка качества жизни по ВАШ	3869	0,11	<0,001
Самооценка состояния здоровья по ВАШ	3860	0,09	<0,001
Самооценка боли в момент осмотра по ВАШ	3924	-0,11	<0,001
Самооценка боли за предшествующие 7 дней по ВАШ	3901	-0,10	<0,001
Количество используемых вспомогательных средств	4121	-0,12	<0,001

ГС ассоциируется с увеличением их риска в 1,3–2,4 раза. Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, мальнотриция, инструментальная зависимость в повседневной жизни, мужской пол, базовая зависимость в повседневной жизни, пролежни.

### Обсуждение

В статье представлен субанализ данных российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, в котором оценили распространенность анемии и проанализировали ассоциацию анемии с другими ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет. Оказалось, что у каждого 4-го (23,9%) пожилого человека снижено содержание гемоглобина в крови. Абсолютно такую же (23,9%) распространенность анемии среди пожилых людей демонстрирует Информационная система по витаминам и минералам ВОЗ [21]. Более того, отмечено значимое увеличение распространенности анемии с возрастом: от 17,2% у пациентов в возрасте 65–74 лет до 35,6% у пациентов в возрасте 85 лет и старше, что соответствует средним показателям, представленным в литературе. В нашем исследовании, как и в ряде других, отмечается преобладание пожилых мужчин с низким содержанием гемоглобина над женщинами (28,1% против 22,1%;  $p < 0,001$ ), что в большинстве случаев может быть объяснимо отсутствием в этом возрасте случаев анемии, ассоциированных с беременностью, родами и меноррагиями [2, 4, 7, 22]. Также отмечено, что у пожилых мужчин анемия чаще имеет легкое течение. Такая же тенденция описана в исследовании, проведенном А. Jablonka и соавт. [3].

**Таблица 7.** Частота ГС в зависимости от наличия или отсутствия анемии у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=4302$ )**Table 7.** The incidence of GS depending on the presence or absence of anemia in individuals aged  $\geq 65$  years ( $n=4302$ )

Показатель, %	Анемия		P
	есть ( $n=1028$ )	нет ( $n=3274$ )	
Синдром СА	69,1	60,7	<0,001
Когнитивные нарушения	69,8	57,9	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	70,4	58,3	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	68,0	49,9	<0,001
Вероятная депрессия	54,7	46,0	<0,001
Недержание мочи	49,8	43,9	0,001
Недержание кала	6,8	4,2	0,001
Падения за предшествующий год	35,5	28,7	<0,001
Ортогнатическая гипотензия	8,2	7,8	0,678
Дефицит слуха	15,5	10,7	<0,001
Дефицит зрения	7,0	4,4	0,001
Сенсорный дефицит (любой)	20,2	13,9	<0,001
Мальнотриция	12,2	3,9	<0,001
ХБС	87,6	87,1	0,635
Пролежни	4,1	1,7	<0,001

Полученные нами данные демонстрируют значимое отрицательное влияние анемии на результаты КГО, отражающей функциональный и когнитивный статусы и физическое функционирование пожилых людей. В ряде исследований также отмечается ухудшение результатов индекса Бартела, Лоутона, шкалы MNA, Гериатрической шкалы депрессии, теста рисования часов, кистевой динамометрии, шкалы «Возраст не помеха» у пациентов с низким содержанием гемоглобина по сравнению с пациентами с нормальным его уровнем [12, 23–25].

Важно отметить, что была выявлена корреляция между концентрацией гемоглобина и силой сжатия кисти. Это имеет важное практическое значение, так как в настоящее время в ряде зарубежных работ предлагается использовать тест динамометрии как метод скрининга анемии у пожилых пациентов на первичном приеме [23, 26]. Наши данные также подтверждают эту возможность.

Увеличение частоты использования вспомогательных средств при движении свидетельствует о снижении мобильности, повышенном риске падений у пациентов с анемией по сравнению с пациентами без таковой. Известно, что гемическая гипоксия приводит к снижению оксигенации скелетной мускулатуры, что обуславливает снижение мышечной силы и мышечной функции – составляющих компонентов саркопении [7, 27, 28]. В свою очередь, саркопения ассоциирована с повышенным риском падений, что продемонстрировано в недавнем метаанализе [29].

Также нами выявлено, что пациенты с низким уровнем гемоглобина чаще пользуются слуховым аппаратом.

**Таблица 8.** Ассоциации между ХА и другими ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет (однофакторный регрессионный анализ)

Table 8. Associations between CA and other GS in individuals aged  $\geq 65$  years (Univariate regression analysis)

Факторы	n	ОШ	95% ДИ	p
Недержание мочи	4302	1,27	1,10–1,46	0,001
Падения за предшествующий год	4296	1,37	1,18–1,59	<0,001
Вероятная депрессия	4278	1,42	1,23–1,63	<0,001
Синдром СА	4302	1,44	1,24–1,68	<0,001
Дефицит слуха	4299	1,53	1,25–1,88	<0,001
Сенсорный дефицит (любой)	4301	1,58	1,31–1,89	<0,001
Дефицит зрения	4301	1,63	1,21–2,18	0,001
Недержание кала	4302	1,65	1,23–2,22	0,001
Когнитивные нарушения	3539	1,68	1,43–1,98	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	4302	1,70	1,46–1,98	<0,001
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	4302	2,13	1,84–2,47	<0,001
Пролежни	4295	2,49	1,66–3,75	<0,001
Мальнотриция	4302	3,38	2,61–4,36	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 9: зависимая переменная: ХА.

Метаанализ, проведенный S. Mohammed и соавт., показал, что железодефицитная анемия значительно связана с потерей слуха (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,17–2,06) [30]. Как известно, снижение слуха имеет негативные последствия для пожилых людей: снижение когнитивных функций, деменция и социальная изоляция [31, 32].

Закономерно, что снижение большинства параметров, оцениваемых при КГО, привело к увеличению распространенности практически всех ГС. При этом мальнотриция, базовая и инструментальная зависимости в повседневной жизни и пролежни независимо ассоциированы с анемией по результатам многофакторного анализа. Данный факт необходимо учитывать при скрининге анемии, а также разработку индивидуальных комплексных программ ведения гериатрических пациентов.

Таким образом, увеличение распространенности анемии с возрастом, негативное влияние на функциональный, когнитивный статусы и ассоциация с другими ГС позволя-

**Таблица 9.** Ассоциации между ХА и другими ГС у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет (многофакторный регрессионный анализ с поправкой на возраст и пол);  $n=3516$

Table 9. Associations between CA and other GS in individuals aged  $\geq 65$  years (Multivariate regression analysis age and sex adjusted);  $n=3516$

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст как протяженная переменная	1,04	1,03–1,05	<0,001
Мужской пол	1,36	1,15–1,62	<0,001
Базовая зависимость в повседневной жизни	1,25	1,03–1,51	0,025
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	1,45	1,20–1,75	<0,001
Пролежни	1,61	1,01–2,57	0,045
Мальнотриция	2,39	1,76–3,26	<0,001

ют рассматривать анемию как самостоятельный ГС. Важно помнить, что анемия – это один из немногочисленных полностью модифицируемых факторов риска в пожилом возрасте. Профилактика анемии и ее лечение являются важнейшими компонентами улучшения гериатрического статуса пожилого пациента и профилактики развития других ГС.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АД – артериальное давление  
 БС – болевой синдром  
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ГС – гериатрический синдром  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИМТ – индекс массы тела

КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования  
 КГО – комплексная гериатрическая оценка  
 ОШ – отношение шансов  
 СА – старческая астения  
 САД – систолическое артериальное давление  
 ХА – хроническая анемия  
 ХБС – хронический болевой синдром  
 ЧСС – частота сердечных сокращений

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkins S. Diagnosis of Anemia. In: Kjeldsberg CR ed. Practical Diagnosis of Hematologic Disorders. 4th ed. Chicago: ASCP Press, 2006.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104(8):2263-8. DOI:10.1182/blood-2004-05-1812
- Jablonka A, Wetzke M, Sogkas G, et al. Prevalence and Types of Anemia in a Large Refugee Cohort in Western Europe in 2015. *J Immigr Minor Health*. 2018;20(6):1332-8. DOI:10.1007/s10903-018-0725-6
- Chueh HW, Jung HL, Shim YJ, et al; on the behalf of the Red Blood Cell Disorder Working Party of The Korean Society of Hematology. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):509. DOI:10.1186/s12877-020-01918-9
- Bach V, Schruckmayer G, Sam I, et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1187-96. DOI:10.2147/CIA.S61125
- Lee CT, Chen MZ, Yip CYC, et al. Prevalence of Anemia and Its Association with Frailty, Physical Function and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the HOPE Study. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(5):679-87. DOI:10.1007/s12603-021-1625-3
- Röhrig G, Becker I, Schulz RJ, et al. Association between hematologic parameters and functional impairment among geriatric in patients: Data of a prospective cross-sectional multicenter study ("GeriPrävalenz2013"). *Maturitas*. 2016;90:37-41. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.04.020
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1:11-46 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical Guidelines Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11-46 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
- Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(7):549-54. DOI:10.1111/ggi.14183
- Röhrig G, Gütgemann I, Leischker A, Kolb G. Anemia in the aged – a geriatric syndrome?: Second position paper on anemia in the aged by the working group anemia of the German Geriatric Society. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(8):921-3 (in German). DOI:10.1007/s00391-018-1457-x
- Contreras Mdel M, Formiga F, Ferrer A, et al; Grupo Octabaix. Profile and prognosis of patients over 85 years old with anemia living in the community. Octabaix Study. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(5):211-5 (in Spanish). DOI:10.1016/j.regg.2014.11.004
- Zilinski J, Zillmann R, Becker I, et al. Prevalence of anemia among elderly inpatients and its association with multidimensional loss of function. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1645-54. DOI:10.1007/s00277-014-2110-4
- Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1234-40. DOI:10.1111/ene.12175
- Trevisan C, Veronese N, Bolzetta F, et al. Low Hemoglobin Levels and Risk of Developing Depression in the Elderly: Results From the Prospective PRO.V.A. Study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(12):e1549-56. DOI:10.4088/JCP.15m10270
- Röhrig G, Becker I, Polidori MC, et al. Association of anemia and hypoalbuminemia in German geriatric inpatients: Relationship to nutritional status and comprehensive geriatric assessment. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48(7):619-24. DOI:10.1007/s00391-015-0872-5
- Palmer K, Vetrano DL, Marengoni A, et al. The Relationship between Anemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):965-74. DOI:10.1007/s12603-018-1049-x
- Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(2):74-9 [Vertkin AL. Comorbidity: history, recent views, prevention and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(2):74-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-2-74-79
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Часть 2. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;2:115-30 [Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;2:115-30 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-2-2020-115-130
- Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., и др. от имени исследователей ЭВКАЛИПТ. Российское эпидемиологическое исследование ЭВКАЛИПТ: протокол и базовые характеристики участников. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5):35-43 [Vorobyeva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, et al on behalf of EVKALIPT study. Russian epidemiological study EVKALIPT: protocol and basic characteristics of participants. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;1(5):35-43 (in Russian)]. DOI:10.37586/2686-8636-1-2021-35-43
- Nutritional anemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5-37. PMID:4975372
- McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr*. 2009;12(4):444-54. DOI:10.1017/S1368980008002401
- Sahin S, Tasar PT, Simsek H, et al. Prevalence of anemia and malnutrition and their association in elderly nursing home residents. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(5):857-62. DOI:10.1007/s40520-015-0490-5
- Marzban M, Nabipour I, Farhadi A, et al. Association between anemia, physical performance and cognitive function in Iranian elderly people: evidence from Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):329. DOI:10.1186/s12877-021-02285-9
- Onder G, Penninx BW, Cesari M, et al. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(9):1168-72. DOI:10.1093/gerona/60.9.1168
- Merchant RA. Prevalence of Anemia and Its Association with Frailty, Physical Function and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the HOPE Study. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(5):679-87. DOI:10.1007/s12603-021-1625-3
- Santos PHS, Carmo ÉA, Carneiro JAO, et al. Handgrip strength: An effective screening instrument for anemia in the elderly women. *Public Health Nurs*. 2019;36(2):178-83. DOI:10.1111/phn.12579
- Ng TP, Lu Y, Choo RWM, et al. Dysregulated homeostatic pathways in sarcopenia among frail older adults. *Aging Cell*. 2018;17(6):e12842. DOI:10.1111/acel.12842
- Bani Hassan E, Vogrin S, Hernandez Viña I, et al. Hemoglobin Levels are Low in Sarcopenic and Osteosarcopenic Older Persons. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(2):135-42. DOI:10.1007/s00223-020-00706-2
- Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500. DOI:10.1002/jcsm.12411
- Mohammed SH, Shab-Bidar S, Abuzerr S, et al. Association of anemia with sensorineural hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2019;12(1):283. DOI:10.1186/s13104-019-4323-z
- Leverson T. Hearing loss is important in dementia. *BMJ*. 2015;350:h3650. DOI:10.1136/bmj.h3650
- Deal JA, Sharrett AR, Albert MS, et al. Hearing impairment and cognitive decline: a pilot study conducted within the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2015;181(9):680-90. DOI:10.1093/aje/kwu333

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.09.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз

Г.П. Арутюнов<sup>1,2</sup>, Е.И. Тарловская<sup>1,3</sup>, А.Г. Арутюнов<sup>1,2</sup>, Ю.Н. Беленков<sup>4</sup>, А.О. Конради<sup>5</sup>, Ю.М. Лопатин<sup>6</sup>, А.П. Ребров<sup>7</sup>, С.Н. Терешенко<sup>8</sup>, А.И. Чесникова<sup>9</sup>, Г.Г. Айрапетян<sup>10</sup>, А.П. Бабин<sup>11</sup>, И.Г. Бакулин<sup>12</sup>, Н.В. Бакулина<sup>12</sup>, Л.А. Балыкова<sup>13</sup>, А.С. Благодирова<sup>3</sup>, М.В. Болдина<sup>3</sup>, А.Р. Вайсберг<sup>3</sup>, А.С. Галявич<sup>14,15</sup>, В.В. Гомонова<sup>12</sup>, Н.Ю. Григорьева<sup>16</sup>, И.В. Губарева<sup>17</sup>, И.В. Демко<sup>18</sup>, А.В. Евзерихина<sup>19</sup>, А.В. Жарков<sup>20</sup>, У.К. Камилова<sup>21</sup>, З.Ф. Ким<sup>22</sup>, Т.Ю. Кузнецова<sup>23</sup>, Н.В. Ларева<sup>24</sup>, Е.В. Макарова<sup>3</sup>, С.В. Мальчикова<sup>25</sup>, С.В. Недогада<sup>6</sup>, М.М. Петрова<sup>26</sup>, И.Г. Починка<sup>3,27</sup>, К.В. Протасов<sup>28</sup>, Д.Н. Проценко<sup>29</sup>, Д.Ю. Рузанов<sup>30</sup>, С.А. Сайганов<sup>12</sup>, А.Ш. Сарыбаев<sup>31</sup>, Н.М. Селезнева<sup>13</sup>, А.Б. Сугралиев<sup>32</sup>, И.В. Фомин<sup>3</sup>, О.В. Хлынова<sup>33</sup>, О.Ю. Чижова<sup>12</sup>, И.И. Шапошник<sup>34</sup>, Д.А. Шукарев<sup>20</sup>, А.К. Абдрахманова<sup>35,36</sup>, С.А. Аветисян<sup>10</sup>, О.Г. Авоян<sup>10</sup>, К.К. Азарян<sup>10</sup>, Г.Т. Аймаханова<sup>32</sup>, Д.А. Айыпова<sup>31</sup>, А.Ч. Акунов<sup>31</sup>, М.К. Алиева<sup>12</sup>, А.В. Апаркина<sup>7</sup>, О.Р. Арусланова<sup>37</sup>, Е.Ю. Ашина<sup>3</sup>, О.Ю. Бадина<sup>38</sup>, О.Ю. Барышева<sup>23</sup>, А.С. Батчаева<sup>2</sup>, А.М. Битиева<sup>12</sup>, И.У. Бихтеев<sup>12</sup>, Н.А. Бородулина<sup>37</sup>, М.В. Брагин<sup>12</sup>, А.М. Буду<sup>39</sup>, Г.А. Быкова<sup>33</sup>, К.Р. Вагапова<sup>40</sup>, Д.Д. Варламова<sup>23</sup>, Н.Н. Везикова<sup>23</sup>, Е.А. Вербицкая<sup>26</sup>, О.Е. Вилкова<sup>16</sup>, Е.А. Винникова<sup>12</sup>, В.В. Вустина<sup>41</sup>, Е.А. Галова<sup>3</sup>, В.В. Генкель<sup>34</sup>, Е.И. Горшенина<sup>13</sup>, Р.В. Гостишев<sup>29</sup>, Е.В. Григорьева<sup>7</sup>, Е.Ю. Губарева<sup>17</sup>, Г.М. Дабылова<sup>32</sup>, А.И. Демченко<sup>17</sup>, О.Ю. Долгих<sup>42</sup>, М.Ы. Дуйшобаев<sup>31</sup>, Д.С. Евдокимов<sup>12</sup>, К.Е. Егорова<sup>43</sup>, А.Н. Ермилова<sup>1,44</sup>, А.Е. Желдыбаева<sup>32</sup>, Н.В. Заречнова<sup>38</sup>, Ю.Д. Зиминова<sup>45</sup>, С.Ю. Иванова<sup>46</sup>, Е.Ю. Иванченко<sup>3</sup>, М.В. Ильина<sup>47</sup>, М.В. Казаковцева<sup>25</sup>, Е.В. Казымова<sup>48</sup>, Ю.С. Калинина<sup>26</sup>, Н.А. Камардина<sup>38</sup>, А.М. Караченова<sup>49</sup>, И.А. Каретников<sup>50</sup>, Н.А. Кароли<sup>7</sup>, М.Х. Карсиев<sup>12</sup>, Д.С. Каскаева<sup>26</sup>, К.Ф. Касымова<sup>26</sup>, Ж.Б. Керимбекова<sup>31</sup>, А.Ш. Керимова<sup>29</sup>, Е.С. Ким<sup>15,22</sup>, Н.В. Киселева<sup>3</sup>, Д.А. Клименко<sup>17</sup>, А.В. Климова<sup>2,51</sup>, О.В. Ковалишена<sup>3</sup>, Е.В. Колмакова<sup>12</sup>, Т.П. Колчинская<sup>52</sup>, М.И. Колядич<sup>34,52</sup>, О.В. Кондрякова<sup>17</sup>, М.П. Коновал<sup>12</sup>, Д.Ю. Константинов<sup>17</sup>, Е.А. Константинова<sup>17</sup>, В.А. Кордюкова<sup>3</sup>, Е.В. Королева<sup>53</sup>, А.Ю. Крапошина<sup>18,26</sup>, Т.В. Крюкова<sup>1</sup>, А.С. Кузнецова<sup>34</sup>, Т.Ю. Кузьмина<sup>26</sup>, К.В. Кузьмичев<sup>27</sup>, Ч.К. Кулчороева<sup>31</sup>, Т.В. Куприна<sup>23</sup>, И.М. Куранова<sup>54</sup>, Л.В. Куренкова<sup>55</sup>, Н.Ю. Курчугина<sup>17</sup>, Н.А. Кушубакова<sup>31</sup>, В.И. Леванкова<sup>56</sup>, Н.А. Любавина<sup>3</sup>, Н.А. Магдеева<sup>7</sup>, К.В. Мазалов<sup>38</sup>, В.И. Майсеенко<sup>30</sup>, А.С. Макарова<sup>28</sup>, А.М. Марипов<sup>31</sup>, А.А. Марусина<sup>47</sup>, Е.С. Мельников<sup>1,12</sup>, Н.Б. Моисеенко<sup>16</sup>, Ф.Н. Мурадова<sup>3</sup>, Р.Г. Мурадян<sup>57</sup>, Ш.Н. Мусаелян<sup>58</sup>, А.О. Мышак<sup>59</sup>, Е.С. Некаева<sup>3</sup>, Н.М. Никитина<sup>7</sup>, Б.Б. Огурлиева<sup>2,60</sup>, А.А. Одегова<sup>25</sup>, Ю.В. Омарова<sup>3</sup>, Н.А. Омурзакова<sup>31</sup>, Ш.О. Оспанова<sup>32</sup>, Е.В. Пахомова<sup>61</sup>, Л.Д. Петров<sup>62</sup>, С.С. Пластинина<sup>3</sup>, В.А. Погребецкая<sup>63</sup>, Д.С. Поляков<sup>3</sup>, Е.В. Пономаренко<sup>64</sup>, Л.Л. Попова<sup>17</sup>, Н.А. Прокофьева<sup>12</sup>, И.А. Пудова<sup>3,65</sup>, Н.А. Раков<sup>3</sup>, А.Н. Рахимов<sup>21</sup>, Н.А. Розанова<sup>19</sup>, С. Серикболкызы<sup>32</sup>, А.А. Симонов<sup>12</sup>, В.В. Скачкова<sup>41</sup>, Д.В. Соловьева<sup>3</sup>, И.А. Соловьева<sup>18,26</sup>, А.К. Субботин<sup>38</sup>, И.М. Сухомлинова<sup>66</sup>, А.Г. Сушилова<sup>12</sup>, Д.Р. Тагаева<sup>21</sup>, Ю.В. Титойкина<sup>13</sup>, Е.П. Тихонова<sup>26</sup>, Д.С. Токмин<sup>67</sup>, А.А. Толмачева<sup>68,69</sup>, М.С. Торгунакова<sup>26</sup>, К.В. Треногина<sup>41</sup>, Н.А. Тростянецкая<sup>12</sup>, Д.А. Трофимов<sup>15,22</sup>, А.А. Туличев<sup>3,70</sup>, А.Т. Турсунова<sup>32</sup>, Н.Д. Уланова<sup>27</sup>, О.В. Фатенков<sup>17</sup>, О.В. Федоришина<sup>28</sup>, Т.С. Филь<sup>12</sup>, И.Ю. Фомина<sup>3,71</sup>, И.С. Фоминова<sup>13</sup>, И.А. Фролова<sup>38</sup>, С.М. Цвингер<sup>49</sup>, В.В. Цома<sup>6</sup>, М.Б. Чолпонбаева<sup>31</sup>, Т.И. Чудиновских<sup>25</sup>, О.А. Шевченко<sup>72</sup>, Т.В. Шешина<sup>16</sup>, Е.А. Шишкина<sup>33</sup>, К.Ю. Шишков<sup>17</sup>, С.Ю. Шербаков<sup>73</sup>, Е.А. Яшуева<sup>13</sup>

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Тарловская Екатерина Иосифовна – д-р мед. наук, проф., Ассоциация ЕАТ, зав. каф. терапии и кардиологии ФГБОУ ВО ПИМУ. Тел.: +7(987)088-76-28; e-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

Арутюнов Григорий Павлович. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Арутюнов Александр Григорьевич. ORCID: 0000-0003-1180-3549

Беленков Юрий Никитич. ORCID: 0000-0002-3014-6129

Конради Александра Олеговна. ORCID: 0000-0001-8169-7812

Лопатин Юрий Михайлович. ORCID: 0000-0003-1943-1137

Ребров Андрей Петрович. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Терешенко Сергей Николаевич. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Чесникова Анна Ивановна. ORCID: 0000-0002-9323-592X

Айрапетян Гамлет Григорьевич. ORCID: 0000-0002-8764-5623

Бабин Александр Павлович

Бакулин Игорь Геннадьевич. ORCID: 0000-0002-6151-2021

✉Ekaterina I. Tarlovskaya. E-mail: etarlovskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9659-7010

Gregory P. Arutyunov. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Alexander G. Arutyunov. ORCID: 0000-0003-1180-3549

Yuri N. Belenkov. ORCID: 0000-0002-3014-6129

Alexandra O. Konradi. ORCID: 0000-0001-8169-7812

Yury M. Lopatin. ORCID: 0000-0003-1943-1137

Andrey P. Rebrov. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Sergey N. Tereshchenko. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Anna I. Chesnikova. ORCID: 0000-0002-9323-592X

Hamlet G. Hayrapetyan. ORCID: 0000-0002-8764-5623

Aleksandr P. Babin

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

- <sup>1</sup>Ассоциация «Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия;
- <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
- <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
- <sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
- <sup>5</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;
- <sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
- <sup>8</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
- <sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;
- <sup>10</sup>Медицинский центр «Эребуни», Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения;
- <sup>11</sup>Государственный университет медицины и фармакологии им. Н. Тестемичану, Кишинев, Молдова;
- <sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;
- <sup>14</sup>Республиканский центр сердечно-сосудистых заболеваний ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия;
- <sup>15</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
- <sup>16</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>17</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;
- <sup>18</sup>КГБ УЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;
- <sup>19</sup>ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», Красногорск, Россия;
- <sup>20</sup>ГБУЗ ЛО «Кировская межрайонная больница», Кировск, Россия;
- <sup>21</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан;
- <sup>22</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 г. Казани», Казань, Россия;
- <sup>23</sup>ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;
- <sup>24</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;
- <sup>25</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;
- <sup>26</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;
- <sup>27</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>28</sup>Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;
- <sup>29</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>30</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь;
- <sup>31</sup>Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан;
- <sup>32</sup>Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Казахстан;
- <sup>33</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;
- <sup>34</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

**Бакулина Наталья Валерьевна.** ORCID: 0000-0003-4075-4096  
**Балькова Лариса Александровна.** ORCID: 0000-0002-2290-0013  
**Благонравова Анна Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-1467-049X  
**Болдина Марина Викторовна.** ORCID: 0000-0002-1794-0707  
**Вайсберг Александра Рудольфовна.** ORCID: 0000-0003-3658-5330  
**Галявич Альберт Сарварович.** ORCID: 0000-0002-4510-6197  
**Гомонова Вероника Валерьевна.** ORCID: 0000-0002-9816-9896  
**Григорьева Наталья Юрьевна.** ORCID: 0000-0001-6795-7884  
**Губарева Ирина Валерьевна.** ORCID: 0000-0003-1881-024X  
**Демко Ирина Владимировна.** ORCID: 0000-0001-8982-5292  
**Евзерихина Анжелика Владимировна**  
**Жарков Александр Вячеславович.** ORCID: 0000-0001-6649-0928  
**Камилова Умида Кабировна.** ORCID: 0000-0002-5104-456X  
**Ким Зульфия Фаритовна.** ORCID: 0000-0003-4240-3329  
**Кузнецова Татьяна Юрьевна.** ORCID: 0000-0002-6654-1382  
**Ларева Наталья Викторовна.** ORCID: 0000-0001-9498-9216  
**Макарова Екатерина Вадимовна.** ORCID: 0000-0003-4394-0687  
**Мальчикова Светлана Владимировна.** ORCID: 0000-0002-2209-9457  
**Недогода Сергей Владимирович.** ORCID: 0000-0001-5981-1754  
**Петрова Марина Михайловна.** ORCID: 0000-0002-8493-0058  
**Починка Илья Григорьевич.** ORCID: 0000-0001-5709-0703  
**Протасов Константин Викторович.** ORCID: 0000-0002-6516-3180  
**Проценко Денис Николаевич.** ORCID: 0000-0002-5166-3280  
**Рузанов Дмитрий Юрьевич.** ORCID: 0000-0001-5291-4937  
**Сайганов Сергей Анатольевич.** ORCID: 0000-0001-7319-2734  
**Сарыбаев Акпай Шогайбович.** ORCID: 0000-0003-2172-9776  
**Селезнева Наталья Михайловна.** ORCID: 0000-0002-3004-2063

**Natalia V. Bakulina.** ORCID: 0000-0003-4075-4096  
**Larisa A. Balykova.** ORCID: 0000-0002-2290-0013  
**Anna S. Blagonravova.** ORCID: 0000-0002-1467-049X  
**Marina V. Boldina.** ORCID: 0000-0002-1794-0707  
**Alexandra R. Vaisberg.** ORCID: 0000-0003-3658-5330  
**Albert S. Galyavich.** ORCID: 0000-0002-4510-6197  
**Veronika V. Gomonova.** ORCID: 0000-0002-9816-9896  
**Natalia Iu. Grigor'eva.** ORCID: 0000-0001-6795-7884  
**Irina V. Gubareva.** ORCID: 0000-0003-1881-024X  
**Irina V. Demko.** ORCID: 0000-0001-8982-5292  
**Angelika V. Evzerikhina**  
**Aleksandr V. Zharkov.** ORCID: 0000-0001-6649-0928  
**Umida K. Kamilova.** ORCID: 0000-0002-5104-456X  
**Zulfia F. Kim.** ORCID: 0000-0003-4240-3329  
**Tatiana Yu. Kuznetsova.** ORCID: 0000-0002-6654-1382  
**Natalia V. Lareva.** ORCID: 0000-0001-9498-9216  
**Ekaterina V. Makarova.** ORCID: 0000-0003-4394-0687  
**Svetlana V. Malchikova.** ORCID: 0000-0002-2209-9457  
**Sergey V. Nedogoda.** ORCID: 0000-0001-5981-1754  
**Marina M. Petrova.** ORCID: 0000-0002-8493-0058  
**Ilya G. Pochinka.** ORCID: 0000-0001-5709-0703  
**Konstantin V. Protasov.** ORCID: 0000-0002-6516-3180  
**Denis N. Protsenko.** ORCID: 0000-0002-5166-3280  
**Dmitry Yu. Ruzanau.** ORCID: 0000-0001-5291-4937  
**Sergey A. Sayganov.** ORCID: 0000-0001-7319-2734  
**Akpay S. Sarybaev.** ORCID: 0000-0003-2172-9776  
**Natalia M. Selezneva.** ORCID: 0000-0002-3004-2063

- <sup>35</sup>Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Казахстан;
- <sup>36</sup>Городская клиническая инфекционная больница им. И. Жекеновой, Алма-Ата, Казахстан;
- <sup>37</sup>ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», Пермь, Россия;
- <sup>38</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>39</sup>Городская клиническая больница №1, Кишинев, Молдова;
- <sup>40</sup>ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;
- <sup>41</sup>ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь, Россия;
- <sup>42</sup>ГБУЗ СО «Чапаевская центральная городская больница», Чапаевск, Россия;
- <sup>43</sup>ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия;
- <sup>44</sup>ФГБУ «Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;
- <sup>45</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №25», Новосибирск, Россия;
- <sup>46</sup>ГБУЗ МЗ РК «Госпиталь для ветеранов войн», Петрозаводск, Россия;
- <sup>47</sup>Поликлиника ГБУЗ АО «Кировская межрайонная больница», Кировск, Россия;
- <sup>48</sup>ЧУЗ «Клиническая больница на ст. Самара "РЖД Медицина"», Самара, Россия;
- <sup>49</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;
- <sup>50</sup>ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница», Иркутск, Россия;
- <sup>51</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №134» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>52</sup>МАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинска», Челябинск, Россия;
- <sup>53</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» Нижегородского района, Нижний Новгород, Россия;
- <sup>54</sup>ГБУЗ НО «Городская центральная районная больница», Городец, Россия;
- <sup>55</sup>ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова», Саранск, Россия;
- <sup>56</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №1», Петрозаводск, Россия;
- <sup>57</sup>Global Medical System Clinics and Hospitals, Москва, Россия;
- <sup>58</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, Ереван, Армения;
- <sup>59</sup>ГК «МедИнвестГрупп», Москва, Россия;
- <sup>60</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №4» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>61</sup>ГБУЗ РК «Республиканский противотуберкулезный диспансер», Сыктывкар, Россия;
- <sup>62</sup>ПБМСУ «Центр здоровья Бричень», Бричень, Молдова;
- <sup>63</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №38», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>64</sup>МЦ «Зимамед», Краснодар, Россия;
- <sup>65</sup>ГБУЗ НО «Городская поликлиника №4», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>66</sup>СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>67</sup>АО «Лаборатории Будущего», Москва, Россия;
- <sup>68</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
- <sup>69</sup>ГБУЗ НСО «Клиническая консультативно-диагностическая поликлиника №27», Новосибирск, Россия;
- <sup>70</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №3», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>71</sup>ГБУЗ НО «Городская поликлиника №1», Нижний Новгород, Россия;
- <sup>72</sup>ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №3», Самара, Россия;
- <sup>73</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

**Сугралиев Ахметжан Бегалиевич.** ORCID: 0000-0002-8255-4159

**Фомин Игорь Владимирович.** ORCID: 0000-0003-0258-5279

**Хлынова Ольга Витальевна.** ORCID: 0000-0003-4860-0112

**Чиждова Ольга Юрьевна.** ORCID: 0000-0002-1716-7654

**Шапошник Игорь Иосифович.** ORCID: 0000-0002-7731-7730

**Шукарев Дмитрий Андреевич**

**Абдрахманова Айгуль Каметовна.** ORCID: 0000-0002-6332-9503

**Аветисян Сусанна Араевна**

**Авоян Оганнес Гагикович.** ORCID: 0000-0002-3335-7255

**Азарян Карине Кареновна**

**Аймаханова Галия Тургаевна**

**Айыпова Динара Аалыевна**

**Акунов Алмазбек Чоробаевич**

**Алиева Марианна Камаловна.** ORCID: 0000-0002-0763-6111

**Апарклина Алена Васильевна.** ORCID: 0000-0001-8463-2379

**Арусланова Ольга Раифовна.** ORCID: 0000-0002-6974-2614

**Ашина Екатерина Юрьевна.** ORCID: 0000-0002-7460-2747

**Бадина Ольга Юрьевна.** ORCID: 0000-0001-9068-8088

**Барышева Ольга Юрьевна.** ORCID: 0000-0001-6317-1243

**Батчаева Алина Султановна**

**Битиева Анна Мурмановна.** ORCID: 0000-0002-5383-2367

**Бихтеев Измаил Усманович.** ORCID: 0000-0003-0663-3549

**Бородулина Наталья Анатольевна.** ORCID: 0000-0003-1107-5772

**Брагин Максим Витальевич.** ORCID: 0000-0003-2308-4887

**Буду Анжела Михайловна**

**Быкова Галина Александровна.** ORCID: 0000-0003-0823-4605

**Вагапова Кристина Ринатовна**

**Akhmetzhan B. Sugraliev.** ORCID: 0000-0002-8255-4159

**Igor V. Fomin.** ORCID: 0000-0003-0258-5279

**Olga V. Khlynova.** ORCID: 0000-0003-4860-0112

**Olga Yu. Chizhova.** ORCID: 0000-0002-1716-7654

**Igor I. Shaposhnik.** ORCID: 0000-0002-7731-7730

**Dmitry A. Shchukarev**

**Aygul K. Abdrahmanova.** ORCID: 0000-0002-6332-9503

**Susanna A. Avetisian**

**Hovhannes G. Avoyan.** ORCID: 0000-0002-3335-7255

**Karine K. Azarian**

**Galiya T. Aimakhanova**

**Dinara A. Ayipova**

**Almazbek Ch. Akunov**

**Marianna K. Alieva.** ORCID: 0000-0002-0763-6111

**Aliona V. Aparkina.** ORCID: 0000-0001-8463-2379

**Olga R. Aruslanova.** ORCID: 0000-0002-6974-2614

**Ekaterina Yu. Ashina.** ORCID: 0000-0002-7460-2747

**Olga Yu. Badina.** ORCID: 0000-0001-9068-8088

**Olga Yu. Barisheva.** ORCID: 0000-0001-6317-1243

**Alina S. Batchayeva**

**Anna M. Bitieva.** ORCID: 0000-0002-5383-2367

**Ismail U. Bikhteyev.** ORCID: 0000-0003-0663-3549

**Nataliya A. Borodulina.** ORCID: 0000-0003-1107-5772

**Maksim V. Bragin.** ORCID: 0000-0003-2308-4887

**Angela M. Budu**

**Galina A. Bykova.** ORCID: 0000-0003-0823-4605

**Kristina R. Vagapova**

**Аннотация**

**Цель.** Изучить влияние различных комбинаций сопутствующих заболеваний, существовавших у пациентов исходно, до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции.

**Материалы и методы.** Регистр АКТИВ создан по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов. В регистр включены 5808 пациентов: мужчины и женщины с диагнозом «COVID-19», находящиеся на лечении в стационаре или получающие лечение на дому. Регистрация регистра: идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT04492384.

**Результаты.** Подавляющее большинство пациентов с COVID-19 имеют исходные сопутствующие заболевания (иСЗ). Полиморбидность, оцененная методом простого подсчета иСЗ, является самостоятельным фактором негативного прогноза больных COVID-19. Поиск наиболее часто встречающихся комбинаций из 2, 3, 4 и более СЗ выявил абсолютное доминирование сердечно-сосудистых заболеваний во всех возможных вариантах. Наиболее неблагоприятной при сочетании 2 иСЗ была комбинация, включающая артериальную гипертензию (АГ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), при сочетании 3 иСЗ – комбинация, включающая АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), ХСН, и при сочетании 4 иСЗ – комбинация, включающая АГ, ИБС, ХСН и сахарный диабет. Наличие таких комбинаций приводило к росту риска летального исхода в 3,963, 4,082, 4,215 раза соответственно.

**Заключение.** Полиморбидность, определенная методом простого подсчета заболеваний, может использоваться в реальной практике как фактор риска летальности в остром периоде COVID-19. В состав наиболее часто встречающихся комбинаций из 2, 3, 4 заболеваний у пациентов с COVID-19 входят преимущественно сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, ХСН), сахарный диабет и ожирение. Комбинации этих заболеваний повышают риск летального исхода при COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, регистр АКТИВ, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, полиморбидность, комбинации заболеваний

**Для цитирования:** Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. Терапевтический архив. 2022;94(1):32–47. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320

ORIGINAL ARTICLE

## ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis

Gregory P. Arutyunov<sup>1,2</sup>, Ekaterina I. Tarlovskaya<sup>1,3</sup>, Alexander G. Arutyunov<sup>1,2</sup>, Yuri N. Belenkov<sup>4</sup>, Alexandra O. Konrad<sup>5</sup>, Yury M. Lopatin<sup>6</sup>, Andrey P. Rebrov<sup>7</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>8</sup>, Anna I. Chesnikova<sup>9</sup>, Hamlet G. Hayrapetyan<sup>10</sup>, Aleksandr P. Babin<sup>11</sup>, Igor G. Bakulin<sup>12</sup>, Natalia V. Bakulina<sup>12</sup>, Larisa A. Balykova<sup>13</sup>, Anna S. Blagonravova<sup>3</sup>, Marina V. Boldina<sup>3</sup>, Alexandra R. Vaisberg<sup>3</sup>, Albert S. Galyavich<sup>14,15</sup>, Veronika V. Gomonova<sup>12</sup>, Natalia Iu. Grigor'eva<sup>16</sup>, Irina V. Gubareva<sup>17</sup>, Irina V. Demko<sup>18</sup>, Angelika V. Evzerikhina<sup>19</sup>, Aleksandr V. Zharkov<sup>20</sup>, Umida K. Kamilova<sup>21</sup>, Zulfia F. Kim<sup>22</sup>, Tatiana Yu. Kuznetsova<sup>23</sup>, Natalia V. Lareva<sup>24</sup>, Ekaterina V. Makarova<sup>3</sup>, Svetlana V. Malchikova<sup>25</sup>, Sergey V. Nedogoda<sup>6</sup>, Marina M. Petrova<sup>26</sup>, Ilya G. Pochinka<sup>3,27</sup>, Konstantin V. Protasov<sup>28</sup>, Denis N. Protsenko<sup>29</sup>, Dmitry Yu. Ruzanau<sup>30</sup>, Sergey A. Sayganov<sup>12</sup>, Akpay Sh. Sarybaev<sup>31</sup>, Natalia M. Selezneva<sup>13</sup>, Akhmetzhan B. Sugraliev<sup>32</sup>, Igor V. Fomin<sup>3</sup>, Olga V. Khlynova<sup>33</sup>, Olga Yu. Chizhova<sup>12</sup>, Igor I. Shaposhnik<sup>34</sup>, Dmitry A. Shchukarev<sup>20</sup>, Aygul K. Abdrahmanova<sup>35,36</sup>, Susanna A. Avetisian<sup>10</sup>, Hovhannes G. Avoyan<sup>10</sup>,

Варламова Дарина Дмитриевна. ORCID: 0000-0002-4015-5109

Везикова Наталья Николаевна. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Вербицкая Елена Александровна. ORCID: 0000-0002-5710-7082

Вилкова Ольга Евгеньевна. ORCID: 0000-0002-1129-7511

Винникова Елена Александровна. ORCID: 0000-0002-5948-1561

Вустина Вера Витальевна. ORCID: 0000-0003-1466-285X

Галова Елена Анатольевна. ORCID: 0000-0002-9574-2933

Генкель Вадим Викторович. ORCID: 0000-0001-5902-3803

Горшенина Елена Ивановна

Гостишев Роман Витальевич. ORCID: 0000-0002-2379-5761

Григорьева Елена Вячеславовна. ORCID: 0000-0001-6064-560X

Губарева Екатерина Юрьевна. ORCID: 0000-0001-6824-3963

Дабылова Гаухар Муфтуллаевна

Демченко Анастасия Игоревна

Долгих Олег Юрьевич

Дуйшобаев Мелис Ыдырысович

Евдокимов Дмитрий Сергеевич. ORCID: 0000-0002-3107-1691

Егорова Ксения Евгеньевна. ORCID: 0000-0003-4233-3906

Ермилова Анастасия Николаевна. ORCID: 0000-0002-5704-697X

Желдыбаева Алия Ерсайыновна

Заречнова Наталья Владимировна

Зимица Юлия Дмитриевна. ORCID: 0000-0001-9027-6884

Иванова Светлана Юрьевна. ORCID: 0000-0002-0720-6621

Darina D. Varlamova. ORCID: 0000-0002-4015-5109

Natalia N. Vezikova. ORCID: 0000-0002-8901-3363

Elena A. Verbitskaya. ORCID: 0000-0002-5710-7082

Olga E. Vilkova. ORCID: 0000-0002-1129-7511

Elena A. Vinnikova. ORCID: 0000-0002-5948-1561

Vera V. Vustina. ORCID: 0000-0003-1466-285X

Elena A. Galova. ORCID: 0000-0002-9574-2933

Vadim V. Genkel. ORCID: 0000-0001-5902-3803

Elena I. Gorshenina

Roman V. Gostishchev. ORCID: 0000-0002-2379-5761

Elena V. Grigorieva. ORCID: 0000-0001-6064-560X

Ekaterina Yu. Gubareva. ORCID: 0000-0001-6824-3963

Gaukhar M. Dabylova

Anastasiya I. Demchenko

Oleg Yu. Dolgikh

Melis Y. Duyshobayev

Dmitrii S. Evdokimov. ORCID: 0000-0002-3107-1691

Ksenia E. Egorova. ORCID: 0000-0003-4233-3906

Anastasiia N. Ermilova. ORCID: 0000-0002-5704-697X

Aliya E. Zheldybayeva

Nataliya V. Zarechnova

Yuliia D. Zimina. ORCID: 0000-0001-9027-6884

Svetlana Yu. Ivanova. ORCID: 0000-0002-0720-6621

Karine K. Azarian<sup>10</sup>, Galiya T. Aimakhanova<sup>32</sup>, Dinara A. Ayipova<sup>31</sup>, Almazbek Ch. Akunov<sup>31</sup>, Marianna K. Alieva<sup>12</sup>, Aliona V. Aparkina<sup>7</sup>, Olga R. Aruslanova<sup>37</sup>, Ekaterina Yu. Ashina<sup>3</sup>, Olga Yu. Badina<sup>38</sup>, Olga Yu. Barisheva<sup>23</sup>, Alina S. Batchayeva<sup>2</sup>, Anna M. Bitieva<sup>12</sup>, Ismail U. Bikhteyev<sup>12</sup>, Nataliya A. Borodulina<sup>37</sup>, Maksim V. Bragin<sup>12</sup>, Angela M. Budu<sup>39</sup>, Galina A. Bykova<sup>33</sup>, Kristina R. Vagapova<sup>40</sup>, Darina D. Varlamova<sup>23</sup>, Natalia N. Vezikova<sup>23</sup>, Elena A. Verbitskaya<sup>26</sup>, Olga E. Vilko<sup>16</sup>, Elena A. Vinnikova<sup>12</sup>, Vera V. Vustina<sup>41</sup>, Elena A. Galova<sup>3</sup>, Vadim V. Genkel<sup>34</sup>, Elena I. Gorshenina<sup>13</sup>, Roman V. Gostishchev<sup>29</sup>, Elena V. Grigorieva<sup>7</sup>, Ekaterina Yu. Gubareva<sup>17</sup>, Gaukhar M. Dabylova<sup>32</sup>, Anastasiya I. Demchenko<sup>17</sup>, Oleg Yu. Dolgikh<sup>42</sup>, Melis Y. Duyshobayev<sup>31</sup>, Dmitrii S. Evdokimov<sup>12</sup>, Ksenia E. Egorova<sup>43</sup>, Anastasiya N. Ermilova<sup>1,44</sup>, Aliya E. Zheldybayeva<sup>32</sup>, Nataliya V. Zarechnova<sup>38</sup>, Yuliya D. Zimina<sup>45</sup>, Svetlana Yu. Ivanova<sup>46</sup>, Elena Yu. Ivanchenko<sup>3</sup>, Mariya V. Ilina<sup>47</sup>, Maria V. Kazakovtseva<sup>25</sup>, Elena V. Kazymova<sup>48</sup>, Yuliya S. Kalinina<sup>26</sup>, Nadezhda A. Kamardina<sup>38</sup>, Anastasiya M. Karachenova<sup>49</sup>, Igor A. Karetnikov<sup>50</sup>, Nina A. Karoli<sup>7</sup>, Magomed Kh. Karsiev<sup>12</sup>, Daria S. Kaskaeva<sup>26</sup>, Karina F. Kasymova<sup>26</sup>, Zhainagul B. Kerimbekova<sup>31</sup>, Ailar Sh. Kerimova<sup>29</sup>, Eugeni S. Kim<sup>15,22</sup>, Nina V. Kiseleva<sup>3</sup>, Darya A. Klimenko<sup>17</sup>, Anastasiya V. Klimova<sup>2,51</sup>, Olga V. Kovalishena<sup>3</sup>, Elena V. Kolmakova<sup>12</sup>, Tatyana P. Kolchinskaya<sup>52</sup>, Maria I. Kolyadich<sup>34,52</sup>, Olga V. Kondriakova<sup>17</sup>, Marina P. Konoval<sup>12</sup>, Dmitriy Yu. Konstantinov<sup>17</sup>, Elena A. Konstantinova<sup>17</sup>, Vera A. Kordukova<sup>3</sup>, Ekaterina V. Koroleva<sup>53</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>18,26</sup>, Tamara V. Kriukova<sup>1</sup>, Alla S. Kuznetsova<sup>34</sup>, Tatyana Yu. Kuzmina<sup>26</sup>, Kirill V. Kuzmichev<sup>27</sup>, Cholpon K. Kulchoroeva<sup>31</sup>, Tatiana V. Kuprina<sup>23</sup>, Irina M. Kouranova<sup>54</sup>, Liliya V. Kurenkova<sup>55</sup>, Natalia Yu. Kurchugina<sup>17</sup>, Nadira A. Kushubakova<sup>31</sup>, Valeriya I. Levankova<sup>56</sup>, Natalia A. Lyubavina<sup>3</sup>, Nadezhda A. Magdeyeva<sup>7</sup>, Konstantin V. Mazalov<sup>38</sup>, Viktoryia I. Maiseenka<sup>30</sup>, Aleksandra S. Makarova<sup>28</sup>, Abdirashit M. Maripov<sup>31</sup>, Anastasiya A. Marusina<sup>47</sup>, Evgenii S. Melnikov<sup>1,12</sup>, Nikita B. Moiseenko<sup>16</sup>, Fazliniso N. Muradova<sup>3</sup>, Rimma G. Muradyan<sup>57</sup>, Shahane N. Musaelian<sup>58</sup>, Anton O. Myshak<sup>59</sup>, Ekaterina S. Nekaeva<sup>3</sup>, Nataliya M. Nikitina<sup>7</sup>, Bela B. Ogurlieva<sup>2,60</sup>, Alla A. Odegova<sup>25</sup>, Yuliya M. Omarova<sup>3</sup>, Nazgul A. Omurzakova<sup>31</sup>, Shynar O. Ospanova<sup>32</sup>, Ekaterina V. Pahomova<sup>61</sup>, Liviu D. Petrov<sup>62</sup>, Svetlana S. Plastinina<sup>3</sup>, Vera A. Pogrebetskaya<sup>63</sup>, Dmitry S. Polyakov<sup>3</sup>, Ekaterina V. Ponomarenko<sup>64</sup>, Larisa L. Popova<sup>17</sup>, Natalya A. Prokofeva<sup>12</sup>, Inna A. Pudova<sup>3,65</sup>, Nikita A. Rakov<sup>3</sup>, Abdurakhmon N. Rakhimov<sup>21</sup>, Nadezhda A. Rozanova<sup>19</sup>, Saltanat Serikbolkyzy<sup>32</sup>, Andrei A. Simonov<sup>12</sup>, Valeriya V. Skachkova<sup>41</sup>, Daria V. Soloveva<sup>3</sup>, Irina A. Soloveva<sup>18,26</sup>, Alexander K. Subbotin<sup>38</sup>, Irina M. Sukhomlinova<sup>66</sup>, Anastasiya G. Sushilova<sup>12</sup>, Dilnoza R. Tagayeva<sup>21</sup>, Yuliya V. Titokina<sup>13</sup>, Elena P. Tikhonova<sup>26</sup>, Danil S. Tokmin<sup>67</sup>, Anastasiya A. Tolmacheva<sup>68,69</sup>, Mariya S. Torgunakova<sup>26</sup>, Ksenia V. Trenogina<sup>41</sup>, Natalia A. Trostianetckaia<sup>12</sup>, Dmitriy A. Trofimov<sup>15,22</sup>, Alexander A. Tulichev<sup>3,70</sup>, Assiya T. Tursunova<sup>32</sup>, Nina D. Ulanova<sup>27</sup>, Oleg V. Fatenkov<sup>17</sup>, Olga V. Fedorishina<sup>28</sup>, Tatiana S. Fil<sup>12</sup>, Irina Yu. Fomina<sup>3,71</sup>, Irina S. Fominova<sup>13</sup>, Irina A. Frolova<sup>38</sup>, Svetlana M. Tsvinger<sup>49</sup>, Vera V. Tsoma<sup>6</sup>, Meerim B. Cholponbaeva<sup>31</sup>, Tatiana I. Chudinovskikh<sup>25</sup>, Olga A. Shevchenko<sup>72</sup>, Tatyana V. Sheshina<sup>16</sup>, Ekaterina A. Shishkina<sup>33</sup>, Konstantin Yu. Shishkov<sup>17</sup>, Stanislav Yu. Sherbakov<sup>73</sup>, Ekaterina A. Yausheva<sup>13</sup>

**Иванченко Елена Юрьевна.** ORCID: 0000-0003-4506-1053  
**Ильина Мария Валентиновна.** ORCID: 0000-0003-2566-1086  
**Казакотцева Мария Владимировна.** ORCID: 0000-0002-0981-3601  
**Казымова Елена Владимировна**  
**Калинина Юлия Сергеевна.** ORCID: 0000-0001-6037-5857  
**Камардина Надежда Александровна**  
**Караченова Анастасия Михайловна.** ORCID: 0000-0003-1704-490X  
**Каретников Игорь Александрович.** ORCID: 0000-0002-0922-6925  
**Кароли Нина Анатольевна.** ORCID: 0000-0002-7464-826X  
**Карсиев Магомед Хайрудинович.** ORCID: 0000-0002-1794-0694  
**Каскаева Дарья Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-0794-2530  
**Касымова Карина Фарман кызы.** ORCID: 0000-0001-8448-6113  
**Керимбекова Жайнагуль Байболсуновна**  
**Керимова Айлар Шамильевна.** ORCID: 0000-0002-2806-5901  
**Ким Евгений Сергеевич**  
**Киселева Нина Валерьевна.** ORCID: 0000-0002-0935-8717  
**Клименко Дарья Александровна**  
**Климова Анастасия Вячеславовна.** ORCID: 0000-0002-3176-7699  
**Ковалишена Ольга Васильевна.** ORCID: 0000-0002-9595-547X  
**Комакова Елена Валерьевна**  
**Колчинская Татьяна Петровна**  
**Колядич Мария Ильинична.** ORCID: 0000-0002-0168-1480  
**Кондрякова Ольга Владиславовна.** ORCID: 0000-0002-4092-6612

**Elena Yu. Ivanchenko.** ORCID: 0000-0003-4506-1053  
**Mariya V. Ilina.** ORCID: 0000-0003-2566-1086  
**Maria V. Kazakovtseva.** ORCID: 0000-0002-0981-3601  
**Elena V. Kazymova**  
**Yuliya S. Kalinina.** ORCID: 0000-0001-6037-5857  
**Nadezhda A. Kamardina**  
**Anastasiya M. Karachenova.** ORCID: 0000-0003-1704-490X  
**Igor A. Karetnikov.** ORCID: 0000-0002-0922-6925  
**Nina A. Karoli.** ORCID: 0000-0002-7464-826X  
**Magomed K. Karsiev.** ORCID: 0000-0002-1794-0694  
**Daria S. Kaskaeva.** ORCID: 0000-0002-0794-2530  
**Karina F. Kasymova.** ORCID: 0000-0001-8448-6113  
**Zhainagul B. Kerimbekova**  
**Ailar S. Kerimova.** ORCID: 0000-0002-2806-5901  
**Eugeni S. Kim**  
**Nina V. Kiseleva.** ORCID: 0000-0002-0935-8717  
**Darya A. Klimenko**  
**Anastasiya V. Klimova.** ORCID: 0000-0002-3176-7699  
**Olga V. Kovalishena.** ORCID: 0000-0002-9595-547X  
**Elena V. Kolmakova**  
**Tatyana P. Kolchinskaya**  
**Maria I. Kolyadich.** ORCID: 0000-0002-0168-1480  
**Olga V. Kondriakova.** ORCID: 0000-0002-4092-6612

- <sup>1</sup>Eurasian Association of Therapists, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;  
<sup>5</sup>Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>6</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;  
<sup>7</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;  
<sup>8</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;  
<sup>9</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;  
<sup>10</sup>"Erebouni" Cardiology Center, Yerevan, Armenia;  
<sup>11</sup>Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Moldova;  
<sup>12</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>13</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;  
<sup>14</sup>Republican Center for Cardiovascular Diseases of Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia;  
<sup>15</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
<sup>16</sup>Lobachevsky State University, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>17</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia;  
<sup>18</sup>Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;  
<sup>19</sup>Krasnogorsk City Hospital №1, Krasnogorsk, Russia;  
<sup>20</sup>Kirovsk Interdistrict Hospital, Kirovsk, Russia;  
<sup>21</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan;  
<sup>22</sup>City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia;  
<sup>23</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;  
<sup>24</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia;  
<sup>25</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia;  
<sup>26</sup>Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;  
<sup>27</sup>City Clinical Hospital №13 of Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>28</sup>Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia;  
<sup>29</sup>Moscow City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;  
<sup>30</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Belarus;  
<sup>31</sup>Mirrahimov National Center of Cardiology and Therapy, Bishkek, Kyrgyzstan;  
<sup>32</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan;  
<sup>33</sup>Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia;  
<sup>34</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;  
<sup>35</sup>Kazakh Medical University of Continuing Education, Alma-Ata, Kazakhstan;  
<sup>36</sup>Zhekenova City Clinical Infectious Diseases Hospital, Alma-Ata, Kazakhstan;

**Коновал Марина Павловна.** ORCID: 0000-0002-8187-6105

**Константинов Дмитрий Юрьевич.** ORCID: 0000-0002-6177-8487

**Константинова Елена Александровна.** ORCID: 0000-0002-6022-0983

**Кордюкова Вера Алексеевна**

**Королева Екатерина Вадимовна**

**Крапосшина Ангелина Юрьевна.** ORCID: 0000-0001-6896-877X

**Крюкова Тамара Валерьевна**

**Кузнецова Алла Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-1136-7284

**Кузьмина Татьяна Юрьевна.** ORCID: 0000-0002-0105-6642

**Кузьмичев Кирилл Владимирович**

**Кулчороева Чолпон Кулчороевна.** ORCID: 0000-0003-2801-1994

**Куприна Татьяна Владимировна.** ORCID: 0000-0002-1176-7309

**Куранова Ирина Михайловна**

**Куренкова Лилия Витальевна**

**Курчугина Наталья Юрьевна.** ORCID: 0000-0003-2988-7402

**Кушубакова Надира Асанбековна.** ORCID: 0000-0001-6874-7125

**Леванкова Валерия Игоревна.** ORCID: 0000-0002-0788-4449

**Любавина Наталья Александровна.** ORCID: 0000-0002-8914-8268

**Магдеева Надежда Анатольевна.** ORCID: 0000-0002-6397-3542

**Мазалов Константин Викторович**

**Майсеенко Виктория Игоревна.** ORCID: 0000-0003-2133-4360

**Макарова Александра Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-0486-9657

**Марипов Абдирашит Маматисакович.**

ORCID: 0000-0003-2801-1994

**Марусина Анастасия Андреевна.** ORCID: 0000-0002-5301-5746

**Мельников Евгений Сергеевич.** ORCID: 0000-0002-8521-6542

**Моисеенко Никита Борисович.** ORCID: 0000-0003-2072-6370

**Мурадова Фазлиносу Нурмухамедовна.**

ORCID: 0000-0002-2723-8081

**Marina P. Konoval.** ORCID: 0000-0002-8187-6105

**Dmitryi Yu. Konstantinov.** ORCID: 0000-0002-6177-8487

**Elena A. Konstantinova.** ORCID: 0000-0002-6022-0983

**Vera A. Kordukova**

**Ekaterina V. Koroleva**

**Angelina Yu. Kraposhina.** ORCID: 0000-0001-6896-877X

**Tamara V. Kriukova**

**Alla S. Kuznetsova.** ORCID: 0000-0002-1136-7284

**Tatyana Yu. Kuzmina.** ORCID: 0000-0002-0105-6642

**Kirill V. Kuzmichev**

**Cholpon K. Kulchoroeva.** ORCID: 0000-0003-2801-1994

**Tatiana V. Kuprina.** ORCID: 0000-0002-1176-7309

**Irina M. Kouranova**

**Liliya V. Kurenkova**

**Natalia Yu. Kurchugina.** ORCID: 0000-0003-2988-7402

**Nadira A. Kushubakova.** ORCID: 0000-0001-6874-7125

**Valeriia I. Levankova.** ORCID: 0000-0002-0788-4449

**Natalia A. Lyubavina.** ORCID: 0000-0002-8914-8268

**Nadezhda A. Magdeyeva.** ORCID: 0000-0002-6397-3542

**Konstantin V. Mazalov**

**Viktoryia I. Maiseenka.** ORCID: 0000-0003-2133-4360

**Aleksandra S. Makarova.** ORCID: 0000-0002-0486-9657

**Abdirashit M. Maripov.** ORCID: 0000-0003-2801-1994

**Anastasiia A. Marusina.** ORCID: 0000-0002-5301-5746

**Evgenii S. Melnikov.** ORCID: 0000-0002-8521-6542

**Nikita B. Moiseenko.** ORCID: 0000-0003-2072-6370

**Fazliniso N. Muradova.** ORCID: 0000-0002-2723-8081

- <sup>37</sup>Clinical Cardiological Dispensary, Perm, Russia;  
<sup>38</sup>The Volga District Medical Centre, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>39</sup>City Clinical Hospital №1, Chisinau, Moldova;  
<sup>40</sup>Polyclinic №1 of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;  
<sup>41</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia;  
<sup>42</sup>Chapaevskaya Central City Hospital, Chapaevsk, Russia;  
<sup>43</sup>Baranov Republic Hospital, Petrozavodsk, Russia;  
<sup>44</sup>Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;  
<sup>45</sup>City Clinical Hospital №25, Novosibirsk, Russia;  
<sup>46</sup>Hospital for Veterans, Petrozavodsk, Russia;  
<sup>47</sup>Polyclinic of Kirovsk Interdistrict Hospital, Kirovsk, Russia;  
<sup>48</sup>Clinical Hospital RZhD Meditsyna, Samara, Russia;  
<sup>49</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia;  
<sup>50</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;  
<sup>51</sup>City Hospital №134, Moscow, Russia;  
<sup>52</sup>City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia;  
<sup>53</sup>City Clinical Hospital №5, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>54</sup>Gorodetskaya Central District Hospital, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>55</sup>Katkov Republic Clinical Hospital, Saransk, Russia;  
<sup>56</sup>City Polyclinic №1, Petrozavodsk, Russia;  
<sup>57</sup>Global Medical System Clinics and Hospitals, Moscow, Russia;  
<sup>58</sup>Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia;  
<sup>59</sup>Group of companies "Medinvestgroup", Moscow, Russia;  
<sup>60</sup>Moscow City Clinical Hospital №4, Moscow, Russia;  
<sup>61</sup>Republican Tuberculosis Dispensary, Syktyvkar, Russia;  
<sup>62</sup>Health Center of Brichen, Brichen, Moldova;  
<sup>63</sup>City Clinical Hospital №38, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>64</sup>Medical center "Zimamed", Krasnodar, Russia;  
<sup>65</sup>City Polyclinic №4, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>66</sup>Hospital for Veterans, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>67</sup>Labs of the Future, Moscow, Russia;  
<sup>68</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;  
<sup>69</sup>Clinical Counselling and Diagnostic Polyclinic, Novosibirsk, Russia;  
<sup>70</sup>City Clinical Hospital №3, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>71</sup>City Polyclinic №1, Nizhnii Novgorod, Russia;  
<sup>72</sup>Samara City Polyclinic №3, Samara, Russia;  
<sup>73</sup>Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

**Мурадян Римма Гагиковна**

**Мусаелян Шагане Наириевна**

**Мышак Антон Олегович**

**Некаева Екатерина Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-8511-2276

**Никитина Наталья Михайловна.** ORCID: 0000-0002-0313-1191

**Огурлиева Бэла Беслановна**

**Одегова Алла Андреевна.** ORCID: 0000-0001-9691-6969

**Омарова Юлия Васильевна.** ORCID: 0000-0002-0942-6070

**Омурзакова Назгуль Атабековна.** ORCID: 0000-0003-3970-9706

**Оспанова Шынар Оралбаевна**

**Пахомова Екатерина Владимировна.** ORCID: 0000-0002-8335-4626

**Петров Ливиу Дмитриевич**

**Пластинина Светлана Сергеевна.** ORCID: 0000-0002-0534-5986

**Погребетская Вера Алексеевна**

**Поляков Дмитрий Сергеевич.** ORCID: 0000-0001-8421-0168

**Пономаренко Екатерина Валерьевна**

**Попова Лариса Леонидовна.** ORCID: 0000-0003-0549-361X

**Прокофьева Наталья Александровна.** ORCID: 0000-0002-7679-413X

**Пудова Инна Александровна**

**Раков Никита Александрович**

**Рахимов Абдурахмон Наимович**

**Розанова Надежда Александровна**

**Серикболкызы Салтанат**

**Симонов Андрей Алексеевич.** ORCID: 0000-0002-7915-3880

**Скачкова Валерия Вячеславовна.** ORCID: 0000-0001-7512-2414

**Соловьева Дарья Вячеславовна.** ORCID: 0000-0001-5695-0433

**Соловьева Ирина Анатольевна.** ORCID: 0000-0002-1999-9534

**Субботин Александр Константинович**

**Rimma G. Muradyan**

**Shahane N. Musaelian**

**Anton O. Myshak**

**Ekaterina S. Nekaeva.** ORCID: 0000-0002-8511-2276

**Nataliia M. Nikitina.** ORCID: 0000-0002-0313-1191

**Bela B. Ogurlieva**

**Alla A. Odegova.** ORCID: 0000-0001-9691-6969

**Yuliia V. Omarova.** ORCID: 0000-0002-0942-6070

**Nazgul A. Omurzakova**

**Shynar O. Ospanova**

**Ekaterina V. Pahomova.** ORCID: 0000-0002-8335-4626

**Liviu D. Petrov**

**Svetlana S. Platinina.** ORCID: 0000-0002-0534-5986

**Vera A. Pogrebetskaya**

**Dmitry S. Polyakov.** ORCID: 0000-0001-8421-0168

**Ekaterina V. Ponomarenko**

**Larisa L. Popova.** ORCID: 0000-0003-0549-361X

**Natalya A. Prokofeva.** ORCID: 0000-0002-7679-413X

**Inna A. Pudova**

**Nikita A. Rakov**

**Abdurakhmon N. Rakhimov**

**Nadezhda A. Rozanova**

**Saltanat Serikbolkyzy**

**Andrei A. Simonov.** ORCID: 0000-0002-7915-3880

**Valeriya V. Skachkova.** ORCID: 0000-0001-7512-2414

**Daria V. Soloveva.** ORCID: 0000-0001-5695-0433

**Irina A. Soloveva.** ORCID: 0000-0002-1999-9534

**Alexander K. Subbotin**

**Abstract**

**Aim.** Study the impact of various combinations of comorbid original diseases in patients infected with COVID-19 later on the disease progression and outcomes of the new coronavirus infection.

**Materials and methods.** The ACTIV registry was created on the Eurasian Association of Therapists' initiative. 5,808 patients have been included in the registry: men and women with COVID-19 treated at hospital or at home. ClinicalTrials.gov ID NCT04492384.

**Results.** Most patients with COVID-19 have original comorbid diseases (oCDs). Polymorbidity assessed by way of simple counting of oCDs is an independent factor in negative outcomes of COVID-19. Search for most frequent combinations of 2, 3 and 4 oCDs has revealed absolute domination of cardiovascular diseases (all possible variants). The most unfavorable combination of 2 oCDs includes atrial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF). The most unfavorable combination of 3 oCDs includes AH, coronary heart disease (CHD) and CHF; the worst combination of 4 oCDs includes AH, CHD, CHF and diabetes mellitus. Such combinations increased the risk of lethal outcomes 3.963, 4.082 and 4.215 times respectively.

**Conclusion.** Polymorbidity determined by way of simple counting of diseases may be estimated as a factor in the lethal outcome risk in the acute phase of COVID-19 in real practice. Most frequent combinations of 2, 3 and 4 diseases in patients with COVID-19 primarily include cardiovascular diseases (AH, CHD and CHF), diabetes mellitus and obesity. Combinations of such diseases increase the COVID-19 lethal outcome risk.

**Keywords:** COVID-19, ACTIV registry, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, polymorbidity, disease combinations

**For citation:** Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):32–47. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320

Для оценки особенностей протекания COVID-19 в Евразийском регионе был создан международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) [1], в котором приняли участие специалисты 7 стран: Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан и Кыргызской Республики, Республики Молдовы, Республики Узбекистан. В регистр включены 5808 пациентов. Всего запланировано 9 фрагментарных анализов данных регистра. В настоящем фрагменте исследования представлены результаты анализа влияния различных комбинаций заболеваний, существовавших у пациентов исходно, до инфициро-

вания вирусом SARS-CoV-2, на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции.

**Материалы и методы**

Дизайн исследования и методы статистической обработки данных опубликованы ранее [2, 3]. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

**Клиническая характеристика пациентов**

В анализ включены 5808 пациентов с COVID-19, 4751 (81,8%) госпитализированных и 1057 (18,2%), получавших амбулаторное лечение (табл. 1). Диагноз COVID-19 был

Сухомлинова Ирина Михайловна

Сушилова Анастасия Геннадьевна. ORCID: 0000-0002-7277-5046

Тагаева Дилноза Рамизуллаевна

Титойкина Юлия Васильевна. ORCID: 0000-0001-9974-359X

Тихонова Елена Петровна. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Токмин Данил Сергеевич

Толмачева Анастасия Александровна. ORCID: 0000-0003-1687-4100

Торгунакова Мария Сергеевна. ORCID: 0000-0002-5483-0048

Треногина Ксения Васильевна. ORCID: 0000-0002-4137-5533

Тростянецкая Наталья Алексеевна

Трофимов Дмитрий Александрович. ORCID: 0000-0001-7613-7132

Туличев Александр Алексеевич. ORCID: 0000-0002-3157-2218

Турсунова Асия Толешевна

Уланова Нина Дмитриевна. ORCID: 0000-0002-5107-6051

Фатенков Олег Вениаминович. ORCID: 0000-0002-4928-5989

Федоришина Ольга Васильевна. ORCID: 0000-0002-0155-676X

Филь Татьяна Сергеевна

Фомина Ирина Юрьевна

Фоминова Ирина Сергеевна

Фролова Ирина Анатольевна

Цвингер Светлана Матвеевна. ORCID: 0000-0003-2082-9839

Цома Вера Владимировна. ORCID: 0000-0002-0662-1217

Чолпонбаева Мээрим Бактыбековна

Чудиновских Татьяна Ивановна. ORCID: 0000-0002-7515-2215

Шевченко Ольга Александровна

Шешина Татьяна Владимировна

Шишкина Екатерина Андреевна. ORCID: 0000-0001-6965-7869

Шишков Константин Юрьевич. ORCID: 0000-0003-2942-6200

Шербakov Станислав Юрьевич

Яушева Екатерина Александровна

Irina M. Sukhomlinova

Anastasiia G. Sushilova. ORCID: 0000-0002-7277-5046

Dilnoza R. Tagayeva

Yuliia V. Titokina. ORCID: 0000-0001-9974-359X

Elena P. Tikhonova. ORCID: 0000-0001-6466-9609

Danil S. Tokmin

Anastasiia A. Tolmacheva. ORCID: 0000-0003-1687-4100

Mariya S. Torgunakova. ORCID: 0000-0002-5483-0048

Ksenia V. Trenogina. ORCID: 0000-0002-4137-5533

Natalia A. Trostianetckaia

Dmitriy A. Trofimov. ORCID: 0000-0001-7613-7132

Alexander A. Tulichev. ORCID: 0000-0002-3157-2218

Assiya T. Tursunova

Nina D. Ulanova. ORCID: 0000-0002-5107-6051

Oleg V. Fatenkov. ORCID: 0000-0002-4928-5989

Olga V. Fedorishina. ORCID: 0000-0002-0155-676X

Tatiana S. Fil

Irina Yu. Fomina

Irina S. Fominova

Irina A. Frolova

Svetlana M. Tsvinger. ORCID: 0000-0003-2082-9839

Vera V. Tsoma. ORCID: 0000-0002-0662-1217

Meerim B. Cholponbaeva

Tatiana I. Chudinovskikh. ORCID: 0000-0002-7515-2215

Olga A. Shevchenko

Tatyana V. Sheshina

Ekaterina A. Shishkina. ORCID: 0000-0001-6965-7869

Konstantin Yu. Shishkov. ORCID: 0000-0003-2942-6200

Stanislav Yu. Sherbakov

Ekaterina A. Yausheva

подтвержден полимеразной цепной реакцией у 67,6% пациентов, в 32,4% случаев диагноз был поставлен на основании данных клиники и компьютерной томографии (КТ) легких. Средний возраст пациентов составил 58 (48, 68) лет, среди них 53,6% женщин [средний возраст – 59 (49, 68) лет] и 46,4% мужчин [средний возраст – 57 (46, 66) лет]. Распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ:

- КТ-0 – 5,2%;
- КТ-1 – 29,6%;
- КТ-2 – 34,7%;
- КТ-3 – 18,8%;
- КТ-4 – 11,6%.

Данные, представленные в таблице, позволяют отметить, что абсолютное большинство пациентов (79,8%) имели исходные сопутствующие заболевания (иСЗ), среди которых преобладали болезни системы кровообращения. Так, артериальная гипертензия (АГ) зафиксирована у каждого второго, ожирение различной степени – у каждого третьего, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у каждого четвертого пациента. Сахарный диабет (СД) 2-го типа (СД 2) встречался у 17,52% пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 16,3%, в том числе ХСН I–II функционального класса (ФК) – у 10,6%, ХСН III–IV ФК – у 5,7%, фибрилляция предсердий (ФП) – у 6,78% больных, и инсульт в анамнезе был у 4,27% больных. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая болезнь почек (ХБП), бронхиальная астма суммарно зафиксированы у 15,46% пациентов, рак наблюдался у 2,12% больных.

Статистической программой были сформированы кластеры пациентов, имевших 1, 2, 3, 4 и более заболеваний. Исходно 1 заболевание имели 25,28% больных, 2, 3 – 33,87%, 4 и больше заболеваний – 20,63% пациентов

(табл. 2). В каждом кластере был составлен рейтинг по частоте встречаемости сочетаний нозологий. Дальнейшему анализу были подвергнуты сочетания, занявшие первые 3 позиции.

## Результаты

### 1. Анализ клинической характеристики пациентов в зависимости от количества исходных заболеваний

Данные, приведенные в табл. 3, позволяют считать, что чем больше было количество иСЗ, тем старше были пациенты. Так, возраст пациентов, имевших 4 и более иСЗ, составил 69,00 (62, 77) лет, а в группе пациентов без иСЗ – 45,00 (36, 55) лет ( $p < 0,001$ ). Сравнение групп пациентов с различным количеством иСЗ показало, что с увеличением количества иСЗ у пациентов достоверно возрастал уровень систолического артериального давления (САД), частоты дыхательных движений (ЧДД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), тяжесть поражения легких по данным КТ и выраженность снижения сатурации крови кислородом (см. табл. 3). Сравнение данных лабораторного исследования в изучаемых группах показало, что по мере увеличения исходного количества иСЗ у пациентов наблюдались:

- более низкий уровень гемоглобина;
- больший уровень лейкоцитоза;
- меньшее % содержание лимфоцитов;
- больший уровень С-реактивного белка (СРБ);
- больший уровень D-димера;
- более высокий уровень прокальцитонина;
- более высокий уровень тропонина I;
- более высокие уровни печеночных трансаминаз;
- больший уровень глюкозы;
- меньший уровень общего холестерина (оХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП).

**Таблица 1.** Характеристика госпитализированных и амбулаторных пациентов, включенных в регистр АКТИВ

**Table 1.** Characteristics of patients admitted to hospital/outpatients included in the ACTIV registry

	Госпитализированные пациенты (1), n=4751	Амбулаторные пациенты (2), n=1057	p для различий 1-2	Общая когорта (% состояния/исхода по всей выборке), n=5808
Возраст, лет	59,00 (50, 69)	49,90 (38, 60)	0,000	58 (48, 68)
Женщины, %	53,61	58,09	0,01	54,42
Умершие, %	7,56	0,30	0,00	6,17
АГ, %	60,85	30,84	0,00	55,41
Ожирение, % индекса массы тела $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	38,11	24,84	0,00	35,54
Курение, %	4,61	7,76	0,00	5,18
ИБС, %	23,10	9,43	0,00	20,62
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	6,57	1,96	0,00	5,73
Инсульт в анамнезе, %	4,85	1,67	0,00	4,27
СД 2, %	19,20	9,92	0,00	17,52
ХСН, %	19,10	3,80	0,00	16,30
ХСН I–II ФК, %	12,2	3,40	0,00	10,60
ХСН III–IV ФК, %	6,80	0,40	0,00	5,60
ФП, %	7,83	2,06	0,00	6,78
ХБП, %	8,11	4,91	0,00	7,53
ХОБЛ, %	5,39	1,28	0,00	4,65
Бронхиальная астма, %	3,33	3,05	0,65	3,28
Рак в настоящее время, %	2,20	1,77	0,39	2,12

**Таблица 2.** Характеристика выживших и умерших пациентов, включенных в госпитальную ветвь регистра АКТИВ в зависимости от степени и варианта полиморбидности**Table 2.** Characteristics of recovered and died patients (hospital-based data of the ACTIV registry) depending on the degree and variant of polymorbidity

	Выжившие пациенты (n=4390)	Умершие пациенты (n=361)	p	ОШ и 95% ДИ
Нет СЗ, %	21,44	4,88		–
1 СЗ, %	26,49	10,57	0,00	–
2, 3 СЗ, %	33,98	32,52		–
≥4 СЗ, %	<b>18,09</b>	<b>52,03</b>		–
≥2 СЗ, ≥60 лет, %	34,85	71,14	0,00	4,608 (3,462–6,132)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний (АГ+ожирение), 1-е место, %	26,12	36,99	0,00	1,661 (1,266–2,178)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний, 2-е место (АГ+ИБС), %	18,86	43,50	0,00	3,311 (2,532–4,33)
Наиболее часто встречающееся сочетание 2 заболеваний, 3-е место (АГ+ХСН), %	15,82	42,68	0,00	<b>3,963</b> (3,022–5,197)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний (АГ+ИБС+ХСН), 1-е место, %	10,74	32,93	0,00	<b>4,082</b> (3,054–5,455)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний (АГ+ожирение+СД), 2-е место, %	9,10	17,89	0,00	2,177 (1,535–3,086)
Наиболее часто встречающееся сочетание 3 заболеваний (АГ+ожирение+ИБС), 3-е место, %	7,42	16,26	0,00	2,421 (1,68–3,488)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний (АГ+ИБС+ХСН+ожирение), 1-е место, %	3,98	13,82	0,00	3,869 (2,578–5,806)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний (АГ+ИБС+ХСН+СД), 2-е место, %	3,55	13,41	0,00	<b>4,215</b> (2,784–6,382)
Наиболее часто встречающееся сочетание 4 заболеваний (АГ+ИБС+ХСН+ПИКС), 3-е место, %	3,65	10,16	0,00	2,990 (1,896–4,716)

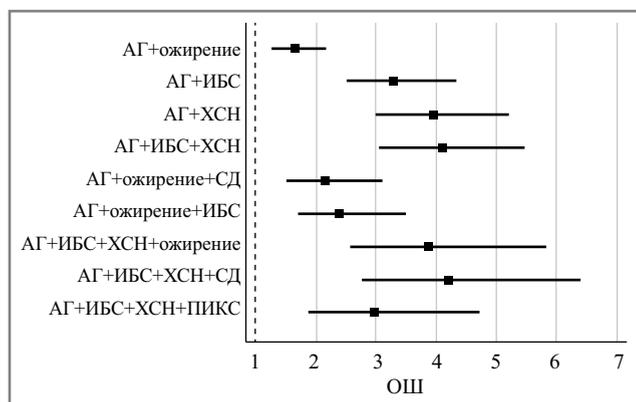
Примечание. ССЗ = АГ, ИБС, ИМ, инсульт, ТГВ, ХСН; ТГВ – тромбоз глубоких вен, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

## 2. Оценка влияния числа сопутствующих заболеваний на исход болезни

Доля пациентов, не имевших исходно иСЗ, в популяции умерших составила 4,88%, а среди выживших – 21,44% ( $p < 0,001$ ; см. табл. 2). Число пациентов, имевших 4 и больше иСЗ, в популяции умерших составило 52,03%, а среди выживших – 18,09%. Различие сравниваемых величин достоверно ( $p < 0,001$ ). Летальность в группе пациентов, не имевших исходно иСЗ, составила всего 1,1%; в группе имевших одно иСЗ – 2,6%; в группе имевших 2, 3 иСЗ – 6,4%; в группе имевших 4 и более иСЗ – 17,5% ( $P_{\text{mg}} < 0,001$ ).

Анализ базы данных позволил определить наибольшую частоту сочетания различных иСЗ. Так, чаще всего встречались следующие комбинации: комбинация по 2 заболевания – АГ и ожирение (26,94% в общей когорте больных), комбинация по 3 заболевания – АГ, ИБС и ХСН (12,42% в общей когорте больных), комбинация по 4 заболевания – АГ, ИБС, ХСН и ожирение (4,71% в общей когорте больных).

Анализ встречаемости комбинации 2 исходных заболеваний в популяции выживших и умерших показал, что самая распространенная комбинация АГ и ожирение встречалась среди умерших пациентов в 36,99%, а среди выживших – в 26,12% случаев. Наличие у пациента такой комбинации достоверно повышало риск летального исхода (отношение шансов – ОШ 1,661; 95% доверительный интервал – ДИ 1,266–2,178;  $p < 0,001$ ); см. табл. 2, рис. 1. Второй по частоте среди комбинаций из 2 иСЗ было сочетание АГ и ИБС. Эта комбинация встречалась у умерших пациентов в 43,50%



**Рис. 1.** Влияние на риск летального исхода COVID-19 различных комбинаций сопутствующих заболеваний.

**Fig. 1.** Impact of various combinations of comorbid diseases on the risk of COVID-19 lethal outcome.

случаев, а среди выживших – в 18,86%, что также достоверно повышало риск летального исхода [ОШ 3,311 (95% ДИ 2,532–4,330),  $p < 0,001$ ]. Третьей по частоте среди комбинаций из 2 иСЗ было сочетание АГ и ХСН. Такая комбинация достоверно чаще наблюдалась в популяции умерших пациентов (42,68% vs 15,82%,  $p < 0,001$ ) и повышала риск летального исхода (ОШ 3,963; 95% ДИ 3,022–5,197;  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что самым высоким риском

Таблица 3. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов в зависимости от степени полиморбидности

Table 3. Clinical, lab and instrument characteristics of patients depending on the degree of polymorbidity

		0 СЗ (n=1191)	1 СЗ (n=1118)	2, 3 СЗ (n=1388)	≥4 СЗ (n=813)	p
Возраст, лет	Среднее арифм.	45,48	55,04	62,35	68,92	0,00
	Медиана	45,00	56,00	62,00	69,00	
	Кварт. инт.	36–55	47–63	55–70	62–77	
САД, мм рт. ст.	Среднее арифм.	119,96	127,21	132,13	131,56	0,00
	Медиана	120,00	126,00	130,00	130,00	
	Кварт. инт.	112–126	120–135	120–140	120–140	
ЧДД в мин	Среднее арифм.	19,13	19,67	20,36	21,57	0,00
	Медиана	18,00	19,00	20,00	20,00	
	Кварт. инт.	18–20	18–21	18–22	19–23	
ЧСС в мин	Среднее арифм.	83,86	86,33	87,10	89,04	0,00
	Медиана	82,00	85,00	86,00	87,00	
	Кварт. инт.	76–90	78–94	78–95	78–98	
КТ (максимальная стадия поражения)	Среднее арифм.	1,33	1,71	1,88	1,89	0,00
	Медиана	1,00	2,00	2,00	2,00	
	Кварт. инт.	1–2	1–2	1–2	1–3	
SaO <sub>2</sub> , % (минимальное)	Среднее арифм.	95,48	94,57	93,25	91,29	0,00
	Медиана	96,00	95,00	95,00	93,00	
	Кварт. инт.	94–98	93–97	92–96	90–95	
Hb, г/л	Среднее арифм.	135,81	136,04	134,04	129,90	0,00
	Медиана	137,00	137,00	135,20	132,00	
	Кварт. инт.	125–149	127–147	125–145	118–144	
Лейкоциты × 10 <sup>9</sup> /л	Среднее арифм.	6,30	6,59	6,97	7,72	0,00
	Медиана	5,60	5,90	6,00	6,80	
	Кварт. инт.	4,4–7,3	4,5–7,8	4,6–8,2	5,0–9,2	
Лимфоциты, %	Среднее арифм.	22,58	21,99	21,71	18,82	0,00
	Медиана	22,80	22,00	21,00	17,45	
	Кварт. инт.	9,6–34,0	12–31,3	12,5–29,7	11–25	
СРБ, мг/л	Среднее арифм.	39,87	53,92	66,74	65,72	0,00
	Медиана	18,45	27,40	39,00	45,70	
	Кварт. инт.	5,30–49,00	10,00–80,01	14,20–90,09	16,00–98,00	
D-димер, Мкг FEU/мл	Среднее арифм.	1,53	1,29	1,81	2,35	0,00
	Медиана	0,54	0,68	0,65	0,90	
	Кварт. инт.	0,21–1,07	0,29–1,50	0,27–1,70	0,39–1,99	
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Среднее арифм.	87,36	76,36	66,91	57,22	0,00
	Медиана	87,59	75,76	67,57	56,62	
	Кварт. инт.	73,34–101,92	63,06–90,95	52,44–81,9	40,99–73,22	
АСТ, ед/л	Среднее арифм.	33,12	40,47	42,01	46,71	0,00
	Медиана	25,00	32,00	33,50	32,00	
	Кварт. инт.	18,40–35,90	23,10–46,10	24,00–47,00	23,00–47,00	
АЛТ, ед/л	Среднее арифм.	33,03	39,45	38,67	41,16	0,00
	Медиана	23,55	28,00	29,00	27,00	
	Кварт. инт.	16,00–38,00	19,00–45,00	20,00–44,00	18,70–41,00	

**Таблица 3. Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов в зависимости от степени полиморбидности (Окончание)****Table 3. Clinical, lab and instrument characteristics of patients depending on the degree of polymorbidity (End)**

		0 СЗ (n=1191)	1 СЗ (n=1118)	2, 3 СЗ (n=1388)	≥4 СЗ (n=813)	p
Глюкоза, ммоль/л	Среднее арифм.	5,44	6,07	7,10	7,79	
	Медиана	5,14	5,67	6,00	6,50	0,00
	Кварт. инт.	4,60–5,90	5,00–6,50	5,10–7,80	5,22–9,00	
Прокальцитонин, нг/мл	Среднее арифм.	0,44	0,92	0,54	0,65	
	Медиана	0,11	0,14	0,13	0,20	0,02
	Кварт. инт.	0,05–0,20	0,05–0,40	0,05–0,28	0,10–0,50	
Тропонин I, нг/мл	Среднее арифм.	0,03	0,04	0,11	0,52	
	Медиана	0,00	0,01	0,05	0,07	0,00
	Кварт. инт.	0–0,03	0–0,04	0–0,1	0,01–0,11	
оХС, ммоль/л	Среднее арифм.	4,76	4,59	4,47	4,19	
	Медиана	4,65	4,55	4,17	4,00	0,00
	Кварт. инт.	4,00–5,49	3,60–5,40	3,60–5,20	3,10–5,00	
ХСЛПНП, ммоль/л	Среднее арифм.	3,06	3,07	2,47	2,30	
	Медиана	3,00	3,00	2,20	2,15	0,00
	Кварт. инт.	2,00–3,5	2,30–4,00	1,77–3,10	1,60–3,00	
Умершие пациенты, %		1,1	2,6	6,4	17,5	0,00

*Примечание.* АСТ – аспаргатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации; p – уровень указывает на наличие любых различий между группами (мультигрупповое сравнение). Для всех номинальных переменных использовался тест  $\chi^2$ , для числовых – тест Краскела–Уоллиса.

летального исхода среди всех комбинаций по 2 иСЗ обладала комбинация АГ и ХСН (см. табл. 2, рис. 1).

*Анализ частоты комбинаций 3 исходных заболеваний.* Среди комбинаций 3 иСЗ чаще всего встречалось сочетание АГ, ИБС и ХСН. Такая комбинация достоверно чаще наблюдалась у умерших пациентов (32,93% vs 10,74%;  $p < 0,001$ ) и повышала риск летального исхода (ОШ 4,082; 95% ДИ 3,054–5,455;  $p < 0,001$ ). Второй по частоте среди комбинаций по 3 иСЗ была комбинация АГ, ожирение и СД, которая достоверно чаще наблюдалась у умерших пациентов (17,89% vs 9,10%;  $p < 0,001$ ) и повышала риск летального исхода (ОШ 2,177; 95% ДИ 1,535–3,086;  $p < 0,001$ ). Третьей по частоте среди комбинаций по 3 иСЗ была комбинация АГ, ожирение и ИБС, которая также достоверно чаще наблюдалась среди умерших пациентов (16,26% vs 7,42%;  $p < 0,001$ ). Наличие такой комбинации заболеваний повышало риск летального исхода (ОШ 2,421; 95% ДИ 1,68–3,488;  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что самым высоким риском летального исхода среди всех комбинаций по 3 исходных заболевания обладала комбинация, куда входила ХСН (см. табл. 2, рис. 1).

*Анализ встречаемости комбинации 4 исходных заболеваний.* Среди комбинаций 4 иСЗ чаще всего встречалась комбинация АГ, ИБС, ХСН и ожирение. Такая комбинация достоверно чаще наблюдалась у умерших пациентов (13,82% vs 3,98%;  $p < 0,001$ ) и повышала риск летального исхода (ОШ 3,869; 95% ДИ 2,578–5,806;  $p < 0,001$ ). Второй по частоте среди комбинаций 4 иСЗ была комбинация АГ, ИБС, ХСН и СД. Эта комбинация заболеваний достоверно чаще встречалась у умерших пациентов (13,41% vs 3,55%;  $p < 0,001$ ) и значительно повышала риск летального исхода (ОШ 4,215; 95% ДИ 2,784–6,382;  $p < 0,001$ ). Третьей по частоте встречаемости среди комбинаций 4 иСЗ была комбинация АГ, ИБС, ХСН, ПИКС. Эта комбинация также

чаще встречалась у умерших пациентов (10,16% vs 3,65%;  $p < 0,001$ ) и повышала риск летального исхода (ОШ 2,990; 95% ДИ 1,896–4,716;  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

По данным регистра АКТИВ, большинство (79,8%) пациентов с COVID-19 имели сопутствующие хронические заболевания. Количество заболеваний, существовавших у пациентов исходно, до инфицирования вирусом SARS-CoV-2, оказалось самостоятельным фактором риска развития летального исхода и неблагоприятного течения болезни. Рабочей группой регистра проведено сравнение частоты иСЗ в регистре АКТИВ с данными других регистров. У пациентов в регистре АКТИВ среди предшествовавших инфицированию SARS-CoV-2 иСЗ чаще всего встречались (по мере убывания) АГ, ожирение, ИБС, СД 2, ХСН, ХБП, ФП, инфаркт миокарда и инсульт. ХОБЛ, бронхиальная астма и рак зарегистрированы в существенно меньшем проценте случаев. Сравнительный анализ частоты иСЗ с другими регистрами показал:

- частота АГ у госпитализированных пациентов в регистре АКТИВ (60,8%) была выше, чем в регистре из США (45,6%) [2], из Италии (48,8) [3] и из Китая (30,5%) [4]. По данным метаанализа, который включил 45 исследований, частота АГ у пациентов с COVID-19 составила 27% (95% ДИ 27–28) [5];
- ожирение наблюдалось больше чем у 1/3 пациентов в регистре АКТИВ (35,5%), что было немногим меньше, чем в регистре из США (41,7%) [2], и больше, чем в регистре из Испании (21,2%) [6];
- частота ИБС у госпитализированных пациентов в регистре АКТИВ (23,1%) была близка к данным Итальянского регистра (21,4%) [3], и немногим меньше, чем в регистре из США (27,8%) [2], но значительно больше, чем в регистре из Китая (14,7%) [4];

- частота ХСН у пациентов регистра АКТИВ составила 16,3%, что было больше, чем в регистрах США (6,9%) [2] и Испании (9,2%) [6];
- частота СД у пациентов регистра АКТИВ (17,5%) была близка к таковой в регистре из Италии (17%) [3], Испании (19,4%) [6] и Китая (14,4%) [4], но была ниже, чем в регистре из США (33,8%) [2] и Великобритании (29,8%) [7];
- ХБП в когорте пациентов регистра АКТИВ (7,5%) встречалась с частотой, близкой к регистру из Испании (6,1%) [6], но значительно чаще, чем регистрах из Италии (3,0%) [3], Китая (3,4%) [4] и США (5,0%) [2], и реже более чем в 2 раза, чем в регистре из Великобритании (16,0%) [7].

Различия, выявленные при сравнении регистра АКТИВ с популяциями отдельных стран, по-видимому, отражают особенности евро-азиатской популяции, представленной в нашем регистре, и распространенность в ней отдельных нозологий. Следует признать, что большая частота отдельных заболеваний в евразийской популяции позволяет существенно расширить возможности анализа и повысить достоверность в выявлении причин, влияющих на прогноз в данном регионе. Данные о частоте отдельных заболеваний представляют большую ценность для практического здравоохранения, поскольку позволяют индивидуализировать прогностические предположения.

Имеются данные больших метаанализов наблюдательных исследований, демонстрирующие неблагоприятное влияние на прогноз отдельных иСЗ. Так, в метаанализе P. Ssentongo и соавт., включившем 65 484 пациента, показано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), АГ, ХСН, СД, ХБП, онкологическое заболевание каждое в отдельности повышало риск летального исхода при COVID-19 [8]. Анализ прогностической роли отдельных иСЗ выполнен в больших наблюдательных исследованиях. В исследовании M. O'Nea и соавт. проведен анализ причин 900 тыс. госпитализаций пациентов с COVID-19 и создана статистическая модель, согласно которой 30% этих госпитализаций были связаны с ожирением, 26% – с АГ, 21% – с СД и 12% – с ХСН. В целом, по мнению авторов, можно было бы предотвратить 64% госпитализаций, если бы не эти 4 заболевания [9]. О неблагоприятном влиянии ССЗ и СД представлены данные в метаанализе J. Li. и соавт. (12 когортных исследований с участием 2445 пациентов) [10], в исследовании С. Karagiannidis и соавт. (10 021 пациент из 920 больниц) [11], в метаанализе J. Yang и соавт. (7 исследований, 1576 пациентов) [12], в метаанализе M. Parohan и соавт. (14 исследований, 29 909 пациентов) [13] и метаанализе F. Noor и соавт. (58 исследований, 122 191 пациент) [14]. Данные регистра АКТИВ о влиянии отдельных заболеваний на прогноз пациентов с COVID-19 были представлены ранее [15].

Многочисленные анализы влияния отдельных заболеваний на исходы COVID-19, бесспорно важны, но не позволяют в реальной клинической практике осуществить полномасштабный и объективный прогноз, так как абсолютное большинство пациентов имеют исходно не одно, а несколько заболеваний. Нам представляется, что анализ влияния различных сочетаний иСЗ – важная проблема реальной клинической практики.

В настоящее время для оценки полиморбидности используется, согласно системному обзору E. Lee и соавт. [16], 33 системы, среди которых наиболее достоверными доказательствами валидности обладает простой подсчет количества заболеваний и взвешенные индексы, такие как индекс коморбидности Чарльсона (Charlson Index) [16].

Charlson Index, основанный на данных о летальности всего 607 пациентов, предложен в 1987 г. для оценки 10-летней выживаемости [17]. При его расчете суммируют баллы, соответствующие имеющимся у пациента СЗ, и добавляется 1 балл на каждые 10 лет сверх 40 лет, однако при определении индекса не учитываются тяжесть некоторых СЗ и наличие ряда прогностически важных заболеваний, таких, например, как АГ, ожирение, стенокардия [18]. Кроме этого, для расчета Charlson Comorbidity Index [19] необходимо учитывать у пациентов с СД тяжесть поражения органов-мишеней и тяжесть течения болезни у пациентов с заболеваниями печени, отсутствие этих данных в индивидуальной регистрационной карте пациента, включенного в регистр АКТИВ, исключило применение индекса при анализе нашего регистра и позволило нам прийти к выводу о необходимости использовать для оценки полиморбидности метод простого подсчета количества заболеваний. Несмотря на свою простоту, уровень полиморбидности, измеренный с помощью подсчета количества заболеваний, является единственным инструментом, который достоверно связан с 3 основными параметрами: качество жизни, психическое здоровье и смертность [16]. С этой целью мы разделили пациентов методом простого подсчета количества иСЗ на группы в зависимости от числа заболеваний (0, 1, 2, 3, ≥4). Сравнение сформированных по количеству заболеваний групп по клинико-лабораторному статусу и летальности в госпитальном периоде выявило достоверные различия. Среди умерших пациентов было всего 4,88%, не имевших иСЗ, и 52,03% пациентов, имевших 4 и больше иСЗ, для сравнения, в группе выживших пациентов было 21,44% не имевших исходно ни одного заболевания и 18,09% имевших 4 и более заболеваний. Летальность в сформированных группах (0, 1, 2, 3, 4 и более заболеваний) составила соответственно 1,1, 2,6, 6,4, 17,5% ( $p < 0,001$ ), что отражает прямую зависимость изучаемых величин. То есть количество СЗ оказалось фактором риска развития летального исхода. Эти данные согласуются с данными, полученными в итальянском регистре, подтвердившими наличие прямой связи между смертностью от COVID-19 и полиморбидностью [20]. Так, по данным Института здоровья нации ISS Италии (ISS Italy Nation Health Institute), среди умерших пациентов 25% имели 1 иСЗ, 26% – 2, а остальные 49% – 3 или более иСЗ. И только менее 1% умерших пациентов не имели каких-либо иСЗ. В США примерно 90% госпитализированных пациентов, идентифицированных с помощью системы эпиднадзора COVID-NET, имели одно или несколько иСЗ, причем чаще всего встречались ожирение, АГ, ХОБЛ, СД и ИБС [21].

Эти результаты ожидаемые и легко объяснимы. Согласно данным регистра АКТИВ большее количество иСЗ достоверно чаще встречалось у пациентов в старших возрастных группах. Чем больше было количество иСЗ, тем выше была тяжесть течения COVID-19: у пациентов с большим количеством иСЗ достоверно больше был объем поражения легочной ткани по данным КТ, больший уровень ЧДД, ЧСС, САД, трансаминаз и глюкозы. Большему количеству заболеваний соответствовал меньший уровень скорости клубочковой фильтрации, гемоглобина, оХС и ХСЛПНП. Уровень маркеров тяжести коронавирусной инфекции (количество лейкоцитов, снижение % содержания лимфоцитов, повышение уровней СРБ, D-димера, тропонина I, прокальцитонина) также нарастал по мере увеличения количества иСЗ. В ряде наблюдательных исследований также показано, что более тяжелому течению COVID-19 соответствует более низкий уровень оХС и ХСЛПНП [22, 23] и бо-

лее высокий уровень глюкозы, как у пациентов с СД [24], так и без СД [25]. Наши данные согласуются с данными корейского ретроспективного общенационального когортного исследования ( $n=5621$ ), в котором изучали распространенность различных уровней Charlson Comorbidity Index в популяции. Установлено, что более высокому индексу коморбидности соответствовал более пожилой возраст пациентов, более низкий уровень гемоглобина в плазме и более низкое количество лимфоцитов и тромбоцитов. Высокий индекс коморбидности ( $\geq 3$ ) был независимым фактором риска развития летального исхода [26].

Таким образом, многочисленные наблюдения, в том числе данные регистра АКТИВ, позволяют считать, что полиморбидность, оцененная по количеству иСЗ, – это самостоятельный фактор негативного прогноза больных COVID-19.

Однако следует признать, что в доступной нам литературе отсутствует прогноз исхода COVID-19, основанный не на количестве иСЗ, а на влиянии комбинации различных заболеваний. Расчет рисков развития летального исхода, основанный на анализе различных комбинаций *конкретных* иСЗ, а не только на подсчете их количества, имеет значение для практического здравоохранения.

Таким образом, в нашей работе мы посчитали целесообразным оценить прогностическую роль не вообще суммы заболеваний, или отдельных заболеваний, а именно роль различных сочетаний иСЗ, т.е. оценить влияние не отдельного заболевания или суммарного количества таких заболеваний на прогноз, что хорошо известно, а различных сочетаний конкретных заболеваний, что, по нашему мнению, отражает реальное положение дел в повседневной практике, где доминируют пациенты с комплексом различных заболеваний. С этой целью был сформирован список из 36 наиболее часто встречающихся комбинаций заболеваний по 2, 3, 4 и более заболеваний. Дальнейшему анализу подвергались комбинации, занявшие первые 3 позиции по частоте встречаемости. Интересный факт заключается в том, что поиск комбинаций наиболее часто встречающихся заболеваний в различных комбинациях по 2, 3, 4 и более заболеваний выявил *абсолютное доминирование ССЗ во всех возможных вариантах*.

Наиболее неблагоприятным в прогностическом плане при сочетании 2 заболеваний была комбинация, включающая АГ и ХСН, при сочетании 3 заболеваний – комбинация, включающая АГ, ИБС, ХСН, и при сочетании 4 заболеваний – комбинация, включающая АГ, ИБС, ХСН и СД. Наличие таких комбинаций приводило к росту риска летального исхода в 3,963, 4,082, 4,215 раза соответственно. Такой анализ предпринят впервые при анализе регистров больных COVID-19.

Сравнение риска летального исхода, определенного по количеству иСЗ и по влиянию комбинаций конкретных заболеваний в одной и той же группе пациентов, позволяет выявить существенное, клинически значимое различие. Так, комбинация 3 заболеваний в нашем анализе представлена в виде:

- АГ, ИБС и ХСН;
- АГ, ожирение и СД;
- АГ, ожирение и ИБС.

Очевидно, что при неизменном количестве заболеваний, равном 3, риск развития летального исхода существенно различается и составляет соответственно: ОШ 4,082 (95% ДИ 3,054–5,455;  $p<0,001$ ); ОШ 2,177 (95% ДИ 1,535–3,086;  $p<0,001$ ); ОШ 2,421 (95% ДИ 1,68–3,488;  $p<0,001$ ). Аналогичный результат получен при анализе прогностической

роли комбинаций заболеваний по 2, 4 и более заболеваний. Анализ абсолютных значений рисков развития летального исхода позволил установить не описанную ранее роль ХСН. Хорошо видно, что присоединение к любой комбинации сопутствующих заболеваний ХСН приводило к значимому росту риска. Этот факт бесспорно требует дополнительного изучения.

Известно, что в общепринятой классификации коморбидности Н. Крамер [27] и М. van den Akker и соавт. [28] выделяется категория «*b – ассоциативная коморбидность (неслучайная)*», в основе которой лежат одни и те же факторы, влияющие на развитие коморбидности: хроническая инфекция, воспаление, метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность [29]. Анализ базы данных регистра АКТИВ позволил выявить абсолютное доминирование АГ, ИБС, СД, ХСН, ожирения в любых комбинациях среди наиболее часто встречающихся заболеваний, что позволяет нам не только классифицировать такое сочетание сопутствующих заболеваний как категорию «*b – ассоциативная коморбидность (неслучайная)*», но и подчеркнуть, что выявленную закономерность влияния основных иСЗ на тяжесть течения и исходы новой коронавирусной инфекции нельзя считать случайной. Не вдаваясь в обсуждение особенностей патогенеза коронавирусной инфекции и тропности вируса к сердечно-сосудистой системе, что бесспорно является прерогативой вирусологов, отметим, что для интернистов куда важнее осознать тот факт, что у перенесших инфицирование SARS-CoV-2 можно предполагать совершенно иное, по-видимому, более тяжелое течение сердечно-сосудистого континуума [30, 31].

## Заключение

Полиморбидность, определенная методом простого подсчета заболеваний, может использоваться в реальной практике как фактор риска летальности в остром периоде новой коронавирусной инфекции. Чем выше число сочетающихся у одного пациента иСЗ, тем выше риск летального исхода.

В состав наиболее часто встречающихся комбинаций из 2, 3, 4 заболеваний у пациентов с COVID-19 входят преимущественно ССЗ (АГ, ИБС, ХСН), СД и ожирение. Комбинации этих заболеваний значимо повышают риск летального исхода COVID-19.

## Ограничение исследования

В регистре АКТИВ преобладали госпитализированные пациенты, и наши результаты касаются в большей степени этой категории больных. Необходимо учесть, что весной и летом 2020 г. госпитализировали практически всех пациентов, в том числе и с легким течением инфекции, в связи с чем можно считать, что в регистре представлены пациенты с различной степенью тяжести COVID-19.

При использовании методики «Подсчета заболеваний» не учитывается тяжесть каждого отдельного заболевания.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
иСЗ – исходные сопутствующие заболевания  
КТ – компьютерная томография  
оХС – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT044923841. [Identifier ClinicalTrials.gov: NCT044923841].
2. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-59. DOI:10.1001/jama.2020.6775
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
5. Nacini MB, Sahebi M, Nikbakht F, et al. A meta-meta-analysis: Evaluation of meta-analyses published in the effectiveness of cardiovascular comorbidities on the severity of COVID-19. *Obes Med*. 2021;22:100323. DOI:10.1016/j.obmed.2021.100323
6. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry [Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19] [published online ahead of print, 2020 Sep 9]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220(8):480-94. DOI:10.1016/j.rceng.2020.07.003
7. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI:10.1136/bmj.m198
8. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, et al. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8):e0238215. DOI:10.1371/journal.pone.0238215
9. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, et al. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019259. DOI:10.1161/JAHA.120.019259
10. Li J, He X, Yuan Yuan, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):82-9. DOI:10.1016/j.ajic.2020.06.008
11. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):853-62. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30316-7
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017
13. Parohan M, Yaghoobi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ageing Male*. 2020;8:1-9. DOI:10.1080/13685538.2020.1774748
14. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health*. 2020;12. DOI:10.1007/s10900-020-00920-x
15. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):116-31 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (ACTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):116-31 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4470
16. Lee ES, Koh HL, Ho EQ, et al. Systematic review on the instruments used for measuring the association of the level of multimorbidity and clinically important outcomes. *BMJ Open*. 2021;11(5):e041219. DOI:10.1136/bmjopen-2020-041219
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Chron Dis*. 1987;40:373-83. DOI:10.1016/0021-9681(87)90171-8
18. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2013;14(4):18-26. Режим доступа: [https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=757&ID=18104](https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=757&ID=18104). Ссылка активна на 02.06.2021 [Samorodskaya I, Nikiforova M. Terminology and methods for assessing the impact of comorbidity on the prognosis and treatment results. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2013;14(4):18-26. Available at: [https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION\\_ID=757&ID=18104](https://cvdru-journal.com/catalog/detail.php?SECTION_ID=757&ID=18104). Accessed: 02.06.2021 (in Russian)].
19. Charlson Comorbidity Index (CCI). Available at: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>. Accessed: 02.06.2021.
20. Available at: [https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bottettino/Report-COVID-2-19\\_marzo-v2.pdf](https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bottettino/Report-COVID-2-19_marzo-v2.pdf). Accessed: 02.06.2021.
21. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1–30,

2020. *MMWR. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-64. DOI:10.15585/mmwr.mm6915e3
22. Wei X, Zeng W, Su J, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol.* 2020;14(3):297-304. DOI:10.1016/j.jacl.2020.04.008
23. Zhao M, Luo Z, He H, et al. Decreased Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Indicates Poor Prognosis of Severe and Critical COVID-19 Patients: A Retrospective, Single-Center Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:585851. DOI:10.3389/fmed.2021.585851
24. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31(6):1068-77.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.021
25. Zhu B, Jin S, Wu L, et al. J-shaped association between fasting blood glucose levels and COVID-19 severity in patients without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;168:108381. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108381
26. Kim DH, Park HC, Cho A, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity index score is the best predictor for severe clinical outcome in the hospitalized patients with COVID-19 infection. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25900. DOI:10.1097/MD.00000000000025900
27. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat Med.* 1995;14:721-23.
28. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract.* 1996;2:65-70. DOI:10.3109/13814789609162146
29. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367-75. DOI:10.1016/s0895-4356(97)00306-5
30. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) и регистр «Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов, Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2» (АКТИВ 2). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3):4358 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (ACTIV) and the register “Analysis of hospitalizations of comorbid patients infected during the second wave of SARS-CoV-2 outbreak” (ACTIV 2). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3):4358 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4358
31. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». *Кардиология.* 2020;60(11):31-4 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register “Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV SARS-CoV-2)”. *Kardiologiya.* 2020;60(11):31-4 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.11.n1398

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России

Д.С. Бордин<sup>1,2,3</sup>, Р.А. Абдулхаков<sup>4</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>5</sup>, А.В. Соловьева<sup>3</sup>, С.Р. Абдулхаков<sup>4,6</sup>, Н.П. Кириленко<sup>3</sup>, М.А. Бутов<sup>7</sup>, О.И. Березина<sup>1</sup>, Э.Р. Валитова<sup>1</sup>, Д.Д. Сафина<sup>6</sup>, И.М. Алиева<sup>6</sup>, М.А. Ливзан<sup>8</sup>, А.С. Сарсенбаева<sup>9</sup>, Г.Н. Тарасова<sup>10</sup>, Ю.В. Эмбутниекс<sup>1</sup>, И.Р. Мубаракшина<sup>6</sup>, И.Х. Хайруллин<sup>6</sup>, А.Г. Кононова<sup>3</sup>, С.В. Колбасников<sup>3</sup>, И.В. Маев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет», Тверь, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Новосибирск, Россия;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Рязань, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия;

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В последние годы отмечается увеличение распространенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в странах Северной Европы, Северной Америки и Восточной Азии. Данные о распространенности ГЭРБ в российской популяции весьма ограничены.

**Цель.** Определить распространенность ГЭРБ среди населения России, клинический спектр симптомов ГЭРБ, основные лекарственные препараты, применяемые для лечения заболевания, и частоту их приема.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено в период с ноября 2015 по январь 2017 г. в 8 городах России. Проводилось анкетирование пациентов старше 18 лет по короткому варианту опросника клиники Мэйо, посещавших амбулаторные медицинские учреждения по любой причине, в том числе не имевших жалоб со стороны органов пищеварения.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. Тел.: +7(495)304-30-35; e-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Абдулхаков Рустам Аббасович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-1509-6776

**Осипенко Марина Федоровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-5156-2842

**Соловьева Алла Валентиновна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. общественного здоровья, организации, управления и экономики здравоохранения с учебным центром «Бережливые технологии в здравоохранении» ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-7675-6889

**Абдулхаков Сайяр Рустамович** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», зав. каф. внутренних болезней, ст. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-9542-3580

**Кириленко Николай Петрович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0001-5799-2504

**Бутов Михаил Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ. ORCID: 0000-0003-3402-1128

**Березина Ольга Игоревна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-9648-2603

**Валитова Элен Робертовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-3397-9748

✉ **Dmitry S. Bordin.** E-mail: d.bordin@mknc.ru; ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Rustam A. Abdulkhakov.** ORCID: 0000-0002-1509-6776

**Marina F. Osipenko.** ORCID: 0000-0002-5156-2842

**Alla V. Solovyeva.** ORCID: 0000-0002-7675-6889

**Sayar R. Abdulkhakov.** ORCID: 0000-0001-9542-3580

**Nikolay P. Kirilenko.** ORCID: 0000-0001-5799-2504

**Mikhail A. Butov.** ORCID: 0000-0003-3402-1128

**Olga I. Berezina.** ORCID: 0000-0001-9648-2603

**Elen R. Valitova.** ORCID: 0000-0003-3397-9748

**Результаты.** Всего проанализировано 6132 анкеты пациентов в возрасте 18–90 лет [2456 (40,1%) мужчин и 3676 (59,9%) женщин, средний возраст 46,6±15,4 года]. Распространенность ГЭРБ среди опрошенных пациентов составила 34,2%. Наблюдалось увеличение частоты ГЭРБ с повышением индекса массы тела и возраста пациентов. Наиболее часто для купирования изжоги и регургитации опрошенные пациенты принимали ингибиторы протонной помпы – 59,96% и антациды – 67,92%, реже – блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина – 11,42%, альгинаты – 18,41%.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой распространенности ГЭРБ среди жителей городов России, обратившихся за первичной медицинской помощью (34,2%). В сравнении с ранее проведенными исследованиями отмечено увеличение доли больных ГЭРБ, получавших ингибиторы протонной помпы, при этом в большинстве случаев режим их приема соответствует рекомендациям.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, регургитация, анкетирование, распространенность

**Для цитирования:** Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П., Бутов М.А., Березина О.И., Валитова Э.Р., Сафина Д.Д., Алиева И.М., Ливзан М.А., Сарсенбаева А.С., Тарасова Г.Н., Эмбутникс Ю.В., Мубаракшина И.Р., Хайруллин И.Х., Кононова А.Г., Колбасников С.В., Маев И.В. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. Терапевтический архив. 2022;94(1):48–56. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322

## Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia

Dmitry S. Bordin<sup>1-3</sup>, Rustam A. Abdulkhakov<sup>4</sup>, Marina F. Osipenko<sup>5</sup>, Alla V. Solovyeva<sup>3</sup>, Sayar R. Abdulkhakov<sup>4,6</sup>, Nikolay P. Kirilenko<sup>3</sup>, Mikhail A. Butov<sup>7</sup>, Olga I. Berezina<sup>1</sup>, Elen R. Valitova<sup>1</sup>, Dilyara D. Safina<sup>6</sup>, Ilmira M. Alieva<sup>6</sup>, Maria A. Livzan<sup>8</sup>, Aiman S. Sarsenbaeva<sup>9</sup>, Galina N. Tarasova<sup>10</sup>, Yulia V. Embutnieks<sup>1</sup>, Indira R. Mubarakshina<sup>6</sup>, Ilshat Kh. Khayrullin<sup>6</sup>, Alla G. Kononova<sup>3</sup>, Sergey V. Kolbasnikov<sup>3</sup>, Igor V. Maev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>5</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>6</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russia;

<sup>7</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia;

<sup>8</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>9</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>10</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Сафина Дильара Дамировна** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0002-5985-3089

**Dilyara D. Safina.** ORCID: 0000-0002-5985-3089

**Алиева Ильмира Марсовна** – канд. мед. наук, врач-эндоскопист медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0001-5067-5848

**Ilmira M. Alieva.** ORCID: 0000-0001-5067-5848

**Ливзан Мария Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6581-7017

**Maria A. Livzan.** ORCID: 0000-0002-6581-7017

**Сарсенбаева Айман Силкановна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, декан Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0001-5922-2271

**Aiman S. Sarsenbaeva.** ORCID: 0000-0001-5922-2271

**Тарасова Галина Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-4054-9180

**Galina N. Tarasova.** ORCID: 0000-0003-4054-9180

**Эмбутникс Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-6479-9515

**Yulia V. Embutnieks.** ORCID: 0000-0002-6479-9515

**Мубаракшина Индира Рафиковна** – лаборант-исследователь Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-3978-0430

**Indira R. Mubarakshina.** ORCID: 0000-0003-3978-0430

**Хайруллин Ильшат Хамзович** – канд. мед. наук, преподаватель Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. ORCID: 0000-0003-0919-035X

**Ilshat Kh. Khayrullin.** ORCID: 0000-0003-0919-035X

**Кононова Алла Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-4525-0885

**Alla G. Kononova.** ORCID: 0000-0002-4525-0885

**Колбасников Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО ТГМУ. ORCID: 0000-0002-9223-0457

**Sergey V. Kolbasnikov.** ORCID: 0000-0002-9223-0457

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

**Igor V. Maev.** ORCID: 0000-0001-6114-564X

## Abstract

**Background.** Recently, there has been an increase in the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in Northern Europe, North America and East Asia. However data on GERD prevalence in Russian population are very limited.

**Aim.** To determine the prevalence of GERD among the population of Russia, the clinical spectrum of GERD symptoms, the main drugs used for GERD treatment, and the rate of their administration.

**Materials and methods.** The study was conducted from November 2015 to January 2017 in 8 cities of Russia. A survey of patients over the age of 18 years old visiting outpatient medical institutions for any reason, including patients without gastrointestinal complaints was carried out using a short version of the Mayo Clinic questionnaire.

**Results.** In total, 6132 questionnaires of patients aged 18–90 years were analyzed [2456 men (40.1%) and 3676 women (59.9%), mean age – 46.6±15.4 years]. The GERD prevalence among the interviewed patients was 34.2%. The incidence of GERD increased depending on body mass index and the age of the patients. Medications used by the patients for heartburn relief included proton pump inhibitors – 59.96%, antacids – 67.92%, H<sub>2</sub>-histamine receptor blockers – 11.42%, alginates – 18.41% of patients.

**Conclusion.** The results of this study indicate a high prevalence of GERD among residents of Russian cities applying for primary health care (34.2%). In comparison with previous studies, an increase in the proportion of GERD patients taking proton pump inhibitors was noted; in most cases the regimen of their intake was in accordance with the recommendations.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, heartburn, regurgitation, questionnaire survey, gastroesophageal reflux disease epidemiology

**For citation:** Bordin DS, Abdulkhakov RA, Osipenko MF, Solovyeva AV, Abdulkhakov SR, Kirilenko NP, Butov MA, Berezina OI, Valitova ER, Safina DD, Alieva IM, Livzan MA, Sarsenbaeva AS, Tarasova GN, Embutnieks YuV, Mubarakshina IR, Khayrullin IKh, Kononova AG, Kolbasnikov SV, Maev IV. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48–56. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это состояние, при котором гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вызывает беспокоящие пациента симптомы и/или повреждение слизистой оболочки пищевода [1]. Согласно рекомендациям под ГЭРБ понимают комплекс симптомов или осложнений, возникающих в результате рефлюкса содержимого желудка в пищевод или за его пределы, в том числе в ротовую полость, гортань или легкие [2]. Следствиями ГЭРБ являются снижение качества жизни пациентов и развитие таких осложнений, как стриктуры пищевода, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода, что требует проведения своевременной диагностики и адекватного лечения [3, 4].

На практике ГЭРБ – в основном клинический диагноз, основанный на выявлении типичных симптомов изжоги и регургитации [5]. Эпидемиологические исследования распространенности ГЭРБ также базируются на применении опросников, выявляющих характерные симптомы этого заболевания с использованием количественных критериев, при этом применяют два варианта. Согласно положению 11 Геневальского соглашения, международной рабочей группы по диагностике и лечению ГЭРБ «диагноз ГЭРБ более вероятен, если изжога возникает 2 раза в неделю или более» [6]. Монреальский консенсус рекомендует использовать эпидемиологические критерии клиники Мэйо – наличие изжоги и/или регургитации не реже 1 раза в неделю в течение последних 12 мес [7].

Согласно многочисленным международным исследованиям, проведенным в период с 2000 по 2007 г., распространенность симптомов ГЭРБ у населения во всем мире колеблется от 26 до 60% [8–12]. Систематический обзор, проведенный H. El-Serag и соавт. (2014 г.) и включивший исследования за период с 2004 по 2011 г., продемонстрировал, что распространенность ГЭРБ варьирует в разных странах и составляет 18,1–27,8% в Северной Америке, 8,8–25,9% – в Европе, 2,5–7,8% – в Восточной Азии, 8,7–33,1% – на Ближнем Востоке, 11,6% – в Австралии, 23,0% – в Южной Америке [13]. Кроме того, за последние десятилетия было отмечено увеличение распространенности ГЭРБ в западных странах, в большей степени в Северной Европе, по сравнению со странами Южной Европы. Аналогичная тенденция наблюдается в Северной Америке и Восточной Азии [13]. В крупный систематический обзор с метаанализом, опубликованный в 2020 г., включены только исследования, в которых использовались критерии клиники Мэйо. Метаанализ

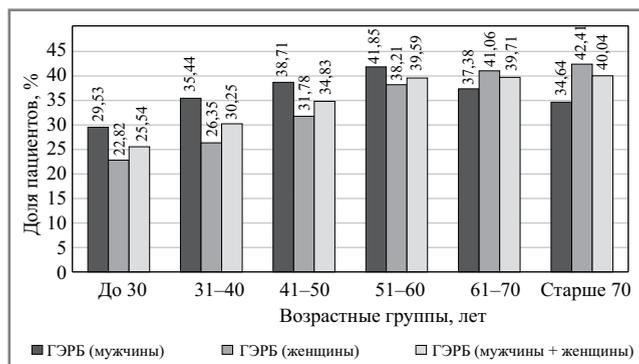
102 исследований и 63 394 пациентов показал, что распространенность ГЭРБ составляет 13,98% (95% доверительный интервал – ДИ 12,47–15,56%) [14].

Большинство проведенных эпидемиологических исследований имеет ряд ограничений, к примеру, часто не учитывается прием кислотосупрессивных препаратов, которые маскируют симптомы ГЭРБ. Как известно, использование этих препаратов в последнее время значительно возросло, поэтому реальная распространенность ГЭРБ может быть больше, чем это было показано ранее [15].

Данные о распространенности ГЭРБ в российской популяции весьма ограничены. В 2006–2007 гг. проведено многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ), в котором использованы критерии клиники Мэйо. По результатам данного исследования, распространенность ГЭРБ в России составила 13,3% [16]. В 2008 г. опубликованы результаты второго крупного эпидемиологического исследования «Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА)». В качестве критерия диагностики ГЭРБ была выбрана изжога с частотой 2 раза в неделю и более; распространенность ГЭРБ среди населения России составила 22,7% [17]. Результаты этих исследований несопоставимы, поскольку были использованы разные количественные эпидемиологические критерии. Кроме того, опрос проводился в различных группах населения: в исследовании МЭГРЕ списки респондентов были сформированы случайным образом на основании телефонных справочников в городах России; в исследовании АРИАДНА опрос проводился среди пациентов, которые посещали амбулаторные медицинские учреждения по любым причинам.

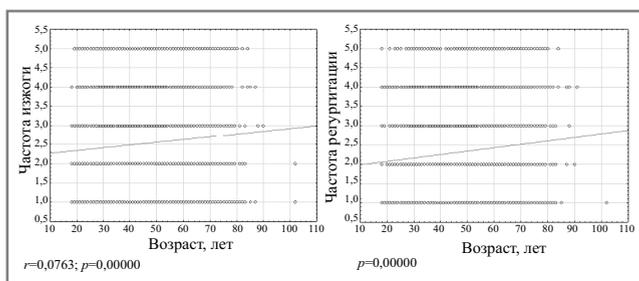
В 2011 г. показано, что почти 56,83% взрослого населения Казани страдают от изжоги, а около 22,8% имеют количественные критерии ГЭРБ [18]. Распространенность ГЭРБ (критерии клиники Мэйо) среди подростков (в возрасте от 14 до 17 лет) в Новосибирске в 2013 г. составила 8,9%. Ранее показано, что примерно 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске страдают из-за симптомов изжоги [19]. По результатам исследования, проведенного в 2003–2004 гг. в Москве, распространенность ГЭРБ (критерии клиники Мэйо) у взрослых составила 23,6% [20].

Таким образом, наиболее крупные российские эпидемиологические исследования распространенности ГЭРБ проведены более 10 лет назад, что делает актуальным



**Рис. 1.** Доля пациентов с ГЭРБ среди опрошенных лиц разных возрастных групп.

**Fig. 1.** The proportion of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) among the respondents of different age groups.



**Рис. 2.** Зависимость наличия симптомов ГЭРБ (частой изжоги/регрургитации) от возраста респондентов.

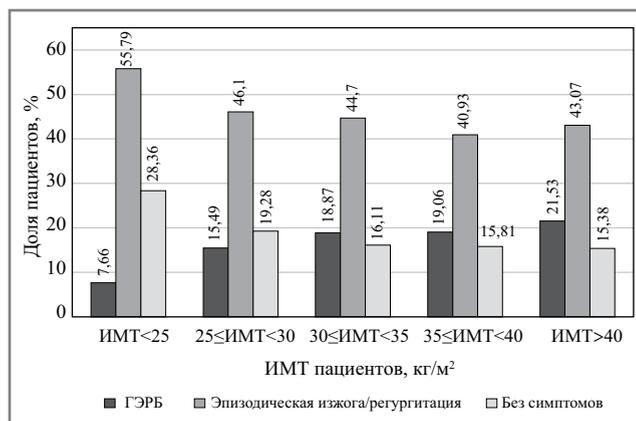
**Fig. 2.** Dependence of the presence of symptoms of GERD (frequent heartburn/regurgitation) on the age of the respondents.

проведение новых многоцентровых исследований для определения распространенности ГЭРБ.

**Цель исследования** – определить распространенность ГЭРБ, клинический спектр симптомов этого заболевания, основные лекарственные препараты, применяемые для лечения, и частоту их приема.

## Материалы и методы

Анкетирование по сокращенному варианту опросника клиники Мэйо проводилось в период с ноября 2015 по январь 2017 г. в городах России (Москва, Казань, Омск, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Рязань, Тверь и Челябинск). В исследование были включены лица в возрасте старше 18 лет, имеющие российское гражданство или постоянно проживающие в регионе в течение как минимум одного года. Анкетирование проводилось среди пациентов, которые посещали амбулаторные медицинские учреждения по любой причине, в том числе среди пациентов, которые не предъявляли каких-либо жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Пациентам было предложено заполнить опросник, содержащий 13 вопросов, в которых оценивались частота, интенсивность изжоги и регургитации, факт и частота приема лекарственных препаратов, факторы, провоцирующие появление симптомов (курение и т.д.). Основные симптомы (изжога и/или регургитация) определялись как «частые», если они беспокоили пациента 1 раз в неделю и чаще. Использовался критерий клиники Мэйо: наличие частой изжоги и/или регургитации. Полученные данные были проанализированы с использованием пакета Statistica 6.0.



**Рис. 3.** Распределение пациентов с ГЭРБ, эпизодической изжогой/регрургитацией без симптомов в группах с различным ИМТ.

**Fig. 3.** Distribution of patients with GERD, episodic heartburn/regurgitation, without symptoms in groups with different body mass index (BMI).

## Результаты

Всего опрошены 7216 человек, при этом 916 анкет исключено из анализа, поскольку в них отсутствовала необходимая информация. Таким образом, всего проанализировано 6132 анкеты пациентов в возрасте от 18 до 90 лет [2456 (40,1%) мужчин и 3676 (59,9%) женщин, средний возраст 45 [34; 58] лет].

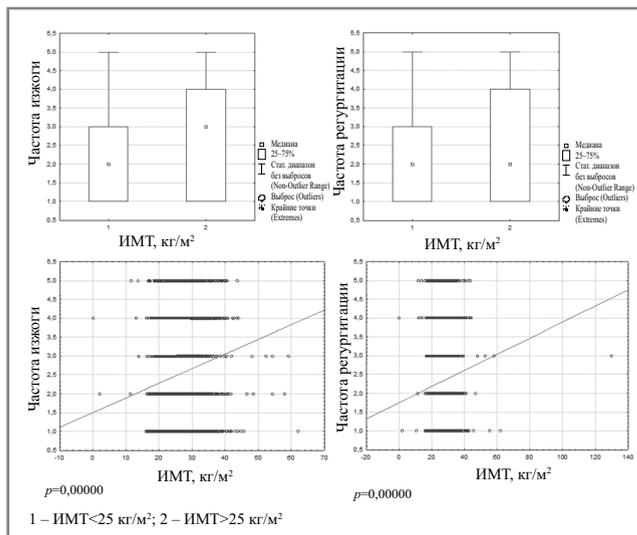
Изжога и/или регургитация в течение последних 12 мес зарегистрированы у 4508 (73,5%) респондентов, в том числе изжога – у 63,4%, регургитация – у 50,4%. Респонденты, испытывавшие изжогу (независимо от ее частоты), были статистически значимо более старшего возраста (47 [36; 59] лет vs 42 [31; 56] года;  $p=0,0001$ ) и имели более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ): 26,6 [23,5; 29,4] кг/м<sup>2</sup> vs 24,7 [22; 27,8] кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,0001$ .

Частые симптомы (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) были отмечены у 2097 респондентов, в том числе изжога – у 1723 (28,1%), чаще у респондентов женского пола (отношение шансов – ОШ 1,19; 95% ДИ 1,07–1,32), регургитация – у 1165 (19%) пациентов. Распространенность ГЭРБ среди опрошенных пациентов составила 34,2%. Эпизодические симптомы (изжога и/или регургитацию реже 1 раза в неделю) испытывали 2411 (39,3%) опрошенных пациентов: изолированная изжога встречалась у 858 (14%) человек, регургитация – у 420 (6,8%), сочетание изжоги и регургитации – у 1133 (18,5%).

В возрастных группах «до 30 лет», «31–40 лет», «41–50 лет» и «51–60 лет» симптомы, соответствующие критериям ГЭРБ, чаще наблюдались у мужчин. Доля лиц с наличием симптомов ГЭРБ (изжоги/регрургитации) повышалась с возрастом, причем более отчетливо у женщин, в результате после 60 лет доля женщин была выше (рис. 1, 2).

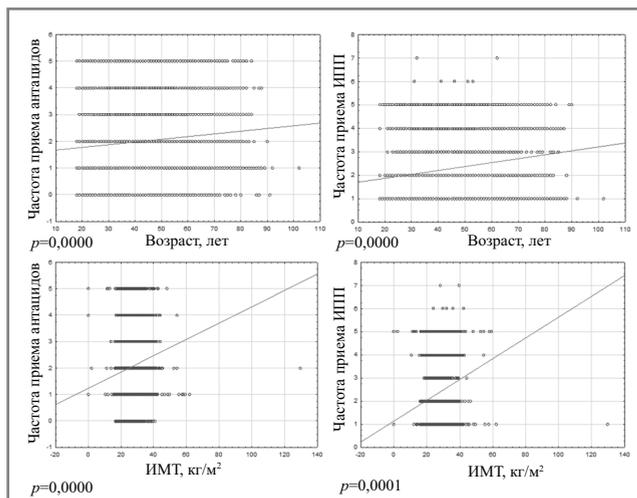
Наблюдалось увеличение частоты ГЭРБ с повышением ИМТ пациентов: частая изжога (ОШ 1,96; 95% ДИ 1,76–2,17) и регургитация (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,32–1,62) встречались статистически значимо чаще у лиц с повышенным (>25 кг/м<sup>2</sup>) ИМТ (рис. 3, 4).

Наиболее часто для купирования изжоги и регургитации опрошенные принимали ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 59,96% и антациды – 67,92%, реже – блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина – 11,42%, альгинаты – 18,41% и прокинетики – 15,62%, другие препараты (соли висмута,



**Рис. 4.** Частота симптомов ГЭРБ (изжоги/регрurgитации) 1 раз в неделю и чаще в зависимости от ИМТ.

**Fig. 4.** Frequency of symptoms of GERD (heartburn/regurgitation) once a week or more, depending on BMI.



**Рис. 5.** Частота приема антацидов и ИПП в зависимости от возраста респондентов и ИМТ.

**Fig. 5.** The frequency of taking antacids and proton pump inhibitors (PPIs), depending on the age of the respondents and BMI.

сорбенты и т.д.) использовали 26,35% респондентов. Большинство (42%) пациентов принимали лекарственные препараты несколько раз в месяц, 17,8% – 1 раз в неделю, 20,5% – несколько раз в неделю, 19,7% респондентов – ежедневно (табл. 1).

Доля лиц, принимающих любой из лекарственных препаратов, в группе респондентов с эпизодическими симптомами была ниже по сравнению с долей принимавших препараты в группе пациентов с ГЭРБ.

Частота приема антацидов и ИПП прямо коррелировала с возрастом пациентов и показателем ИМТ, что может быть отражением увеличения частоты симптомов ГЭРБ с возрастом и увеличением ИМТ (рис. 5).

Среди респондентов с частой изжогой и/или регургитацией (пациентов с ГЭРБ) ИПП принимали 72,6%. При этом 51,8% из них принимали ИПП ежедневно, 29% больных – несколько раз в неделю, что может рассматриваться

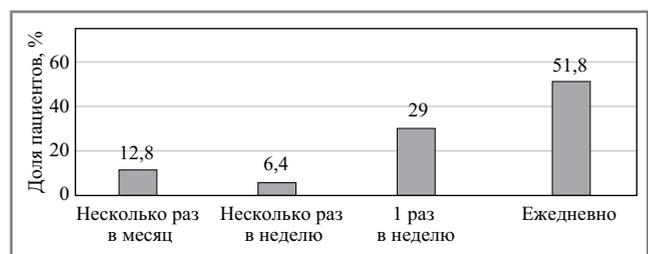
**Таблица 1.** Применение препаратов разных групп пациентами с наличием изжоги/регрurgитации  
**Table 1.** The use of drugs of different groups in patients with heartburn/regurgitation

	Все опро- шенные с наличием изжоги/ре- гургитации (n=4508), абс. (%)	Пациенты с эпизо- дической изжогой (n=2411), абс. (%)	Пациенты с ГЭРБ (n=2097), абс. (%)
Антациды	3062 (67,92)	1340 (55,6)	1562 (74,5)
Альгинаты	830 (18,41)	277 (11,5)	529 (25,2)
Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов гистамина	515 (11,42)	186 (7,7)	309 (14,7)
ИПП	2703 (59,96)	1024 (42,4)	1522 (72,6)
Прокинетики	704 (15,62)	202 (8,3)	477 (22,7)

**Таблица 2.** Выбор ИПП респондентами с ГЭРБ и эпизодической изжогой/регрurgитацией

**Table 2.** Choice of PPIs by respondents with GERD and episodic heartburn/regurgitation

ИПП	ГЭРБ (n=1522), абс. (%)	Эпизодическая изжога/регрurgитация (n=1024), абс. (%)
Омепразол	1079 (70,9)	826 (80,7)
Лансопразол	34 (2,2)	32 (3,1)
Пантопразол	525 (34,5)	233 (22,8)
Рабепразол	171 (11,2)	56 (5,5)
Эзомепразол	207 (13,6)	62 (6,1)
Декслансопразол	270 (17,7)	32 (3,1)



**Рис. 6.** Частота применения ИПП в группе пациентов с ГЭРБ (с частой изжогой и/или регургитацией).

**Fig. 6.** Frequency of PPIs use in a group of GERD patients (with frequent heartburn and/or regurgitation).

как следование тактике приема минимально эффективных доз ИПП (рис. 6; табл. 2).

ИПП для лечения ГЭРБ были назначены в основном гастроэнтерологом (52,5%) или терапевтом (35,4%); рис. 7.

Среди ИПП наиболее часто принимаемыми пациентами с ГЭРБ препаратами были омепразол (70,9%) и пантопразол (34,5%), реже пациенты принимали декслансопразол (17,7%), эзомепразол (13,6%), рабепразол (11,2%) и лансопразол (2,2%). Среди ИПП, которые принимали респонденты с эпизодическими симптомами, доминировал омепразол (80,7%), причем его доля была выше, чем в группе пациентов с ГЭРБ (см. табл. 2).

Таким образом, прием ИПП пациентами с ГЭРБ происходит преимущественно по назначению гастроэнтеролога, в меньшей степени – врача-терапевта, тогда как в группе респондентов с эпизодическими симптомами пациенты чаще принимают ИПП по рекомендации терапевта, что обусловлено, по всей видимости, более редким обращением пациентов этой категории к гастроэнтерологу. При выборе препарата для купирования эпизодических симптомов возрастает роль фармацевта, знакомых, а также рекламы лекарственных препаратов.

Частота приема антацидов, альгинатов и блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина в группе пациентов с ГЭРБ оказалась несколько выше, чем в группе респондентов с эпизодической изжогой/рефургияцией. Пациенты с ГЭРБ принимали препараты этих групп в основном несколько раз в неделю, что, вероятно, было связано с недостаточной эффективностью ИПП для купирования симптомов (табл. 3).

Пациенты с ГЭРБ принимали антациды и альгинаты как по назначению гастроэнтеролога (33,7 и 35,4% соответственно) или терапевта (27,8 и 18% соответственно), так и по рекомендации фармацевта (16,8 и 25,1% соответственно) или знакомых (12,5 и 11,2% соответственно); существенное влияние на выбор препаратов этих групп

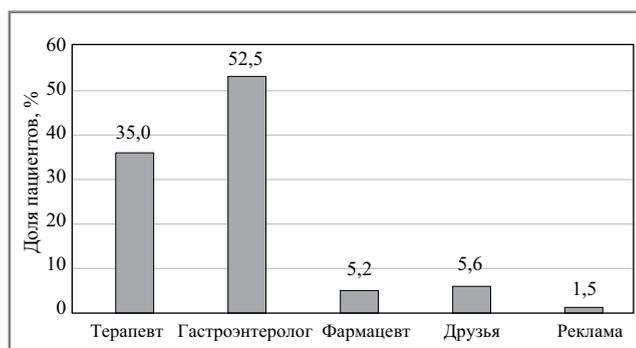


Рис. 7. Назначение ИПП пациентам с ГЭРБ (с частой изжогой и/или рефургияцией).

Fig. 7. Prescribing PPIs to GERD patients (with frequent heartburn and/or regurgitation).

оказывала также реклама препаратов (9,4 и 11,5% соответственно); табл. 4.

Следует обратить внимание на достаточно высокую частоту приема пациентами с ГЭРБ блокаторов  $H_2$ -рецепторов гистамина (14,7%) как по назначению врачей –

Таблица 3. Частота применения препаратов разных групп пациентами с ГЭРБ (n=2097)

Table 3. Frequency of drug use in different groups by patients with GERD (n=2097)

	Всего (n=2097), абс. (%)	Несколько раз в месяц, абс. (%)	1 раз в неделю, абс. (%)	Несколько раз в неделю, абс. (%)	Ежедневно, абс. (%)
Антациды	1562 (74,5)	300 (19,2)	259 (16,6)	633 (40,5)	370 (23,7)
Альгинаты	529 (25,2)	117 (22,1)	86 (16,3)	191 (36,1)	135 (25,5)
Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина	309 (14,7)	87 (28,2)	35 (11,3)	104 (33,7)	83 (26,9)
ИПП	1522 (72,6)	195 (12,8)	97 (6,4)	441 (29)	789 (51,8)
Прокинетики	477 (22,7)	95 (19,9)	44 (9,2)	160 (33,5)	178 (37,3)

Таблица 4. Частота назначения препаратов разных групп пациентам с ГЭРБ (n=2097)

Table 4. Frequency of prescribing drugs of different groups to patients with GERD (n=2097)

	Терапевт, абс. (%)	Гастроэнтеролог, абс. (%)	Фармацевт, абс. (%)	Знакомые, абс. (%)	Реклама, абс. (%)
Антациды	435 (27,8)	527 (33,7)	262 (16,8)	196 (12,5)	247 (9,4)
Альгинаты	95 (18)	187 (35,4)	133 (25,1)	59 (11,2)	61 (11,5)
Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина	137 (44,3)	73 (23,6)	33 (10,7)	66 (21,4)	4 (1,3)
ИПП	539 (35,4)	799 (52,5)	79 (5,2)	85 (5,6)	22 (1,5)
Прокинетики	120 (25,2)	298 (62,5)	29 (6,1)	23 (4,8)	7 (1,5)

Таблица 5. Частота назначения препаратов разных групп респондентам с эпизодической изжогой/рефургияцией врачами и фармацевтами (n=2411)

Table 5. Frequency of prescribing drugs of different groups to respondents with episodic heartburn/regurgitation by doctors and pharmacists (n=2411)

	Терапевт, абс. (%)	Гастроэнтеролог, абс. (%)	Фармацевт, абс. (%)	Знакомые, абс. (%)	Реклама, абс. (%)
Антациды	319 (23,8)	307 (22,9)	311 (23,9)	255 (19)	156 (11,6)
Альгинаты	49 (17,7)	67 (24,2)	70 (25,3)	39 (14)	56 (22)
Блокаторы $H_2$ -рецепторов гистамина	79 (17,7)	43 (23,1)	25 (13,4)	39 (21)	5 (2,7)
ИПП	443 (43,3)	383 (37,4)	88 (8,6)	97 (9,5)	21 (2,1)
Прокинетики	78 (38,6)	73 (36,1)	20 (9,9)	22 (10,9)	8 (4)

**Таблица 6. Распространенность ГЭРБ среди населения России****Table 6. Prevalence of GERD among the population of Russia**

Авторы	Критерии ГЭРБ	Число пациентов	Характеристика популяции	Регионы, в которых проводилось исследование	Распространенность ГЭРБ, %
В.А. Исаков и соавт. (2008 г.) [17]	Изжога 2 раза в неделю и чаще	14 521	Взрослые пациенты, которые обращались к терапевтам	11 городов России (Екатеринбург, Казань, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Пермь, Самара, Тюмень)	22,7
Л.Б. Лазебник и соавт. (2011 г.) [16]	Изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще (критерии клиники Мэйо)	7812	Взрослые, случайная выборка с помощью городских телефонных справочников	6 городов России (Санкт-Петербург, Казань, Кемерово, Красноярск, Рязань, Саранск)	13,3
О.В. Решетников и соавт. (2013 г.) [22]	Изжога и/или регургитация 1 раз в неделю или чаще	449	Подростки (14–17 лет), случайная выборка в школах	Новосибирск	8,9
S. Vog и соавт. (2016 г.) [20]	Изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще (критерии клиники Мэйо)	1065	Взрослые, случайная выборка, очное интервью после приглашения по телефону	Москва	23,6
С.Р. Абдулхаков и соавт. (2011 г.) [18]	Изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще (критерии клиники Мэйо)	908	Взрослые, которые обращались за амбулаторной медицинской помощью, за исключением пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	Казань	22,8

терапевтов (44,3%) и гастроэнтерологов (23,6%), так и по рекомендации фармацевтов (10,7%) или знакомых (21,4%).

Как показали результаты проведенного исследования, выбор лекарственного препарата для купирования изжоги/регургитации среди респондентов с эпизодическими симптомами также осуществляется преимущественно на основании рекомендации терапевта или гастроэнтеролога, однако увеличивается роль фармацевтов и совета знакомых в случае приема практически всех групп препаратов (табл. 5).

### Обсуждение

Эпидемиологические исследования демонстрируют увеличение распространенности ГЭРБ, ассоциированной с достаточно высоким риском развития осложнений, среди которых аденокарцинома и стриктуры пищевода, и являющейся причиной внепищеводных проявлений [21]. ГЭРБ является одной из причин наибольших прямых расходов в США, причем большая часть этих расходов приходится на фармакотерапию [15]. Отсутствие стандартизированных эпидемиологических критериев ГЭРБ является одной из причин различий в данных, полученных в разных исследованиях в разных странах мира. Результаты эпидемиологических исследований ГЭРБ, проведенных в России, представлены в табл. 6 [16–22]. В этих исследованиях использованы разные количественные эпидемиологические критерии заболевания, что делает результаты несопоставимыми.

По результатам представленного исследования показано, что распространенность ГЭРБ по критериям клиники Мэйо (изжога и/или регургитация 1 раз в неделю и чаще) составляет 34,2% среди населения России (Москва, Казань, Омск, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Рязань, Тверь и Че-

лябинск), обращавшегося за амбулаторной медицинской помощью, что значительно выше, чем показано ранее как в отечественных, так и зарубежных исследованиях [8, 14, 16–18, 20, 22–27].

Высокая распространенность ГЭРБ, выявленная в данном исследовании, может быть объяснена тем, что в исследуемую группу вошли лица, которые в силу каких-либо причин обращались за амбулаторной помощью. В нашем исследовании изжога была более распространенным симптомом среди пациентов с ГЭРБ, чем регургитация; аналогичные результаты получены и в ранее проведенных исследованиях [25].

Согласно ранее проведенным исследованиям факторами риска развития ГЭРБ являются ожирение, нарушения питания, отсутствие отдыха и физической активности, потребление табака и алкоголя, заболевания органов дыхания и нарушения сна [15]. Ассоциация между симптомами ГЭРБ и полом в настоящее время четко не установлена. Есть ряд исследований, в которых показано преобладание ГЭРБ у мужчин [28–30], некоторыми авторами показано преобладание ГЭРБ у женщин [20, 24], в других же исследованиях взаимосвязи ГЭРБ с полом не обнаружено [31, 32]. В данном исследовании наблюдалась тенденция к более высокой частоте симптомов ГЭРБ среди мужчин в возрасте до 60 лет по сравнению с женщинами соответствующего возраста.

Связь между ГЭРБ и ИМТ продемонстрирована в ряде ранее проведенных работ [23, 33–36], наши данные подтвердили наличие такой взаимосвязи.

В соответствии с международными и национальными стандартами и рекомендациями ИПП являются препаратами выбора для лечения ГЭРБ, в то время как антациды

могут быть использованы для купирования симптома изжоги [1, 6, 37]. ИПП эффективны и безопасны как в устранении симптомов заболевания, так и в заживлении эрозий пищевода [38].

Важно отметить, что данные о реалиях лекарственной терапии больных ГЭРБ и лиц с эпизодическими симптомами весьма ограничены. Большинство ранее проведенных эпидемиологических исследований предоставляло в основном данные о распространенности заболевания, не делая акцент на применяемой как самостоятельно, так и по рекомендации врача терапии. Вместе с тем эта информация крайне полезна для понимания реальной практики лечения ГЭРБ. По данным эпидемиологического исследования МЭГРЕ [16], наиболее популярными препаратами для купирования изжоги были антациды (88%), за ними следовали блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина (32%), ИПП применялись в 23% случаев.

Полученные нами данные продемонстрировали выраженное улучшение текущей практики. ИПП принимали более 70% пациентов с эпидемиологическими критериями ГЭРБ, при этом 51,8% из них – ежедневно и 29% – несколько раз в неделю, что может соответствовать рекомендациям по поддерживающей терапии минимально эффективными дозами ИПП.

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют о высокой распространенности ГЭРБ среди жителей городов России, обратившихся за первичной медицинской помощью (34,2%). Одним из факторов риска ГЭРБ является ИМТ.

В сравнении с ранее проведенными исследованиями отмечено увеличение доли больных ГЭРБ, получавших ИПП, при этом в большинстве случаев режим их приема соответствует рекомендациям.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АРИАДНА – Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения  
ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс  
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь  
ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела  
ИПП – ингибиторы протонной помпы  
МЭГРЕ – Многоцентровое исследование «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России»  
ОШ – отношение шансов

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-20. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308-28. DOI:10.1038/ajg.2012.444
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1392-413. DOI:10.1053/j.gastro.2008.08.044
- Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. ASGE Standards of Practice Committee. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305-10. DOI:10.1016/j.gie.2015.02.021
- Young A, Kumar MA, Thota PN. GERD: A practical approach. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(4):223-30. DOI:10.3949/ccjm.87a.19114
- Dent J, Brun J, Fendick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop report. *Gut.* 1999;44(2):S1-6. DOI:10.1136/gut.44.2008.s1
- Locke GR, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:539-47. DOI:10.1016/s0025-6196(12)62245-9
- Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastro-esophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(1):95-105. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01769.x
- Haque M, Wyeth JW, Stace NH, et al. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J.* 2000;113:178-81.
- Louis E, DeLooze D, Deprez P, et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(3):279-84. DOI:10.1097/00042737-200203000-00012
- Eisen G. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease: what we know and what we need to know. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(Suppl. 8):S16-8. DOI:10.1016/s0002-9270(01)02580-1
- Jones R, Liker HR, Ducrotte P. Relationship between symptoms, subjective well-being and medication use in gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract.* 2007;61(8):1301-7. DOI:10.1111/j.1742-1241.2007.01475.x
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CB, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304269
- Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZU, et al. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI:10.1038/s41598-020-62795-1
- Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(1):1-14. DOI:10.1016/j.gtc.2013.11.006
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., и др. Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной Рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ). *Терапевтический*

- архив. 2011;83(1):45-50 [Lazebnik LB, Masharova AA, Bordin DS, et al. Results of a multicenter trial "Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease in Russia" (MEGRE). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2011;83(1):45-50 (in Russian)].
17. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008;1:20-30 [Isakov VA, Morozov SV, Stavradi ES, Komarov RM. Heartburn prevalence analysis: national epidemiologic examination of adult urban population (ARIADNA). *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2008;1:20-30 (in Russian)].
  18. Абдулхаков С.Р., Абдулхаков Р.А. Распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в г. Казани. *Практическая медицина*. 2011;1:82-5 [Abdulhakov SR, Abdulhakov RA. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux disease in Kazan. *Practical Medicine*. 2011;1:82-5 (in Russian)].
  19. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский институт; 2000 [Kurilovich SA, Reshetnikov VO. Epidemiology of digestive diseases in Western Siberia. Novosibirsk: Novosibirsk State Medical University; 2000 (in Russian)].
  20. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65. DOI:10.1111/dote.12310
  21. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):759-64. DOI:10.1016/j.bpg.2010.09.009
  22. Решетников О.В., Курилович С.А., Денисова Д.В. Симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ассоциированные факторы у подростков: популяционное исследование. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;12:8-14. [Reshetnikov OV, Kurilovich SA, Denisova DV. Symptoms of gastroesophageal reflux disease and associated factors in adolescents: population survey. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2013;12:8-14 (in Russian)].
  23. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):759-65. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41065.x
  24. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E, Ilter T. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in Turkey: lessons from a Helicobacter pylori prevalent country. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:S182.
  25. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56. DOI:10.1016/s0016-5085(97)70025-8
  26. Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(5):645-54. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04396.x
  27. Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1589-94. DOI:10.1046/j.1365-2036.2000.00884.x
  28. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut*. 2012;61(10):1390-7. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300715
  29. Li YM, Du J, Zhang H, Yu CH. Epidemiological investigation in outpatients with symptomatic gastroesophageal reflux from the Department of Medicine in Zhejiang Province, east China. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):283-9. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05045.x
  30. Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):398-407. DOI:10.1016/j.cgh.2005.10.011
  31. Nouraie M, Razjouyan H, Assady M, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux symptoms in Tehran, Iran: a population-based telephone survey. *Arch Iran Med*. 2007;10(3):289-94.
  32. Nocon M, Labenz J, Willich SN. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(1):169-74. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02727.x
  33. Wang JH, Luo JY, Dong L, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. *World J Gastroenterol*. 2004;10(11):1647-51. DOI:10.3748/wjg.v10.i11.1647
  34. Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(5):645-54. DOI:10.1111/j.1365-2036.2010.04396.x
  35. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(1):95-105. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01769.x
  36. Маев И.В., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., и др. Клинико-эндоскопические характеристики ГЭРБ у пациентов с ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(4):12-20 [Maev IV, Bakulin IG, Bakulina NV, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics of GERD in Obese Patients. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2021;17(4):12-20 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-4-12-20
  37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70-97 [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70-97 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
  38. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., и др. Эффективность пантопризола (Нольпазы) при однократном утреннем приеме 40 мг у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: исследование PAN-STAR. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):24-9 [Lazebnik LB, Bordin DS, Abdulhakov RA, et al. The efficacy of pantoprazole (Nolpaza) in a single morning dose of 40 mg in patients with gastroesophageal reflux disease: PAN-STAR study. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):24-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.09.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели

И.А. Лизинфельд<sup>1</sup>, Н.Ю. Пшеничная<sup>2</sup>, Л.Е. Паролина<sup>1</sup>, Г.Ю. Журавлев<sup>2</sup>, В.В. Малеев<sup>2</sup>, В.Г. Акимкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** В настоящее время значительное число пациентов с COVID-19 требуют лечения в условиях стационара. При этом предикторы госпитализации все еще четко не определены, в том числе у лиц с сопутствующей патологией.

**Цель.** Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели.

**Материалы и методы.** Проведено обсервационное ретроспективное когортное исследование 74 314 больных COVID-19 с сопутствующей патологией с марта по ноябрь 2020 г.

**Результаты.** На основании 16 факторов, среди которых возраст, пол, место установления диагноза, повышение температуры тела, ринит, потеря вкуса, одышка, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной системы, онкологические, эндокринные заболевания, разработана прогностическая модель вероятности стационарного лечения пациентов с COVID-19 и сопутствующей патологией. **Заключение.** Построенная прогностическая модель продемонстрировала достаточную эффективность для оценки вероятности госпитализации пациентов с COVID-19 медицинскими специалистами.

**Ключевые слова:** коронавирус, COVID-19, госпитализация, сопутствующие заболевания, факторы госпитализации, прогноз

**Для цитирования:** Лизинфельд И.А., Пшеничная Н.Ю., Паролина Л.Е., Журавлев Г.Ю., Малеев В.В., Акимкин В.Г. Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели. Терапевтический архив. 2022;94(1):57–63. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201323

ORIGINAL ARTICLE

## Assessment of factors affecting the probability of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathology and development of a prognostic model based on them

Irina A. Lizinfeld<sup>1</sup>, Natalia Yu. Pshenichnaya<sup>2</sup>, Liubov E. Parolina<sup>1</sup>, Grigoriy Yu. Zhuravlev<sup>2</sup>, Viktor V. Maleev<sup>2</sup>, Vasily G. Akimkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

## Abstract

**Introduction.** Currently, a significant number of patients with COVID-19 require inpatient treatment. At the same time, predictors of hospitalization are still stable, including in persons with concomitant pathology.

**Aim.** Assessment of factors affecting the probability of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathology and the development of a prognostic model based on them.

**Materials and methods.** An observational retrospective cohort study of 74 314 patients with COVID-19 with various comorbidities was carried out in the period from March to November 2020 in the Russian Federation.

**Results.** Based on 16 factors, including age, gender, place of diagnosis, fever, rhinitis, loss of taste, shortness of breath, concomitant diseases of the cardiovascular, bronchopulmonary system, oncological, endocrine diseases in patients included in the study, a prognostic model was developed. The need for inpatient treatment of patients with COVID-19 and comorbidities was determined.

**Conclusion.** The constructed predictive model has demonstrated sufficient efficiency to assess the likelihood of hospitalization of patients with COVID-19 by medical specialists.

**Keywords:** coronavirus, COVID-19, hospitalization, comorbidities, hospitalization factors, prognosis

**For citation:** Lizinfeld IA, Pshenichnaya NYu, Parolina LE, Zhuravlev GYu, Maleev VV, Akimkin VG. Assessment of factors affecting the probability of hospitalization of COVID-19 patients with concomitant pathology and development of a prognostic model based on them. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):57–63. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201323

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пшеничная Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по клинико-аналитической работе ФБУН ЦНИИЭ. Тел.: +7(495)974-96-46; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2570-711X

Лизинфельд Ирина Александровна – науч. сотр. ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0002-8114-1002

Паролина Любовь Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., рук. Центра образования ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0003-4365-5894

✉ Natalia Yu. Pshenichnaya. E-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2570-711X

Irina A. Lizinfeld. ORCID: 0000-0002-8114-1002

Liubov E. Parolina. ORCID: 0000-0003-4365-5894

## Введение

Перед врачами при диагностике COVID-19 стоит задача в короткие сроки оценивать комплекс медико-социальных характеристик пациентов и принимать важные решения о необходимости госпитализации. При этом нет достаточной доказательной базы для принятия решения о госпитализации на основе медико-социальных характеристик больного, а факторы, указывающие на необходимость госпитализации пациентов с COVID-19, изучены недостаточно [1, 2].

Пациенты с COVID-19 и сопутствующими заболеваниями имеют большее количество осложнений и более высокий риск неблагоприятных исходов, чем лица без таковых [3]. В ряде исследований получено, что такие заболевания, как сахарный диабет, гипертония, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, чаще регистрируются у пациентов, нуждающихся в госпитализации [4, 5]. Тем не менее влияние этих нозологий на вероятность госпитализации изучено недостаточно, а данные, которыми могли бы руководствоваться специалисты амбулаторного звена здравоохранения при сортировке пациентов, ограничены, в том числе ввиду небольших по объему выборок для исследований в пределах одного учреждения или региона [6].

Врач амбулаторного звена нуждается в инструменте, где использовались бы доступные социально-демографические и клинические данные, на основании которых можно было бы принять обоснованное решение о госпитализации пациентов с COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний.

Существует необходимость в дополнительных инструментах, которые помогут в принятии решения о необходимости стационарного лечения. Определение факторов, влияющих на госпитализацию пациентов с COVID-19 с коморбидным фоном, позволит оптимизировать на более раннем этапе формирование потоков больных для оказания им квалифицированной и своевременной медицинской помощи, а также рационального распределения ресурсов здравоохранения при сортировке большого числа пациентов в эпицентрах заболевания.

**Цель исследования** – оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели.

## Материалы и методы

Проведено наблюдательное ретроспективное когортное исследование коморбидных пациентов с диагнозом COVID-19 на основе данных мониторинга Роспотребнадзора в период январь–ноябрь 2020 г. В анализ включены 74 314 пациентов с COVID-19 с легким, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, подтвержденным положительным результатом полимеразной цепной реакции. У всех пациентов были зарегистрированы сопутствующие заболевания. В анализ вошли пациенты из 85 регионов Российской Федерации, которые находились на амбулаторном или стационарном лечении.

Размер выборки не рассчитывался, так как были включены все пациенты, которые соответствовали критериям включения.

Критериями включения явились наличие у больного указаний на пол, возраст, социальный статус/род занятий, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ЗССС), бронхолегочной системы (ЗБЛС), онкологические заболевания (ОЗ), эндокринные заболевания (ЭЗ) и заболевания, не относящихся к выше перечисленным, – другие заболевания (ДЗ), наличие госпитализации, повышение температуры тела, ринит, кашель, одышка, усталость, потеря обоняния, потеря вкуса, диарея, боль в горле, контакт с больными COVID-19, место установления диагноза, степень тяжести заболевания. Критериями исключения явилось отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях, степени тяжести заболевания и наличии или отсутствии госпитализации. Краткая схема дизайна исследования приведена на **рис. 1**. Всего 74 314 пациентов были разделены на 2 группы: госпитализированные – группа 1 ( $n=50\,914$ , 68,5%) и негоспитализированные – группа 2 ( $n=23\,400$ , 31,5%).

Анализ статистической обработки проведен с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 26.

Категориальные переменные суммировались путем подсчета количества и процентного соотношения и сравнивались между группами с использованием критерия хи-квадрат.

Для определения частоты госпитализации пациентов с сопутствующей патологией применялась бинарная логистическая регрессия путем пошагового отбора. Пропущенные значения не были включены в расчет модели. Получено скорректированное и грубое отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ . С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции  $P$ . Изучены связи с лучшими предикторами и вычислена площадь под кривыми.

## Результаты

Проведен анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с коморбидной патологией, вошедших в исследование. В общей выборке преобладали пациенты возрастных групп: 36–60 лет (36,3%) и 61–75 лет (38,7%). Доминировали женщины (61,9%). Большая часть пациентов зарегистрирована из социальной группы пенсионеров (72,2%), тогда как работающие составили 19,2%, а работники медицинских организаций – 7,3%. Большая нагрузка по первичному установлению диагноза у пациентов пришла на поликлинику (63,3%). Наличие контакта с больными COVID-19, предшествующее заболеванию, составило 39,0%. При оценке клинической симптоматики у пациентов преобладали кашель ( $n=42\,377$ , 57,0%), усталость ( $n=34\,930$ , 47,0%), одышка ( $n=26\,703$ , 36,9%), повышение температуры тела ( $n=26\,320$ , 35,4%) и потеря обоняния ( $n=22\,792$ , 30,7%).

По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний в данной выборке пациентов ЗССС составили 52,3%

**Журавлев Григорий Юрьевич** – ординатор 2-го года по специальности «Инфекционные болезни», ФБУН ЦНИИЭ. ORCID: 0000-0003-2467-7000

**Малеев Виктор Васильевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН ЦНИИЭ. ORCID: 0000-0001-5748-178X

**Акимкин Василий Геннадьевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФБУН ЦНИИЭ. ORCID: 0000-0003-4228-9044

**Grigoriy Yu. Zhuravlev.** ORCID: 0000-0003-2467-7000

**Viktor V. Maleev.** ORCID: 0000-0001-5748-178X

**Vasily G. Akimkin.** ORCID: 0000-0003-4228-9044



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

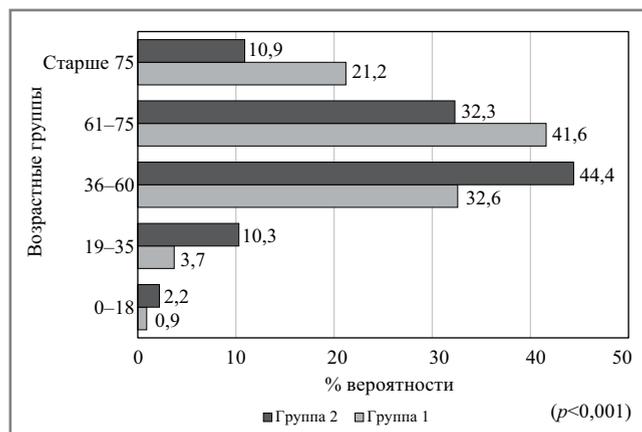


Рис. 2. Сравнение возрастных категорий у исследуемых пациентов.

Fig. 2. Comparison of age categories in the studied patients.

( $n=38\ 871$ ), ЗБЛС – 14,8% ( $n=11\ 023$ ), ЭЗ – 9,4% ( $n=7000$ ), ОЗ – 4,0% ( $n=2966$ ), ДЗ – 19,9% ( $n=14\ 796$ ).

Для отбора предикторов госпитализации проведен сравнительный анализ социально-демографических данных, клинических характеристик госпитализированных и негоспитализированных пациентов.

Анализ социально-демографических характеристик больных показал, что среди госпитализированных (группа 1) преобладал возраст 61–75 лет – 41,6%, среди амбулаторных пациентов (группа 2) эта возрастная группа встречалась реже – 32,2% ( $p < 0,001$ ). Возраст 36–60 лет доминировал среди пациентов группы 2 – 44,4%, в группе 1 пациенты этой возрастной группы встречались в 32,6% случаев ( $p < 0,001$ ; рис. 2). Женский пол чаще регистрировался среди амбулаторных больных – 67,1% против 59,4% в группе 2 ( $p < 0,001$ ).

Пенсионеры составили 77,0% в группе 1 и 61,1% в группе 2 ( $p < 0,001$ ). Среди амбулаторных пациентов медицинские работники составили 11,2%, среди госпитализированных – 5,7% ( $p < 0,001$ ).

При обращении пациентов за медицинской помощью нагрузка приходилась на амбулаторно-поликлиническую сеть как в группе 1 – 52,0%, так и при выявлении пациентов группы 2 – 87,7% ( $p < 0,001$ ).

Анализ факторов медицинского характера для выявления предикторов госпитализации позволил определить, что среди лиц, получивших стационарное лечение, легкая форма встречалась в 11,3%, среднетяжелая – в 67,7%, тяже-

Таблица 1. Сравнительная характеристика медицинских факторов в исследуемых группах

Table 1. Comparative characteristics of medical factors in the study groups

Характеристика пациентов, %	Группа 1, $n=50\ 914$ (68,5%)	Группа 2, $n=23\ 400$ (31,5%)	$P_{1-2}$
<i>Степень тяжести заболевания, абс. (%)</i>			
Легкая	5771 (11,3)	14 190 (60,6)	<0,001
Среднетяжелая	34 474 (67,7)	8985 (38,4)	<0,001
Тяжелая	10 669 (21,0)	225 (1,0)	<0,001
<i>Сопутствующая патология, абс. (%)</i>			
ЗБЛС	6965 (13,7)	4058 (17,3)	<0,001
ЗССС	28 000 (55,0)	10 871 (46,5)	<0,001
ОЗ	2143 (4,2)	823 (3,5)	<0,001
ДЗ	9240 (18,1)	5556 (23,7)	<0,001
ЭЗ	4841 (9,5)	2159 (9,2)	0,222
Контакт с больными COVID-19 до заболевания	18 295 (35,9)	10 678 (45,6)	<0,001

лая – в 21,0% случаев, тогда как у амбулаторных пациентов легкая форма болезни преобладала (60,6%), а среднетяжелая и тяжелая встречались в 38,4 и 1% случаев соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ).

При анализе особенностей сопутствующей патологии получено, что большую часть случаев составили ЗССС – 55,0% в группе 1 и 46,5% в группе 2 ( $p < 0,001$ ). Второй по частоте были ЗБЛС, среди госпитализированных пациентов их зарегистрировано 13,7%, а среди амбулаторных – 17,3% ( $p < 0,001$ ; табл. 1).

Оценка клинических данных, доступных при мониторинге, показала, что наиболее значимыми для госпитализации являлись такие симптомы, как одышка, потеря вкуса, потеря обоняния и ринит (рис. 3).

На основании выявленных статистически значимых различий между группами разработана прогностическая модель для определения частоты госпитализации пациентов с сопутствующей патологией с помощью многофакторной логистической регрессии. В результате пошагового отбора данных методом исключения была получена логистическая функция (1), включающая 16 предикторов из 21, начально включенных в данную модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

$$z = -1,010 + 4,224 \times X_{\text{ТЯЖ}} + 2,123 \times X_{\text{СРЕД}} + 0,403 \times \text{ОЗ} + 0,406 \times X_{\text{ДЗ}} + 0,423 \times X_{\text{ОД}} + 0,397 \times X_{\text{СТАЦ}} + 0,453 \times X_{\text{ЭЗ}} + 0,228 \times X_{\text{ПОЛ}} + 0,407 \times X_{\text{ССС}} + 0,364 \times X_{\text{БЛС}} + 0,012 \times X_{\text{ВОЗ}} + 0,355 \times X_{\text{ТЕМП}} - 0,512 \times X_{\text{РИН}} - 0,377 \times X_{\text{ПВ}} - 0,377 \times X_{\text{КОНТ}} - 1,352 \times X_{\text{ПОЛИК}} \quad (1)$$

где  $P$  – вероятность госпитализации пациентов (в долях единицы), 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака,  $X_{\text{ВОЗ}}$  – возраст пациентов (лет),  $X_{\text{ССС}}$  – ЗССС (0; 1),  $X_{\text{ЭЗ}}$  – ЭЗ (0; 1),  $X_{\text{ДЗ}}$  – ДЗ (0; 1),  $X_{\text{ОЗ}}$  – ОЗ (0; 1),  $X_{\text{ПОЛ}}$  – пол пациентов (0 – женский, 1 – мужской), степень тяжести заболевания как категориальная переменная  $X_{\text{ТЯЖ}}$  – тяжелая,

$X_{\text{СРЕД}}$  – среднетяжелая,  $X_{\text{БЛС}}$  – ЗБЛС (0; 1),  $X_{\text{ТЕМП}}$  – повышение температуры тела (0; 1),  $X_{\text{ПВ}}$  – потеря вкуса (0; 1),  $X_{\text{РИН}}$  – ринит (0; 1),  $X_{\text{ОД}}$  – одышка (0; 1),  $X_{\text{ПОЛИК}}$  – установление диагноза в поликлинике (0; 1),  $X_{\text{СТАЦ}}$  – место установления диагноза в стационаре (0; 1),  $X_{\text{КОНТ}}$  – контакт с больным COVID-19 (0; 1); \* –  $p < 0,001$ .

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкерка вошедшие в ее состав предикторы составляют 46,6% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, возраст, пол пациентов, степень тяжести заболевания, сопутствующие ЗССС, ЗБЛС, ЭЗ, ОЗ и ДЗ, повышение температуры тела, одышка, установление диагноза в стационаре являются факторами, увеличивающими вероятность госпитализации больных с COVID-19. Ринит, потеря вкуса, предшествующий контакт с больным COVID-19, а также установление диагноза в поликлинике имели обратную связь с риском госпитализации. В табл. 2 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами госпитализации пациентов.

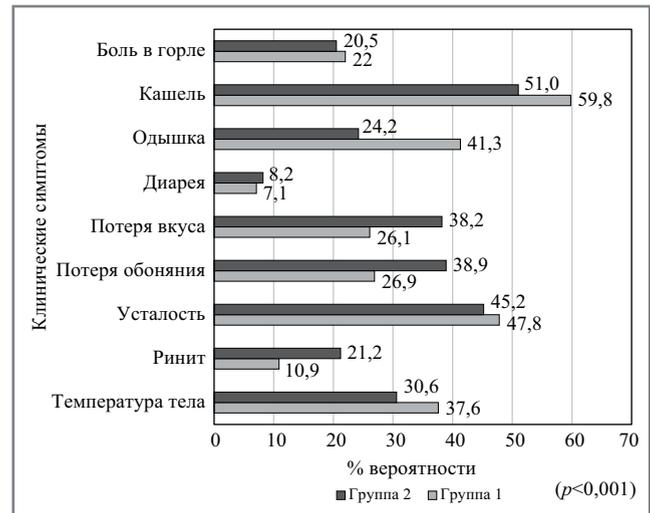
Из табл. 2 видно, что при нескорректированном ОШ (95% ДИ), рассчитанном для одного из факторов без учета влияния других факторов, частота госпитализации пациентов увеличивалась при наличии у пациентов сопутствующих ЗССС ( $p < 0,001$ ), ОЗ ( $p < 0,001$ ), мужского пола

**Таблица 2. Оценка связи предикторов прогностической модели (1) с шансами госпитализации пациентов с COVID-19 с сопутствующей патологией**

**Table 2. Assessment of the relationship of predictors of the predictive model (1) with the chances of hospitalization of COVID-19 patients with comorbidities**

Предиктор	Нескорректированное ОШ (95% ДИ)	$P$	Скорректированное ОШ (95% ДИ)	$P$
ЗБЛС	0,755 (0,724–0,788)	<0,001*	1,439 (1,133–1,828)	0,003*
ЗССС	1,408 (1,365–1,453)	<0,001*	1,502 (1,185–1,903)	0,001*
ОЗ	1,205 (1,111–1,308)	<0,001*	1,496 (1,159–1,932)	0,002*
ДЗ	0,712 (0,686–0,739)	<0,001*	1,501 (1,184–1,904)	0,001*
ЭЗ	1,034 (0,980–1,090)	0,222	1,573 (1,238–1,999)	<0,001*
Мужской пол	1,393 (1,348–1,438)	<0,001*	1,256 (1,204–1,309)	<0,001*
Возраст	1,030 (1,03–1,03)	<0,001*	1,012 (1,010–1,013)	<0,001*
Среднетяжелая степень	3,364 (3,258–3,474)	<0,001*	8,353 (8,000–8,721)	<0,001*
Тяжелая степень	27,305 (23,904–31,190)	<0,001*	68,291 (59,279–78,673)	<0,001*
Температура	1,365 (1,321–1,411)	<0,001*	1,426 (1,364–1,490)	<0,001*
Ринит	0,456 (0,438–0,476)	<0,001*	0,599 (0,567–0,633)	<0,001*
Потеря вкуса	0,571 (0,552–0,590)	<0,001*	0,689 (0,657–0,716)	<0,001*
Одышка	2,214 (2,138–2,292)	<0,001*	1,526 (1,459–1,596)	<0,001*
Постановка диагноза в поликлинике	0,265 (0,223–0,279)	<0,001*	0,259 (0,241–0,277)	<0,001*
Постановка диагноза в стационаре	0,845 (1,251–1,514)	<0,001*	1,487 (1,360–1,626)	<0,001*
Контакт с больными COVID-19 до заболевания	0,668 (0,648–0,690)	<0,001*	0,782 (0,751–0,814)	<0,001*

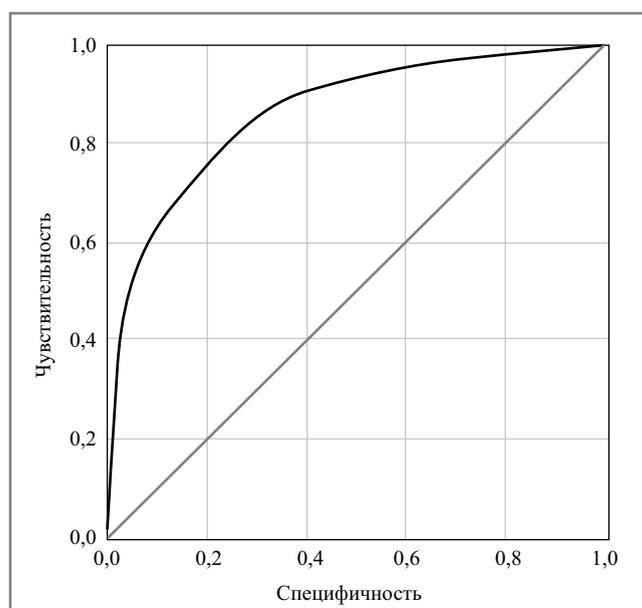
\*Связь с предиктором статистически значима ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3. Сравнение клинических симптомов у исследуемых пациентов.**

**Fig. 3. Comparison of clinical symptoms in the studied patients.**

( $p < 0,001$ ), таких клинических симптомов, как температура ( $p < 0,001$ ), одышка ( $p < 0,001$ ). Частота госпитализации повышалась при установлении диагноза COVID-19 в стац-



**Рис. 4.** ROC-кривая, характеризующая госпитализацию пациентов, от значения логистической функции  $P$ .

**Fig. 4.** ROC-curve characterizing hospitalization of patients from the value of the logistic function  $P$ .

онаре ( $p < 0,001$ ), установлении при поступлении в стационар среднетяжелой и тяжелой степени тяжести COVID-19 ( $p < 0,001$ ), а также в зависимости от возраста ( $p < 0,001$ ).

Шансы госпитализации увеличивались у пациентов с ЗССС в 1,408 раза (95% ДИ 1,365–1,453), с ОЗ – в 1,205 раза (95% ДИ 1,11–1,308), у лиц мужского пола – в 1,393 раза (95% ДИ 1,348–1,438), с повышенной температурой тела – в 1,365 раза (95% ДИ 1,321–1,411), с одышкой – в 2,214 раза (95% ДИ 2,138–2,292), со среднетяжелой степенью – в 3,364 раза (95% ДИ 3,258–3,474), с тяжелой степенью – в 27,305 раза (95% ДИ 23,904–31,190), при увеличении возраста у пациента на 1 год – в 1,030 раза (95% ДИ 1,03–1,03).

При скорректированном ОШ (95% ДИ), рассчитанном для одного из факторов с учетом влияния других факторов, исходя из табл. 2 по каждому предиктору, влияние их менялось. При влиянии комплекса факторов частота госпитализации пациентов увеличивалась при наличии у пациентов сопутствующих ЗБЛС ( $p = 0,003$ ), ЗССС ( $p = 0,001$ ), ОЗ ( $p = 0,002$ ), ДЗ ( $p = 0,001$ ), ЭЗ ( $p < 0,001$ ), мужского пола ( $p < 0,001$ ), а также таких клинических симптомов, как температура ( $p < 0,001$ ), одышка ( $p < 0,001$ ). Кроме того, по-прежнему сохранялась высокая степень значимости установления диагноза в стационаре ( $p < 0,001$ ), степени тяжести при поступлении ( $p < 0,001$ ), а также возраста ( $p < 0,001$ ).

При влиянии комплекса факторов шансы госпитализации увеличивались у пациентов с ОЗ в 1,496 раза (95% ДИ 1,159–1,932), с ДЗ – в 1,501 раза (95% ДИ 1,184–1,904), с ЭЗ – в 1,573 раза (95% ДИ 1,238–1,999), с ЗССС – в 1,502 раза (95% ДИ 1,185–1,903), с ЗБЛС – в 1,439 раза (95% ДИ 1,133–1,828), со среднетяжелой степенью – в 8,353 раза (95% ДИ 8,000–8,721), с тяжелой степенью – в 68,291 раза (95% ДИ 59,279–78,673), у мужчин – в 1,256 раза (95% ДИ 1,204–1,309), с повышенной температурой тела – в 1,426 раза (95% ДИ 1,364–1,490), с одышкой – в 1,526 раза (95% ДИ 1,459–1,596), при первичном установлении диагноза в стационаре – в 1,487 раза (95%

ДИ 1,360–1,626), при увеличении у пациента возраста на 1 год – в 1,012 раза (95% ДИ 1,010–1,013).

С помощью ROC-анализа определено оптимальное значение прогностической функции  $P$ . Полученная кривая представлена на **рис. 4**.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,863 \pm 0,001$  (95% ДИ 0,860–0,866).

Значение логистической функции  $P$  в cut-point составило 0,699. Пациентам со значениями  $P$ , равными 0,699 или выше, предсказывался высокий риск госпитализации. При  $p < 0,699$  прогнозировался низкий риск госпитализации. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 77,9% (10 941 верный прогноз из 38 484 госпитализаций), специфичность – 77,6% (5101 верный прогноз из 17 708 случаев отсутствия госпитализации).

## Обсуждение

Проведенный анализ показал, что решение о необходимости госпитализации пациентов с COVID-19 при наличии сопутствующей патологии возможно при комплексной оценке социально-демографических и медицинских факторов без привлечения результатов лучевого и лабораторного исследований.

Среди социально-демографических факторов необходимо обращать внимание на возраст пациента, поскольку шансы госпитализации повышаются при увеличении возраста у пациента на 1 год в 1,030 раза (95% ДИ 1,03–1,03). Среди пациентов с сопутствующей патологией это особенно актуально, поскольку среди лиц пожилого возраста чаще наблюдаются хронические заболевания [7]. Полученные результаты расширяют данные других исследований, указывающих на то, что пожилой возраст без учета сопутствующей патологии является основным предиктором смертности и ключевым фактором при оценке риска клинической тяжести COVID-19 [8–10], а большинство госпитализированных с COVID-19 в разных странах были старше 55 лет [8, 11, 12].

В исследовании получено, что среди лиц с сопутствующей патологией при COVID-19 больше внимание необходимо уделять мужчинам ввиду их более высокого шанса госпитализации, что согласуется с исследованиями о значимости мужского пола в развитии тяжелого течения заболевания [13–15] и госпитализации по поводу COVID-19 [4, 5] без учета коморбидности.

Проведенный анализ медицинских факторов, влияющих на принятие решения о госпитализации пациентов с COVID-19 при наличии сопутствующих заболеваний, показал, что для решения о направлении на стационарное лечение важно учитывать вид патологии. Наибольшее значение имеет наличие сердечно-сосудистой патологии, что согласуется с данными исследований, проведенных на значительно меньших выборках [16–20]. При этом получено, что шансы госпитализации при этой патологии с учетом всего комплекса факторов повышались в 1,502 раза (95% ДИ 1,185–1,903). При принятии решения о госпитализации на основе полученной модели кроме патологии сердечно-сосудистой системы необходимо учитывать наличие патологии бронхолегочной системы, эндокринной патологии и ОЗ, поскольку шансы стационарного лечения для пациента повышались в 1,439 раза (95% ДИ 1,133–1,828), 1,573 раза (95% ДИ 1,238–1,999) и 1,496 раза (95% ДИ 1,159–1,932) соответственно. Получены новые данные, что эндокринологические заболевания были значимы ( $p \leq 0,001$ ) в прогностической модели лишь с учетом всего комплекса

факторов. Представленные результаты требуют дальнейшего более детального изучения.

Среди клинической симптоматики, доступной врачу первичного звена здравоохранения, наибольшей значимостью в модели прогноза госпитализации лиц с коморбидностью и COVID-19 обладали одышка, повышение температуры тела, наличие которых сразу повышало шанс стационарного лечения в 1,526 раза (95% ДИ 1,459–1,596) и 1,426 раза (95% ДИ 1,364–1,490) соответственно. Представленные результаты расширяют понимание роли доступных для оценки факторов социально-демографического и медицинского характера для принятия решения о госпитализации при наличии сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19.

При этом впервые оценена категория пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и сопутствующей патологией с данными 74 314 пациентов. Объем выборки позволил обеспечить лучшую идентификацию факторов, влияющих на госпитализацию, для предотвращения неблагоприятного прогноза заболевания с клинической точки зрения. Исследование имело некоторые ограничения из-за ретроспективного дизайна. Отсутствие лабораторных показателей и инструментальных данных у пациентов, которые не были предоставлены в анализируемой базе данных, позволило сфокусироваться на возможностях принятия решения о необходимости стационарного лечения для специалистов первичного звена здравоохранения, часто не имеющих доступа к результатам лучевого и инструментального исследований пациентов.

### Заключение

Построенная прогностическая модель на основе социально-демографических, эпидемиологических и клинических факторов, влияющих на риск госпитализации, может явиться основой для принятия решения о приоритетной госпитализации пациентов с COVID-19 и сопутствующей патологией. Модель имеет хорошие характеристики и может быть полезна для сортировки и выделения наиболее уязвимых групп по необходимости стационарного лечения в связи с риском развития тяжелых и

угрожающих состояний среди пациентов с COVID-19 и наличием сопутствующей патологии. Необходимы дальнейшие проспективные исследования и клиническая обратная связь для оценки клинической применимости этой модели и определения того, может ли этот инструмент использоваться для оптимизации медицинских ресурсов и снижения уровня смертности по сравнению с текущей клинической практикой. Модель потенциально может быть использована при проведении телемедицинских консультаций пациентов с положительным результатом теста на COVID-19 и разработке целевых стратегий для коморбидных пациентов при высоком риске заболевания COVID-19.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ДЗ – другие заболевания

ДИ – доверительный интервал

ЗБЛС – заболевания бронхолегочной системы

ЗССС – заболевания сердечно-сосудистой системы

ОЗ – онкологические заболевания

ЭЗ – эндокринные заболевания

ОШ – отношение шансов

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zou X, Li S, Fang M, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(8):e657-65. DOI:10.1097/CCM.0000000000004411
- Moreno-Pérez Ó, Andrés M, León-Ramírez JM, et al. The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe. *JAMA Intern Med.* 2021;181(7):1000-1. DOI:10.1001/jamainternmed.2021.0491
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):458-64. DOI:10.15585/mmwr.mm6915e3
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. DOI:10.1136/bmj.m1966
- Killerby ME, Link-Gelles R, Haight SC, et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 – Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):790-4. DOI:10.15585/mmwr.mm6925e1
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3

8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published correction appears in *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394
9. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. 2020;288(4):469-76. DOI:10.1111/joim.13119
10. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med*. 2020;9(5):1548. DOI:10.3390/jcm9051548
11. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 – March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-346. DOI:10.15585/mmwr.mm6912e2
12. Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espirito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1184-90. DOI:10.4269/ajtmh.20-0483
13. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154262
14. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110-8. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.006
15. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1810-17. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa373
16. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31189-2
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI:10.1001/jama.2020.1585
18. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [published correction appears in *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295]. *BMJ*. 2020;368:m1091. DOI:10.1136/bmj.m1091
19. Chen Y, Zhang K, Zhu G, et al. Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):2118-30. DOI:10.21037/apm-20-1273
20. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332-9. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.041

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А

Н.И. Зозуля<sup>✉</sup>, О.С. Димитриева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови позволила существенно повысить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов с гемофилией. Однако сохраняются определенные трудности в лечении заболевания.

**Цель.** Проанализировать текущие терапевтические подходы и выявить основные нерешенные вопросы терапии пациентов с гемофилией А.

**Материалы и методы.** Проведен онлайн-опрос 100 взрослых пациентов с гемофилией А.

**Результаты.** Более 1/2 (59%) опрошенной выборки – пациенты в возрасте от 19 до 40 лет с тяжелой формой заболевания, 73% респондентов получают заместительную терапию плазматическими факторами, 42% пациентов вводят препараты 3 раза в неделю и чаще. Более 1/2 пациентов с гемофилией А во всех возрастных группах отмечают сохранение болей и ограничение подвижности суставов, у 70% пациентов частота кровотечений в суставы – 4 раза и более за последний год, 47% пациентов с гемофилией А частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья, 92% пациентов хотели бы улучшить качество жизни. При этом около 1/3 пациентов хотели бы уменьшить частоту введения препаратов. Более 40% опрошенных не посещали гематолога в течение года, 85% не проводят регулярный лабораторный мониторинг.

**Заключение.** Результаты опроса демонстрируют необходимость изменения подходов в терапии и внедрении инновационных препаратов для лечения пациентов с гемофилией.

**Ключевые слова:** гемофилия А, кровотечение, артропатия, концентрат фактора свертывания крови VIII, качество жизни

**Для цитирования:** Зозуля Н.И., Димитриева О.С. Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А. Терапевтический архив. 2022;94(1):77–82. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321

ORIGINAL ARTICLE

## Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A

Nadezhda I. Zozulya<sup>✉</sup>, Oksana S. Dimitrieva

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Sufficient supply of coagulation factors products has significantly improved life quality and expectancy in patients with hemophilia. Certain difficulties, however, persist when it comes to the treatment of the disease.

**Aim.** To analyze current therapeutic approaches and identify major unsolved issues in the treatment of patients with hemophilia A.

**Materials and methods.** An online survey of 100 adult patients with hemophilia A was held.

**Results.** More than a half of the surveyed sample (59%) are patients aged 19 to 40 with the severe form of the disease, 73% of respondents receive a replacement therapy with plasmatic factors, 42% of patients inject drugs 3 times a week or more. More than a half of all age groups with hemophilia have persistent pain and limited joint mobility, in 70% of the patients, bleeding into the joints occurred 4 or more times within the past year, 47% of the patients with hemophilia A are partially satisfied or dissatisfied with their state of health, 92% of the patients would like to improve their quality of life. At the same time, about 1/3 of the patients would like to reduce the frequency of drug administration. More than 40% of the respondents did not visit a hematologist during the year, 85% do not conduct regular laboratory monitoring.

**Conclusion.** The survey results demonstrate numerous areas of potential change pertaining to the approaches towards therapy and to the innovative drugs for the treatment of patients with hemophilia.

**Keywords:** hemophilia A, bleeding, arthropathy, concentrate of clotting factor VIII

**For citation:** Zozulya NI, Dimitrieva OS. Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):77–82. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321

## Введение

Жизнь людей с гемофилией значительно изменилась за последние несколько десятилетий. В прошлом частые эпизоды кровотечений, инвалидизирующие артропатии существенно снижали качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией. С появлением заместительной терапии (ЗТ) концентратами факторов свертывания крови (ФСК) у пациентов появилась возможность получать полноценную медицинскую помощь. Достаточ-

ная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови в рамках государственной программы высокозатратных нозологий значительно повысила качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией в России за последние 15 лет [1]. Однако, несмотря на достижения в терапии, остаются нерешенными вопросы лечения данной когорты пациентов.

**Цель исследования** – проанализировать текущие подходы к терапии взрослых пациентов с гемофилией А, выя-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Зозуля Надежда Ивановна – д-р мед. наук, зав. отд. коагулопатий. Тел.: +7(916)299-33-62; e-mail: zozulya.n@blood.ru; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Димитриева Оксана Сергеевна – врач-гематолог отд. коагулопатий. ORCID: 0000-0001-6430-1740

<sup>✉</sup>Nadezhda I. Zozulya. E-mail: zozulya.n@blood.ru; ORCID: 0000-0001-7074-0926

Oksana S. Dimitrieva. ORCID: 0000-0001-6430-1740

вить имеющиеся нерешенные проблемы и возможные пути их решения.

### Материалы и методы

В исследование включены 100 пациентов с гемофилией А различной степени тяжести старше 18 лет, проживающих в Москве и Московской области.

Пациентам было предложено онлайн ответить на 14 основных и 9 уточняющих вопросов относительно их заболевания по методике CAWI (Computer Assisted Web Interviewing). Опрос и статистическая обработка проводились при поддержке компании IQVIA. Вопросы респондентам указаны в **табл. 1**.

Результаты ответов анализировались как в общей группе пациентов, так и в подгруппах в зависимости от возраста (19–30, 31–40, 41–50 лет, 51 год и старше) и тяжести заболевания (тяжелая, средняя, легкая). Средний возраст пациентов составил 40 лет. Возрастное распределение больных представлено в **табл. 2**.

У большей части (70%) пациентов, включенных в опрос, была диагностирована гемофилия А тяжелой формы. Средняя форма тяжести отмечалась у 21, легкая форма – у 9 пациентов.

### Результаты

#### Общая оценка состояния здоровья

В общей группе пациентов около 1/2 (47%) отмечали недостаточную удовлетворенность состоянием своего здоровья: 5% были им совершенно не удовлетворены, 7% – скорее не удовлетворены, 35% – удовлетворены частично. Наименьшая удовлетворенность состоянием здоровья отмечена в группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А: ответы «совершенно не удовлетворен», «скорее не удовлетворен», «частично удовлетворен» были получены у 57% пациентов данной группы. Также отмечалась более низкая удовлетворенность состоянием здоровья у пациентов более старших возрастных групп по сравнению с более молодыми пациентами. Если в группах 19–30 и 31–40 лет неполную удовлетворенность состоянием здоровья отмечали 44 и 38% пациентов, то в группах 41–50 и старше 50 лет – 55 и 59% соответственно (**рис. 1**).

#### ЗТ препаратами фактора VIII

По данным опроса, 97% пациентов получали ЗТ препаратами фактора VIII. Не получали специфической ЗТ только 3% пациентов с легкой формой заболевания.

При этом 73% пациентов получали терапию плазматическими препаратами фактора VIII, остальные 27% – рекомбинантными препаратами. Примерно 1/2 (52%) пациентов, которым назначена терапия плазматическими факторами VIII, отмечали смену получаемых препаратов.

Большинство (78%) пациентов вводили препараты фактора VIII самостоятельно, еще 11% пациентов в этом помогали родственники, только 10% пациентов для введения препарата обращались в медицинское учреждение или к медицинской сестре.

Режим введения препарата по требованию использовали 22% пациентов, остальные получали терапию в режиме профилактики. Интервалы между введениями препарата в режиме профилактики существенно различались: более 1/3 (38%) пациентов получали препарат 3 раза в неделю, 28% пациентов – 2 раза в неделю, 8% пациентов – 1 раз в неделю, 4% пациентов – более 3 раз в неделю (**рис. 2**).

Из причин неудовлетворенности получаемым лечением пациенты отмечали большой объем введения и слишком частые инфузии.

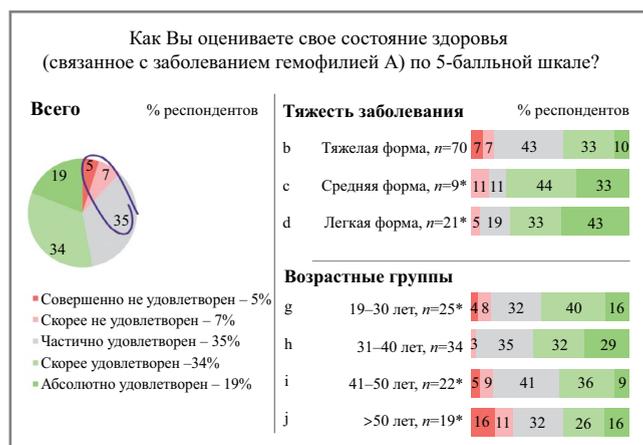
**Таблица 1. Опросник для пациентов с гемофилией А**  
**Table 1. Questionnaire for patients with hemophilia A**

1. Как Вы оцениваете свое состояние здоровья (связанное с заболеванием гемофилии А) по 5-балльной шкале?
  - 1.1. Получаете ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови?
2. Терапию каким препаратом фактора VIII Вы получаете в настоящий момент?
  - 2.1. Вы отметили, что получаете терапию плазматическим фактором. Скажите, какой именно препарат плазматического фактора Вы применяете?
  - 2.2. Укажите, пожалуйста, как Вы обычно вводите препарат для лечения гемофилии А?
  - 2.3. Укажите, пожалуйста, частоту введения препарата.
  - 2.4. Укажите, пожалуйста, удовлетворены ли Вы получаемым препаратом?
    - 2.4.1. Укажите, пожалуйста, причины неудовлетворенности препаратом?
3. В течение года приходилось ли Вам принимать обезболивающие препараты в связи с болевыми ощущениями в области суставов?
4. В течение года испытывали ли Вы ограничения подвижности суставов?
5. Укажите частоту возникновения эпизодов кровотечений (в суставы, мышцы, мягкие ткани и т.д.) в течение последнего года.
6. Укажите, были ли у Вас кровотечения при травмах за последний год?
7. Укажите, получали ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови при травме?
8. Каким образом Вы останавливали кровотечения при травме?
9. Проводились ли Вам хирургические вмешательства за последний год?
  - 9.1. Укажите, были ли у Вас кровотечения при проведении хирургических вмешательств за последний год?
  - 9.2. Укажите, получали ли Вы специфическую ЗТ концентратами факторов свертывания крови при проведении хирургических вмешательств?
10. Укажите, пожалуйста, причины посещения в течение года врача-гематолога.
11. Были ли у Вас госпитализации в стационар за последний год? Если да, укажите, пожалуйста, причины госпитализации.
  - 11.1. Укажите, пожалуйста, общее количество госпитализаций (независимо от причины) за последний год.
12. Укажите среднюю продолжительность госпитализации в течение года.
13. Укажите, какими из перечисленных физических активностей Вы занимаетесь.
14. Укажите, что могло бы быть улучшено для повышения качества Вашей жизни?

**Табл. 2. Характеристика пациентов с гемофилией А по возрастным группам**

**Table 2. Characteristics of patient with hemophilia A by age groups**

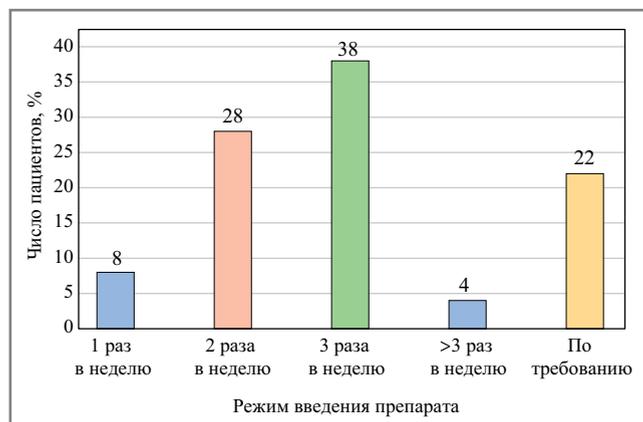
Возраст, лет	Число пациентов, %
19–30	25
31–40	34
41–50	22
≥51	19



**Рис. 1. Оценка состояния здоровья пациентов с гемофилией А.**

\*Малые выборки пациентов (n<30).

**Fig. 1. Health status in patients with hemophilia A.**



**Рис. 2. Режим введения препарата.**

**Fig. 2. Regimen of drug administration.**

**Состояние опорно-двигательного аппарата**

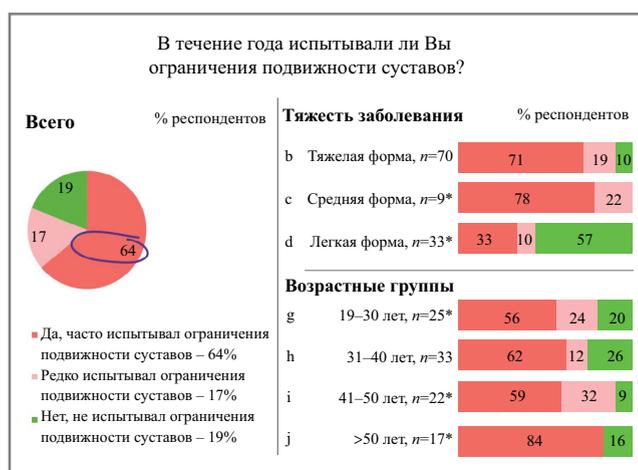
Более 1/2 пациентов в общей группе в течение последнего года испытывали боли в суставах умеренной (26%) или выраженной (47%) тяжести. При анализе результатов в подгруппах в зависимости от тяжести заболевания выявлено, что боли умеренной или выраженной тяжести в группе пациентов с тяжелой формой гемофилии А испытывали 82% пациентов, со среднетяжелой формой заболевания –



**Рис. 3. Оценка болевых ощущений в области суставов.**

\*Малые выборки пациентов (n<30).

**Fig. 3. Patients experiencing joint pain.**



**Рис. 4. Оценка диапазона подвижности суставов.**

\*Малые выборки пациентов (n<30).

**Fig. 4. Patients reporting joint range of motion.**

100% пациентов, а в группе с легкой формой заболевания – только 34% пациентов (рис. 3).

Также выявлена высокая частота ограничений подвижности суставов: в общей группе они отмечались у 64% пациентов. Для этого параметра также отмечалась зависимость от тяжести заболевания: наибольшие ограничения подвижности отмечали 71% пациентов с тяжелой формой гемофилии, 78% – со среднетяжелой и только 33% пациентов с легкой формой (рис. 4).

**Частота эпизодов кровотечений**

Средняя частота эпизодов кровотечений в общей группе составила 1,4 раза в месяц. В общей группе частота возникновения кровотечений, по оценкам пациентов, распределилась следующим образом: еженедельно – 20%, 1 раз в 2 недели – 12%, 1 раз в месяц – 26%, 4 раза в год – 12%, 1 раз в полгода – 12%, ≤1 раза в год – 18%.

Большинство (62%) пациентов не отмечали кровотечений при травмах за последний год, однако в то же время у 29% опрошенных кровотечения случались при каждой травме. Чаще всего респонденты останавливали

кровотечение при травме самостоятельно – в 76% случаев, за помощью в медицинские учреждения при травме обращались только 24% пациентов. В группе пациентов с тяжелой формой гемофилии 13% для остановки травматического кровотечения обращались в медицинское учреждение.

### **Хирургические вмешательства**

За последний год хирургические вмешательства выполнялись 15 опрошенным пациентам. В группе пациентов с тяжелой формой гемофилии вмешательства проводились у 8 пациентов, в то время как у пациентов со среднетяжелой и легкой формами – у 2 и 5 пациентов соответственно. Чаще хирургические вмешательства выполнялись в группах пациентов в возрасте 19–30 (20%) и старше 50 лет (32%) по сравнению с пациентами среднего возраста (31–40 лет – у 6%, 41–50 лет – у 9% пациентов). Все пациенты, которым выполнялись хирургические вмешательства, получали ЗТ препаратом фактора VIII, тем не менее у большинства (93%) пациентов хирургические вмешательства сопровождались кровотечениями.

### **Врачебное наблюдение**

За последний год 41% пациентов не посещали гематолога. Среди тех пациентов, кто посещал лечащего врача, основными причинами обращения были: выписка рецепта для получения препарата – 33%, консультация по течению заболевания и необходимость коррекции лечения в связи с кровотечениями – 30%, лабораторное обследование – 15%, уточнение тактики ведения в связи с другими заболеваниями – 11%.

Большинству (81%) пациентов не требовалась госпитализация в течение последнего года. Из тех пациентов, которым требовалась госпитализация, только в 4% случаев она была связана со спонтанным кровотечением. У 9% пациентов госпитализация выполнялась в связи с плановой операцией, у 8% пациентов – по другим причинам, не связанным с гемофилией. При этом длительность госпитализаций в 42% случаев составляла менее 7 дней, в 37% – от 7 до 14 дней, 26% – более 14 дней.

### **Физическая активность**

Какая-либо физическая активность, по данным опроса, отсутствовала у 28% пациентов. Из тех, кто поддерживает физическую активность, 25% предпочитают прогулки, 24% – плавание, 15% – занятия в тренажерном зале, 13% – занятия дома или лечебную физкультуру, 10% – занятия на велосипеде или самокате, по 2% – профессиональный спорт, скандинавскую ходьбу, занятия на лыжах, по 1% – бег, занятия с эспандером.

### **Возможные пути повышения качества жизни, по мнению пациентов**

В качестве возможных способов улучшения качества жизни 27% опрошенных пациентов отметили изменение частоты, способа введения или дозировки препарата; 24% – укрепление опорно-двигательного аппарата и расширение физической активности; 11% – повышение доступности посещения гематологического центра и консультаций врача; 7% – упрощение процедуры получения препарата или его доступности; 6% – возможность получения реабилитационных мероприятий; 5% – улучшение социальной адаптации; по 4% – повышение осведомленности врачей других специальностей о лечении пациентов с гемофилией; обучение самостоятельному введению препаратов или

проведение образовательных семинаров для пациентов. Только 8% пациентов отметили, что их все устраивает в лечении их заболевания.

### **Обсуждение**

Почти все пациенты с гемофилией А в Москве и Московской области в настоящее время имеют возможность получать регулярную ЗТ и гемостатическую терапию благодаря доступности концентратов плазматических и рекомбинантных факторов свертывания крови VIII. Многие исследования показали преимущества профилактического лечения по сравнению с терапией по требованию [2–4]. Профилактика предотвращает возникновение кровотечений, развитие гемофилической артропатии и инвалидности. Однако контроль кровотечений остается недостаточным, цель профилактического лечения в виде отсутствия геморрагического синдрома до настоящего времени не достигнута. По данным проведенного опроса, у большинства больных сохраняются проблемы физического и социального функционирования. Большинство пациентов, несмотря на регулярную ЗТ, испытывают боль и ограничение подвижности в суставах. Средняя частота возникновения эпизодов кровотечений в течение последнего года – 1,4 раза в месяц, то есть более 12 эпизодов в год, что недопустимо. Примечательно, что у большинства пациентов при хирургических вмешательствах развивались кровотечения, хотя все получали гемостатическую терапию. Половина пациентов частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья в связи с заболеванием. Основные причины неудовлетворенности пациентов – необходимость слишком частых инфузий препаратов и проблемы с венозным доступом.

Одним из существенных недостатков концентратов фактора свертывания крови VIII является короткий период полураспада, в среднем около 12 ч, хотя существует индивидуальная вариабельность фармакокинетических показателей от 6 до 29 ч [5]. Поэтому целесообразно у каждого пациента при недостаточной эффективности терапии проводить фармакокинетическое исследование с последующей корректировкой доз и кратности введения препарата с учетом этих данных.

При гемофилии А оптимальный режим дозирования и частоты инфузий составляет от 25 до 40 МЕ/кг фактора свертывания крови VIII 3 раза в неделю [6]. Необходимость частых внутривенных инфузий и затрудненный венозный доступ представляют основные препятствия для соблюдения профилактического лечения [7, 8]. Внедрение препаратов с подкожным путем введения и длительным периодом полураспада может значительно улучшить приверженность пациента лечению.

Кровоизлияния в суставы являются наиболее частым проявлением заболевания у пациентов с гемофилией и приводят к артропатии [9]. Профилактическая терапия не устраняет уже развившееся повреждение суставов, но может уменьшить частоту гемартрозов и замедлить прогрессирование артропатии. Профилактическую терапию следует начинать при отсутствии признаков повреждения суставов, до 3-летнего возраста или хотя бы до второго эпизода гемартроза, в этом случае она определяется как первичная. Вторичная профилактика начинается после 2 и более гемартрозов до появления признаков повреждения суставов. Третичной считают профилактику, которая начинается при подтверждении повреждения суставов. Периодическая профилактика – введение концентратов факторов с целью предотвращения кровотечений не более 45 нед в год [10].

Несмотря на проведение регулярной ЗТ, пациенты с тяжелой и средней формами гемофилии испытывают боль и ограничение подвижности в суставах различной степени выраженности. Это неудивительно, так как большинство пациентов получают вторичную или третичную профилактику, а большинству пациентов со средней формой гемофилии проводится неполноценная профилактика. Применение первичной профилактики как «золотого стандарта» лечения пациентов с гемофилией может существенно снизить развитие инвалидизирующей артропатии. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы препараты пролонгированного действия и с подкожным путем введения, которые сейчас уже доступны для профилактики: эмицизумаб, руриоктоког альфа пэгол, эфмороктоког альфа, лоноктоког альфа. Для увеличения периода полужизни этих препаратов разработаны методы удаления В-домена молекулы FVIII для повышения ее стабильности и более прочного связывания с vWF (лоноктоког альфа); пегилирования молекулы FVIII для увеличения молекулярной массы белка и за счет этого задержки препарата в организме (руриоктоког альфа пэгол); создания слитных белков – молекулы FVIII (с удаленным В-домом) с Fc-фрагментом иммуноглобулина G (эфмороктоког альфа) [11]. Использование препаратов FVIII с пролонгированным действием позволяет сократить частоту внутривенных инфузий до 1–2 раз в неделю, помимо этого профилактическое введение пролонгированного препарата позволяет поддерживать остаточную активность FVIII не менее 2–4% [12]. Новый нефакторный препарат на основе моноклональных антител с подкожным путем введения, эмицизумаб, в сравнении с препаратами FVIII имеет более продолжительный период полувыведения (примерно 4–5 нед), большую специфичность и не вызывает выработки ингибитора к FVIII [13]. В настоящее время лечение эмицизумабом получают более 10 тыс. пациентов в более чем 100 странах мира [14]. Как показывает мировой опыт применения, эмицизумаб обеспечивает надежную защиту от кровотечений: не имели ни одного кровотечения 89% пациентов, медиана среднегодовой частоты гемартрозов составила 0 [15].

Информирование и обучение врачей других специальностей диагностике и лечению гемофилии смогут улучшить ситуацию. Неоспорима роль и пациентских организаций, которые помогают пациентам и их семьям обмениваться информацией, получать психосоциальную поддержку.

### Заключение

В настоящее время прогресс в лечении гемофилии связан с появлением препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих стабильную активность фактора свертывания крови VIII при более редком их введении, а также препаратов с подкожным путем введения. Все это может значительно изменить жизнь пациентов с гемофилией.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ЗТ – заместительная терапия

FVIII – фактор свертывания крови VIII

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., и др. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2018;9-10 [Vorobyev PA, Krasnova LS, Vorobyev AP, et al. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007–2017: results of standardization use in therapy. *Problems of Standardization in Healthcare*. 2018;9-10 (in Russian)].
2. Nugent D, O'Mahony B, Dolan G. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):755-65.
3. Oak B, Nambiar S, Springs S, Eguale T. A Comparison of Prophylactic Versus On-Demand Treatment Regimens of Coagulation Factor VIII for Bleeding and Joint Outcomes in Hemophilia A Patients Without Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Heal*. 2018;21:S247. DOI:10.1016/j.jval.2018.04.1672
4. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(11):759-74.
5. Srivastava AK, Brewer EP, Bunschoten M. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):1-47.
6. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Rumyantsev AG, Rumyantsev SA, Chernov VM. Gemofilia v praktike vrachei razlichnykh spetsial'nostei. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
7. O'Hara S, Castro FA, Black J, et al. Disease burden and remaining unmet need in patients with haemophilia A treated with primary prophylaxis. *Haemophilia*. 2021;27:113-9.
8. Von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations. *Haemophilia*. 2017;23:566-74.

9. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Ларцев Ю.В., Капишников А.В. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами. *Травматология и ортопедия России*. 2012;2(64) [Davydkin IL, Kosyakova YuA, Lartsev YuV, Kapishnikow AV. Evaluation of inflammatory changes in joints at patients with hemophilia accompanied recurrent hemarthrosis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;2(64) (in Russian)].
10. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирин П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. НГО. 2018 [Zozulya NI, Kumskova MA, Polyanskaya TYu, Svirin PV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. NGO, 2018 (in Russian)].
11. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Мосягин В.Д., и др. Основные направления по разработке и модификации препаратов для лечения гемофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(4):208-15 [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Mosyagin VD, et al. Main directions for the development and modification of preparations for the treatment of hemophilia. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(4):208-15 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-4-208-215
12. Marchesini E, Morfini M, Valentino L. Real world advances in the treatment of hemophilia: a review. *Biologics: targets and therapy*. 15 June 2021.
13. European medicines agency. Hemlibra. Assessment report (25 January 2018).
14. New data for Roche's Hemlibra reinforce safety profile in people with hemophilia A. Available at: Roche.com. Accessed: 24.11.2021.
15. Wall C, Xiang H, Palmer B, et al. Real world efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. A report from the UK National haemophilia database. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(Suppl 1).

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых

Р.Ф. Хамитов<sup>1</sup>, В.В. Никифоров<sup>2,3</sup>, А.А. Зайцев<sup>4,5</sup>, И.Н. Трагира<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность нового противовирусного препарата Рафамин, содержащего технологически обработанные аффинно очищенные антитела к интерферону  $\gamma$ , CD4,  $\beta_1$ -домену молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и  $\beta_2$ -микроглобулину главного комплекса гистосовместимости класса I, в лечении острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), включая грипп, у взрослых.

**Материалы и методы.** В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование III фазы (2019–2020 гг.) включены 240 пациентов 18–70 лет с ОРВИ. Не включались беременные, пациенты, требующие госпитализации, с подозрением на бактериальную инфекцию. Рафамин/плацебо назначались с 1-х суток заболевания в течение 5 дней. Первичная конечная точка – время до разрешения симптомов ОРВИ (подтвержденной полимеразной цепной реакцией – ПЦР). Дополнительно оценивали тяжесть течения ОРВИ, доли пациентов с разрешением ОРВИ, с ухудшениями, частоту приема антипиретиков, время до разрешения симптомов ОРВИ (клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной).

**Результаты.** Среднее время до разрешения всех симптомов у пациентов с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) в группах Рафамина и плацебо составило  $4,1 \pm 1,9$  [ $4,0 \pm 1,9$ ] сут против  $5,0 \pm 2,5$  [ $5,0 \pm 2,5$ ] сут (данные ИТ- и [PP]-анализов соответственно;  $p=0,0155$  [ $p=0,0114$ ]). Длительность течения ОРВИ сокращалась на  $0,89 \pm 2,23$  [ $0,93 \pm 2,25$ ] сут. Показано преимущество Рафамина над плацебо на всем протяжении терапии по критерию «доли пациентов с разрешением ОРВИ» ( $p=0,0014$  [ $p=0,0005$ ]). По тяжести течения и частоте приема антипиретиков статистически значимых различий не достигнуто. Среди пациентов с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) частота осложнений составила 0 [0]% и 2,5 [2,8]% для групп Рафамина и плацебо соответственно. Отмечены благоприятный профиль безопасности препарата (включая оценку частоты и тяжести нежелательных явлений) и высокая приверженность лечению.

**Заключение.** Рафамин способствует значительному, практически на сутки, уменьшению длительности течения ОРВИ, включая грипп.

**Ключевые слова:** ОРВИ, грипп, лечение, Рафамин, сокращение сроков заболевания

**Для цитирования:** Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых. Терапевтический архив. 2022;94(1):83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345

ORIGINAL ARTICLE

## Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection

Rustem F. Khamitov<sup>1</sup>, Vladimir V. Nikiforov<sup>2,3</sup>, Andrey A. Zaytsev<sup>4,5</sup>, Irina N. Tragira<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Хамитов Рустэм Фидагиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»; гл. специалист эксперт-пульмонолог Управления здравоохранения по г. Казани. Тел.: +7(843)224-51-31; e-mail: rhamitov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8821-0421

**Никифоров Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКИЦ ФМБА России. ORCID: 0000-0002-2205-9674

**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России. ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Трагира Ирина Николаевна** – рук. Центра общей инфектологии ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0001-6370-779X

✉ **Rustem F. Khamitov.** E-mail: rhamitov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8821-0421

**Vladimir V. Nikiforov.** ORCID: 0000-0002-2205-9674

**Andrey A. Zaytsev.** ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Irina N. Tragira.** ORCID: 0000-0001-6370-779X

## Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of Raphamin, containing technologically processed affinity-purified antibodies to interferon  $\gamma$ , CD4 receptor,  $\beta_1$  domain of the major histocompatibility complex class II and  $\beta_2$  microglobulin major histocompatibility complex class I in the treatment of acute respiratory viral infection (ARVI), including influenza, in adults.

**Materials and methods.** 240 patients 18–70 years old with ARVI were included in a phase III (2019–2020), randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pregnant women, patients with suspected bacterial infections were excluded from the study. Raphamin/placebo was prescribed for 5 days within 24 hours of the illness onset. Primary endpoint was a time to resolution of ARVI (Polymerase chain reaction – PCR-confirmed). Additionally, the severity of ARVI, proportion of patients with ARVI resolution/worsening/complications, frequency of antipyretics prescription, and time to resolution of symptoms of ARVI (including PCR non confirmed) were assessed.

**Results.** The average time to resolution of ARVI (PCR-confirmed) was  $4.1 \pm 1.9$  [ $4.0 \pm 1.9$ ] and  $5.0 \pm 2.5$  [ $5.0 \pm 2.5$ ] days in the Raphamin/placebo groups (ITT and [PP] analysis,  $p=0.0155$  and [ $p=0.0114$ ], respectively). The duration of ARVI decreased by  $0.89 \pm 2.23$  [ $0.93 \pm 2.25$ ] days. Superiority of Raphamin was shown during therapy period according to the ARVI resolution criterion ( $p=0.0014$  [ $p=0.0005$ ]). There were no statistically significant difference in the severity of ARVI and frequency of antipyretics prescription. The proportion of patients with worsening/complications was 0 [0]% and 2.5 [2.8]% in the Raphamin and placebo groups, respectively. Favorable safety profile of Raphamin (including the incidence and severity of adverse events) and high compliance were shown.

**Conclusion.** Raphamin promotes significant decrease, practically by a day, the duration of ARVI, including influenza.

**Keywords:** ARVI, influenza, treatment, Raphamin, decreasing duration of illness

**For citation:** Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345

## Введение

Для лечения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) существует ограниченное число препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью. В приоритете – разработка средств, обладающих широким спектром противовирусного действия, для которых отсутствует возможность развития резистентности со стороны возбудителя [1]. Этим требованиям отвечают препараты, обладающие иммуноопосредованным противовирусным действием, направленные на формирование полноценного иммунного ответа и обеспечивающие сокращение продолжительности и тяжести симптомов ОРВИ [2, 3]. К новым препаратам данного класса относится Рафамин, содержащий антитела, подвергнутые технологической обработке (заявка на изобретение RU2019127186 от 29.08.2019). Компоненты препарата прицельно воздействуют на функциональные молекулы-активаторы иммунного ответа (интерферон  $\gamma$  – ИФН- $\gamma$ , CD4,  $\beta_1$ -домен молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II и  $\beta_2$ -микроглобулин главного комплекса гистосовместимости класса I). Лекарственные средства, произведенные по данной технологии, обладают способностью не блокировать, а модулировать активность своих молекул-мишеней [4]. Сочетанное действие компонентов препарата Рафамин активирует ИФН, задействованные в синтезе специфических противовирусных белков, ускоряет и оптимизирует процесс распознавания инфекционного антигена (вирусного и антибактериального) и его элиминацию\* [4–6], за счет чего реализуется иммуноопосредованное противовирусное и антибактериальное действие [5, 6].

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности Рафамина в лечении ОРВИ различной этиологии у взрослых.

## Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах, III фаза, проводилось в 2019–2020 гг. на базах 39 исследовательских центров Российской Федерации. Включенные пациенты 18–70 лет с клиническими проявлениями ОРВИ случайным образом рандомизированы (1:1) в группы Рафамина (ООО «НПФ «Материя Медика

Холдинг»») – ООО «НПФ ММХ», Россия) или плацебо. Пациенты начинали прием Рафамина/плацебо в течение 24 ч от появления первых симптомов заболевания по идентичной схеме, соответствующей инструкции по медицинскому применению\*, в течение 5 дней.

По внешнему виду и органолептическим свойствам препарат Рафамин и плацебо не отличались. Раскрытие группы терапии и персонального кода пациента проводилось только после окончания участия в исследовании всех пациентов и закрытия клинической базы данных.

**Критерии соответствия пациентов.** Включали пациентов в течение 1-х суток от начала ОРВИ с наличием аксиллярной температуры  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ , общих симптомов  $\geq 4$  баллов и симптомов со стороны носа/горла и грудной клетки  $\geq 2$  баллов по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ». До приема 1-й дозы исследуемого препарата проводили забор мазков из носа и ротоглотки для подтверждения вирусной этиологии ОРВИ с помощью метода real-time RT-PCR (детекция антигена вируса не являлась критерием включения в исследование)\*\*. Не включали беременных женщин, а также пациентов с признаками тяжелого гриппа/ОРВИ, требующих госпитализации; пациентов с подозрением на пневмонию или другую бактериальную инфекцию, требующую назначения антибактериальных препаратов, с подозрением на начальные проявления заболеваний, имеющих в дебюте сходную с ОРВИ симптоматику. Для симптоматической терапии ОРВИ разрешалось принимать парацетамол, ибупрофен, оксиметазолин, нафазолин, бутамират, амброксол, бромгексин, гвайфенезин, ацетилцистеин. Противовирусные, противомикробные и иммуномодулирующие средства относились к группе запрещенной терапии.

**Клинический и лабораторный мониторинг.** В исследовании использовался электронный дневник пациента, в котором отмечались значения аксиллярной температуры тела и симптомы заболевания 2 раза в день; случаи ухудшения состояния и прием антипиретиков. На визитах в 1, 5 и 7-й дни врач проводил осмотр, контролировал прием сопутствующей терапии и заполнение дневника. Лабораторные анализы безопасности (общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи, женщинам – тест на беременность на 1-й день) выполняли на 1 и 7-й дни. Для получения информации о нежелательных явлениях (НЯ) и вторичных

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=). Ссылка активна на 22.11.2021.

\*\*Детекция вирусов возбудителей SARS-CoV-2 не проводилась.

бактериальных/вирусных осложнениях проводился «Телефонный визит» на 14-й день.

**Конечные точки эффективности и безопасности.** Первичной конечной точкой эффективности было время до разрешения симптомов ОРВИ (подтвержденной полимеразной цепной реакцией – ПЦР), а именно: достижение температуры  $\leq 37,3^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч без последующего повышения, суммарная выраженность общих симптомов ОРВИ  $\leq 2$  баллов. Дополнительно оценивали тяжесть течения ОРВИ, частоту приема антипиретиков, доли пациентов с разрешением симптомов ОРВИ и с ухудшениями, приведшими к применению антибиотиков с 4-го по 14-й день исследования.

Тяжесть течения ОРВИ определялась в условных единицах (у.е., баллы  $\times$  дни) по результатам «площади под кривой» (Area Under Curve – AUC) для суммарного индекса тяжести заболевания с учетом всех симптомов. При этом значения температуры тела переводились в баллы:  $\leq 37,3^{\circ}\text{C}=0$  баллов;  $37,4-38,0^{\circ}\text{C}=1$  балл;  $38,1-39,0^{\circ}\text{C}=2$  балла;  $\geq 39,1^{\circ}\text{C}=3$  балла. Шкала «Тяжесть симптомов ОРВИ» включала 3 группы симптомов: общие (головная боль, озноб, потливость, слабость, мышечная боль, сонливость), связанные с носом (выделения из носа, заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, чихание), горлом и грудной клеткой (боль в горле, хрипота/охриплость голоса, кашель, боль/тяжесть в груди). Симптомы оценивались в баллах от 0 до 3, где 0 – симптом отсутствовал, а 3 балла – тяжелая степень выраженности.

Безопасность терапии оценивалась с учетом динамики показателей жизненно важных функций, наличия и характера НЯ, клинически значимых отклонений лабораторных показателей.

**Статистический анализ.** С учетом мощности исследования 90% и при уровне ошибок  $\alpha=0,05$ ,  $\beta=0,2$  рассчитан достаточный размер выборки в количестве 240 пациентов. Предполагаемая разница в среднем значении времени до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) между группами Рафамина и плацебо – не менее 0,71 сут при стандартном отклонении  $SD=1,38$ .

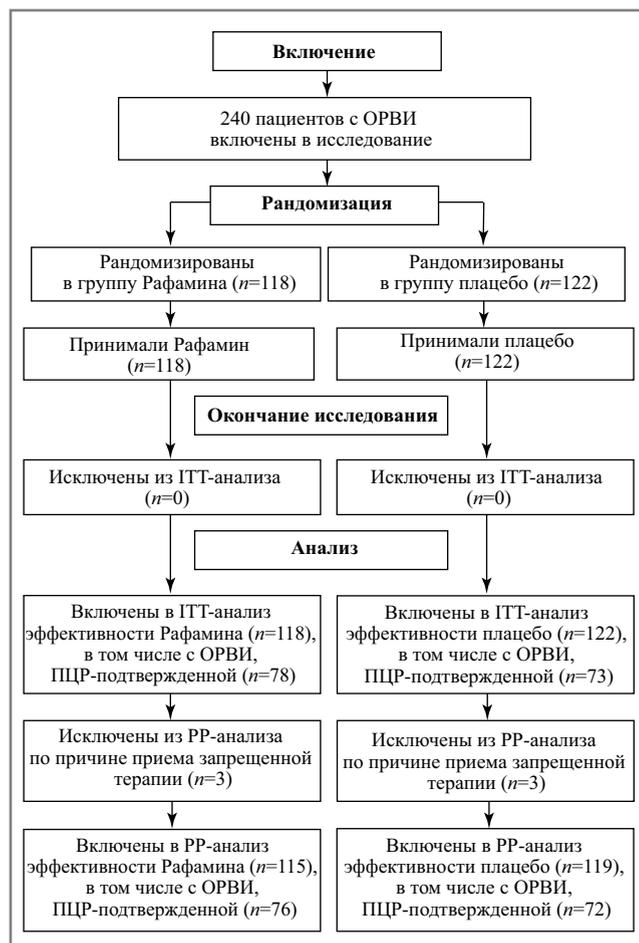
Первичный критерий эффективности рассчитывался на основе выборки Intention-to-treat (ITT population), в которую вошли все рандомизированные пациенты с ОРВИ (ПЦР-подтвержденной), получившие хотя бы 1 дозу исследуемого препарата.

Остальные критерии рассчитывались с учетом данных всех пациентов, как с клинически диагностированной ОРВИ, так и ПЦР-подтвержденной, получивших хотя бы 1 дозу исследуемого препарата (ITT population, Safety population). Все пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом, включены в выборку для Per Protocol (PP) анализа эффективности (результаты представлены в квадратных скобках после ITT-анализа).

В зависимости от характера переменных применяли двухвыборочный t-критерий Стьюдента, критерии Вилкоксона, Краскела–Уоллиса, Шапиро–Уилка, Фишера, Кохрана–Мантеля–Хензеля, дисперсионный анализ (Mixed Procedure в SAS), а также тест Бреслоу–Дей. Пропущенные данные обрабатывались по методу LOCF (Last Observation Carried Forward).

## Результаты

**Движение пациентов в ходе исследования и характеристика пациентов.** В ITT-анализ включены данные всех 240 пациентов, прошедших рандомизацию ( $n=118$ , группа Рафамина,  $n=122$ , группа плацебо), из них у 151 пациента



**Рис. 1.** Движение пациентов в ходе исследования.

**Fig. 1.** Study design flow diagram

подтверждена этиология ОРВИ ( $n=78$ , группа Рафамина;  $n=73$ , группа плацебо). Движение пациентов в ходе исследования представлено на **рис. 1**.

Не выявлено статистически значимых различий в демографических характеристиках пациентов между группами (**табл. 1**).

Все участники исследования имели типичные проявления респираторной инфекции: лихорадку в сочетании с общими и респираторными симптомами, выраженность которых не имела различий между двумя группами (**Прил. 1**).

Антигены вирусов выявлены у 151 пациента (у 78 группы Рафамина и 73 группы плацебо), в том числе вирусы гриппа А, В (Influenza virus – Iv – А, IvA/H1N1pdm2009, IvB) – у 28,0 [27,8]% и 29,5 [30,3]%, риновирус (Human Rhinovirus) – 18,6 [19,1]% и 18,0 [18,5]%, коронавирус (Human coronavirus – HCoV – OC43, HCoV 229E, HCoV HKU1, HCoV NL63) – 9,3 [9,6]% и 9,8 [9,2]%, аденовирусы человека групп В, С и Е (Human Adenovirus В, С, Е) – 4,2 [4,4]% и 1,6 [1,7]%, вирусы парагриппа человека 1, 2, 3 и 4-го типов (Human Parainfluenza virus) – 3,4 [3,5]% и 0,8 [0,8]%, респираторно-синцитиальный вирус человека (Human Respiratory Syncytial virus) – 3,4 [2,6]% и 0,8 [0,8]%, метапневмовирус человека (Human Metapneumovirus) – 2,5 [2,6]% и 0,0 [0,0]%, бокавирус человека (Human Bocavirus) – 1,7 [1,7]% и 1,6 [1,7]% пациентов двух групп соответственно. Частота детекции различных респираторных вирусов в нозофарингеальных образцах пациентов не имела различий в группах Рафамина и плацебо.

**Таблица 1. Демографические характеристики пациентов с ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной)**

*Table 1. Demographic characteristics of patients with acute respiratory viral infection (including PCR-confirmed)*

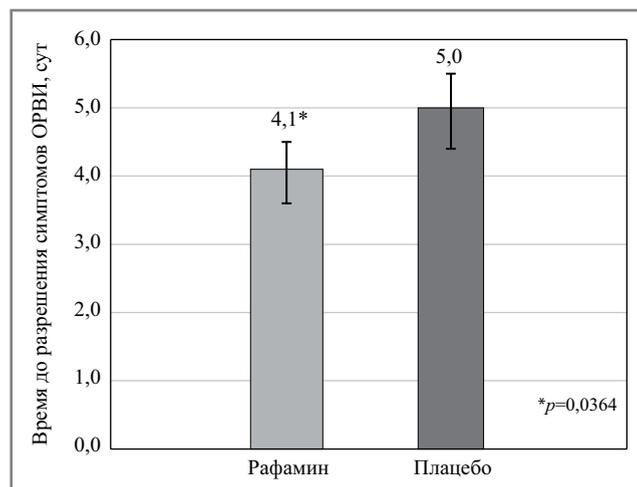
Показатель	Группа Рафамина	Группа плацебо	Всего	Статистические показатели
<i>ITT-анализ</i>	<i>n=118</i>	<i>n=122</i>	<i>n=240</i>	
Возраст, лет:				
Mean±SD	38,5±12,6	38,5±11,6	38,5±12,1	
Медиана	36,5	37	37	
Минимум	18	19	18	Z=0,22; p=0,83*
Максимум	69	66	69	
Q1–Q3	30–47	29–46	29,5–46,5	
Пол, абс. (%):				
Мужчины	39 (33,1)	54 (44,3)	93 (38,8)	
Женщины	79 (66,9)	68 (55,7)	147 (61,2)	p=0,09#
<i>PP-анализ</i>	<i>n=115</i>	<i>n=119</i>	<i>n=234</i>	
Возраст, лет:				
Mean±SD	38,3±12,4	38,7±11,6	38,5±12,0	
Медиана	36	37	37	
Минимум	18	19	18	Z=0,41 p=0,68*
Максимум	68	66	68	
Q1–Q3	30–47	30–47	30–47	
Пол, абс. (%):				
Мужчины	38 (33,0)	53 (44,5)	91 (38,9)	
Женщины	77 (67,0)	66 (55,5)	143 (61,1)	p=0,08#

*Примечание.* Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение, Q1–Q3 – 1 и 3-й квартили.

\*Анализ проведен с помощью критерия Вилкоксона. #Анализ проведен с помощью точного критерия Фишера.

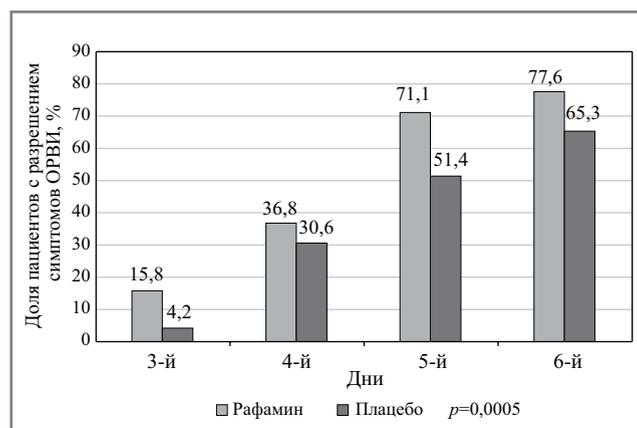
Сопутствующие заболевания со стороны системы кровообращения, органов дыхания, костно-мышечной, эндокринной, мочеполовой системы, а также расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезни крови, кровеносных органов и другое выявлены у 36,4% участников группы Рафамина и 35,2% группы плацебо ( $p=0,89$ ). Пациенты обеих групп принимали препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, блокаторы кальциевых каналов,  $\beta$ -адреноблокаторы, препараты для лечения obstructивных заболеваний дыхательных путей, антигистаминные средства.

С целью симптоматической терапии ОРВИ пациенты групп Рафамина и плацебо соответственно применяли назальные препараты (50,0 и 48,4%), жаропонижающие препараты (26,3 и 36,9%), противокашлевые и отхаркивающие препараты (26,3 и 27,9%).



**Рис. 2. Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной). Данные ИТТ-анализа.**

*Fig. 2. Time to resolution of all ARVI symptoms [Polymerase chain reaction (PCR)-confirmed]. ITT analysis data*



**Рис. 3. Доля пациентов с разрешением симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной). Данные РР-анализа.**

*Примечание.* Статистические расчеты выполнены с использованием критерия Кохрана–Мантеля–Хензеля.

*Fig. 3. Proportion of patients with resolution of all ARVI symptoms (PCR-confirmed). PP resolution data.*

**Клиническая эффективность.** Среднее время до разрешения всех симптомов заболевания у пациентов с ОРВИ, подтвержденной методом ПЦР, было меньшим в группе Рафамина, чем в группе плацебо, и составило 4,1±1,9 [4,0±1,9] сут против 5,0±2,5 [5,0±2,5] сут соответственно ( $p=0,0155$  [ $p=0,0114$ ]); **рис. 2 (Прил. 2)**.

Длительность течения ОРВИ на фоне приема Рафамина была на 0,89±2,23 [0,93±2,25] сут короче, чем в группе плацебо.

Среднее время до разрешения симптомов клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной, ОРВИ (дополнительная конечная точка) составило 4,4±2,2 [4,3±2,3] сут в группе Рафамина против 4,8±2,4 [4,8±2,5] сут в группе плацебо,  $p=0,1927$  [ $p=0,1101$ ].

Тяжесть течения заболевания по данным АУС в группе Рафамина составила 48,5±21,7 [48,5±21,9] у.е. против 52,6±24,0 [53,1±24,1] у.е. в группе плацебо,  $p=0,1839$  [ $p=0,1258$ ]. При оценке данного показателя среди популя-

ции с ПЦР-верифицированной ОРВИ разница между значениями в группах Рафамина и плацебо достигла  $6,7 \pm 22,9$  [6,9±23,1] у.е. при значениях AUC  $48,3 \pm 21,2$  [48,2±21,5] у.е. против  $55,0 \pm 24,6$  [55,1±24,7] у.е. для группы Рафамина и плацебо соответственно,  $p=0,0983$  [ $p=0,0846$ ].

Доля пациентов с разрешением симптомов заболевания прогрессивно увеличивалась начиная с 3-го дня лечения, при этом более выраженная динамика отмечена среди пациентов с ПЦР-подтвержденной ОРВИ (рис. 3).

На 3-й день лечения доля пациентов с отсутствием/минимальными проявлениями симптомов ПЦР-подтвержденной ОРВИ в группе Рафамина составила 15,4 [15,8]% против 4,1 [4,2]% пациентов группы плацебо. По окончании 5-дневного курса терапии симптомы разрешились у 76,9 [77,6]% пациентов группы Рафамина против 65,8 [65,3]% в группе плацебо. Статистический анализ Кохрана–Мантеля–Хензеля показал преимущества терапии Рафамином над плацебо на всем протяжении терапии,  $p=0,0014$  [ $p=0,0005$ ].

При анализе приемов жаропонижающих препаратов отмечено, что ибупрофен/парацетамол назначался по показаниям преимущественно в 1–3-й дни терапии, статистический анализ с применением критерия Вилкоксона не показал значимых различий между группами по числу приемов антипиретиков (Прил. 3).

Среди пациентов групп Рафамина и плацебо с клинически диагностированной и/или ПЦР-подтвержденной ОРВИ осложнения/ухудшения, потребовавшие назначения антибактериальной терапии или госпитализации с 4-го по 14-й дни от начала наблюдения, выявлены в 0,8 [0,9]% и 2,5 [2,5]% случаев соответственно,  $p=0,62$  [ $p=0,62$ ]. Частота осложнений/ухудшений среди пациентов с ПЦР-подтвержденной ОРВИ составила 0 [0%] и 2,5 [2,8]% для групп Рафамина и плацебо соответственно,  $p=0,23$  [ $p=0,24$ ]. Все случаи осложнений были связаны с присоединением вторичной бактериальной инфекции и потребовали приема антибактериальной терапии. В группе Рафамина зарегистрирован 1 случай острого бронхита, а в группе плацебо – 3 случая бактериальных осложнений: внебольничная пневмония ( $n=1$ ), острый гнойный бронхит ( $n=1$ ) и двусторонний гайморит ( $n=1$ ); все случаи завершились выздоровлением.

**Оценка безопасности.** НЯ среди всех включенных пациентов ( $n=240$ ) зарегистрированы у 9 (7,6%) пациентов группы Рафамина (всего 9 НЯ) и у 9 (7,4%) участников группы плацебо (всего 11 НЯ). Значимых различий по числу пациентов с НЯ и частоте НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду по системе классификации органов MedDRA, между группами не выявлено,  $p>0,05$ . Среди пациентов, принимавших Рафамин, выявлены боль в эпигастрии ( $n=2$ ), сухость в ротовой полости ( $n=1$ ), гнойный бронхит ( $n=1$ ), острый назофарингит ( $n=1$ ), острый тубоотит ( $n=1$ ), простой герпес ( $n=1$ ), межреберная невралгия ( $n=1$ ), мигрень ( $n=1$ ). У пациентов из группы плацебо отмечены жидкий стул ( $n=1$ ), тошнота ( $n=1$ ), гайморит ( $n=1$ ), гнойный бронхит ( $n=1$ ), простой герпес ( $n=1$ ), лейкоцитоз ( $n=2$ ), обострение астмы ( $n=1$ ), отек губ и лица ( $n=1$ ), ухудшение заболевания ( $n=1$ ) и внебольничная пневмония ( $n=1$ ). Пациенту с внебольничной пневмонией потребовалась госпитализация, НЯ было отнесено к категории серьезного. Все НЯ в группе исследуемого препарата были легкой степени тяжести, причинно-следственная связь НЯ

с приемом Рафамина либо отсутствовала ( $n=8$ ), либо была вероятной ( $n=1$ ).

Терапия Рафамином не сопровождалась клинически значимыми изменениями лабораторных параметров в общеклинических и биохимических анализах крови и мочи, не оказывала влияния на показатели жизненно важных функций участников исследования. Лечение хорошо переносилось пациентами и имело высокий процент комплаентности ( $99,4 \pm 2,1\%$  и  $99,1 \pm 2,7\%$  для групп Рафамина и плацебо соответственно),  $p=0,43$ .

## Обсуждение

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность препарата Рафамин в лечении ОРВИ, включая грипп, у пациентов 18–70 лет при начале терапии в первые 24 ч от появления симптомов заболевания. У пациентов с верифицированной ПЦР-методом вирусной инфекцией выявлено сокращение времени до разрешения всех симптомов заболевания на  $0,93 \pm 2,25$  сут по сравнению с плацебо. Средняя продолжительность заболевания в группе Рафамина составила  $4,1 \pm 1,9$  [ $4,0 \pm 1,9$ ] сут против  $5,0 \pm 2,5$  [ $5,0 \pm 2,5$ ] сут в группе плацебо,  $p=0,0155$  [ $p=0,0114$ ].

Выраженность терапевтического эффекта исследуемого препарата соотносится с эффектом препаратов прямого противовирусного действия. Известно, что балоксавир сокращает продолжительность симптомов гриппа на  $23,4–28,2$  ч по сравнению с плацебо ( $p<0,05$ ) [7]. Осельтамивир сокращает время до облегчения симптомов у взрослых на  $16,8$  ч (95% доверительный интервал – ДИ – от  $8,4$  до  $25,1$  ч,  $p<0,0001$ ), а занамивир – на  $0,6$  дня (95% ДИ от  $0,39$  до  $0,81$  дня,  $p<0,00001$ ) [8]. Умифеновир сокращает продолжительность интоксикации при гриппе по сравнению с плацебо-терапией с  $88,91$  до  $77,76$  ч,  $p=0,013$  [9].

В данном исследовании максимальный эффект отмечен у пациентов с ОРВИ, подтвержденной ПЦР-методом (вызванной вирусами гриппа и парагриппа, аденовирусной, риновирусной, бокавирусной, метапневмовирусной, респираторно-синцитиальной, сезонной коронавирусной инфекцией). Вместе с тем у 1/3 участников вирусный агент не детектирован. При оценке эффективности среди общей популяции пациентов, включая пациентов как с клинически диагностированной, так и ПЦР-подтвержденной ОРВИ, статистически значимых различий между группами по продолжительности симптомов ОРВИ не выявлено. Такая разница эффектов в описанных выборках, возможно, связана с включением пациентов, имеющих сходные с ОРВИ/гриппом симптомы, но с другой этиологией (бактериальной, аллергической и др.).

Примененный в данном исследовании набор реагентов для выявления и дифференциации специфических фрагментов возбудителей ОРВИ «АмплиСенс» позволил выявить наиболее распространенных возбудителей ОРВИ и гриппа, включая сезонные коронавирусы (Human coronavirus OC43, 229E; HKU1 и NL63). С учетом того, что исследование закончилось весной 2020 г. (дата завершения участия последнего пациента – 09.04.2020), т.е. до момента масштабного распространения в РФ новой коронавирусной инфекции (первые случаи заболевания среди вернувшихся из зарубежных поездок россиян отмечены лишь в марте 2020 г.)\*\*\*, детекция вирусов возбудителей SARS-CoV-2 не проводилась.

\*\*\*Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр правительства РФ, 25 марта 2020 г. Режим доступа: [https://xn--80aesfpegbamfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/72/attach/2020-03-25\\_coronavirus\\_government\\_report.pdf](https://xn--80aesfpegbamfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/72/attach/2020-03-25_coronavirus_government_report.pdf). Ссылка активна на 22.11.2021.

Вирусная нагрузка в ходе исследования не изучалась в связи с колебаниями в широких пределах сроков элиминации различных вирусов-возбудителей ОРВИ [10–12]. Данный критерий эффективности не запланирован в протоколе исследования из-за высокого разброса значений и возможной потребности дополнительного формирования подгрупп в зависимости от возбудителя для достижения статистически значимого эффекта терапии.

Антибактериальное действие препарата оценивалось по количеству пациентов с бактериальными осложнениями ОРВИ. Несмотря на то, что в группе исследуемого препарата количество случаев ухудшений, потребовавших применения системных антибактериальных препаратов, было меньше, чем в группе плацебо (0 пациентов против 2 пациентов среди участников с ПЦР-подтвержденной ОРВИ соответственно), не достигнуто статистически значимых различий между группами, что может быть обусловлено малой выборкой пациентов. Для изучения влияния Рафамина на профилактику бактериальных осложнений ОРВИ и антибактериального эффекта препарата требуется проведение дополнительных клинических исследований, в том числе у пациентов со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями.

Клинический эффект препарата обусловлен влиянием на молекулы и рецепторы, участвующие в реализации противовирусного иммунного ответа. Как было показано, входящие в состав препарата компоненты способствуют повышению эффективности неспецифических иммунных реакций за счет увеличения количества ИФН- $\gamma$ , связавшегося с рецептором, а также способствуют активации процессинга и презентации антигена и формированию адекватного иммунного ответа при инфекционном процессе (более эффективного Т-клеточного иммунного ответа) [5, 6].

### Заключение

Данное исследование является первым клиническим исследованием III фазы препарата Рафамин, в настоящее время продолжается изучение клинической эффективности препарата Рафамин у пациентов с гриппом, а также у детей 12–17 лет с ОРВИ [13, 14].

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют об эффективности препарата Рафамин в лечении ОРВИ у взрослых. Клинический эффект выражался в значительном, практически на сутки, сокращении продолжительности заболевания, вызванного различными вирусами – основными возбудителями гриппа и сезонных ОРВИ.

**Раскрытие интересов.** Рафамин – коммерческий препарат, производимый и реализуемый ООО «НПФ ММХ». Р.Ф. Хамитов, А.А. Зайцев получали гранты исследователя от ООО «НПФ ММХ» на проведение клинических исследований. ООО «НПФ ММХ» не принимало участия в написании статьи. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Disclosure of interest.** Rafamin is a commercial medication manufactured by ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING”. R.F. Khamitov, A.A. Zaytsev received an investigator grants from ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING” to conduct clinical trials. ООО “NPF “MATERIA MEDICA HOLDING” did not take part in writing the article. The authors report no other conflicts of interest in this work.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальными этическими комитетами исследовательских центров, Национальным советом по этике Минздрава России, проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, рекомендациями по GCP и в соответствии с законодательством РФ. Разрешение Минздрава России №414 от 01.08.2019; зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov, Id: NCT04244084. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committees of the research centers, the National Ethics Council of the Ministry of Health of Russia, and was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, GCP recommendations, and in accordance with the legislation of the Russian Federation. Permission of the Ministry of Health of Russia No. 414 of 08/01/2019; registered with ClinicalTrials.gov, Id: NCT04244084. All patients signed a written informed consent to participate in the study.

### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ИФН – интерферон  
НЯ – нежелательные явления  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

Area Under Curve (AUC) – площадь под кривой  
HCoV – Human coronavirus  
Iv – Influenza virus  
PP – Per Protocol

## Приложение 1

**Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование**

**Severity of acute respiratory viral infection symptoms (including PCR-confirmed) upon inclusion in the study**

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT <i>n</i> =118	PP <i>n</i> =115	ITT <i>n</i> =122	PP <i>n</i> =119		
Температура тела, °C:						
Mean±SD	38,4±0,4	38,4±0,4	38,4±0,4	38,4±0,4		
Медиана	38,3	38,3	38,3	38,3		
Минимум	38	38	37,8	37,8	Z=0,31; <i>p</i> =0,76	Z=0,24; <i>p</i> =0,81
Максимум	39,9	39,9	39,8	39,8		
Q1–Q3	38,2–38,5	38,2–38,5	38,1–38,5	38,1–38,5		
Температура тела, баллы:						
Mean±SD	2±0,4	2±0,4	2±0,4	2±0,4		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	1	1	1	1	Z=0,30; <i>p</i> =0,77	Z=0,31; <i>p</i> =0,76
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	2–2	2–2	2–2	2–2		
Головная боль, баллы:						
Mean±SD	1,8±0,7	1,7±0,7	1,7±0,8	1,7±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,17; <i>p</i> =0,87	Z=0,06; <i>p</i> =0,95
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Озноб, баллы:						
Mean±SD	1,7±0,7	1,7±0,7	1,7±0,8	1,7±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,45; <i>p</i> =0,65	Z=0,27; <i>p</i> =0,79
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Потливость, баллы:						
Mean±SD	1,1±1	1,1±1	1,1±0,9	1,1±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,69; <i>p</i> =0,49	Z=0,70; <i>p</i> =0,49
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	0–2	0–2		
Слабость, баллы:						
Mean±SD	2±0,6	2±0,6	2±0,6	2±0,6		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,28; <i>p</i> =0,78	Z=0,06; <i>p</i> =0,95
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	2–2	2–2	2–2	2–2		
Мышечная боль, баллы:						
Mean±SD	1,3±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,28; <i>p</i> =0,78	Z=0,13; <i>p</i> =0,90
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		

**Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование (Продолжение)**

**Severity of acute respiratory viral infection symptoms (including PCR-confirmed) upon inclusion in the study**

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT n=118	PP n=115	ITT n=122	PP n=119		
Сонливость, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,87; p=0,39	Z=0,89; p=0,37
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	1–2	1–2		
Выделения из носа, баллы:						
Mean±SD	1,6±0,9	1,6±0,9	1,5±0,9	1,6±0,9		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,58; p=0,57	Z=0,59; p=0,56
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Заложенность носа/затрудненное носовое дыхание, баллы:						
Mean±SD	1,6±0,8	1,6±0,8	1,6±0,8	1,6±0,8		
Медиана	2	2	2	2		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,04; p=0,97	Z=0,04; p=0,97
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	1–2	1–2		
Чихание, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,0±0,9	1,0±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,65; p=0,10	Z=1,76; p=0,08
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	0–2	0–2		
Боль в горле, баллы:						
Mean±SD	1,2±0,9	1,2±0,9	1,3±0,9	1,3±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=0,66; p=0,51	Z=0,74; p=0,46
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	1–2	1–2	0–2	0–2		
Хрипота/охриплость голоса, баллы:						
Mean±SD	0,9±0,8	0,9±0,8	1±0,9	1±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,04; p=0,30	Z=1,14; p=0,25
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–1	0–1	0–2	0–2		
Кашель, баллы:						
Mean±SD	1,1±0,9	1,1±0,9	1,2±0,9	1,2±0,9		
Медиана	1	1	1	1		
Минимум	0	0	0	0	Z=1,27; p=0,21	Z=1,19; p=0,23
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–2	0–2	0,5–2	1–2		

**Выраженность симптомов ОРВИ (клинически диагностированной, в том числе ПЦР-подтвержденной) при включении в исследование (Окончание)**

Severity of acute respiratory viral infection symptoms (including PCR-confirmed) upon inclusion in the study

Показатель	Группа				Статистические показатели	
	Рафамин		Плацебо		ITT	PP
	ITT n=118	PP n=115	ITT n=122	PP n=119		
<b>Боль/тяжесть в груди, баллы:</b>						
Mean±SD	0,6±0,8	0,6±0,8	0,7±0,9	0,8±0,9		
Медиана	0	0	0	0	Z=1,46;	Z=1,57;
Минимум	0	0	0	0	p=0,15	p=0,12
Максимум	3	3	3	3		
Q1–Q3	0–1	0–1	0–1	0–1		
<b>Суммарный балл по общим симптомам:</b>						
Mean±SD	9,1±3,1	9,1±3,2	9,1±3,2	9,2±3,2		
Медиана	9	9	9	9	Z=0,25;	Z=0,44;
Минимум	4	4	2	2	p=0,80	p=0,66
Максимум	18	18	18	18		
Q1–Q3	7–11	7–11	7–11	7–11		
<b>Суммарный балл по симптомам со стороны носа/горла/грудной клетки:</b>						
Mean±SD	8,2±3,4	8,3±3,4	8,5±3,9	8,6±3,9		
Медиана	8	8	8	8	Z=0,41;	Z=0,41;
Минимум	1	1	0	0	p=0,68	p=0,68
Максимум	17	17	18	18		
Q1–Q3	6–10	6–10	6–11	6–11		
<b>Суммарный балл всех симптомов:</b>						
Mean±SD	18,6±5,9	18,7±5,9	18,9±6,5	18,9±6,5		
Медиана	18	18	19	19	Z=0,30;	Z=0,39;
Минимум	9	9	3	3	p=0,76	p=0,69
Максимум	34	34	34	34		
Q1–Q3	14–22	14–22	13–23	13–24		

Примечание. Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение; Q1–Q3 – 1 и 3-й квартили. Анализ данных проводился с помощью критерия Вилкоксона.

**Приложение 2****Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной)**

Time to resolution of acute respiratory viral infection symptoms (PCR-confirmed)

	ITT-анализ		PP-анализ	
	Рафамин (n=78)	Плацебо (n=73)	Рафамин (n=76)	Плацебо (n=72)
Длительность ОРВИ, сут:				
Среднее ± Стд. откл	4,1±1,9	5,0±2,5	4,0±1,9	5,0±2,5
Медиана	3,5	4,5	3,5	4,5
Нижний и верхний квартили	3,0–5,0	3,0–6,0	2,8–5,0	3,0–6,3
95% ДИ	3,6–4,5	4,4–5,5	3,6–4,5	4,4–5,6
Δ (между группами Рафамина и плацебо):				
Среднее ± Стд. откл.		-0,89±2,23		-0,93±2,25
95% ДИ		-1,61–0,17		-1,66–0,20

## Время до разрешения симптомов ОРВИ (ПЦР-подтвержденной) (Окончание)

## Time to resolution of acute respiratory viral infection symptoms (PCR-confirmed)

	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Рафамин (n=78)	Плацебо (n=73)	Рафамин (n=76)	Плацебо (n=72)
Статистические показатели	Фактор «Группа» $F_{1/148}=6,00; p=0,0155$		Фактор «Группа» $F_{1/145}=6,56; p=0,0114$	
	Ковариата «Центр» $F_{1/148}=4,46; p=0,0364$		Ковариата «Центр» $F_{1/145}=4,55; p=0,0346$	

*Примечание.* Использован ковариационный анализ для фактора «Группа» и ковариаты «Центр» с применением Q-Q Plot'ов. Данные нормализованы путем логарифмирования. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ-анализ: Рафамин –  $p=0,0001$ , плацебо –  $p=0,0001$ ; РР-анализ: Рафамин –  $p=0,0001$ , плацебо –  $p=0,0001$ .

## Приложение 3

## Число приемов жаропонижающих препаратов по показаниям на 1–3-й дни лечения

## The number of doses of antipyretic drugs according to indications on the 1–3rd day of treatment

Дни лечения/статистика	ИТТ-анализ		РР-анализ	
	Рафамин (n=118)	Плацебо (n=122)	Рафамин (n=115)	Плацебо (n=119)
<i>День 1</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,30±0,68	0,38±0,67	0,28±0,67	0,36±0,64
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–1	0–0	0–1
95% ДИ	0,17–0,42	0,26–0,50	0,15–0,40	0,24–0,47
Статистика	$Z=1,28; p=0,2009$		$Z=1,30; p=0,1952$	
<i>День 2</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,19±0,48	0,24±0,53	0,20±0,48	0,23±0,53
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–0	0–0	0–0
95% ДИ	0,11–0,28	0,15–0,34	0,11–0,29	0,14–0,33
Статистика	$Z=0,72; p=0,4717$		$Z=0,41; p=0,6835$	
<i>День 3</i>				
Среднее ± Стд. откл.	0,03±0,22	0,04±0,20	0,02±0,13	0,04±0,20
Медиана	0	0	0	0
Нижний и верхний квартили	0–0	0–0	0–0	0–0
95% ДИ	-0,01–0,07	0,01–0,08	-0,01–0,04	0,01–0,08
Статистика	$Z=0,65; p=0,5144$		$Z=1,10; p=0,2714$	

*Примечание.* Анализ проведен с использованием критерия Вилкоксона. Результат проверки на нормальность с помощью критерия Шапиро–Уилка: ИТТ-анализ: Рафамин –  $p=0,0001$ , плацебо –  $p=0,0001$ ; РР-анализ: Рафамин –  $p=0,0001$ , плацебо –  $p=0,0001$ . Данные приведены без поправки на множественность.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>. Accessed: 22.11.2021.
- Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии респираторных инфекций. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014;59(11-12):27-34 [Isakov VA, Isakov DV. Immunomodulators in Therapy of Respiratory Infections. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2014;59(11-12):27-34 (in Russian)].
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И., Коваленко А.Л. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор). *Фундаментальные исследования*. 2010;9:76-87 [Romantsov MG, Ershov FI, Kovalenko AL. Antiviral drugs for the treatment of ARVI and influenza in children (clinical review). *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010;9:76-87 (in Russian)].
- Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the Mechanism of Action of Highly Diluted Biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
- Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., и др. Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):95-101 [Teymurazov MG, Petrova NV, Karelina EA, et al. Nonclinical study of the new

- immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):95-101 (in Russian). DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-95-101
6. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., и др. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез*. 2020;18(4):55-63 [Petrova NV, Emelianova AG, Tarasov SA, et al. Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study. *Pathogenesis*. 2020;18(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.25557/2310-0435.2020.04.55-63
  7. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al; Baloxavir Marboxil Investigators Group. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med*. 2018;379(10):913-23. DOI:10.1056/NEJMoa1716197
  8. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):CD008965. DOI:10.1002/14651858.CD008965
  9. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И., и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):56-63 [Pshenichnaya NY, Bulgakova VA, Lvov NI, et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000127
  10. Granados A, Goodall EC, Luinstra K, et al. Comparison of asymptomatic and symptomatic rhinovirus infections in university students: incidence, species diversity, and viral load. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(4):292-6. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.001
  11. Cunningham S, Piedra PA, Martinon-Torres F, et al; RESPIRE study group. Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):21-32. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30320-9
  12. Lehtoranta L, Söderlund-Venermo M, Nokso-Koivisto J, et al. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):206-11. DOI:10.1016/j.ijporl.2011.10.025
  13. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Рафамин в лечении ОРВИ у детей 12–18 лет. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918771?term=rafamin&draw=2&rank=1>. Ссылка активна на 22.11.2021 [Clinical study of the efficacy and safety of Rafamin in the treatment of acute respiratory viral infections in children aged 12–18 years old. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04918771?term=rafamin&draw=2&rank=1>. Accessed: 22.11.2021 (in Russian)].
  14. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Рафамин в лечении гриппа у взрослых. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CISstatementGUID=2bf1bc1a-179e-4e80-ad0b-205fe409ac11&CIPermGUID=D6F985E4-46CF-4273-BFE5-2B8373734BF6>. Ссылка активна на 22.11.2021 [Clinical study of the efficacy and safety of Rafamin in the treatment of influenza in adults. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPPermissionMini.aspx?CISstatementGUID=2bf1bc1a-179e-4e80-ad0b-205fe409ac11&CIPermGUID=D6F985E4-46CF-4273-BFE5-2B8373734BF6>. Accessed: 22.11.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии

А.Р. Денисова<sup>✉</sup>, Т.Д. Солнцева, А.С. Зарманбетова, А.А. Ткачева, О.А. Сивакова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), контролируемой резистентной и неконтролируемой резистентной АГ, рефрактерной АГ, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной АГ.

**Материалы и методы.** В рамках исследования проведен телефонный обзвон 256 больных АГ, включенных в базу данных, для оценки частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний. Все пациенты разделены на 7 групп в соответствии с классификацией АГ на основании достижения/недостижения целевых значений артериального давления и количества принимаемых антигипертензивных препаратов (контролируемая и неконтролируемая АГ, контролируемая резистентная и неконтролируемая резистентная АГ, рефрактерная АГ, а также вероятно резистентная и вероятно рефрактерная АГ). Целевым считалось артериальное давление менее 140/90 мм рт. ст. Пациенты, не приверженные медикаментозному лечению, не включались в анализ.

**Результаты.** Из 256 больных к группе контролируемой АГ отнесены 146 (57%) больных, контролируемой резистентной АГ – 36 (14%) больных, неконтролируемой АГ – 6 (2,3%) больных, резистентной неконтролируемой АГ – 22 (8,6%) больных, рефрактерной АГ – 31 (12,1%) больной, к группе вероятно резистентной АГ – 6 (2,3%) больных, вероятно рефрактерной АГ – 9 (3,5%) больных. Из 28 случившихся осложнений 6 отнесены к ишемической болезни сердца (включая 3 острых инфаркта миокарда и 2 стентирования коронарных артерий), 3 инсульта, 6 эпизодов транзиторной ишемической атаки и 10 новых случаев фибрилляции предсердий, а у 2 больных произошла внезапная сердечная смерть. Значимо чаще у больных рефрактерной АГ развилось какое-либо осложнение по сравнению с больными контролируемой (38,7% против 3,4%;  $p=0,005$ ) и резистентной АГ (38,7% против 13,6%;  $p=0,04$ ). Также больные из группы вероятно рефрактерной АГ чаще имели перенесенное осложнение, чем больные контролируемой АГ (33,3% против 3,4%;  $p=0,045$ ). Пациенты с вероятно рефрактерной АГ значимо чаще по сравнению с больными контролируемой АГ имели случившийся инсульт (22,2% против 0%;  $p<0,05$ ), а больные рефрактерной АГ значимо чаще переносили транзиторную ишемическую атаку по сравнению с больными из группы контролируемой АГ (12,9% против 0,7%;  $p=0,03$ ).

**Заключение.** Больные рефрактерной и вероятно рефрактерной АГ значимо чаще имеют вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, чем больные с контролируемым течением АГ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, рефрактерная артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Денисова А.Р., Солнцева Т.Д., Зарманбетова А.С., Ткачева А.А., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с неконтролируемым течением артериальной гипертензии. Терапевтический архив. 2022;94(1):94–99. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201395

ORIGINAL ARTICLE

## The incidence of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with uncontrolled hypertension

Anastasiya R. Denisova<sup>✉</sup>, Tatyana D. Solntseva, Aihanum S. Zарmanbetova, Alina A. Tkacheva, Olga A. Sivakova, Irina E. Chazova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in patients with controlled and uncontrolled hypertension, controlled resistant and uncontrolled resistant hypertension, refractory hypertension, and probably resistant and probably refractory hypertension.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> Денисова Анастасия Романовна – врач-кардиолог 5-го клин. отд-ния (отд. гипертензии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. Тел.: +7(964)563-60-70; e-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Солнцева Татьяна Дмитриевна – клин. ординатор 5-го клин. отд-ния (отд. гипертензии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-7381-7818

Зарманбетова Айханум Саидовна – клин. ординатор 5-го клин. отд-ния (отд. гипертензии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-7097-4391

Ткачева Алина Анатольевна – клин. ординатор 5-го клин. отд-ния (отд. гипертензии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-5720-0279

Сивакова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием, врач-кардиолог 5-го клин. отд-ния (отд. гипертензии) Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-9822-4357

<sup>✉</sup> Anastasiya R. Denisova. E-mail: nastya4358@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2686-3026

Tatyana D. Solntseva. ORCID: 0000-0002-7381-7818

Aihanum S. Zарmanbetova. ORCID: 0000-0002-7097-4391

Alina A. Tkacheva. ORCID: 0000-0002-5720-0279

Olga A. Sivakova. ORCID: 0000-0002-0060-095X

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

**Materials and methods.** A telephone call was made to 256 patients with hypertension included in the database to assess the incidence of cardiovascular and cerebrovascular diseases. All responding patients were divided into 7 groups according to the classification of hypertension based on the achievement/non-achievement of target blood pressure values and the number of drugs taken (controlled and uncontrolled hypertension, controlled resistant and uncontrolled resistant hypertension, refractory hypertension, and probably resistant and probably refractory hypertension). The target blood pressure was considered to be less than 140/90 mm Hg. Patients not adhering to medication were not included in the analysis.

**Results.** The group of controlled hypertension included 146 (57%) patients out of 256, controlled resistant hypertension – 36 (14%) patients, uncontrolled hypertension – 6 (2.3%) patients, resistant uncontrolled hypertension – 22 (8.6%) patients, refractory hypertension – 31 (12.1%) patients. The group of probably resistant hypertension – 6 (2.3%) patients, probably refractory hypertension – 9 (3.5%) patients. Of the 28 events that occurred, 6 were attributed to coronary artery disease (including 3 acute myocardial infarction and 2 coronary artery stenting), 3 strokes, 6 episodes of transient ischemic attack and 10 new cases of atrial fibrillation, and 2 patients had sudden cardiac death. Significantly more often, patients with refractory hypertension developed any event compared with patients with controlled (38.7% versus 3.4%;  $p=0.005$ ) and resistant hypertension (38.7% versus 13.6%;  $p=0.04$ ). Also, patients from the group of probably refractory hypertension were more likely to develop events than patients with controlled hypertension (33.3% versus 3.4%;  $p=0.045$ ). Patients with probably refractory hypertension significantly more often had a stroke than patients with controlled hypertension (22.2% versus 0%;  $p<0.05$ ), and patients with refractory hypertension significantly more often had a transient ischemic attack compared with patients from the group of controlled hypertension (12.9% versus 0.7%;  $p=0.03$ ).

**Conclusion.** Patients with refractory and probably refractory hypertension are significantly more likely to develop cardiovascular and cerebrovascular complications than patients with controlled hypertension.

**Keywords:** cardiovascular diseases, refractory arterial hypertension, resistant arterial hypertension

**For citation:** Denisova AR, Solntseva TD, Zarmanbetova AS, Tkacheva AA, Sivakova OA, Chazova IE. The incidence of cardiovascular and cerebrovascular complications in patients with uncontrolled hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):94–99. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201395

## Введение

Общеизвестным является тот факт, что наличие артериальной гипертензии (АГ), а особенно неконтролируемое ее течение, значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Для предотвращения осложнений АГ перед научным медицинским сообществом и практикующими врачами стоит важная задача назначения и оптимизации медикаментозной терапии с целью достижения целевых значений артериального давления (АД) [2]. Однако несмотря на использование рациональных комбинаций многочисленных классов антигипертензивных препаратов (АГП) в клинической практике, у части больных АГ сохраняется ее неконтролируемое течение [3]. В 2007 г. Европейское общество по АГ и Европейское общество кардиологов предложили использовать термин «резистентная АГ» для описания устойчивого к медикаментозной терапии течения данного заболевания [4]. В 2012 г. стали выделять как резистентную, так и рефрактерную АГ [5]. Некоторыми авторами предложена наиболее подробная классификация АГ, основанная на сопоставлении количества принимаемых препаратов и достижении/недостижении целевых значений АД:

1. Контролируемая АГ – АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется 3 и менее АГП.
2. Контролируемая резистентная АГ – для достижения целевых цифр АД требуется более 3 АГП, включая диуретик.
3. Неконтролируемая АГ – АГ, при которой не удается достичь целевых цифр АД при применении менее 3 АГП.
4. Неконтролируемая резистентная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, включая диуретик.
5. Рефрактерная АГ – недостижение целевых цифр АД при применении 5 и более АГП, включая диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [6].

Кроме того, другие авторы выделяют такой тип АГ, как «девайс-резистентный», при котором неэффективны хирургические методы коррекции АД [7, 8].

Согласно консенсусу экспертов Российского медицинского общества по АГ, «резистентной к лечению считается АГ, при которой рекомендуемая стратегия лечения с применением трех препаратов, включая диуретик, не позволяет

снизить систолическое АД и диастолическое АД меньше 140 и 90 мм рт. ст. соответственно» [9].

В настоящее время исследований, оценивающих прогноз развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных резистентной АГ, немного, но все они говорят о более тяжелом течении заболевания при данном типе АГ [10, 11]. Не исключено, что больные рефрактерной АГ имеют худший прогноз по сравнению с больными контролируемой и резистентной АГ, однако к настоящему времени нет достаточного количества информации, убедительно подтверждающей эту гипотезу.

**Цель исследования** – оценить частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ, контролируемой резистентной и неконтролируемой резистентной АГ, рефрактерной АГ, а также вероятно резистентной и вероятно рефрактерной АГ.

## Материалы и методы

Для анализа использованы истории болезни 256 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 81 года с наличием АГ, которые находились на госпитализации в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» с марта 2016 по декабрь 2020 г. Критериями исключения из исследования стали вторичные формы АГ, низкая приверженность лечению, нарушение функции печени, воспалительные (острые или обострение хронических), психические, онкологические, аутоиммунные заболевания, беременность или грудное вскармливание. Для оценки частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний проведен телефонный обзвон всех больных. Все пациенты разделены на 5 групп в соответствии с классификацией АГ на основании достижения/недостижения целевых значений АД и количества принимаемых АГП [6]. Целевым считалось АД менее 140/90 мм рт. ст. Кроме того, в связи с необходимостью придерживаться толкования установленных терминов «резистентной» и «рефрактерной» АГ нами выделены еще 2 группы пациентов: «вероятно резистентная» АГ – АГ, при которой не удается достичь целевых цифр АД при применении 3 и более, но менее 5 АГП, исключая диуретик, и «вероятно рефрактерная» АГ – недостижение целевых цифр АД при применении более 5 АГП, исключая АМКР.

Оценивались такие осложнения, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности острый инфаркт миокарда

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=256)****Table 1. Clinical characteristics of patients (n=256)**

Характеристика	Все больные
Мужчины, абс. (%)	117 (45,7)
Женщины, абс. (%)	139 (54,3)
Средний возраст, лет	52,6±10,7
Средняя длительность АГ, годы	10,2±8,5
АД≥140/90 мм рт. ст., абс. (%)	74 (28,9)
Ожирение, абс. (%)	142 (55,4)
Нарушение липидного обмена, абс. (%)	217 (84,7)
Гиперурикемия, абс. (%)	15 (5,8)
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)	40 (15,6)
СД 2-го типа, абс. (%)	20 (7,8)

Примечание. СД – сахарный диабет.

(ОИМ), проведение транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием (ТБКА), операции аортокоронарного шунтирования, впервые возникшая фибрилляция предсердий (ФП), сердечная недостаточность (СН), ишемический и геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА), смерть. В случае возникновения какого-либо осложнения пациентом предоставлялся медицинский документ, подтверждающий факт имеющегося заболевания, по электронной почте либо с помощью телефонных мессенджеров.

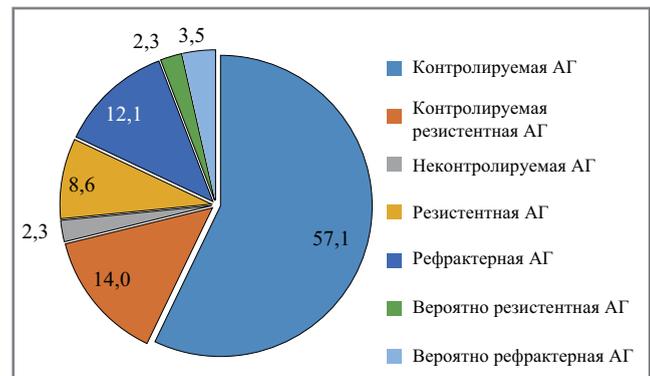
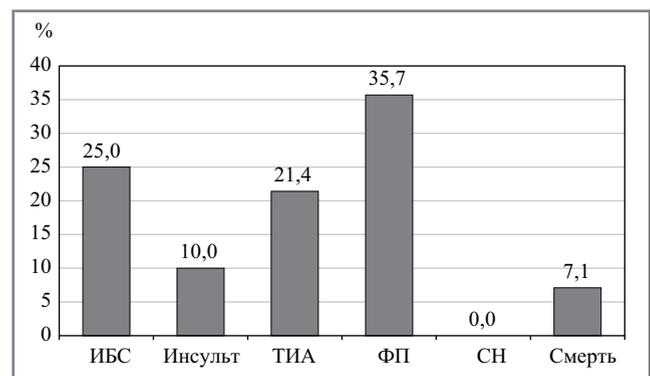
Статистический анализ данных производился с использованием пакета статистических программ Statistica v.10.0. Для категориальных переменных  $p$ -значения получены с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона, критерия Фишера с поправкой Бенджамини–Хохберга на множественные сравнения; для непрерывных переменных  $p$ -значения получены с использованием критерия Краскела–Уоллиса, критерия Манна–Уитни с поправкой Холма на множественные сравнения (в случае подтверждения общей гипотезы, что все группы неотличимы друг от друга, необходимость в дальнейшем сравнении между группами отсутствовала, если же нулевая гипотеза не отвергнута, проводились множественные сравнения). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q, 25 и 75-й процентиля). Статистически значимыми при проверке гипотез считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В данной статье представлены промежуточные результаты исследования. Длительность наблюдения за больными составила в среднем 24 мес. Характеристика всех больных представлена в табл. 1.

Из 256 больных к группе контролируемой АГ отнесены 146 (57%) больных, контролируемой резистентной АГ – 36 (14%) больных, неконтролируемой АГ – 6 (2,3%) больных, резистентной неконтролируемой АГ – 22 (8,6%) больных, рефрактерной АГ – 31 (12,1%) больной. К группе вероятно резистентной АГ отнесены 6 (3,5%) больных, вероятно рефрактерной АГ – 9 (3,5%) больных (рис. 1).

У всех пациентов проанализированы следующие осложнения, которые развились после выписки из стационара: возникновение ИБС (в том числе развитие ОИМ или проведение ТБКА в плановом порядке), наличие впервые установленных СН и ФП, а также развитие инсульта или

**Рис. 1. Распределение больных по группам АГ (n=256), %.****Fig. 1. Distribution of patients by groups of arterial hypertension – АН (n=256), %.****Рис. 2. Распределение осложнений у больных АГ всех типов.****Fig. 2. Distribution of complications in patients with АН of all types.**

ТИА. Всего у 28 (10,9%) больных из 256 произошло 28 осложнений, из них 7 (25%) относятся к ИБС (включая 3 ОИМ и 2 ТБКА), 3 (10%) инсульта, 6 (21,4%) эпизодов ТИА и 10 (35,7%) новых случаев ФП. Кроме того, у 2 (7,1%) больных развилась внезапная сердечная смерть (рис. 2). Случаев СН не выявлено.

В каждой группе больных проанализирована частота встречаемости всех возникших сердечно-сосудистых осложнений, и далее группы сравнивались между собой. Значимо чаще у больных рефрактерной АГ развилось какое-либо осложнение по сравнению с больными контролируемой (38,7% против 3,4%;  $p=0,005$ ) и резистентной АГ (38,7% против 13,6%;  $p=0,04$ ). Также больные из группы вероятно рефрактерной АГ чаще имели развившееся осложнение, чем больные контролируемой АГ (33,3% против 3,4%;  $p=0,045$ ). Ни одного нового случая не произошло в группе больных вероятно резистентной и неконтролируемой АГ.

Нами проанализирована распространенность каждого осложнения по отдельности внутри 7 групп, определяемых типом АГ (табл. 2).

ИБС чаще встречалась у больных вероятно рефрактерной АГ (11,1%) по сравнению с больными рефрактерной АГ (9,7%), контролируемой резистентной АГ (5,6%) и контролируемой АГ (0,7%).

Пациенты с вероятно рефрактерной АГ значимо чаще по сравнению с больными контролируемой АГ имели случившийся инсульт (22,2% против 0%;  $p < 0,05$ ). Также

**Таблица 2. Распределение сердечно-сосудистых осложнений у больных с разными типами АГ (n=28), абс. (%)**  
**Table 2. Distribution of complications in patients with AH of all types (n=28)**

	ИБС	Инсульт	ТИА	ФП	СН	Смерть
Контр. АГ	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Контр. рез. АГ	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,6)	0 (0,0)	1 (2,7)
Неконтр. АГ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Рез. АГ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,5)
Реф. АГ	3 (9,7)	1 (3,2)	4 (12,9)*	4 (12,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Вер. рез. АГ	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Вер. реф. АГ	1 (11,1)	2 (22,2)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*Примечание.* % указан по отношению к числу больных в каждой группе; контр. АГ – контролируемая АГ, контр. рез. АГ – контролируемая резистентная АГ, неконтр. АГ – неконтролируемая АГ, рез. АГ – неконтролируемая резистентная АГ, реф. АГ – рефрактерная АГ, вер. рез. АГ – вероятно резистентная АГ, вер. реф. АГ – вероятно рефрактерная АГ; \* $<0,05$  по сравнению с группой контролируемой АГ.

1 случай инсульта развился у больного рефрактерной АГ, что составило 3,2% всех больных рефрактерной АГ, но статистически значимых отличий даже от больных контролируемой АГ не получено ( $p=0,74$ ).

ТИА перенесли 12,9% больных рефрактерной АГ, 4,5% – резистентной АГ, 0,7% – контролируемой АГ; при проведении множественных сравнений статистическая значимая разница выявлена только между больными рефрактерной и контролируемой АГ ( $p=0,03$ ).

Наличие впервые возникшей ФП распределено следующим образом: у 12,9% пациентов с рефрактерной АГ, у 5,6% с контролируемой резистентной АГ, у 4,8% с резистентной АГ и у 2,1% с контролируемой АГ, но статистически значимых различий между группами не получено.

Два случая смерти развились у больных резистентной АГ. Первый больной 69 лет относился к группе контролируемой резистентной АГ, длительность АГ составляла 30 лет. Он имел множество факторов риска АГ – ожирение, дислипидемию, гиперурикемию, но не имел перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, кроме гемодинамически незначимого атеросклероза брахиоцефальных артерий. Второй больной 36 лет относился к группе неконтролируемой резистентной АГ (принимал 4 АГП, включая диуретик; его среднесуточное АД по данным суточного мониторинга АД составляло 163/114 мм рт. ст.). Длительность течения АГ составляла 20 лет. Среди факторов риска АГ имела место только частота сердечных сокращений более 80 уд/мин, при этом отсутствовали ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, также в анамнезе отсутствовали перенесенные заболевания.

## Обсуждение

В нашем исследовании при анализе частоты развития сердечно-сосудистых осложнений у больных неконтролируемой резистентной АГ статистически значимой разницы по сравнению с больными контролируемой и рефрактерной АГ не получено. Однако обращала внимание тенденция к более частому развитию ТИА и ФП у больных неконтролируемой резистентной АГ по сравнению с группой контролируемой АГ (4,5% против 0,7% и 4,8% против 2,1% соответственно). Также у 5,6% больных контролируемой резистентной АГ развилась ИБС, что чаще по сравнению с больными контролируемой АГ (см. табл. 2).

Полученные нами данные совпадают с результатами наблюдения J. Sim и соавт., где больные неконтролируемой резистентной АГ значимо чаще имели риск развития ИБС, хронической СН, цереброваскулярных заболеваний,

терминальной стадии хронической болезни почек и смерти от всех причин по сравнению с больными, имеющими контролируемую АГ (отношение рисков – ОР 1,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,21–1,31; ОР 1,42, 95% ДИ 1,35–1,50; ОР 1,24, 95% ДИ 1,18–1,30; ОР 1,45, 95% ДИ 1,39–1,52 и ОР 1,06, 95% ДИ 1,03–1,09 соответственно) [12]. Кроме того, исследователи показали, что лица с неконтролируемой резистентной АГ имели выше риск развития терминальной стадии хронической болезни почек и нарушений мозгового кровообращения (на 25 и 23% соответственно) по сравнению с больными из группы контролируемой резистентной АГ, что подтверждает связь между уровнем АД и обоими исходами.

Два случая внезапной сердечной смерти, описанные в нашем наблюдении, развились у пациентов с резистентной АГ. Существует ряд исследований, подтверждающих тот факт, что риск смерти как от сердечно-сосудистых, так и от общих причин выше у больных резистентной АГ при сравнении с контролируемой АГ [9]. В наблюдение SMART включен всего 6191 пациент, из них 2564 (41%) имели контролируемую АГ, 3063 (49%) – неконтролируемую АГ, 123 (2%) – контролируемую резистентную АГ и 411 (7%) – неконтролируемую резистентную АГ. В течение 7,1 года наблюдения пациенты с контролируемой резистентной АГ имели более высокий риск сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,86; 95% ДИ 1,10–3,15) и смертности от всех причин (ОР 1,64; 95% ДИ 1,07–2,52) по сравнению с группой пациентов с контролируемой АГ. Также пациенты с неконтролируемой резистентной АГ имели более высокий риск сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,36; 95% ДИ 1,01–1,83) и более высокий риск смерти от всех причин (ОР 1,27; 95% ДИ 1,01–1,60) по сравнению с группой контролируемой АГ [13].

Наиболее явные различия в нашем наблюдении получены между группой рефрактерной и контролируемой АГ: 12 (42,8%) из 28 случаев осложнений произошло у больных с АД более 140/90 мм рт. ст., несмотря на прием 5 и более АГП, включая диуретик и АМКР (см. табл. 2). Значимо чаще у больных рефрактерной, а также вероятно рефрактерной АГ развилось какое-либо сердечно-сосудистое осложнение по сравнению с больными из группы контролируемой АГ ( $p<0,05$ ). Особого внимания заслуживает группа больных вероятно рефрактерной АГ, так как при оценке факторов риска, органов-мишеней, сопутствующих заболеваний и риска развития осложнений [14] она оказалась очень близка к больным рефрактерной АГ, что позволяет подтвердить тот факт, что назначение АМКР не является эффективной стратегией лечения у этих пациентов.

Напротив, группа вероятно резистентной АГ не показала сопоставимых результатов по сравнению с резистентной АГ, что свидетельствует о необходимости включения в терапию диуретического препарата, который с высокой вероятностью поможет осуществить контроль над АГ.

По данным мировой литературы, исследований, оценивающих прогноз у больных рефрактерной АГ, оказалось гораздо меньше после разграничения двух понятий, таких как «резистентная» и «рефрактерная» АГ. В 2020 г. опубликованы результаты первого крупного проспективного исследования, которое оценивало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных рефрактерной АГ [15]. «В течение 2 лет наблюдались 1576 больных резистентной АГ, которые классифицированы как рефрактерные и нерезистентные на основании недостижения целевых значений АД на фоне приема 5 и более препаратов (включая диуретик и АМКР). Рефрактерная АГ выявлена у 135 (8,6%) пациентов при амбулаторном измерении АД ( $\geq 130/80$  мм рт. ст.) и у 167 (10,6%) пациентов при офисном измерении АД ( $\geq 140/90$  мм рт. ст.). В среднем пациенты наблюдались 8,9 года, что соответствовало 13 679 человеко-годам наблюдения. После 2-го года наблюдения произошло 338 общих сердечно-сосудистых заболеваний (26,1 на 1000 человеко-лет), из них 288 серьезных сердечно-сосудистых осложнений (21,8 на 1000 человеко-лет), включая 124 инфаркта миокарда и 96 острых нарушений мозгового кровообращения; 331 пациент умер (24,2 на 1000 человеко-лет), 196 – от сердечно-сосудистых причин (14,3 на 1000 человеко-лет). Наличие рефрактерной АГ связано со значительно более высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистой смертности и возникновения инсульта» [13]. Проанализировав группу больных рефрактерной АГ, включенных в наше исследование, получили схожие результаты: инсульт, ТИА, ИБС и ФП развились чаще у больных рефрактерной АГ при сравнении с субъектами из группы контролируемой АГ, однако разница достигала статистической значимости только для инсульта, что, вероятнее всего, обусловлено малым размером выборки.

### Заключение

Ряд исследований показывает, что риск развития сердечно-сосудистых и других осложнений у больных ре-

зистентной АГ гораздо выше по сравнению с больными, имеющими контролируемую АГ. Однако что касается прогноза рефрактерной АГ, все достоверные данные ограничены крупным проспективным исследованием С. Cardoso и соавт. [15]. В нашем наблюдении мы постарались оценить частоту встречаемости сердечно-сосудистых осложнений, возникших после выписки из стационара у самой тяжелой когорты больных резистентной и рефрактерной АГ, а также выделили новые типы АГ, такие как вероятно резистентная и вероятно рефрактерная. Результаты, представленные в данной статье, являются промежуточными, и мы планируем продолжать наблюдение за всеми больными, включенными в наше исследование, для получения большего количества информации, что позволит нам сформировать четкие рекомендации для практикующих врачей, которые в скором времени будут еще чаще сталкиваться с наиболее тяжело поддающейся контролю АГ, так как распространенность АГ неуклонно растет.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
АГП – антигипертензивные препараты  
АД – артериальное давление  
АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов  
ДИ – доверительный интервал  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОР – отношение рисков  
СН – сердечная недостаточность  
ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием  
ТИА – транзиторная ишемическая атака  
ФП – фибрилляция предсердий

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. Erratum in: *JAMA*. 2017;317(6):648. DOI:10.1001/jama.2016.19043; PMID: 28097354
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old:

- prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
4. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH–ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16(3):135-232. DOI:10.1080/08037050701461084; PMID:17846925
  5. Aelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14:7-12.
  6. Dudenbostel T, Siddiqui M, Oparil S, Calhoun DA. A novel phenotype of antihypertensive treatment failure. *Hypertension*. 2016;67:1085-92. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06587
  7. Franco V, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the number of drugs. *J Hypertens*. 2021;39(3):589-91. DOI:10.1097/HJH.0000000000002814
  8. Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):7-18 [Danilov NM, Agaeva RA, Matchin UG, et al. Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH) Consensus of Experts on the use of radiofrequency denervation of the renal arteries in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(4):7-18 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.4.200398
  9. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-29 [Aksenova AV, Sivakova OA, Blinova NV, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1018-29 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201007
  10. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125:1635-42.
  11. Irvin MR, Booth JN 3rd, Shimbo D, et al. Apparent treatment-resistant hypertension and risk for stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:405-13.
  12. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32. DOI:10.1038/ki.2015.142; PMID: 25945406; PMCID: PMC4556588
  13. Van der Sande NGC, de Beus E, Bots ML, et al. Apparent resistant hypertension and the risk of vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease. *J Hypertens*. 2018;36(1):143-50. DOI:10.1097/HJH.0000000000001494
  14. Денисова А.Р., Есаулова Т.Е., Солнцева Т.Д., и др. Особенности клиники и течения артериальной гипертензии у больных с ее различными формами. *Системные гипертензии*. 2021;18(3):140-6 [Denisova AR, Esaulova TE, Solntseva TD, et al. Clinical features and course of arterial hypertension in patients with its various forms. *Systemic Hypertension*. 2021;18(3):140-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2021.3.200921
  15. Cardoso CRL, Salles GF. Refractory hypertension and risks of adverse cardiovascular events and mortality in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e017634. DOI:10.1161/JAHA.120.017634

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

# Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова<sup>✉</sup>, В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

В статье приводятся данные об анализе клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) на протяжении 5 лет наблюдения. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ( $n=103$ ) с ХОБЛ в сочетании с СД 2. Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились динамика степени тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, частота обострений ХОБЛ, случаи пневмонии, количество госпитализаций. Также рассчитаны прогностические индексы BODE, DOSE, ADO. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ-13) Превенар-13 и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23) Пневмо-23.

**Результаты.** Установлено, что при включении вакцинопрофилактики в план ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД уменьшается степень тяжести одышки, стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. При использовании вакцин ПКВ-13 и ППВ-23 значительно сокращается число обострений ХОБЛ, количество пневмоний и госпитализаций с 1-го года наблюдения, однако долгосрочная эффективность продемонстрирована только при применении ПКВ-13. Вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД 2.

**Заключение.** Показано, что вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у пациентов с ХОБЛ и СД 2 типа позволяет уменьшить число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и количество госпитализаций, улучшить прогноз и выживаемость пациентов при использовании ПКВ-13 за счет сохранения эффективности в течение 5 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, вакцинопрофилактика, конъюгированная вакцина  
**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2022;94(1):100–106. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201378

ORIGINAL ARTICLE

## Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus

Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova<sup>✉</sup>, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

The article presents data on the analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with type 2 diabetes mellitus during a 5 years follow-up period.

**Materials and methods.** The study included patients ( $n=103$ ) with COPD in combination with type 2 diabetes. Primary endpoints were changes dyspnea mMRC score, FEV1, number of exacerbations of COPD, hospitalizations, and a rate of pneumonia. The prognostic indices BODE, DOSE, ADO were also calculated. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine PCV-13 and 23-valent polysaccharide vaccine PPV-23 were used for vaccination.

**Results.** It has been established that when vaccination is included in the management plan for patients with COPD in combination with diabetes, the severity of dyspnea decreases, the lung function stabilize both for short-term and 5-years follow-up. Vaccination with PCV-13 and PPV-23 reduce number of exacerbations, a rate of pneumonia and hospitalizations, but long-term efficacy has been demonstrated only for PCV-13. Vaccination with PCV-13 can improve the quality of life and prognosis for patients with COPD in combination with type 2 diabetes.

**Conclusion.** Vaccination of pneumococcal infection in patients with COPD and type 2 diabetes mellitus can reduce the number of exacerbations, incidence of pneumonia and the number of hospitalizations, improve the prognosis and survival of patients using PCV-13 by maintaining efficacy for 5 years of follow-up.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, vaccination, conjugate vaccine

**For citation:** Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):100–106. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201378

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Блинова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(351)742-66-40; e-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования. ORCID: 0000-0002-3531-3491

<sup>✉</sup>Elena V. Blinova. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

Galina L. Ignatova. ORCID: 0000-0002-0877-6554

Vladimir N. Antonov. ORCID: 0000-0002-3531-3491

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), проявляющаяся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, является одним из самых распространенных бронхолегочных заболеваний во всем мире, и тенденции к снижению в ближайшие десятилетия не наблюдается [1]. В настоящее время ежегодно от этого заболевания и его осложнений умирают до 3 млн больных. По мнению экспертов, к 2060 г. количество летальных случаев превысит 5,4 млн [2, 3].

Коморбидность – одна из значимых проблем в современной медицине. Большое количество сопутствующих заболеваний, являясь характерной чертой течения ХОБЛ, оказывает существенное влияние на течение болезни, качество жизни пациентов и прогноз в целом. В настоящее время одна из часто встречающихся патологий при ХОБЛ – сахарный диабет (СД).

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и по прогнозам экспертов к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, а к 2045 г. – 700 млн человек [4]. В Федеральном регистре СД на 01.01.2021 в России на диспансерном учете состоят 4,8 млн пациентов (3,23% населения), из них 92,5% (4,43 млн) – больные СД 2-го типа (СД 2) [5].

По данным ряда авторов, риск развития ХОБЛ у больных СД составляет до 22%, в то время как риск формирования СД при ХОБЛ возрастает до 40–100% [6, 7]. Одним из объяснений такой высокой коморбидности ХОБЛ и СД могут служить сходные патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний [7]. Сочетание ХОБЛ и СД значительно утяжеляет состояние пациента, приводя к развитию осложнений, ухудшению качества жизни, ранней инвалидизации, а также высокой смертности.

Характерной чертой течения ХОБЛ является развитие обострений. Частое развитие обострений приводит к длительному ухудшению показателей функции внешнего дыхания, более быстрому прогрессированию болезни, значимому снижению качества жизни пациентов и сопряжено с существенными экономическими затратами на лечение. Кроме того, обострения ХОБЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний [8]. Основными этиологическими факторами инфекционного обострения ХОБЛ (почти 50%) оказались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* [9, 10]. Всего 30–50% случаев внебольничных пневмоний установленной этиологии приходится на долю *S. pneumoniae* [11]. Особенно высок риск развития пневмококковой инфекции у лиц в возрасте 65 лет и старше с СД. Данные ретроспективного когортного исследования, проведенного с использованием трех баз данных обращений за медицинской помощью (США, 2006–2010 гг.), продемонстрировали в 3,8 раза более высокий риск развития инвазивных пневмококковых инфекций и в 4,3 раза больший риск пневмококковой пневмонии у лиц с СД [12].

В связи с этим актуальным становится использование профилактических программ в ведении пациентов с сочетанной патологией. В последние годы накоплен и мировой, и отечественный опыт применения программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. В работах отечественных исследователей Г.Л. Игнатовой и соав. убедительно доказана эффективность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у коморбидных пациентов с ХОБЛ в сочетании с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения [13].

Приоритет вакцинации признается не только пульмонологами, но и экспертами смежных специальностей. Так, в обновленной версии «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» рекомендовано проведение вакцинации взрослых пациентов с СД от пневмококковой инфекции. К настоящему времени накоплен определенный объем информации о влиянии вакцинации на основные моменты течения ХОБЛ в сочетании с СД, в частности на возможность снижения частоты и длительности обострений, сокращения количества пневмоний, уменьшения числа госпитализаций, а также стабилизации клинико-функциональных и лабораторных показателей; можно рассматривать вакцинопрофилактику как неотъемлемый компонент в ведении таких пациентов [14].

**Цель исследования** – анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у больных с сочетанным течением ХОБЛ и СД 2 в течение 5 лет.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты, получавшие в 2013–2018 гг. лечение или наблюдение в ГБУЗ «Областная клиническая больница №4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск).

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев постановки диагноза Глобальной стратегии по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2011 г.) при отношении постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких  $\leq 0,7$  [15]. Диагноз СД 2 выставлен в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1999–2013 гг.), клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (5-й выпуск, 2011 г.) на основании клинико-лабораторного обследования.

Основными критериями включения стали информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 40 лет, наличие клинических диагнозов ХОБЛ и СД 2. Критериями исключения служили отсутствие информированного согласия пациента, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей, ВИЧ, злокачественные новообразования любой системы органов, неспособность понимать и выполнять диагностические процедуры.

Исследования выполнялись в стабильную фазу заболевания. У всех пациентов оценивались демографические показатели, статус курения, индекс курения, жалобы и данные анамнеза на основании медицинской документации (амбулаторная карта, выписки из стационарной карты больного). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Тяжесть симптомов ХОБЛ определялась согласно тесту по комплексной оценке степени тяжести ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) [15]. Степень выраженности одышки определялась с помощью модифицированного вопроса Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Оценка степени насыщения крови кислородом проводилась с помощью пульсоксиметра ChoiceMmed (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd.). Исследование функции внешнего дыхания проводилось при помощи спирографии с пробой с бронхолитиком (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с

Таблица 1. Возрастной состав пациентов

Table 1. Age distribution of patients

Стадия ХОБЛ	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	Возраст, лет	<i>n</i>	Возраст, лет	<i>n</i>	Возраст, лет
II	9	62,34 (58,02; 66,66)	2	63,12 (58,01; 68,23)	2	62,14 (57,0; 67,28)
III	31	62,61 (58,19; 67,03)	11	64,43 (59,24; 69,62)	10	64,67 (59,46; 69,88)
IV	23	63,81 (59,46; 68,16)	8	63,61 (58,35; 68,87)	7	64,79 (59,46; 70,12)
Итого	63	62,92 (58,56; 67,28)	21	63,72 (58,54; 68,9)	19	63,87 (58,64; 69,1)

Таблица 2. Клинико-функциональные показатели в исследуемых группах наблюдения

Table 2. Clinical and functional parameters of patients during the follow-up

Группа	Число пациентов, <i>n</i>	Степень одышки, баллы			ОФВ <sub>1</sub> , %			<i>p</i>
		исходно	1-й год	через 5 лет	исходно	1-й год	через 5 лет	
1-я	63	2,68 (2,17; 3,19)	1,57 (1,11; 2,03)	1,62 (1,08; 2,16)	42,5 (38,39; 46,61)	52,81 (48,1; 57,52)	50,21 (46,28; 54,14)	$p_{1-3} < 0,05$
2-я	21	2,66 (2,16; 3,16)	1,68 (1,25; 2,11)	2,45 (2,02; 2,88)	41,36 (36,98; 45,74)	50,26 (46,04; 54,48)	44,26 (39,89; 48,63)	$p_{2,3} < 0,05$
3-я	19	2,67 (2,2; 3,14)	3,13 (2,6; 3,66)	3,33 (2,86; 3,8)	42,44 (37,08; 47,8)	33,2 (27,99; 38,41)	24,7 (19,82; 29,58)	
Достоверность различий			$p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$			$p_{1,2,3} < 0,05$	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: *p* – достоверность различий.

Федеральными клиническими рекомендациями [16]. Всем пациентам выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) для оценки толерантности к физическим нагрузкам.

Для динамической оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией широко применяются прогностические индексы BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – ИМТ, обструкция, одышка, физическая нагрузка), DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation – одышка, обструкция, курение, обострения) и ADO (Age, Dyspnea, Obstruction – возраст, одышка, обструкция) [15], которые представляют собой мультипараметрическую систему оценки состояния больного ХОБЛ. Индексы включают в себя следующие параметры:

- возраст;
- табакокурение;
- частота обострений;
- ограничение воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>);
- пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ИМТ.

Расчет индексов производится следующим образом: определяются величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммируются; полученное итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Ключевыми параметрами наблюдения на протяжении 5 лет для оценки эффективности являлись: динамика выраженности одышки по mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, динамика изменения 6-МШТ, количество обострений ХОБЛ, госпитализаций, пневмоний, динамика изменений лабораторных показателей и прогностических индексов. Для вакцинопрофилактики использовались вакцины: полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ-13) Превенар-13 и полисахаридная 23-валентная (ППВ-23) Пневмо-23.

Всего в исследование включены 103 пациента, которые разделены на 3 группы наблюдения: 1-ю (*n*=63) составили пациенты с ХОБЛ и СД, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю (*n*=21) –

вакцинированные ППВ-23; в 3-ю (*n*=19) вошли пациенты с сочетанием заболеваний, но по различным причинам не прошедшие вакцинацию пневмококковыми вакцинами.

Для статистической обработки полученных материалов использовалась программа Statistica для Windows 13. Критический уровень значимости *p* составил 0,05. Применялись методы описательной статистики. При анализе связей внутри групп использовался парный коэффициент корреляции Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и степени тяжести заболеваний (табл. 1). Во всех группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Длительность СД 2 составила 8,51 (4,05; 12,97) года.

Проанализировано число умерших пациентов в группах наблюдения. Среди невакцинированных пациентов за весь период наблюдения отмечено 16 (15,5%) летальных исходов; в группе вакцинированных ППВ-23 умерли 3 (2,9%), в группе вакцинированных ПКВ-13 – 2 (1,9%). Непосредственной причиной смерти у вакцинированных больных явилась прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность. Ведущими причинами смерти в группе невакцинированных пациентов стали тяжелая внебольничная пневмония и фатальные сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, и нарушения ритма сердца (фибрилляция желудочков).

Ключевыми клинико-функциональными показателями, которые оценивались в течение 5-летнего наблюдения, были уровень одышки и динамика ОФВ<sub>1</sub> при исследовании функции внешнего дыхания. Для сочетанного течения ХОБЛ и СД характерны более тяжелые клинические проявления, в первую очередь одышка. В группе вакцинированных ПКВ-13 степень тяжести одышки статистически достоверно снизилась в течение 1 года наблюдения и оста-

васаль таковой через 5 лет (табл. 2). Влияние вакцинации на уровень маркеров системного воспаления убедительно доказано в работах Г.Л. Игнатовой и соавт. [17]. Улучшение показателей бронхиальной проходимости, как видно из динамики ОФВ<sub>1</sub>, прослеживается в течение всего периода наблюдения: статистически значимое увеличение данного показателя к 1-му году с сохранением достигнутого уровня к 5-му году.

У пациентов, вакцинированных ППВ-23, отмечается достоверное снижение тяжести одышки только к 1-му году наблюдения, при этом через 5 лет уровень одышки практически соответствовал исходному. Увеличение показателя ОФВ<sub>1</sub> также зарегистрировано к 1-му году, однако далее прослеживается нарастание бронхиальной обструкции к 5-му году. В то же время отсутствие вакцинации сопровождалось неуклонным прогрессированием ХОБЛ, что проявлялось нарастанием тяжести одышки и ежегодным падением ОФВ<sub>1</sub>. Таким образом, анализируя динамику представленных клинико-функциональных показателей, видно, что формирование Т-зависимого иммунного ответа при вакцинации конъюгированной полисахаридной вакциной сохраняет положительные эффекты в течение длительного времени, в то время как при использовании неконъюгированных вакцин необходима ревакцинация через 5 лет. Однако, согласно данным литературы, при ревакцинации ППВ-23 практически всегда отмечается эффект гипореспонсивности [18].

Важными анализируемыми параметрами наблюдения явились частота обострений и пневмоний, а также количество связанных с ними госпитализаций.

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с СД частые обострения на начало исследования регистрировались более чем у 84% пациентов. Среди вакцинированных через 1 год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 6,2 раза в группе ПКВ-13 и в 5,6 раза в группе ППВ-23. У пациентов, вакцинированных ПКВ-13, через 5 лет количество обострений составило 14 (229,5 на 1 тыс. населения) случаев, что в 4 раза ниже уровня до начала иммунизации. Данный факт свидетельствует о том, что эффективность вакцинации ПКВ-13 сохраняется как минимум в течение 5 лет. В группе ППВ-23 число обострений достоверно уменьшилось только в 1-й год после иммунизации, однако затем фиксируется возвращение к исходным значениям.

В обеих группах вакцинированных отмечалось значительное снижение количества госпитализаций в 1-й год – 10 vs 60 при иммунизации ПКВ-13 и 4 vs 18 при вакцинации ППВ-23 (табл. 3). Однако через 5 лет в группе ППВ-23 данный показатель вернулся к исходным значениям, при этом в группе ПКВ-13 оставался на прежнем уровне. Таким образом, использование конъюгированной вакцины в 4,6 раза способствует снижению частоты госпитализаций по сравнению с неконъюгированной полисахаридной вакциной.

Важным показателем эффективности вакцинации является количество пневмоний на фоне течения ХОБЛ и СД. В течение 1-го года после вакцинации ПКВ-13 отмечалось снижение числа пневмоний в 5,3 раза – 3 (65,6 на 1 тыс. населения) эпизода vs 16 случаев исходно, и данный уровень сохранялся в течение всего периода наблюдения. У вакцинированных ППВ-23 количество пневмоний снизилось в 3 раза в 1-й год, однако через 5 лет данный показатель в 1,3 раза превысил исходный уровень (см. табл. 3).

Среди невакцинированных на фоне увеличения числа обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций отмечается рост летальных исходов: за 5 лет умерли 16 пациентов, у 6 непосредственной причиной смерти явилась тяжелая внебольничная пневмония, у 3 пациентов – острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, у 3 больных – фатальные нарушения ритма сердца, тромбоэмболия легочной артерии – у 2 больных. К 5-му году в группе невакцинированных продолжили наблюдение 3 пациента. Течение ХОБЛ характеризовалось ежегодными эпизодами внебольничных пневмоний и повторными обострениями ХОБЛ, которые требовали госпитализации и нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Кроме того, в исследовании рассчитаны и проанализированы прогностические оценочные индексы BODE, DOSE и ADO до и после вакцинации (табл. 4).

Несмотря на то, что ОФВ<sub>1</sub> остается самым важным физиологическим показателем тяжести обструкции при ХОБЛ, его прогностическая ценность незначительна [19]. Такие многомерные показатели, как индексы BODE, DOSE и ADO, обладают большей прогностической ценностью в отношении неблагоприятных исходов. Для индекса BODE градации риска следующие: низкий (0–3 балла), средний (4–6 баллов) и высокий (7–10 баллов). Для индекса DOSE сумма баллов более 4 ассоциирована с высоким риском госпитализации и

Таблица 3. Динамика частоты обострений ХОБЛ, госпитализаций и пневмоний

Table 3. Changes in rates of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, hospitalizations, and pneumonia

Группа	Число пациентов, n	Число умерших, n	Число обострений в год						Число пневмоний в год						Число госпитализаций в год					
			исходно		через 5 лет		1-й год		исходно		через 5 лет		1-й год		исходно		через 5 лет		1-й год	
			абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.
1-я	63	2	888,9	9	142,9	14	229,5	16	254,0	3	214,3	4	65,6	60	952,4	10	158,7	13	213,1	
2-я	21	3	809,5	3	142,9	17	944,4	6	285,7	2	117,6	8	444,4	18	857,1	4	190,5	19	1055,6	
3-я	19	16	789,5	16	842,1	9	3000,0	5	263,2	10	1111,1	3	1000,0	19	1000,0	20	1052,6	6	2000,0	
Достоверность различий между группами			$P_{1,2,3} < 0,05$						$P_{1,2,3} < 0,05$						$P_{1,2,3} < 0,05$					
			$P_{1,2} < 0,05$						$P_{1,2} < 0,05$						$P_{1,2} < 0,05$					

**Таблица 4. Динамика показателей прогностических индексов BODE, DOSE, ADO****Table 4. Change in BODE, DOSE, ADO indices**

Индекс	Исходно			1-й год			Через 5 лет			P
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
BODE	7,61 (6,17; 9,05)	7,44 (6,08; 8,8)	7,33 (6,08; 8,58)	3,56 (2,38; 4,74)	4,45 (2,83; 6,07)	7,83 (5,97; 9,69)	3,85 (2,61; 5,09)	7,17 (5,75; 8,59)	8,33 (6,86; 9,8)	$p_{1-4,7} < 0,05$
DOSE	4,26 (2,81; 5,71)	4,22 (2,81; 5,63)	4,43 (2,96; 5,9)	3,28 (2,1; 4,46)	3,82 (2,69; 4,95)	6,04 (4,73; 7,35)	3,71 (2,54; 4,88)	5,73 (4,5; 6,95)	6,67 (5,42; 7,92)	
ADO	4,44 (3,31; 5,57)	4,41 (3,29; 5,53)	4,37 (3,43; 5,31)	3,82 (2,86; 4,78)	5,18 (3,77; 6,59)	5,95 (4,5; 7,4)	3,95 (2,82; 5,08)	6,46 (5,31; 7,61)	6,33 (5,12; 7,54)	

развитием дыхательной недостаточности. Исходно у всех пациентов зафиксированы высокие баллы индексов, что свидетельствует о негативном влиянии сопутствующих заболеваний, в данном случае СД 2, на течение и прогноз при ХОБЛ. У вакцинированных ПКВ-13 установлено достоверное снижение прогностического индекса BODE до среднего уровня и в 1-й год, и через 5 лет наблюдения. У пациентов, прошедших иммунизацию ППВ-23, наблюдается снижение индексов в 1-й год, однако к 5-му году отмечается увеличение риска неблагоприятных исходов. Среди невакцинированных пациентов показано увеличение всех прогностических индексов, что подтверждено большим количеством летальных исходов в данной группе пациентов.

За последние годы изменились представления о ХОБЛ: она рассматривается уже не просто как болезнь легких, а как легочный компонент системного заболевания, при котором воспалительные процессы поражают множество органов [20, 21]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой распространенности СД при ХОБЛ, продолжают активно изучаться.

Среди потенциальных патофизиологических механизмов связи этих болезней рассматриваются хроническое системное воспаление, окислительный стресс, хроническая гипергликемия [22]. Гипергликемия не только является характеристикой СД, но и вызывает многочисленные осложнения, в том числе и в бронхолегочной системе. В настоящее время имеются убедительные доказательства поражения органов дыхания при СД. С одной стороны, в условиях хронической гипергликемии наблюдается дисфункция многочисленных защитных механизмов, в первую очередь нейтрофилов и макрофагов, отмечается снижение в сыворотке крови уровня компонентов комплемента [23–25]. С другой стороны, нарушения микроциркуляции, в том числе и в легочной ткани, возникающие в результате хронической гипергликемии, также являются факторами, влияющими на противомикробную защиту. Микрососудистые изменения способствуют развитию тканевой гипоксии, что повышает вероятность развития инфекций [26, 27]. Дополнительным фактором повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с СД является склонность к катаболическим процессам, что приводит к ослаблению регенерационной способности тканей, снижению барьерной функции слизистых оболочек. У большинства пациентов под влиянием метаболических нарушений, свойственных СД, отмечается атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей [28].

Таким образом, не только нарушения иммунного статуса, но и широкий спектр морфологических, функциональных, структурных изменений легочной ткани определяют

не только высокую восприимчивость больных СД к респираторным инфекциям, но и более тяжелое их течение. Этим можно объяснить высокую частоту инфекционных обострений и пневмоний при сочетанном течении ХОБЛ и СД.

Согласно действующей в настоящее время концепции контроля при лечении ХОБЛ в качестве главных целей выделяют купирование симптомов и предотвращение обострений. Частота обострений ХОБЛ в значительной степени коррелирует со снижением функциональных легочных показателей – у большинства пациентов после обострения показатели не возвращаются к исходным. Кроме того, изменение показателя  $ОФВ_1$  имеет прогностическое значение. Согласно данным D. Sin и соавт., снижение  $ОФВ_1$  на 10% увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28%, а нефатальных коронарных событий – на 20% [10]. В работе D. Musher и соавт. показано токсическое влияние пневмококка на кардиомиоциты [29].

В настоящее время благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям имеется достаточно данных о возможных предикторах неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ. Более точная оценка риска смерти у пациентов с ХОБЛ возможна при использовании мультипараметрических прогностических индексов, таких как BODE, DOSE, ADO.

Одним из важных инструментов контроля обострений ХОБЛ является вакцинопрофилактика. С наибольшим риском развития пневмококковой инфекции ассоциированы ХОБЛ, такие сердечно-сосудистые заболевания, как ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность, и СД [30]. Неоспоримым доказательством эффективности вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у лиц с СД стали данные крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования CAPiTA, в которое вошли 84 469 пациентов в возрасте старше 65 лет. Эффективность вакцинации ПКВ-13 у пациентов с СД составила 89,5% (95% доверительный интервал 65,5–96,8) по сравнению с 24,7% (95% доверительный интервал 10,4–48,7) у лиц без СД. Необходимо учесть тот факт, что такой высокой эффективности вакцинации не наблюдалось у больных с сердечно-сосудистыми, респираторными заболеваниями, курением или наличием других факторов риска [31].

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

- использование вакцин ПКВ-13 и ППВ-23 у пациентов с ХОБЛ и СД 2 позволяет улучшить основные клинико-функциональные параметры в течение 1 года после им-

мунизации, однако долгосрочная эффективность получена только для ПКВ-13;

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов с сочетанием ХОБЛ и СД 2 позволяет уменьшить степень выраженности одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы на протяжении как минимум 5 лет наблюдения;
- вакцинация с применением ПКВ-13 уменьшает риск развития таких нежелательных событий, как обострения ХОБЛ, пневмонии, госпитализации, и позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов;
- вакцинация может рассматриваться как инструмент контроля течения ХОБЛ и СД у пациентов с сочетанной патологией.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

#### Список сокращений

ИМТ – индекс массы тела  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ПКВ-13 – полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина  
 ППВ-23 – полисахаридная 23-валентная вакцина  
 СД – сахарный диабет  
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

6-МШТ – тест с 6-минутной ходьбой  
 ADO (Age, Dyspnea, Obstruction) – возраст, одышка, обструкция  
 BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise) – ИМТ, обструкция, одышка, физическая нагрузка  
 DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation) – одышка, обструкция, курение, обострения  
 mMRC – Modified Medical Research Council questionnaire

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2021 Report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf). Accessed: 01.10.2020.
2. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):397-412. DOI:10.1183/09031936.06.00025805
3. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060. Available at: <http://www.who.int/healthinfo/global.burden.disease/projections/en/>. Accessed: 01.10.2020.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th Edition. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/>. Accessed: 01.10.2020.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. Dedova II, Shestakovoi MV, Mayorovoi AYU. 10th ed. Moscow, 2021 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
6. Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care*. 2010;33(1):55-60. DOI:10.2337/dc09-0880
7. Wells CE, Baker EH. Metabolic syndrome and diabetes mellitus in COPD. *Eur Respir Soc*. 2013;59:117-34.
8. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Klinicheskie rekomendatsii: Khronicheskai obstruktivnaia bolezni' legkikh. Moscow, 2021 (in Russian)].
9. Авдеев С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия. *РМЖ*. 2003;22:1205 [Avdeev SN. Exacerbation of COPD: the importance of the infectious factor and antibacterial therapy. *RMZh*. 2003;22:1205 (in Russian)].
10. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. DOI:10.1513/pats.200404-032MS
11. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9. DOI:10.1136/thx.2009.129502
12. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, et al. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(1):ofu024. DOI:10.1093/ofid/ofu024
13. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018;28(2):185-92 [Ignatova GL, Antonov VN. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(2):185-92 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192
14. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В. Анализ влияния вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019;91(11):54-9 [Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN, Grebneva IV. Analysis of the impact of vaccination of pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with diabetes. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(11):54-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000424
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2018 report. Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf). Accessed: 01.10.2021.
16. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014;6:11-24 [Chuchalin AG, Aysanov ZR, Chikina SYU, et al. Federal guidelines

- of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pulmonologiya*. 2014;6:11-24 (in Russian). DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
17. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):29-33 [Ignatova GL, Antonov VN. Impact of vaccination on the course of bronchial and systemic inflammation in patients with COPD and CHD. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(3):29-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789329-33
18. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. 2-е изд. М.: ООО «АТМО», 2018 [Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii v respiratornoi meditsine. Pod red. Kostinova MP, Chuchalina AG. 2-e izd. Moscow: ATMO, 2018 (in Russian)].
19. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2009;104(6):773-9. DOI:10.1183/09031936.00012408
20. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and Comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73-83. DOI:10.1016/S2213-2600(12)70060-7
21. Fabbri LM. Smoking, Not COPD, as the Disease. *N Engl Med J*. 2016;374(19):1885-6. DOI:10.1056/NEJMe1515508
22. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and Comorbidity. *Eur Respir Soc Monograph*. 2013;59. DOI:10.1183/1025448x.10000613
23. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009 [Kostinov MP, Tarasova AA. Vaksinoprofilaktika pnevmokokkovoi infektsii i gripa pri autoimmunnykh zabolevaniy. Rukovodstvo dlia vrachei. Guide for doctors. Moscow: MDV, 2009 (in Russian)].
24. Clement S, Braithwaite SS, Magel MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91. DOI:10.2334/diacare.27.2.553
25. Жук Е.А. Изменения иммунологических параметров при диабетическом кетоацидозе. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001; с. 68 [Zhuk EA. Izmeneniia immunologicheskikh parametrov pri diabeticheskom ketoatsidoze. Aktual'nye problemy sovremennoi endokrinologii: Materialy IV Vserossiiskogo kongressa endokrinologov. Saint Petersburg, 2001; p. 68 (in Russian)].
26. Лысенко Л.В. Диабетическая макро- и микроангиопатия легких. *Арх. патолог.* 1990;11:31-6 [Lysenko LV. Diabetic macro- and microangiopathy of the lungs. *Arch Patologii*. 1990;11:31-6 (in Russian)].
27. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменения в легких при сахарном диабете. *Арх. патолог.* 1982;7:35-40 [Kolodova IM, Lysenko LV, Saltykov BB. Changes in the lungs in diabetes mellitus. *Arch Patologii*. 1982;7:35-40 (in Russian)].
28. Муминов А.И., Шамирзоев Н.Х., Джаббаров Н.Д. Морфологические исследования слизистой оболочки носовой полости при сахарном диабете. *Вестн. отоларингологии*. 1980;4:39-42 [Muminov AI, Shamirzoev NK, Jabbarov ND. Morphological studies of the nasal mucosa in diabetes mellitus. *Vestn Otolaryngologii*. 1980;4:39-42 (in Russian)].
29. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The Association between Pneumococcal Pneumonia and Acute Cardiac Events. *Clin Infect Dis*. 2007;45:158-65. DOI:10.1086/518849
30. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70:984-9.
31. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, et al. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017;35(34):4444-9. DOI:10.1016/j.vaccine.2017.01.071

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга

Н.М. Чихладзе<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре обсуждается современное состояние проблемы скринингового обследования пациентов с целью раннего выявления первичного гиперальдостеронизма (ПГА) как потенциальной причины артериальной гипертензии (АГ). Рассмотрены особенности проведения скрининга, методические ошибки, затрудняющие интерпретацию результатов исследования. Проанализированы критерии скрининга, на основании которых можно оценить вероятность диагностики ПГА и судить о его распространенности в различных популяциях больных АГ – категориях высокого риска развития ПГА. Обращено внимание на низкий уровень скрининга больных АГ с целью выявления ПГА, на необходимость более широкого ознакомления врачей с методами скрининга и диагностики ПГА как причины неконтролируемого течения АГ. Подчеркивается важность своевременной диагностики ПГА и его целенаправленного лечения для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона.

**Ключевые слова:** первичный гиперальдостеронизм, скрининг, артериальная гипертензия

**Для цитирования:** Чихладзе Н.М. Первичный гиперальдостеронизм: показания для скрининга. Терапевтический архив. 2022;94(1):107–113. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201324

REVIEW

## Primary hyperaldosteronism: indications for screening

Novella M. Chikhladze<sup>✉</sup>

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

The review discusses the current state of the problem of screening patients for early detection of primary hyperaldosteronism (PHA) as a potential cause of arterial hypertension (AH). The features of screening, methodological errors that make it difficult to interpret the results of the study are considered. The screening criteria are analyzed, based on which it is possible to assess the probability of diagnosis of PHA and judge its prevalence in various populations of patients with AH – categories of high risk for the development of PHA. Attention is drawn to the low level of screening in patients with AH in order to detect PHA, and to the need for wider familiarization of doctors with the methods of screening and diagnosis of PHA as the cause of uncontrolled AH. The importance of timely diagnosis of PHA and its targeted treatment to reduce the risk of cardiovascular complications associated with hypersecretion of aldosterone is emphasized.

**Keywords:** primary hyperaldosteronism, screening, arterial hypertension

**For citation:** Chikhladze NM. Primary hyperaldosteronism: indications for screening. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):107–113. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201324

В 1955 г. впервые было представлено описание клинического случая развития симптоматической артериальной гипертензии (АГ), связанной с аденомой клубочковой зоны коры надпочечника, секретирующей альдостерон, – альдостеромой [1]. В дальнейшем описанный автором публикации (J. Conn) симптомокомплекс, включающий развитие АГ на фоне гиперсекреции альдостерона аденомой коры надпочечника и супрессии активности ренина, стал известен под названиями «первичный гиперальдостеронизм» (ПГА), или «синдром Конна».

J. Conn впервые продемонстрировал, что АГ в описанном им случае и в последующих наблюдениях является вторичной: удаление аденомы приводило к нормализации или значительному снижению артериального давления (АД) [2].

Дальнейшие клинические и научные исследования расширили представление о ПГА. Установлено, что помимо альдостеромы сходный симптомокомплекс наблюдается и при других гистоморфологических вариантах, составивших неоднородную группу низкоренинового гиперальдостеронизма [3].

В настоящее время эта группа включает формы, подлежащие хирургической коррекции: альдостерому, значительно реже – карциному коры надпочечника и первич-

ную (одностороннюю) гиперплазию коры надпочечника, а также формы, при которых контроль АД достигается назначением медикаментозной терапии: идиопатический (псевдопервичный) гиперальдостеронизм при двусторонней гиперплазии коры надпочечников и редкие семейные формы ПГА I–IV типов [4–6].

До 90-х гг. прошлого века ПГА относили к редким (не более 1%) вторичным формам АГ, однако результаты ряда исследований последних десятилетий обосновали представление о более широкой его распространенности, достигающей, по сводным данным, 5–20% среди всей популяции больных АГ [4, 6–8].

Последние десятилетия ознаменовались возросшим интересом к проблеме ПГА, что связано как с возросшей частотой диагностики отдельных форм заболевания, так и с появлением новых научных разработок, позволивших установить, что гиперсекреция альдостерона при ПГА, вне зависимости от уровня АД, ассоциируется с более выраженным поражением органов-мишеней, чем при эссенциальной АГ, и знаменуется развитием более тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [5, 9, 10].

Возможность проведения целенаправленного лечения – хирургического или медикаментозного с применением

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Тел.: +7(495)414-65-04; e-mail: novella.cardio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8826-9690

<sup>✉</sup>Novella M. Chikhladze. E-mail: novella.cardio@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8826-9690

антагонистов минералокортикоидных рецепторов – с перспективой нормализации или улучшения течения АГ и возможного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гиперсекрецией альдостерона, – важные доводы, послужившие основанием для проведения широкого диагностического скрининга у больных АГ [5, 6].

Представляется актуальным и важным более подробно остановиться на проблеме анализа применяемых в исследованиях критериев скрининга, на основании которых можно оценить вероятность диагностики ПГА и судить о его распространенности в различных популяциях больных АГ – категориях высокого риска.

Для всех низкорениновых форм гиперальдостеронизма характерными проявлениями являются повышенная секреция альдостерона, автономная или полуавтономная от ренин-ангиотензиновой системы, и низкая активность ренина в плазме крови (АРП), которая не подвержена стимулирующим воздействиям. Исходя из этого при проведении скринингового обследования анализируют концентрацию альдостерона в плазме крови, АРП, а также соотношение этих величин – альдостерон-рениновое соотношение (АРС) [4, 5, 6, 8, 11, 12].

В клинической практике важно учитывать некоторые особенности определения этих показателей, недооценка которых может приводить к диагностическим неточностям, ошибкам и повлиять на результаты исследования.

На параметры ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) оказывают влияние многочисленные факторы [3–6, 11, 13]. Так, концентрация альдостерона в плазме крови зависит от времени суток ее исследования и отражает суточные колебания секреции стероидов, от положения тела пациента во время взятия крови для исследования, фазы менструального цикла и приема контрацептивов, что важно учитывать при обследовании женщин. Кроме того, при низкорениновых формах гиперальдостеронизма отмечены индивидуальные колебания концентрации альдостерона в плазме крови в пределах 20–30%, периодически достигающие его нормального уровня, что свидетельствует о важности повторного определения этого показателя, особенно в сомнительных случаях ПГА [3, 6, 14]. Наличие гипокалиемии приводит к снижению величины концентрации альдостерона, поэтому до проведения исследования назначают препараты калия для нормализации калиемии. На уровень АРП оказывает влияние возрастной фактор (супрессия АРП у пожилых). Важно также учитывать влияние различных солевых режимов: ограничение потребления натрия в диете приводит к повышению концентрации альдостерона и АРП, а избыточное потребление – к их снижению.

Ряд антигипертензивных препаратов также влияет на исследуемые показатели: β-адреноблокаторы, агонисты α-адренорецепторов (клонидин, метилдопа) снижают АРП и концентрацию альдостерона, а препараты, блокирующие РААС, и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают разнонаправленное действие – повышают АРП и уменьшают концентрацию альдостерона в плазме крови. Диуретики стимулируют АРП, а антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут повышать концентрацию альдостерона и АРП.

Важно также учитывать влияние на РААС других медикаментозных препаратов, не связанных с гипотензивным эффектом: нестероидных противовоспалительных препаратов, стероидов, допаминергических, антигистаминовых препаратов, антидепрессантов – ингибиторов обратного захвата серотонина [5, 6].

Учитывая указанные медикаментозные влияния, как минимум за 2 нед до исследования исключают прием препаратов, влияющих на показатели РААС. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов отменяют не менее чем за 4 нед до исследования. По показаниям при тяжелой АГ допускается прием препаратов с минимальным влиянием на РААС: блокаторов α-адренорецепторов, а также верапамила и моксонидина [5, 6].

Некоторые авторы допускают возможность исследования параметров РААС на фоне проводимой антигипертензивной терапии в случаях невозможности ее отмены при тяжелом течении АГ и с сопутствующей ей патологией (особенно в случаях приема β-адреноблокаторов при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности) [6, 11]. Интерпретация полученных результатов при таком подходе значительно затруднена, и в большинстве случаев требуется повторное исследование с соблюдением соответствующих ограничений [5].

При проведении диагностического скрининга определение только одного показателя – концентрации альдостерона или АРП – представляется малоинформативным. Целесообразно оценивать истинную супрессию АРП – подверженность стимулирующим воздействиям в сочетании с анализом выраженности гиперальдостеронемии. По данным проведенных нами исследований, такие признаки, как низкая АРП в базальных условиях покоя, не превышающая 1 нг/мл/ч после стимуляции на фоне часовой ходьбы, в сочетании с повышенной в базальных условиях концентрацией альдостерона в плазме крови, особенно при наличии гипокалиемии, могут быть использованы как критерии скрининга на начальных этапах диагностики ПГА. Такой подход используется нами для скрининга низкорениновых форм гиперальдостеронизма и на примере многочисленных исследований подтвердил свою надежность [14].

В последние годы для диагностического скрининга широко применяется критерий АРС. При его использовании важно учитывать воздействие ряда факторов, влияющих на составляющие его параметры и, соответственно, на его величину, что может приводить к ложноположительным и ложноотрицательным результатам [5, 6, 10–12, 15–18].

Как уже отмечалось, на параметры АРС оказывают влияние указанные выше медикаментозные препараты. Существует также повышенная вероятность ложноположительного результата при очень низком уровне АРП (<0,1–0,2 нг/мл/ч) [5, 6, 19]. Уровень АРС может быть неадекватно расценен как повышенный у пациентов с нормальной концентрацией альдостерона в плазме крови и очень низкой АРП, что характерно для низкорениновой формы эссенциальной АГ, особенно у лиц пожилого возраста, а также встречается в случаях повышенного потребления натрия и на фоне приема β-адреноблокаторов [6, 13]. Следует также учитывать, что использовать коэффициент АРП как скрининг можно только с учетом методов исследования составляющих его параметров и единиц измерения, в частности определения активности ренина (нг/мл/ч) или прямой концентрации ренина в плазме (мкМЕ/мл). Отмечается значительная вариабельность в определении пороговых величин АРС, что связано с различиями в диагностических протоколах и методах исследования. По разным данным, показатель АРС колеблется в широком диапазоне пороговых величин в пределах  $\geq 20\text{--}40$  (нг/дл)/(нг/мл/ч) [5, 7, 10, 15, 17].

В ряде исследований показатель АРС на уровне 20–40 (нг/дл)/(нг/мл/ч) рассматривают как характерный для ПГА [5, 6, 7, 15].

Целесообразным считают оценивать критерий АРС не изолированно, а в сочетании с уровнем концентрации альдостерона в плазме крови более 15–20 нг/дл. Такой подход способствует снижению ложноположительных результатов скрининга и делает его более точным [5, 19]. Следует, однако, отметить, что в некоторых случаях при ПГА могут наблюдаться и более низкие значения концентрации альдостерона (менее 15 нг/дл), что может затруднять интерпретацию результатов скрининга по критерию АРС [5, 20]. При сомнительных результатах скрининга на АРС рекомендовано повторное его определение с учетом всех факторов, влияющих на величину этого показателя [5, 13, 17].

Проведение скрининга по критерию АРС широко применяется в исследованиях анализа распространенности ПГА среди популяции больных АГ. Однако следует подчеркнуть, что показатель АРС не отражает истинную распространенность ПГА [21]. Повышенное АРС может служить на начальных этапах диагностики критерием скрининга с целью выявления в целом неоднородной группы пациентов с низкорениновыми формами гиперальдостеронизма. Использование этого критерия способствовало значительному (в 5–15 раз) возрастанию выявляемости ПГА [7].

Вместе с тем следует отметить, что сведения о распространенности ПГА неоднозначны, широко обсуждаются и вызывают полемику в связи со значительными колебаниями этих показателей. Так, по данным разных авторов, диапазон колебаний распространенности ПГА может достигать 6–34% [6, 10, 15, 18, 21]. Указанные колебания связывают с включением в исследования различных популяций больных АГ, отсутствием стандартизованных протоколов при анализе АРС, использованием различных методов скрининга и диагностики в разные периоды времени и в разных странах [6, 15, 17].

Так, по результатам проведенного крупного метаанализа по электронным базам данных за период с 1990 по 2015 гг., распространенность ПГА среди пациентов с АГ, обследованных в условиях первичного звена здравоохранения, колебалась в пределах 3,2–12,7%, а в условиях специализированных центров – 1,0–29,8% [18]. Отмечены значительные различия в применяемых методах скрининга и диагностики. Анализ показал, что в ретроспективных исследованиях, проведенных после 2000 г., отмечались более высокие показатели, чем в более ранние годы. По мнению авторов, гетерогенность полученных результатов не позволяет в настоящее время достоверно судить о фактической распространенности ПГА при АГ.

Истинная распространенность ПГА до настоящего времени остается предметом дискуссий. По мнению некоторых исследователей, есть основания для суждения о его высокой распространенности и даже об «эпидемии ПГА» [10, 22, 23], тогда как другие авторы считают преувеличением представления о широкой распространенности ПГА в общей популяции больных АГ [17, 24–26].

По результатам проведенных исследований очевидно, что в настоящее время ПГА диагностируется чаще, чем в более ранние годы. Вместе с тем, как справедливо отмечает N. Karlan [27], отдельные формы морфологически неоднородной группы ПГА встречаются реже, чем утверждали некоторые эксперты. По результатам исследований, в которых применялись методы углубленного обследования, наиболее распространенной гистоморфологической формой низкоренинового гиперальдостеронизма является двусторонняя гиперплазия коры надпочечников – идиопатический гиперальдостеронизм, требующий медикаментозного лечения. Частота выявления этой формы заболеваний в

структуре ПГА составляет 70–95% [10, 15]. Распространенность альдостеромы – наиболее значимой в плане хирургической коррекции и возможности нормализации АД формы гиперальдостеронизма – не столь высока, составляя, по некоторым данным, менее 1% среди всей популяции АГ [19]. Согласно сводному анализу литературных данных, распространенность всех односторонних хирургически корригируемых форм низкоренинового гиперальдостеронизма среди популяции АГ составляет 1,5–5% [13].

Важно подчеркнуть, что сведения, полученные на основании использования АРС, отражают скрининговое исследование, результаты которого не являются окончательными, позволяющими сделать итоговый вывод и диагностировать конкретные формы заболевания, а лишь предполагают наличие морфологически неоднородной патологии, составляющей низкорениновые формы гиперальдостеронизма, и имеющие место различия в распространенности ПГА могут быть связаны с разными подходами к анализу: только по результатам скрининга или диагностики по результатам углубленного исследования.

В соответствии с разработанным алгоритмом диагностики ПГА при положительном результате скринингового исследования, которое может быть проведено в амбулаторных условиях, дальнейшая, более углубленная диагностика проводится в условиях специализированных стационаров [5].

Для уточнения нозологической формы низкоренинового гиперальдостеронизма используют различные нагрузочные тесты, направленные на стимуляцию и подавление параметров РААС, а также уточняют сторону локализации патологического процесса, используя методы топической диагностики, по показаниям – флебографию с разделной катетеризацией надпочечниковых вен и сравнительным исследованием секреции альдостерона с обеих сторон. Этот метод на сегодняшний день признан наиболее достоверным в плане уточнения односторонней или двусторонней формы заболевания [5, 6, 8, 12].

При анализе подходов к диагностике ПГА широко обсуждается обоснованность проведения диагностического скрининга у различных категорий пациентов с АГ. Приводятся доводы в пользу важности проведения скрининга у всех больных АГ, чтобы не упустить хирургически устранимые причины АГ [11].

Вместе с тем наиболее обоснованным и возможным (как с практических, так и с экономических позиций) большинство исследователей считают скрининг только среди отдельных категорий пациентов с АГ [5, 12, 19, 24, 28].

Как уже отмечено, проведение скринингового обследования позволяет проанализировать распространенность низкорениновых форм гиперальдостеронизма в различных популяциях больных АГ, способствует формированию целевых категорий пациентов, имеющих наибольшую вероятность развития ПГА как причины АГ, и проведению у них в дальнейшем углубленного обследования для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Согласно мнению большинства исследователей к такого рода категориям высокого риска отнесены: пациенты с устойчивым повышением АД более 150/100 мм рт. ст. (при повторном 3-разовом измерении АД в разные дни); АД более 140/90 мм рт. ст. при резистентной к терапии АГ (на фоне приема 3 антигипертензивных препаратов или более, включая диуретик) или с контролируемым течением АГ (АД менее 140/90 мм рт. ст.) при назначении 4 и более антигипертензивных препаратов; АГ, протекающей с гипотензией – спонтанной или индуцированной диуретиками; АГ с выявленной инцидентальной надпочечника; АГ у

пациентов с семейным анамнезом раннего повышения АД или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте (до 40 лет); родственники 1-й степени родства больных АГ с диагностированным ПГА [4, 5, 6, 8, 28].

Несмотря на продолжающиеся дискуссии, именно этим группам пациентов с АГ в большинстве случаев отдается предпочтение при определении показаний к скринингу и диагностике ПГА.

В этой связи особый интерес представляют публикации, анализирующие результаты скрининга среди указанных выше категорий пациентов предполагаемого повышенного риска развития ПГА.

Пристального внимания, по мнению экспертов, заслуживают пациенты с тяжелым течением АГ [5, 6, 13, 24]. В последние годы проводились исследования, продемонстрировавшие возрастание частоты выявления ПГА по мере утяжеления АГ [7, 10, 15].

В исследование, проведенное L. Mosso и соавт. в Чили, были включены 609 больных АГ, наблюдавшихся в амбулаторных условиях [15]. На фоне отмены антигипертензивной терапии повышение АРС более 25 выявлено в 10,2% случаев, а при более углубленном диагностическом исследовании – в 6,1% случаев. В этом исследовании авторы впервые установили связь распространенности ПГА со степенью тяжести АГ: при АГ 1-й степени – 1,99%, АГ 2-й степени – 8,02%, АГ 3-й степени – 13,2%.

Аналогичная закономерность в общей популяции больных АГ продемонстрирована в более позднем крупном исследовании, проведенном в Италии [10]. Распространенность ПГА по критерию АРС > 30 составила 5,9%, возрастая от 3,9% при АГ 1-й степени до 11,8% при АГ 3-й степени. Кроме того, доля пациентов с диагностированной альдостеромой среди выделенной группы ПГА также была выше при АГ 3-й степени (40%) по сравнению с АГ 1-й степени (21%).

Среди пациентов с тяжелым течением АГ особого внимания заслуживает категория высокого риска развития ПГА при резистентности АГ к проводимой терапии, именно при этом фенотипе АГ наблюдается наибольшая распространенность низкорениновых форм гиперальдостеронизма, достигающая 12–24% [19, 24].

Следует отметить, что сведения о высокой распространенности ПГА при резистентной АГ нередко основываются на результатах скрининга по критерию АРС и требуют в ряде случаев подтверждения при более углубленном обследовании [19, 24].

Согласно исследованию, проведенному S. Douma и соавт. ретроспективно за 20 лет наблюдения, более чем у 1600 пациентов диагностирована истинная резистентная АГ (исключены случаи псевдорезистентной АГ) [24]. По результатам скрининга с применением АРС распространенность ПГА среди пациентов с резистентной АГ составила 20,9%, тогда как после проведения уточняющих тестов этот показатель снизился до 11,3%. Полученные результаты свидетельствуют о меньшей распространенности ПГА при резистентной АГ, чем предполагалось по результатам менее крупных исследований. По мнению авторов, представление о высокой распространенности ПГА в общей популяции больных АГ является преувеличенным.

Аналогичные результаты при обследовании пациентов с резистентной АГ получены и в другом крупном исследовании: положительный результат скрининга по АРС имел место в 29,8% случаев, тогда как после уточнения диагноза с использованием теста супрессии секреции альдостерона распространенность ПГА составила 7,1% [29].

Важно отметить, что доля гистоморфологических форм ПГА, подлежащих хирургической коррекции при резистентной АГ, составляет не более 2–3% [19, 29].

Помимо пациентов с тяжелым и резистентным течением АГ проведение диагностического скрининга рекомендовано при АГ, протекающей со спонтанной или индуцируемой диуретиками гипокалиемией [5, 6, 12, 28].

Следует отметить, что до недавнего времени гипокалиемию (<3,5 ммоль/л) рассматривали как основное, классическое проявление ПГА, она наблюдалась у большинства пациентов с альдостеромой и идиопатическим гиперальдостеронизмом и служила показанием для скрининга ПГА [3, 7, 14, 30]. Основанием для скрининга служили также клинические проявления гипокалиемии: мышечная слабость, парестезии, судороги, а также характерные изменения на электрокардиограмме [2, 14, 30]. При анализе течения заболевания важно учитывать, что гипокалиемия и ее клинические проявления могут носить непостоянный характер. По данным анамнеза заболевания в ряде случаев выявляются периоды усугубления мышечных симптомов гипокалиемии [3, 14]. Отмечено также, что в некоторых случаях диагностированных альдостеромой наблюдались периоды нормокалиемии, продолжавшиеся на протяжении недель, особенно при соблюдении низконатриевой диеты [2].

Кроме того, при альдостероме или идиопатическом гиперальдостеронизме может наблюдаться не только спонтанная, но и индуцируемая диуретиками гипокалиемия [5, 20, 28]. Согласно представленным наблюдениям и нашему опыту, данные анамнеза заболевания позволяют в таких случаях выявлять эпизоды плохой переносимости диуретиков, что проявлялось выраженной мышечной слабостью, мышечными болями и свидетельствовало о необходимости уточнения диагноза ПГА [2, 14].

В целом категория пациентов с АГ, особенно тяжелого течения с выявленной гипокалиемией (по результатам обследования или по данным анамнеза, с учетом клинических проявлений гипокалиемии), после исключения возможной потери калия через желудочно-кишечный тракт как потенциальной причины гипокалиемии подлежит скринингу и детальному обследованию с целью уточнения диагноза ПГА [6, 12].

Следует отметить, что, несмотря на очевидные данные, свидетельствующие о важности проведения скрининга у пациентов с гипокалиемией, диагностический поиск для уточнения ПГА среди этой категории пациентов высокого риска проводится далеко не во всех случаях. Как показал предпринятый анализ электронной базы данных за 18 лет, в 32% случаев имела место АГ в сочетании с гипокалиемией (<3,5 мэкв/л). Но, несмотря на явные показания, только в 2,7% случаев был проведен скрининг по АРС [20].

При определении показаний к скрининговому обследованию на предмет выявления низкоренинового гиперальдостеронизма внимания заслуживают не только категория пациентов с АГ и выявленной гипокалиемией, но и АГ, при которой гипокалиемия отсутствовала.

Следует отметить, что на протяжении ряда лет нормокалиемия не рассматривалась в качестве возможного клинического фенотипа в случаях ПГА, и диагностический поиск, направленный на анализ состояния РААС, в этой группе больных АГ не предусматривался. Вместе с тем уже в своих ранних публикациях J. Conn обращал внимание на случаи ПГА, протекающего с нормокалиемией [2]. В последние годы наметилась отчетливая тенденция возрастания случаев ПГА, при которых гипокалиемия не наблюдалась, определялось нормальное содержание калия в плазме [7, 10, 15, 18, 22, 24, 26].

В этой связи интерес представляет исследование S. Kim и соавт., в котором проанализированы клинические проявления ПГА в хронологическом аспекте [31]. Авторы провели сравнительное ретроспективное исследование за два периода: с 1986 по 2005 г. и с 2006 по 2012 г. В более ранний временной период по сравнению с поздними годами выявлена более выраженная гипокалиемия –  $2,7 \pm 0,6$  ммоль/л против  $3,2 \pm 0,7$  ммоль/л соответственно. Кроме того, отмечено уменьшение частоты выявления гипокалиемии: 90,2% против 61,4% соответственно периодам исследования.

По результатам опубликованного в 2006 г. крупного проспективного исследования, проведенного в Италии, гипокалиемия была выявлена только в 9,6% случаев ПГА: у части больных (42%) – с альдостеромой и только в 17% случаев – при идиопатическом гиперальдостеронизме [22].

Взросшая в последние годы распространенность нормокалиемии при ПГА позволила заключить, что нормальный уровень калиемии у больных АГ из категории высокого риска (при тяжелой и резистентной АГ) не исключает ПГА и требует проведения диагностического скрининга [5, 6, 12].

Вместе с тем следует отметить, что нормокалиемический вариант течения низкоренинового гиперальдостеронизма может наблюдаться не только при тяжелом течении АГ. Представлено исследование у пациентов с мягкой/умеренной АГ и нормокалиемией, в котором проанализирована распространенность ПГА по критерию АРС [16]. По результатам скрининга повышенный уровень АРС в сочетании с гиперальдостеронемией был выявлен в 7,5% случаев, при этом пациенты соблюдали диету с повышенным содержанием натрия (более 200 ммоль/сут), что предусматривало эффект подавления секреции альдостерона. На следующем этапе исследования, на фоне стимулирующего воздействия низконатриевой диеты (менее 10 ммоль/сут) в сочетании с ортостатической нагрузкой – тем же, что и ранее, критериям скрининга были выделены пациенты с истинной супрессией АРП, которая не была подвержена стимуляции, в результате чего расчетная величина АРС снизилась до 3,2%. Морфологические варианты низкоренинового гиперальдостеронизма в данном исследовании не уточняли, предположительно, по мнению авторов, число случаев, подлежащих хирургическому лечению, было невелико – менее выявленных 3,2%. Примечательность данного исследования – не только в подтверждении возможности случаев нормокалиемического ПГА при мягкой/умеренной АГ, но и в демонстрации важности учета солевого режима при анализе АРС как показателя скрининга ПГА и суждении о его распространенности.

Еще одна категория высокого риска – пациенты с выявленной инциденталомой надпочечника [5, 6, 12, 28]. Это категория пациентов со случайно выявленными объемными образованиями надпочечников при проведении визуализирующих обследований не по поводу патологии надпочечников, а в связи с другими причинами. Инциденталомы – собирательное понятие, требующее нозологического уточнения. В большинстве случаев (около 70%) это гормонально неактивные опухоли, но в каждом случае должна рассматриваться возможность гормональной активности опухоли и их злокачественный потенциал, что особенно важно при опухолях размером  $>4$  см [32]. При выявлении образования размером  $>1$  см рекомендовано исключение его гормональной активности, которая может быть связана с развитием катехоламинсекретирующей опухоли, эндогенного гиперкортицизма, ПГА [12, 32, 33]. По сводным данным, распространенность альдостером среди инциденталом колеблется в пределах 2–10% [5, 34]. В случаях, когда инциденталома выявлена у пациентов с АГ или

необъяснимой гипокалиемией, рекомендовано уточнение функциональной активности опухоли с помощью критерия АРС [12, 33, 34]. При положительном результате проводят более углубленное обследование.

Особого внимания в плане проведения скрининга заслуживает категория пациентов с редкой наследственной формой низкоренинового гиперальдостеронизма – семейной формой I типа [5, 6, 28]. Это заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и составляет 1% среди всех форм низкоренинового гиперальдостеронизма. Эта форма АГ обусловлена развитием гибридной мутации, которая приводит к образованию химерного гена CYP11B1/CYP11B2, при этом гиперсекреция альдостерона зависит от эндогенной секреции адренокортикотропного гормона. Именно этой особенностью регуляции определяется важность своевременной диагностики этиологии АГ у этих пациентов: назначение глюкокортикоидов (дексаметазона) приводит к подавлению секреции альдостерона и нормализации АД [5]. В большинстве случаев заболевание развивается в детском возрасте и характеризуется тяжелым течением АГ с развитием цереброваскулярных осложнений, отягощенным семейным анамнезом по АГ [35, 36]. Генетическое тестирование методом полимеразной цепной реакции позволяет провести раннюю диагностику этой моногенной формы заболевания, чтобы назначить патогенетически обоснованное лечение и избежать развития сердечно-сосудистых осложнений.

Согласно разработанным рекомендациям проведение скрининга и целенаправленного генетического тестирования показано пациентам с ранним анамнезом низкоренинового гиперальдостеронизма – в возрасте до 20 лет, а также при наследственном анамнезе ПГА или цереброваскулярных осложнений в молодом возрасте – до 40 лет [5, 6, 28].

По данным некоторых авторов, помимо рассмотренных выше категорий высокого риска относительно повышенная распространенность ПГА отмечена и среди некоторых других групп больных АГ. Так, в нескольких публикациях продемонстрирована ассоциация ПГА и случаев синдрома обструктивного апноэ сна [6, 37], а также случаев сахарного диабета [38]. Не исключают также вероятность наличия ПГА при развитии фибрилляции предсердий у больных АГ, учитывая связь гиперальдостеронемии с развитием фиброза и ремоделирования миокарда [6, 9].

Необходимо проведение дальнейших исследований для обоснования показаний к более широкому скринингу у этих категорий больных АГ.

Проведенные в последние годы исследования позволили сформировать представление о категориях пациентов с относительно более высокой распространенностью низкорениновых форм ПГА по сравнению с общей популяцией больных АГ. Обоснована важность проведения диагностического скрининга, в первую очередь в рассмотренных выше популяциях повышенного риска по развитию ПГА.

Вместе с тем на сегодняшний день уровень скрининга ПГА остается низким. Интерес представляет исследование, целью которого было изучить по результатам анкетирования уровень информированности и применения рекомендаций по скринингу и диагностике ПГА в большой репрезентативной когорте врачей общей практики в Европе [39]. Показано, что опрошенные врачи сочли подходящими для скрининга только 8% больных АГ в Италии и 13% – в Германии. В итоге, согласно представленным данным, частота выявления ПГА среди пациентов с АГ в этих странах составила 1 и 2% соответственно. По мнению авторов, полученные результаты не соответствуют действительным, что связано с недостаточной осведомленностью врачей, особенно

в амбулаторно-поликлинической практике, о показаниях к диагностике ПГА, о важности проведения скрининга среди категорий пациентов высокого риска. По заключению авторов, разработанные рекомендации по диагностике ПГА не нашли должного применения в повседневной рутинной практике, что приводит к заниженной диагностике заболевания, упускаются потенциально излечимые формы ПГА. Примечательно, что данное заключение экспертов основано на результатах ретроспективного исследования, проведенного в Италии и Германии – странах, где ранее проводились крупные исследования по диагностике ПГА и где разработанные диагностические рекомендации широко обсуждались.

Учитывая распространенность неконтролируемого течения АГ, можно предположить, что в некоторых других географических регионах информированность врачей общей практики и, соответственно, скрининг ПГА даже ниже установленного авторами данной публикации.

### Заключение

Представляется важными и актуальными более широкое ознакомление врачей, особенно первичного звена здравоохранения, с клиническими проявлениями ПГА и внедрение разработанных методов скрининга и диагностики в

клиническую практику. Такой подход будет способствовать лучшему выявлению пациентов с неконтролируемым течением АГ при нераспознанных низкорениновых формах гиперальдостеронизма, подлежащих патогенетическому медикаментозному или своевременному обоснованному хирургическому лечению, и обеспечению адекватного контроля АГ.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АРП – активность ренина в плазме

АПС – альдостерон-рениновое соотношение  
ПГА – первичный гиперальдостеронизм  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45:3-17.
- Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg.* 1964;107:159-72. DOI:10.1016/0002-9610(64)90252-1
- Ferriss JB, Beevers DG, Brown JJ, et al. Clinical, biochemical and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. *Am Heart J.* 1978;95(3):375-88. DOI:10.1016/0002-8703(78)90370-8
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(5):607-18. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02775.x
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916. DOI:10.1210/jc.2015-4061
- Rossi GP, Bisogni V, Bacca AV, et al. The 2020 Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA) practical guidelines for the management of primary aldosteronism. *Int J Cardiol Hypertens.* 2020;5. DOI:10.1016/j.ijch.2020.100029
- Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1045-50. DOI:10.1210/jc.2003-031337
- Meng Z, Zhou L, Dai Z, et al. The Quality of Clinical Practice Guidelines and Consensus on the Management of Primary Aldosteronism: A Critical Appraisal. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:136. DOI:10.3389/fmed.2020.00136
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-8. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.015
- Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20. DOI:10.1016/j.jacc.2017.01.052
- Nishikawa T, Omura M, Satoh F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J.* 2011;58(9):711-21. DOI:10.1507/endocrj.ej11-01331
- Baguet JP, Steichen O, Mounier-Véhier C, Gosse P. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 1: Epidemiology of PA, who should be screened for sporadic PA? *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(3):187-91. DOI:10.1016/j.ando.2016.01.006
- Amar L, Plouin PF, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:9. DOI:10.1186/1750-1172-5-9
- Шхвацабая И.К., Чихладзе Н.М. Гиперальдостеронизм и артериальная гипертензия. М.: Медицина, 1984 [Shkhvatsabaia IK, Chihladze NM. Giperal'dosteronizm i arterial'naia gipertoniiia. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
- Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-5. DOI:10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11
- Williams JS, Williams GH, Raji A, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens.* 2006;20(2):129-36. DOI:10.1038/sj.jhh.1001948
- Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con Hypertension.* 2007;50(3):454-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086124
- Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, et al. Study heterogeneity and estimation of prevalence of primary aldosteronism: a systematic review and meta-regression analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2826-35. DOI:10.1210/jc.2016-1472
- Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E, et al. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *J Am Board Fam Med.* 2012;25:98-103. DOI:10.3122/jabfm.2012.01.110099
- Ruhle BC, White MG, Alsafran S, et al. Keeping primary aldosteronism in mind: Deficiencies in screening at-risk hypertensives. *Surgery.* 2019;165(1):221-7. DOI:10.1016/j.surg.2018.05.085

21. Olivieri O, Ciacciarelli A, Signorelli D, et al. Aldosterone to Renin ratio in a primary care setting: the Bussolengo study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4221-6. DOI:10.1210/jc.2003-032179
22. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2293-300. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.059
23. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension.* 2007;50(3):447-53. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116
24. Douma S, Petidis K, Doumas M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study [published correction appears in *Lancet.* 2008;372(9655):2022]. *Lancet.* 2008;371(9628):1921-6. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60834-X
25. Egidi G, Schmiemann G, Gebhardt K. Is aldosteronism really a relatively common cause of hypertension? *CMAJ.* 2018;190(13):E403. DOI:10.1503/cmaj.68999
26. Käyser SC, Deinum J, de Grauw WJ, et al. Prevalence of primary aldosteronism in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2018;68(667):e114-22. DOI:10.3399/bjgp18X694589
27. Kaplan NM. Current diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(11):1527-30. DOI:10.1586/erc.10.135
28. Wu VC, Hu YH, Er LK, et al. Case detection and diagnosis of primary aldosteronism – The consensus of Taiwan Society of Aldosteronism. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(12):993-1005. DOI:10.1016/j.jfma.2017.06.004
29. Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China. *J Hypertens.* 2013;31(7):1465-72. DOI:10.1097/HJH.0b013e328360ddff6
30. Ратнер Н.А. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1974 [Ratner NA. Arterial'nye gipertonii. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian)].
31. Kim SH, Ahn JH, Hong HC, et al. Changes in the clinical manifestations of primary aldosteronism. *Korean J Intern Med.* 2014;29(2):217-25. DOI:10.3904/kjim.2014.29.2.217
32. Lee JM, Kim MK, Ko SH, et al. Clinical guidelines for the management of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017;32(2):200-18. DOI:10.3803/EnM.2017.32.2.200
33. Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. *Эндокринная хирургия.* 2016;10(4):31-42 [Beltsevich DG, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guideline for adrenal incidentalomas differential diagnosis. *Endocrine Surgery.* 2016;10(4):31-42 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg2016431-42
34. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-34. DOI:10.1530/EJE-16-0467
35. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, et al. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2160-6. DOI:10.1210/jcem.85.6.6651
36. Чихладзе Н.М., Фаворова О.О., Чазова И.Е. Семейная форма гиперальдостеронизма I типа: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):115-22 [Chikladze NM, Favorova OO, Chazova IE. Family hyperaldosteronism type I: a clinical case and review of literature. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):115-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018909115-122
37. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(4):363-8.
38. Umpierrez GE, Cantey P, Smiley D, et al. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension. *Diabetes Care.* 2007;30(7):1699-703. DOI:10.2337/dc07-0031
39. Mulatero P, Monticone S, Burrello J, et al. Guidelines for primary aldosteronism: uptake by primary care physicians in Europe. *J Hypertens.* 2016;34(11):2253-7. DOI:10.1097/HJH.0000000000001088

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.08.2020



OMNIDOCTOR.RU

# Головные боли в общеврачебной практике

Г.Р. Табеева<sup>✉</sup>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

В первичном звене медико-санитарной помощи наблюдается основная часть пациентов с первичными головными болями – ГБ (цефалгиями). Оптимальный диагностический алгоритм подразумевает исключение потенциально опасных причин ГБ и вторичных цефалгий, требующих специфического лечения. Верификация формы первичной ГБ осуществляется клинически, не требует дополнительных методов диагностики и основывается на использовании критериев Международной классификации ГБ. Среди всех цефалгий в общей клинической практике подавляющее большинство случаев представлено четырьмя формами: мигрень, ГБ напряжения, кластерная ГБ и лекарственно-индуцированная ГБ. Комплексное применение современных методов фармакологического и нефармакологического лечения с использованием профилактических стратегий обеспечивает высокую эффективность ведения пациентов с ГБ.

**Ключевые слова:** первичные головные боли, вторичные головные боли, мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, лекарственно-индуцированная головная боль

**Для цитирования:** Табеева Г.Р. Головные боли в общеврачебной практике. Терапевтический архив. 2022;94(1):114–121. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201325

REVIEW

## Headaches in general medical practice

Gyuzyal R. Tabeeva<sup>✉</sup>

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

The bulk of patients with primary headaches – HA (cephalalgias) are observed in primary care. The optimal diagnostic algorithm implies the exclusion of potentially dangerous causes of HA and secondary cephalalgias requiring specific treatment. Verification of the form of primary HA is carried out clinically, does not require additional diagnostic methods and is based on the use of the criteria of the International Classification of Headache Disorders. Among all cephalalgias in general clinical practice, the vast majority of cases are represented by four forms: migraine, tension type headache, cluster headache, and medication overuse headache. The complex application of modern methods of pharmacological and non-pharmacological treatment with the use of preventive strategies ensures high efficiency in the management of patients with HA.

**Keywords:** primary headaches, secondary headaches, migraine, tension type headache, cluster headache, medication overuse headache

**For citation:** Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):114–121. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201325

## Введение

Головные боли – ГБ (цефалгии) – частая жалоба в клинической практике. Несмотря на то, что подавляющее большинство случаев составляют первичные ГБ (ПГБ), которые в целом являются доброкачественными заболеваниями с благоприятным прогнозом, они значительно влияют на трудоспособность, социальную активность пациентов и качество их жизни в целом.

По совокупным данным эпидемиологических исследований, около 50–75% взрослого населения в возрасте 18–65 лет испытывают повторяющиеся ГБ [1], что составляет более 3 млрд человек в год во всем мире, из них 1,89 млрд случаев приходится на ГБ напряжения (ГБН) и 1,04 млрд – на мигрень [2]. Примерно у 40% этих людей ГБ становятся рецидивирующими, и это состояние превращается из обычного симптома в хроническое расстройство. Около 1,7–4% взрослого населения мира страдают от хронических ГБ (ХГБ), продолжающихся 15 и более дней в месяц [1]. Учитывая, что численность взрослого населения мира (>14 лет) составляла 5,82 млрд в 2020 г., а распространенность ХГБ – 2% в популяции, можно констатировать, что 116,4 млн взрослых людей в мире в

2020 г. ежемесячно страдали от ГБ продолжительностью ≥15 дней в месяц [3].

Бремя этих заболеваний определяется не только их высокой распространенностью в популяции, но также значительным влиянием на все аспекты повседневного функционирования. По данным Отчета о глобальном бремени болезней (Global Burden of Disease – GBD) 2016 г. [4], среди 328 заболеваний и травм ГБН расценивается как 3-е (а мигрень – 6-е) по распространенности расстройство, при этом показатель количества лет, прожитых с дезадаптацией (Years of healthy life lost due to disability – YLD), для мигрени существенно выше (45,1 млн YLD) по сравнению с таковым при ГБН (7,2 млн YLD) [4]. В совокупности на эти 2 расстройства приходится 6,5% всех YLD [4]. Среди них мигрень занимает лидирующее положение по этому показателю у женщин работоспособного возраста (15–49 лет) [2, 5].

Одной из главных причин тяжелого бремени ГБ является низкий уровень обращаемости среди пациентов. В общеврачебной практике количество консультаций по поводу ГБ составляет 4,44 на 100 пациентов в год (6,4 – среди женщин и 2,5 – среди мужчин). При этом ГБ входит в десятку самых частых причин визитов к врачу [6].

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Табеева Гюзьяль Рафкатовна – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)990-31-01; e-mail: grtabeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3833-532X

<sup>✉</sup>Gyuzyal R. Tabeeva. E-mail: grtabeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3833-532X

В исследовании, проведенном в Российской Федерации среди 2110 лиц различных социальных групп, уровень обращаемости к врачу по поводу ГБ составил 23% [7]. Несмотря на то, что среди всех форм цефалгий мигрень является наиболее частой причиной визитов к врачам, и среди этих пациентов обращаемость к специалистам является невысокой. Более 50% больных, испытывающих приступы мигрени, никогда не обращаются к врачам, а диагноз «мигрень» имеют только 20% пациентов [8]. По данным French Nationwide Population-Based Survey (FRAMIG 3) [9], среди 15 тыс. участников около 60% пациентов с мигренью не знали о существовании у них этого заболевания, 79,7% больных с установленным диагнозом не находились под постоянным наблюдением, а среди тех, кто наблюдался врачами, 83,4% лечились у врачей общей практики (ВОП). По данным большого российского онлайн-опроса 1598 респондентов с ГБ, 37% лиц никогда не обращались к врачам, а 41,6% пациентов с мигренью не имели данного диагноза [10].

ГБ – одна из самых частых жалоб среди пациентов в общемедицинской практике [11]. На ГБ приходится 3–4,4% всех консультаций в системе первичной медико-санитарной помощи [6], около 20% всех пациентов с ГБ наблюдаются в неврологической практике [12], и ГБ является 5-й по частоте причиной и составляет 1,2–4% всех обращений в неотложную помощь [13]. ГБ занимает 14-е место среди самых частых причин обращений к ВОП [14], на долю которых приходится около 1,5% всех посещений практикующих врачей первичного звена [15].

### Уровень диагностики ПГБ в первичном звене

Все формы ГБ подразделяются на ПГБ и вторичные (симптоматические) ГБ – ВГБ [16]. При этом ПГБ существенно доминируют и составляют около 96% всех цефалгий [16], среди которых более 90% случаев приходится на ГБН и мигрень [2]. Несмотря на разработанность принципов диагностики и лечения пациентов с ГБ в первичном звене медицинской помощи [17–19], на сегодняшний день ведение этих пациентов остается на неудовлетворительном уровне. В 70% случаев взрослые пациенты с впервые возникшей ГБ, обращающиеся к своему терапевту, не получают корректного диагноза [20], что связано прежде всего с гипердиагностикой симптоматических ГБ. Часто тяжесть цефалгического синдрома заставляет подозревать серьезное заболевание, такое как опухоль головного мозга (ГМ). Между тем известно, что вероятность такой причины ГБ, особенно у пациентов с длительным анамнезом ГБ, крайне низка и составляет 1 случай на 1 тыс. населения [21]. Риск развития височного артериита в этих случаях является самым высоким: 0,66% при впервые возникшей ГБ и 0,18% в группе пациентов с первичными цефалгиями [22].

Даже в случаях многократных обращений уровень диагностики ПГБ остается крайне низким: в целом диагноз мигрени и ГБН выставляется в лучшем случае 40% пациентов, а лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ) – только 10% пациентов [23]. Даже у пациентов с мигренью и высоким уровнем дезадаптации адекватная диагностика ГБ осуществляется только у 1/2 пациентов [24], а у пациентов с кластерной ГБ (КГБ) – менее чем в 10% случаев [25].

Недодиагностика ПГБ закономерно приводит к недостаточному использованию современных эффективных стратегий их лечения, часто сопровождается хронификацией заболевания и значительным снижением качества жизни пациентов. Так, анализ амбулаторной общемедицинской практики показал, что из 91 121 обращения к ВОП диагноз ПГБ поставлен 23,9% пациентов (КГБ – 4,0%, ГБН – 23,0%

и мигрени – 73,0%) [20]. ВГБ выявлены у 6,0% пациентов, а 70,1% не получили диагноз. В другом исследовании 3 тыс. пациентов с первичным диагнозом «ГБ при патологии параназальных синусов» последующие наблюдение и консультирование у специалистов привели к тому, что в 80% случаев выявлена мигрень [26]. Схожие результаты получены в исследовании амбулаторной общей врачебной практики различных учреждений 15 стран, которое показало, что при экспертном анализе первичных диагнозов среди пациентов с жалобами на рецидивирующие ГБ мигрень верифицируется в 94%, первичные немигренозные ГБ – в 12%, а ВГБ – в 4% случаев [27]. Мигрень – самый частый диагноз в амбулаторной практике и выявляется более чем у 1/2 пациентов с неуточненным при первичном осмотре диагнозом.

Основная проблема состоит в многообразии клинических форм и проявлений цефалгий, а верификация конкретной формы ГБ требует навыков их диагностики, знания, прежде всего, сигналов опасности («красных флагов»), показаний для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и других методов исследования. Подозрение на симптоматический характер ГБ вынуждает врача назначать большое количество дополнительных методов исследования и использовать «шаблонные» диагнозы и, соответственно, ведет к назначению «неспецифических» методов лечения [28]. Так, детальный анализ 50 пациентов 45–75 лет с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии позволил обнаружить сосудистые когнитивные нарушения и признаки сосудистого поражения мозга только в 18% случаев, а у 72% пациентов выявлены иные диагнозы, при этом ПГБ верифицированы на основании классификационных критериев Международной классификации ГБ 3-го пересмотра у 24% пациентов [29, 30]. С другой стороны, анализ 45 пациентов с хронической ежедневной ГБ показал, что у 82,2% диагноз установлен впервые, несмотря на длительный анамнез заболевания, причем в 60% случаев пациенты имели диагноз дисциркуляторной энцефалопатии [31].

Часто в клинической практике в качестве причины ГБ обсуждается артериальная гипертензия (АГ). Так, опрос 276 терапевтов выявил, что 91% из них рассматривают ГБ как основное проявление АГ, 57,45% считают, что ГБ наряду с головнокружением, шумом в голове и нарушениями памяти повышают риск инсульта, а 62,85% оценивают эти симптомы как повод для направления на ультразвуковое исследование [32]. Хорошо известно, что пациенты с легкой (140–159/90–99 мм рт. ст.) и умеренной (160–179/100–109 мм рт. ст.) АГ жалоб на ГБ не предъявляют, эта связь не подтверждается в большинстве случаев при специальном исследовании, и у этих пациентов чаще выявляется ПГБ [33]. Несмотря на сложный характер взаимоотношений между АГ и мигренью и их частое сочетание, в качестве причины цефалгического синдрома повышение артериального давления (АД) можно рассматривать в очень редких случаях [34, 35].

### Принципы диагностики ПГБ в общеврачебной практике

Первым этапом диагностики ГБ является исключение вторичных (симптоматических) цефалгий. Следует иметь в виду, что их доля в общей структуре ГБ не превышает 10% [36]. Тщательного сбора анамнеза и целенаправленного неврологического обследования обычно достаточно для исключения ВГБ. Детали анамнестических сведений важны также для выработки стратегии последующего лечения [37].

**Таблица 1.** «Красные флаги» (сигналы опасности) у пациента с жалобой на ГБ**Table 1.** "Red flags" (danger signals) in a patient complaining of headache

«Красные флаги»	Возможные причины ГБ
Начало ГБ после 50 лет	Височный артериит
	Объемное образование ГМ
	САК
Внезапное начало ГБ («громоподобная» ГБ)	Кровоизлияние в объемное образование
	Объемное образование (особенно задней черепной ямки)
	Острая гипертензивная энцефалопатия
Прогрессирующее ухудшение и нарастание частоты эпизодов ГБ	ЛИГБ
	Объемное образование ГМ
ГБ сопровождается симптомами системного заболевания (лихорадкой, напряжением мышц шеи, фотофобией, хронической астенией)	Субдуральная гематома
	Менингит/энцефалит
	Объемное образование ГМ
Очаговые неврологические знаки (прогрессирующее нарушение зрения, слабость, неловкость, нарушение равновесия)	Сосудистая мальформация
	Инсульт
Отек диска зрительного нерва (повышение внутричерепного давления)	Энцефалит
	Объемное образование ГМ
	Менингит
ГБ после травмы головы	Внутричерепное кровоизлияние
	Эпидуральная, субдуральная гематома
Локальная болезненность височной артерии	Посттравматическая ГБ
	Височный артериит
Беременность или ранний послеродовой период	Тромбоз венозных синусов
	Диссекция каротидной артерии
	Гипертензия при беременности (преэклампсия)

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2, 3: САК – субарахноидальное кровоизлияние.

В целом для исключения серьезных заболеваний и потенциально опасных ГБ оптимальным является использование хорошо отработанного алгоритма «красных флагов» (сигналов опасности); **табл. 1** [38], позволяющего эффективно осуществить диагностическую сортировку в подавляющем большинстве случаев.

При наличии по крайней мере одного из перечисленных признаков пациент нуждается в дополнительном обследовании. ГБ может быть связана с рядом серьезных вторич-

**Таблица 2.** Клинические особенности ГБ, требующие немедленных действий или срочного обследования пациента**Table 2.** Clinical features of headache requiring immediate action or urgent examination of the patient

«Красные флаги», требующие немедленных действий	«Красные флаги», требующие безотлагательного обследования в течение нескольких часов или дней
<ul style="list-style-type: none"> <li>ГБ, сопровождающаяся лихорадкой и ригидностью шейных мышц, предполагает возможность менингита</li> <li>ГБ с внезапным односторонним покраснением глаза, тошнотой и рвотой предполагает острую закрытоугольную глаукому</li> <li>Внезапное появление сильной ГБ с максимальной интенсивностью от секунд до 1 мин требует срочного выполнения КТ для исключения САК</li> <li>Отек диска зрительного нерва при изменении сознания и/или с наличием очаговой неврологической симптоматики предполагает возможное объемное образование ГМ</li> <li>Возникновение у пожилого пациента новой ГБ, когнитивного дефекта после травмы предполагает возможность субдуральной гематомы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Новый тип ГБ у пациента старше 50 лет с клаудикацией (боль в челюсти после жевания или разговора) должна рассматриваться как гигантоклеточный височный артериит, пока не будет доказано обратное</li> <li>Впервые возникший неврологический дефицит должен рассматриваться как повод для исключения внутричерепной опухоли</li> <li>Впервые возникшая постуральная ГБ требует исключения спонтанных утечек ликвора, например после эпидуральной анестезии</li> <li>Новая ГБ у пациента с онкологическим анамнезом или ВИЧ-инфицированного пациента требует исключения инфекционного или метастатического поражения ГМ</li> </ul>

ных причин, таких как субдуральная гематома, внутричерепная опухоль, энцефалит, гигантоклеточный артериит или преэклампсия. У пациентов с новым началом ГБ необходимый минимум дополнительных методов исследования должен включать [39]:

- 1) фундоскопию;
- 2) оценку остроты зрения (возможно снижение при острой закрытоугольной глаукоме, herpes zoster ophthalmicus);
- 3) оценку объема движений, крепитации в шейном отделе позвоночника;
- 4) обследование височных артерий (наличие эритемы, припухлости, болезненности при пальпации);
- 5) прицельную оценку неврологического статуса;
- 6) измерение АД, температуры и частоты пульса (повышенное АД редко является причиной ГБ, однако эта информация может быть полезной при последующей оценке, в том числе подборе методов лечения).

Некоторые признаки могут потребовать безотлагательных действий, поэтому целесообразным является подразделение «красных флагов» на 2 категории в зависимости от срочности применяемых мероприятий (**табл. 2**) [39].

**Таблица 3. Показания, принципы и выбор методов нейровизуализации у пациентов с ГБ****Table 3. Indications, principles and choice of neuroimaging techniques in patients with headache**

Показания	Принципы	МРТ или КТ
<p><i>Временной паттерн и характеристики ГБ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• впервые возникший эпизод тяжелой ГБ</li> <li>• подострые ГБ с увеличением частоты и тяжести приступов</li> <li>• прогрессирующие (в том числе впервые возникшие) ежедневные персистирующие ГБ</li> <li>• хронические ежедневные ГБ</li> <li>• строгая латерализация ГБ</li> <li>• ГБ, устойчивые к терапии</li> </ul>	<p>Нейровизуализация не показана пациентам с достоверным диагнозом и неосложненным течением ПГБ, без «красных флагов» и с нормальным неврологическим статусом</p>	<p>В острых случаях при подозрении на САК, очаговую патологию или повышенное внутричерепное давление КТ является методом 1-й линии. В зависимости от результатов КТ и клинической картины может потребоваться дальнейшая визуализация с помощью МРТ или МРА</p>
<p><i>Демографические характеристики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• дебют ГБ у пациента с онкологическим анамнезом или ВИЧ</li> <li>• начало ГБ после 50 лет</li> <li>• наличие эпилептических припадков</li> </ul>	<p>Нейровизуализация, рентгенография придаточных пазух или шейного отдела позвоночника не рекомендуются для рутинной оценки пациентов с ГБ: данных анамнеза, а также результатов физического и неврологического обследований обычно достаточно для постановки диагноза ПГБ</p>	<p>У пациентов с ПГБ или ВГБ, для диагностики неострых цефалгий, которые, по мнению клиницистов, требуют исследования, МРТ является методом 1-й линии</p>
<p><i>Сопровождающие симптомы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• лихорадка, напряжение мышц шеи, тошнота или рвота</li> <li>• фокальные неврологические симптомы (за исключением симптомов ауры)</li> <li>• отек диска зрительного нерва, когнитивные нарушения или изменения личности</li> </ul>	<p>При нейровизуализации возможно выявление случайных «находок», которые могут вызвать беспокойство пациента, а также затруднения в оценке ГБ и дальнейшем практическом ведении пациента</p>	<p>Диагностика некоторых типов ГБ, таких как ГБ при внутричерепной гипотензии, позиционная или кашлевая ГБ с возможным нарушением оттока спинномозговой жидкости (мальформация Киари или коллоидная киста), при менингите, васкулите или невралгии черепных нервов, требует специальных протоколов МРТ и консультации нейрорадиолога</p>

*Примечание.* МРА – магнитно-резонансная ангиография.

В качестве наиболее информативного метода диагностики ГБ для большинства пациентов используется нейровизуализация, хотя ее диагностическая ценность не является абсолютной. В целом у пациентов с ПГБ часто обнаруживаются структурные изменения при проведении нейровизуализации (в 26,6% случаях при проведении МРТ и в 17,3% – компьютерной томографии – КТ) [29, 40]. Частота выявления значимых изменений на МРТ при мигрени не превышает 0,4%, а при ГБН – 0,8% [41]. Учитывая, что само исследование является дорогостоящим и даже при наличии «находок» далеко не всегда способствует оптимальной диагностике причины ГБ, в клинической практике рекомендовано его назначение строго по показаниям [39]. Основные показания, принципы и методы выбора нейровизуализации представлены в **табл. 3** [40, 41].

Следующим этапом после исключения ВГБ является идентификация формы цефалгии. Диагностика осуществляется по критериям Международной классификации ГБ 3-го пересмотра [16]. Диагноз устанавливается в соответствии с тем типом ГБ, который имеется у пациента в настоящий момент или в течение последнего года. Если у пациента имеется несколько типов ГБ, все они должны быть верифицированы.

Среди основных типов ПГБ в терапевтической и неврологической практике наиболее часто встречаются 4 формы: мигрень, ГБН, КГБ (пучковая) и ЛИГБ. Их основные характеристики представлены в **табл. 4**.

Важным инструментом, существенно облегчающим ведение пациентов в клинической практике, является дневник ГБ. Он не только помогает врачу в диагностике цефалгий,

но также позволяет оценить эффективность лечения и количество обезболивающих препаратов (т.е. выявить лекарственный абюз).

### Принципы ведения пациентов с ПГБ в общемедицинской практике

Несмотря на различия в клинических проявлениях, типе течения и специфических методах лечения при разных формах цефалгий, существуют общие принципы ведения пациентов с ПГБ [17, 18]. При установлении диагноза пациенту необходимо разъяснить природу и механизмы развития конкретной формы ГБ, а также дать информацию по ее эффективному лечению. При этом важно формировать реалистичные ожидания от лечения, фокусируясь на закономерностях течения заболевания в целом. Следует обратить внимание пациента на неинформативность и нецелесообразность дополнительного обследования при отсутствии признаков симптоматических ГБ. Следует дать пациенту рекомендации по стилю жизни, контролю провоцирующих факторов и роли немедикаментозных методов лечения. Особое внимание следует привлечь к значимости применения методов профилактического лечения.

Важную роль в хронификации ПГБ играют стресс, реакции адаптации, тревога и депрессивные эпизоды [42]. Анализ провоцирующих факторов, таких как нерегулярное питание, нарушение режима сна и бодрствования, недостаточное потребление жидкости, чрезмерное употребление алкоголя, кофеина, а также низкая физическая активность, может сыграть ключевую роль в оптимальном контроле заболевания. Некоторые специфические факторы, такие как

**Таблица 4. Основные формы ГБ и их диагностические признаки [11]****Table 4. Main forms of headache and their diagnostic features [11]**

	<b>Мигрень</b>	<b>ГБН</b>	<b>КГБ</b>	<b>ЛИГБ</b>
Аура	Да	Нет	Нет	Нет
Длительность приступа	4–72 ч	От 30 мин до 7 дней	15–180 мин	Длительные, на протяжении всего дня
Частота	Вариабельная	Вариабельная	От 1 до 8 приступов в день в период пучка (в среднем 1 раз в год)	≥15 дней в мес
Локализация боли	Односторонняя	Двусторонняя	Односторонняя	Односторонняя/ двусторонняя
Характер боли	Пульсирующий	Давящий, стягивающий	Простреливающий, кинжальный	Давящий, стягивающий, пульсирующий
Интенсивность боли	Умеренная, тяжелая	Легкая, умеренная	Тяжелая, непереносимая	Легкая, умеренная, тяжелая
Усиление при физической активности	Да	Нет	Нет	Нет
Облегчение при движении	Нет	Нет	Да	Нет
Тошнота, рвота	Да	Нет	Нет	Нет
Фото-, фонофобия	Да	Нет	Нет	Нет
Покраснение глаза	Нет	Нет	Да	Нет
Ринорея	Нет	Нет	Да	Нет

сенсорные стимулы, менструации, лекарственные препараты (например, оральные контрацептивы, вазодилаторы) или пищевые продукты (например, вино, сыр), могут провоцировать приступы мигрени у предрасположенных пациентов. Анализ этих триггеров и их контроль могут существенно модифицировать течение заболевания. Контроль количества потребляемых анальгетиков необходим пациентам с частыми приступами ГБ из-за высокого риска формирования ЛИГБ [42].

Таким образом, изменение образа жизни, включая регулярную физическую активность, диету при мигрени, соблюдение режима сна, психологические методы терапии, отказ от избыточного приема анальгетиков составляют основу ведения пациентов с хронической ежедневной ГБ [43].

Фармакологическое лечение ПГБ традиционно подразделяют на купирование приступов и профилактическую терапию. Основной целью купирования приступов ГБ является облегчение боли, сопровождающих симптомов и быстрый возврат к полноценному функционированию. Профилактическое лечение направлено на снижение частоты приступов ГБ, в некоторых случаях – воздействие на коморбидные расстройства (тревога, депрессия, повышение АД) и улучшение качества жизни пациентов. Основные методы фармакологического лечения наиболее распространенных форм ПГБ представлены в **табл. 5** [17, 18, 44, 45].

При адекватной диагностике и оптимальном использовании профилактических стратегий применяемые методы фармакологического и нефармакологического лечения

**Таблица 5. Основные средства фармакологического и нефармакологического лечения ПГБ****Table 5. Primary pharmacological and non-pharmacological treatment of primary headache**

	<b>Мигрень</b>	<b>ГБН</b>	<b>КГБ</b>	<b>ЛИГБ</b>
<b>Купирование приступов</b>	<b>Простые анальгетики и НПВП:</b> ацетилсалициловая кислота 1000 мг ибупрофен 200–800 мг напроксен 500–1000 мг диклофенак 50–100 мг парацетамол 1000 мг <b>Антиэметики:</b> метоклопрамид 10–20 мг домперидон 20–30 мг <b>Триптаны:</b> суматриптан 50–100 мг элетриптан 40 мг золмитриптан 2,5 мг	<b>Простые анальгетики и НПВП:</b> ацетилсалициловая кислота 500–1000 мг ибупрофен 200–800 мг парацетамол 1000 мг кетопрофен 25 мг напроксен 375–550 мг диклофенак 12,5–100 мг	Ингаляции 100% кислорода 7–15 л/мин в течение 15 мин Суматриптан подкожно 6 мг или назальный спрей 20 мг Золмитриптан таблетки 5, 10 мг	Отмена абзусного препарата Купирование ГБ «альтернативными» анальгетиками <b>Антиэметики:</b> метоклопрамид 10 мг внутримышечно или по 1 таб. от 1–3 раз в сут домперидон 30 мг ректально или 10 мг перорально <b>Анальгетики и НПВП:</b> парацетамол 1 тыс. мг напроксен 500 мг индометацин 100 мг <b>Триптаны:</b> элетриптан 40 мг суматриптан 100 мг золмитриптан 2,5 мг

**Таблица 5. Основные средства фармакологического и нефармакологического лечения ПГБ (Окончание)****Table 5. Primary pharmacological and non-pharmacological treatment of primary headache (End)**

	<b>Мигрень</b>	<b>ГБН</b>	<b>КГБ</b>	<b>ЛИГБ</b>
<b>Профилактическое лечение</b>	<b>β-адреноблокаторы:</b> метопролол 50–200 мг пропранолол 80–240 мг <b>Антиконвульсанты:</b> вальпроевая кислота 500–2000 мг топирамат (50–200 мг) <b>Ботулинический токсин</b> типа А (при хронической мигрени (155–195 ед.) <b>МАт к КГРП или его рецепторам:</b> фреманезумаб 225–675 мг эренумаб 70–140 мг <b>Антидепрессанты:</b> амитриптилин 50–150 мг венлафаксин 75–225 мг <b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II:</b> кандесартан 16–32 мг	<b>Антидепрессанты:</b> амитриптилин 30–75 мг венлафаксин 150 мг миртазапин 30 мг кломипрамин 75–150 мг мапротилин 75 мг	<b>Профилактическое лечение в начале кластерного периода:</b> преднизолон 60–100 мг утром верапамил 240–960 мг лития карбонат 600–1500 мг топирамат 100 мг вальпроевая кислота 600–1500 мг мелатонин 10 мг	<b>Детоксикационная терапия:</b> преднизолон 6 дней по схеме: 60 мг – 1, 2-й день, 40 мг – 3, 4-й день, 20 мг – 5, 6-й день <b>Дезинтоксикационный мост</b> (курс 7 дней): утром внутривенно капельно – дексаметазон 4–8 мг на 200 мл физраствора и магния 10% 25 мл; вечером внутривенно капельно – амитриптилин 2,0 мл или Реланиум на 100 мл физраствора  <b>Профилактика:</b> β-адреноблокаторы блокаторы кальциевых каналов ТЦА антиконвульсанты ботулинический токсин типа А МАт к КГРП фреманезумаб 225–675 мг эренумаб 70–140 мг
<b>Альтернативные методы</b>	Нейростимуляция супраорбитального нерва Транскраниальная магнитная стимуляция КПТ Релаксационный тренинг Аэробные физические упражнения	Релаксационный тренинг КПТ Аутогенная тренировка БОС ПИР	Нейростимуляция супраорбитального нерва Транскраниальная магнитная стимуляция	КПТ

*Примечание.* НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, МАт к КГРП – моноклональные антитела к кальцитонин ген-родственному пептиду, ТЦА – трициклические антидепрессанты, КПТ – когнитивно-поведенческая терапия, БОС – биологическая обратная связь, ПИР – постизометрическая релаксация.

позволяют добиться высокой эффективности у подавляющего большинства больных с ПГБ. Такая помощь может эффективно осуществляться в первичном звене в 90% случаев [11, 18, 23, 46]. Некоторые пациенты нуждаются в направлении к специалисту, чаще неврологу. Направление к неврологу по поводу ПГБ следует рассматривать в случаях диагностических сложностей, отсутствия эффективности по крайней мере двух курсов профилактического лечения, частых обращений за неотложной помощью, высокого уровня дезадаптации пациента, при наличии продолжительной или сложной ауры у пациента с мигренью [18].

### Заключение

ГБ – одна из наиболее распространенных жалоб в общемедицинской практике. ГБ может быть симптомом различных заболеваний (около 160 форм), однако подавляющее большинство случаев представлено первичными цефалгиями, имеющими благоприятный прогноз и эффективные методы лечения. Несмотря на это, они оказывают существенное негативное влияние на качество жизни, уровень адаптации, трудоспособность, социальное функционирование пациентов. Более 90% расходов в связи с ПГБ составляют не прямые затраты, в том числе потеря трудоспособности. Ведение пациентов с ПГБ в основном

осуществляется в общемедицинской сети. Учитывая абсолютное доминирование среди этих пациентов лиц с ПГБ, подавляющему большинству из них диагноз ставится клинически и не требует параклинической диагностики. Несмотря на существующие рекомендации, в общемедицинской практике наблюдается тенденция гипердиагностики ГБ. Часто в качестве причин рецидивирующих ГБ рассматриваются АГ, цереброваскулярные заболевания, что необоснованно приводит к частому назначению дополнительных методов обследования и высокой утилизации медицинской помощи, с одной стороны, и неудовлетворительным результатам лечения – с другой.

В нашей стране отсутствуют университетские специализированные центры по ведению пациентов с ХГБ, создание которых могло бы существенно уменьшить экономические потери, связанные с ГБ. Основная задача ВОП состоит, с одной стороны, в умении выявить серьезные, потенциально опасные заболевания и симптоматические формы ГБ, а с другой – осуществлять адекватную диагностику первичных цефалгий и их лечение с применением современных терапевтических стратегий.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that she has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ВГБ – вторичные головные боли  
ВОП – врач общей практики  
ГБ – головная боль  
ГБН – головная боль напряжения  
ГМ – головной мозг  
КГБ – кластерная головная боль

КТ – компьютерная томография  
ЛИГБ – лекарственно-индуцированная головная боль  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ПГБ – первичные головные боли  
ХГБ – хроническая головная боль  
Years of healthy life lost due to disability (YLD) – показатель количества лет, прожитых с дезадаптацией

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Atlas of headache disorders and resources in the world. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. World Health Organization, 2011.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
- Martelletti P, Luciani M, Spuntarelli V, Bentivegna E. Deprescribing in migraine. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(6):623-5. DOI:10.1080/14740338.2021.1907342
- GBD 2016 Headache Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):954-76. DOI:10.1016/S1474-4422(18)30322-3
- Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. DOI:10.1186/s10194-020-01208-0
- Latinovic R, Gulliford M, Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(3):385-7. DOI:10.1136/jnnp.2005.073221
- Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р., Гилев Д.В., Олесен Е. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:19-26 [Lebedeva ER, Kobzeva NR, Gilev DV, Olesen E. Analysis of the quality of diagnosis and treatment of primary headache in different social groups of the Ural Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;1:19-26 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-19-26
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210. DOI:10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x
- Lucas C, Geraud G, Valade D, et al. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey. *Headache*. 2006;46:715-25. DOI:10.1111/j.1526-4610.2006.00430.x
- Ковальчук Н.А., Кирьянова Е.А., Табеева Г.Р. Приверженность терапии пациентов с мигренью (по данным интернет-опроса). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):81-7 [Kovalchuk NA, Kiryanova EA, Tabeeva GR. Medication adherence in migraine patients (data of an online survey). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):81-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-4-81-87
- McNeil M. Headaches in Adults in Primary Care: Evaluation, Diagnosis, and Treatment. *Med Clin North Am*. 2021;105(1):39-53. DOI:10.1016/j.mcna.2020.09.005
- Fejes E, Feher G, Gurdan Z, et al. Characteristics of Patients Referred To A Specialized Headache Clinic. *Sci Rep*. 2020;10(1):1146. DOI:10.1038/s41598-020-58234-w
- Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*. 2013;53(3):427-36. DOI:10.1111/head.12074
- Green LA, Phillips RL, Fryer GE. The nature of primary medical care. In: Oxford Textbook of Primary Medical Care. Oxford University Press, Oxford, UK, 2005.
- Becker LA, Iverson DC, Reed FM, et al. Study of Headache in North America in primary care. *J R Coll Gen Pract*. 1987;37:400-3.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. DOI:10.1177/0333102417738202
- Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *J Headache Pain*. 2019;20:57. DOI:10.1186/s10194-018-0899-2
- Стайнер Т.Дж., Пемелера К., Йенсен Р., и др. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. *Практическое руководство для врачей*. Пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; науч. ред. В.В. Осипова, Т.Г. Вознесенская, Г.Р. Табеева. М., 2010 [Steiner TJ, Paemeleir K, Jensen R, et al. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007;8(Suppl. 1)].
- Becker WJ, Findlay T, Moga C, et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Can Fam Physician*. 2015;61(8):670-9. PMID: 26273080; PMCID: PMC4541429
- Kernick D, Stapley S, Hamilton W. GPs' classification of headache: is primary headache underdiagnosed? *Br J Gen Pract*. 2008;58(547):102-4. DOI:10.3399/bjgp08X264072
- Hamilton W, Kernick D. Clinical features of primary brain tumours: a case-control study using electronic primary care records. *Br J Gen Pract*. 2007;57(542):695-9. PMID: 17761056; PMCID: PMC2151783
- Kernick D, Stapley S, Goadsby PJ, Hamilton W. What happens to new-onset headache presented to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records. *Cephalalgia*. 2008;28(11):1188-95. DOI:10.1111/j.1468-2982.2008.01674.x
- O'Flynn N, Ridsdale L. Headache in primary care: how important is diagnosis to management? *Br J Gen Pract*. 2002;52(480):569-73. PMID: 12120731; PMCID: PMC1314361
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, et al. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):638-45. DOI:10.1046/j.1526-4610.2001.041007638.x

25. Kernick D, Matharu MS, Goadsby PJ. Cluster headache in primary care: unmissable, underdiagnosed and undertreated. *Br J Gen Pract*. 2006;56(528):486-7. PMID: 16834873; PMCID: PMC1872057
26. Schreiber CP, Hutchinson S, Webster CJ, et al. Prevalence of migraine in patients with a history of self-reported or physician-diagnosed "sinus" headache. *Arch Intern Med*. 2004;164(16):1769-72. DOI:10.1001/archinte.164.16.1769
27. Tepper SJ, Dahlöf CG, Dowson A, et al. Prevalence and diagnosis of migraine in patients consulting their physician with a complaint of headache: data from the Landmark Study. *Headache*. 2004;44(9):856-64. DOI:10.1111/j.1526-4610.2004.04167.x
28. Ridsdale L, Clark LV, Dowson AJ, et al. How do patients referred to neurologists for headache differ from those managed in primary care? *Br J Gen Pract*. 2007;57(538):388-95. PMID: 17504590; PMCID: PMC2047014
29. Парфенов В.А., Неверовский Д.В. Ведение пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в амбулаторной практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;1:37-42 [Parfenov VA, Neverovsky DV. Outpatient management of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;1:37-42 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-37-42
30. Парфенов В.А. Сосудистые когнитивные нарушения и хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):61-7 [Parfenov VA. Vascular cognitive impairment and chronic cerebral ischemia (dyscirculatory encephalopathy). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):61-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-61-67
31. Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии. *Медицинский совет*. 2015;2:72-7 [Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headaches clinically simulating dyscirculatory encephalopathy. *Medical Council*. 2015;2:72-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-2-72-77
32. Манойлов А.Е. Утраченные критерии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;2(4):62-4 [Manoylov AE, Lost criteria. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4):62-4 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2010-119
33. Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головная боль: влияние антигипертензивных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):416-23 [Parfenov VA, Ostroumova TM, Ostroumova OD. Hypertension and Headache: the Effect of Antihypertensive Drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):416-23 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-416-423
34. Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):4-10 [Tabeeva GR, Muranov AV, Kostrygina EN, Sergeev AV. Migraine and hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(4):4-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-4-4-10
35. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Парфенов В.А. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(3S):32-7 [Ostroumova TM, Ostroumova OD, Parfenov VA. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):32-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37
36. Dodick DW. Pearls: headache. *Semin Neurol*. 2010;30(1):74-81. DOI:10.1055/s-0029-1245000
37. Gago-Veiga AB, Camiña Muñiz J, García-Azorín D, et al. Headache: What to ask, how to examine, and which scales to use. Recommendations of the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;S0213-4853(19)30024-6. DOI:10.1016/j.nrl.2018.12.006
38. Simon C, Everitt H, Kendrick T. Assessment of headache. In: Oxford Handbook of General Practice. 3rd ed. Oxford, GB: Oxford University Press, 2010; p. 560.
39. Toward Optimized Practice (TOP) Headache Working Group. Primary care management of headache in adults: clinical practice guideline. 2016. Available at: <http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/10065>. Accessed: 31.11.2017.
40. Jordan JE, Flanders AE. Headache and Neuroimaging: Why We Continue to Do It. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1149-55. DOI:10.3174/ajnr.A6591
41. Expert Panel on Neurologic Imaging; Whitehead MT, Cardenas AM, Corey AS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Headache. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(11S):S364-77. DOI:10.1016/j.jacr.2019.05.030
42. Шагбазян А.Э., Ковальчук Н.А., Табеева Г.Р. Роль образовательных программ в ведении пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):27-33 [Shagbazyan AE, Kovalchuk NA, Tabeeva GR. Role of educational programs in management of patients with medication-overuse headache. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):27-33 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-3-27-33
43. Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А., и др. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):74-80 [Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of chronic migraine: a clinical case report. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):74-80 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2021-1-74-80
44. McNeil M. Headaches in Adults in Primary Care: Evaluation, Diagnosis, and Treatment. *Med Clin North Am*. 2021;105(1):39-53. DOI:10.1016/j.mcna.2020.09.005
45. Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р., и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(4):4-14 [Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-4-4-14
46. Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р., и др. Пути оптимизации ведения пациентов с мигренью в России (резюльция совета экспертов). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):124-8 [Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Ways of optimizing the management of patients with migraine in Russia (resolution of the council of experts). *Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(6):124-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811861124

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

# PROM – современный подход к оценке качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

И.Е. Хатьков<sup>1,2</sup>, О.А. Минаева<sup>1</sup>, С.А. Домрачев<sup>1,2</sup>, М.А. Приймак<sup>1</sup>, Н.О. Соловьев<sup>✉1</sup>, П.С. Тютюнник<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Результаты, сообщаемые пациентом (PRO – patient reported outcomes) – это субъективная оценка пациентом его здоровья и качества жизни, без интерпретации со стороны специалиста. Для анализа этих данных используются опросные листы PROM (patient reported outcomes measure) – «оценка результатов, сообщаемых пациентом». Анализ качества жизни пациентов является перспективным и актуальным направлением, позволяющим улучшить оказание медицинской помощи и результаты лечения. На сегодняшний день существует большое количество опросных форм PROM, их надежность и валидность доказаны в многочисленных исследованиях. Разработаны единые стандарты и методы создания и оценки опросных листов, а интерес к применению опросных форм качества жизни неуклонно растет. Однако исследования, анализирующие данные опросных форм PROM, редко встречаются в отечественной литературе. Также недостаточно широко качество жизни изучается в клинической практике. Цель обзора литературы – представить современные методы оценки качества жизни пациентов, в особенности больных онкологическими заболеваниями. Проведен обзор наиболее распространенных и надежных опросных форм и оценочных средств качества жизни пациента. Выполнен анализ мирового опыта их применения в клинической практике у пациентов с онкологическими заболеваниями. Приведены примеры как общих, так и специфических опросных листов. Таким образом, опросные формы PROM нашли широкое применение среди пациентов с онкологическими заболеваниями. Однако в литературе встречается некорректное использование PROM, а у больных с определенными нозологиями данные PROM недостаточно широко изучены. Требуется дальнейший анализ потенциальных возможностей применения опросных форм PROM, а также их перевод и адаптация для использования в российском здравоохранении.

**Ключевые слова:** PROM, результаты, сообщаемые пациентом, качество жизни, амбулаторная хирургия, онкология, послеоперационный контроль

**Для цитирования:** Хатьков И.Е., Минаева О.А., Домрачев С.А., Приймак М.А., Соловьев Н.О., Тютюнник П.С. PROM – современный подход к оценке качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями. Терапевтический архив. 2022;94(1):122–128. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201343

REVIEW

## PROM a contemporary approach to assessing the quality of life of patients with cancer

Igor E. Khatkov<sup>1,2</sup>, Olga A. Minaeva<sup>1</sup>, Sergey A. Domrachev<sup>1,2</sup>, Maxim A. Priymak<sup>1</sup>, Nikita O. Solovyev<sup>✉1</sup>, Pavel S. Tyutyunnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

PRO (patient reported outcomes) is a patient's subjective assessment of health and quality of life, without interpretation by a specialist. PROM (patient reported outcomes measure) – questionnaires are used to analyzing this data. Assessment of the quality of life is a perspective direction, which allows to improve the quality of medical care and treatment results. Today, there are many questionnaires PROM, their reliability and validity has been proven in numerous studies. Unified standards and methods for developing and evaluating questionnaires have been developed. Interest in the use of quality of life questionnaires is increasing constantly. However, studies analyzing the data of the PROM questionnaires are rarely found in the national literature. Quality of life is also poorly researched in clinical practice. The aim of the literature review is to present modern methods for assessing the quality of life of patients, especially with cancer. A review of the most widespread and reliable questionnaires and assessment instruments for the quality of life of a patient has been carried out. The analysis of world experience of their use in clinical practice, for patients with cancer has been performed. Examples of both general and specific questionnaires are given. PROM questionnaires are widely used among patients with cancer. However, incorrect use of PROMs is found in the literature, and in patients with certain nosologies PROM data studied poorly. Further analysis of the potential of PROM questionnaires implementation is required, as well as their translation and adaptation for use in Russian health care.

**Keywords:** PROM, patient reported outcomes, quality of life, ambulatory surgery, oncology, postoperative control

**For citation:** Khatkov IE, Minaeva OA, Domrachev SA, Priymak MA, Solovyev NO, Tyutyunnik PS. PROM a contemporary approach to assessing the quality of life of patients with cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022; 94 (1):122–128. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201343

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Соловьев Никита Олегович – клинический ординатор ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(915)031-57-85; e-mail: niks97@list.ru; ORCID: 0000-0002-1295-8035

✉ Nikita O. Solovyev. E-mail: niks97@list.ru; ORCID: 0000-0002-1295-8035

Хатьков Игорь Евгеньевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова», зав. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4088-8118

Igor E. Khatkov. ORCID: 0000-0002-4088-8118

Минаева Ольга Альбертовна – канд. мед. наук, нач. отд. экспертизы качества медицинской помощи ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0002-0294-1424

Olga A. Minaeva. ORCID: 0000-0002-0294-1424

## Введение

В последние десятилетия медицина прошла большой путь в своем развитии. Устоявшаяся модель отношений «врач–пациент» претерпела значительные изменения. Для улучшения медицинской помощи создавались различные опросные формы оценки качества жизни пациента до, во время и после лечения. Появление стандартизированных опросных форм стало новым качественным уровнем развития систем оценки и анализа полученных субъективных данных от пациентов.

Результаты, сообщаемые пациентом (PRO – patient reported outcomes), – это субъективная оценка пациентом различных показателей, связанных с состоянием его здоровья и качеством жизни, на каждом этапе лечения, без участия и интерпретации со стороны специалиста [1].

Объективная оценка и анализ PRO достигаются за счет использования PROM (patient reported outcomes measure) – «оценка результатов, сообщаемых пациентом» [1]. С помощью PROM можно оценить влияние заболевания и лечения на качество жизни, психологическое состояние, повседневную деятельность, степень ограничения социальной и физической активности пациента; наличие и выраженность симптомов, удовлетворенность пациента качеством оказания медицинской помощи и результатами лечения. После многолетнего опыта использования PROM у пациентов в ходе клинических исследований III и IV фазы возрос интерес к применению опросных форм в практическом здравоохранении [1, 2].

Широкое распространение в клинической практике PROM получил с 1975 г., когда в Швеции оценка качества жизни пациентов была утверждена на национальном уровне в рамках специализированных регистров заболеваний [3]. В последние годы значительно возросло количество научных публикаций, анализирующих данные PROM (рис. 1).

PROM нашли свое применение в многочисленных исследованиях при сравнении различных методов лечения, продемонстрировали прогностическую значимость для пациентов с онкологическими заболеваниями, позволили точнее принимать решения при оказании медицинской помощи и повысить качество жизни пациентов. Во многих странах ведется учет данных PROM в рамках национальных регистров заболеваний.

Несмотря на активное распространение в мировом медицинском сообществе, PROM недостаточно широко используется в клинической практике. В литературе встречаются единичные русскоязычные публикации на эту тему, что создало предпосылки для нашей работы, целью которой мы видим обзор методик разработки и оценки опросных форм, анализ потенциальных возможностей применения PROM у пациентов с онкологическими заболеваниями.

## Материалы и методы

Опросные листы PROM должны быть надежными, валидными и обладать достаточной чувствительностью, позволяющей выявить изменения показателей в динамике [4].

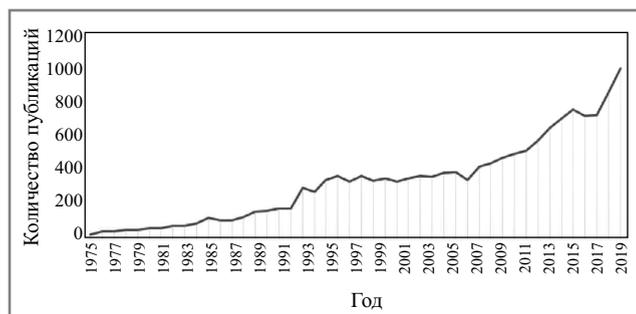


Рис. 1. Количество публикаций, включающих данные PROM. National Library of Medicine.

Fig. 1. Number of publications including PROM data. National Library of Medicine.

Для разработки концептуальной модели будущего опросного листа необходимо определить [4]:

- основные домены и пункты, составляющие опросную форму;
- область медицины;
- размер популяции;
- формат опросного листа;
- количество вопросов в анкете;
- варианты ответа;
- метод сбора данных;
- систему оценки;
- весовой коэффициент пунктов и доменов;
- режим наблюдения.
- возможность перевода и адаптации.

Коррекция концептуальной модели и использование различных оценочных инструментов (табл. 1) позволяют выделить ключевые пункты PROM, определить сроки и периодичность проведения опроса пациентов, выбрать методику сбора данных, запустить пилотное исследование.

Большой вклад в развитие и стандартизацию PROM внес Международный консорциум клинических исходов ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement), основанный в 2012 г. По мере роста количества опросных форм возникла необходимость их унификации. На сегодняшний день ICHOM разработано более 39 различных готовых решений по применению PROM для различных нозологий и состояний [5].

Опросные листы могут быть универсальными и специфичными. **Универсальные** PROM подходят для пациентов с любой нозологией. **Специфичные** PROM используются у пациентов с хроническими и онкологическими заболеваниями.

Универсальные опросные формы оценивают показатели, связанные с физической активностью, психологическим состоянием, выраженностью болевого синдрома, качеством жизни. Разработано более 40 различных валидированных в разных странах универсальных PROM [6].

**Домрачев Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-5194-5416

**Приймак Максим Александрович** – зам. глав. врача по медицинской части ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4984-9526

**Тютюник Павел Станиславович** – врач-хирург отд-ния высокотехнологической хирургии и хирургической эндоскопии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова», ассистент каф. факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6410-7355

**Sergey A. Domrachev.** ORCID: 0000-0001-5194-5416

**Maxim A. Priymak.** ORCID: 0000-0003-4984-9526

**Pavel S. Tyutyunnik.** ORCID: 0000-0002-6410-7355

**Таблица 1. Оценочные инструменты PROM. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, 2009 г. [4]**

*Table 1. PROM evaluation tools. Food and Drug Administration 2009 [4]*

Тип	Описание
ВАШ	Линия определенной длины (обычно 100 мм), на концах которой обозначены противоположные состояния. Респондент ставит на линии отметку, наиболее точно соответствующую его состоянию. Измеряется в числовом значении
ВАШ с промежуточными категориями	На шкале размещаются дополнительные промежуточные метки с обозначениями
Шкала Лайкерта	Респондент оценивает степень своего согласия или несогласия с предложенным суждением от «полностью согласен» до «полностью не согласен»
Порядковая (ранговая) шкала	Набор числовых категорий, из которых респондент выбирает категорию, в наибольшей степени соответствующую его состоянию
Регистрация явлений/случаев в момент проявления	Заполняется по происшествии какого-либо случая во времени. Данные могут быть включены в дневник наблюдения пациента
Шкала с рисунками	Содержит градуированные рисунки, отражающие разную степень состояния. Применяется в педиатрической практике
Чек-лист	Предлагает простой выбор между вариантами ответов: <i>да, нет, не знаю.</i>

Наиболее распространенным универсальным опросником является SF-36, состоящий из двух доменов: физический и психологический компонент здоровья. Опросный лист состоит из порядковых шкал, шкал Лайкерта и чек-листов. Результаты исследования легли в основу разработки норм показателей для здорового населения и людей, страдающих различными хроническими заболеваниями. В 1998 г. появилась русскоязычная версия опросной формы SF-36 [7]. На основе SF-36 в 2000 г. была разработана его сокращенная версия – SF-12 (12-Item Short-Form Health Survey). Данный опросный лист позволяет оценить те же 8 шкал, однако имеет всего 12 пунктов. Большая часть вопросов представлена в формате чек-листов, что значительно сокращает время заполнения (до 2 мин). Для данной опросной формы также существует русскоязычная версия [7].

В 1990 г. был разработан Европейский опросный лист оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire), который в 1995 г. получил актуальное на сегодняшний день название EQ-5D. В данной опросной форме оценивается пять основных показателей: подвижность, уход за собой, привычная повседневная деятельность (работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг), боль/дискомфорт, тревога/депрессия. При оценке каждого показателя используется порядковая шкала с 5 вариантами ответа. Комбинирование значений пяти компонентов, объединенных в пятизначный номер, описывает 243 различных варианта состояния здоровья пациента [8].

Ноттингемский профиль здоровья (NHP – Nottingham Health Profile) был разработан в 1975 г. На сегодняшний день переведен на 24 языка. Первая часть имеет 38 пунктов и 6 доменов: боль, энергичность, сон, подвижность, эмоциональные реакции и социальная изоляция. Вторая часть факультативна, состоит из 7 вопросов о влиянии состояния здоровья на трудовую деятельность, ведение домашнего хозяйства, социальную жизнь, семейную и сексуальную жизнь, хобби, увлечения, активный отдых, отпуск/выходные [9].

**Таблица 2. Специфичные PROM для пациентов с онкологическими заболеваниями**

*Table 2. Specific PROMs for Cancer Patients*

PROM	Характеристика
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-30)	30 вопросов и 9 доменов, переведен более чем на 100 языков. EORTC QLQ-LC13* – рак легких, EORTC QLQ-PR2* – РПЖ, QLQ-STO22* – РЖ, QLQ-CR38* – КРП, QLQ-BR23* – РМЖ, QLQ-PAN26* – рак поджелудочной железы и др.
Functional Assessment of Cancer Therapy Scale – General (FACT-G)	Опросный лист имеет 5 доменов, переведен более чем на 53 языка. FACT-Ga – РЖ, FACT-C – КРП, FACT-L – рак легких, FACT-P PCS – РПЖ и др.
BREAST-Q	Для пациентов, страдающих РМЖ. Состоит из 5 модулей: аугментация, уменьшение/мастопексия, мастэктомия, реконструкция, органосохраняющее лечение. Для первых трех модулей предусмотрено 6 доменов: удовлетворенность грудью, общие результаты, процесс лечения, психическое, физическое и сексуальное благополучие
Lung Cancer Symptom Scale (LCSS)	Для пациентов, страдающих раком легких. Акцент сделан на оценке тяжести симптомов. Всего 4 домена: симптомы, тяжесть состояния, обусловленного симптомами, активность, качество жизни. Переведен на множество языков
Expanded Prostate Index Composite (EPIC)	Для пациентов с РПЖ: 4 домена – урологические проявления, кишечные проявления, сексуальное благополучие, гормональный статус. Имеет версии из 26 и 50 вопросов
M.D. Anderson Symptom Inventory (MDASI)	Имеет 2 домена – тяжесть симптомов и ограничения, связанные с симптомами. MDASI-GI – РЖ, MDASI-LC – рак легких и др. Переведен на несколько языков
Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)	Для пациентов с распространенным раком, а также проходящих паллиативное лечение. Имеет 9 доменов: тревожность, депрессия, сонливость, аппетит, тошнота, боль, одышка, утомляемость, общее благополучие

Наибольшее количество специфичных опросных форм создано для пациентов с хроническими и онкологическими заболеваниями, а также различными состояниями [6]. К примеру, The Colostomy Impact Score – для оценки влияния колостомы на качество жизни, а также SDS (Zung Self-Rating Depression Scale) – для оценки психического благополучия у пациентов со злокачественными новообразованиями. Из более 400 существующих специфичных PROM для пациентов со злокачественными опухолями валидированы и высоконадежны лишь 10–15% (табл. 2).

Для рака желудка (РЖ) наиболее распространены PROM являются EORTC QLQ-C30, FACT-G, EORTC QLQ-STO22, MDASI-GI, FACT-Ga [5, 6]. Среди пациентов, страдающих раком легких, наиболее часто применяют следующие опросные листы PROM: EORTC QLQ-C30 с дополнительным модулем Lung Cancer-Specific Questionnaire (EORTC QLQ-LC13) [5].

Опросные формы используют на различных уровнях (микро-, мезо- и макроуровнях) [6]:

- с целью улучшения коммуникации между врачом и пациентом в рамках работы одного специалиста или отделения (микроуровень);
- для сравнения различных методов лечения, оценки качества оказания медицинской помощи внутри одного медицинского учреждения (мезоуровень);
- при комплексном анализе данных в масштабе нескольких учреждений, популяции, области, территориальной единицы или национального регистра, в масштабных исследованиях и при фармакоэкономическом анализе (макроуровень) [6].

Анкетирование проводят различными способами: очно в клинике и дистанционно через персональные онлайн-сервисы ePRO (electronic patient reported outcomes), e-mail, по телефону или почте. Одно из преимуществ ePRO – возможность отслеживать проявление симптомов в реальном времени [10].

Доказана прогностическая значимость PROM для оценки общей выживаемости у определенных групп онкологических пациентов [11–13], а потенциальные возможности применения опросных форм PROM практически не ограничены.

## Обсуждение

### Рак молочной железы

Исследования, анализирующие данные опросных форм, получили широкое распространение среди пациентов, страдающих раком молочной железы (РМЖ), что позволило улучшить результаты лечения и качества жизни.

Одним из самых распространенных и информативных PROM для пациентов с РМЖ является опросная форма BREAST-Q [14]. Наряду с BREAST-Q в соответствии с готовыми решениями ICHOM для пациенток, страдающих РМЖ, рекомендуется также использовать следующие инструменты PROM: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 [6].

C. Davies и соавт. проанализировали 14 исследований, в которых сообщалось о разработке и оценке 6 различных PROM у пациенток, перенесших радикальную мастэктомию. Для оценки характеристик и методологии разработки PROM авторы использовали рекомендации COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of health measurement instruments). По их мнению, наиболее высоконадежными и валидными являются опросные листы: BREAST-Q, BRECON-31 и EORTC QLQ30 с дополнительным специфичным модулем BRECON-23 [15].

K. Santosa и соавт. провели анализ результатов реконструкции молочной железы после мастэктомии с помощью аутопластики и с использованием имплантов. Сравнение проводилось по результатам данных BREAST-Q, для оценки было выбрано 4 домена (удовлетворенность грудью, физическое благополучие, психическое благополучие и сексуальное благополучие). В исследовании приняли участие 2013 женщин, аутопластика была проведена 523 (26%) пациенткам, а реконструкция при помощи импланта выполнена у 1490 (74%) пациенток. Средний возраст в группах составил 48,1 и 51,6 года соответственно [16].

Данные PROM были собраны до выполнения реконструкции и через 2 года после операции. Результаты заполнения опросных листов через 2 года были получены от 1217 (60,5%) респондентов. Таким образом, K. Santosa и соавт. установили, что через 2 года после операции пациентки, которым выполнялась аутопластика, имели более высокие показатели по следующим доменам: удовлетворенность грудью, физическое благополучие и сексуальное благополучие в сравнении с пациентками, перенесшими реконструкцию имплантом. Через 2 года и более после реконструктивных операций пациентки в группе аутопластики имели более высокое качество жизни. Авторы данного исследования подтвердили взаимосвязь между выбором метода лечения и качеством жизни пациента, а также продемонстрировали наглядность и эффективность использования опросных форм для динамической оценки качества жизни пациенток, перенесших хирургическое лечение по поводу РМЖ [16].

Схожие данные при сравнении аутопластики и реконструкции имплантом после мастэктомии получены J. Nelson и соавт. при анализе данных BREAST-Q у 3268 пациенток: 336 (11%) больным была выполнена аутопластика, 2932 (89%) проведена реконструкция имплантом [17]. Респонденты заполняли опросный лист не менее 1 раза: до операции, а также через 3, 6, 12 мес после операции и далее ежегодно, на протяжении 8 лет. По результатам исследования пациентки, перенесшие аутопластику, имели достоверно более высокие показатели доменов удовлетворенности грудью и качества жизни на каждом этапе сбора данных в сравнении с группой реконструкции имплантом [17].

### Колоректальный рак

В соответствии с готовыми решениями ICHOM для анализа качества жизни и тяжести симптомов у пациентов с колоректальным раком (КРР) рекомендуется использовать опросные формы EORTC QLQ-C30, EORTC – Colorectal Cancer Module (EORTC QLQ-CR29), а также специфичный модуль для пациентов с КРР и метастатическим поражением печени – Colorectal Module Liver Metastases (EORTC QLQ-LMC21) [18].

A. Besson и соавт. приводят следующие наиболее распространенные PROM, специфичные для КРР: FACT-C, EORTC QLQ-CR38, EORTC QLQ-CR29, EORTC QLQ-LM21, The Colostomy Impact Score [19].

J. Rees и соавт. провели анализ 66 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 2004 по 2012 г., в которых сообщалось о применении PROM среди пациентов ( $n=36$  тыс.) с КРР. В 7 (10%) исследованиях оценивались преимущества различных методов лечения, 35 (53%) исследований сравнивали между собой группы различных методов лечения с помощью опросных форм PROM, и в 19 (28%) исследованиях изучалась клиническая значимость различий в PROM между группами. В 39 (60%)

исследованиях были использованы опросные формы EORTC и FACT с различными дополнительными специфичными модулями. J. Rees и соавт. заключают, что надежнее использование PROM, соответствующее мировым стандартам, имело место лишь в 13 (19%) РКИ [20].

В систематическом обзоре, опубликованном в 2019 г. С. Rutherford и соавт., сообщается о прогностической значимости некоторых показателей PROM у пациентов с КРП, проходящих противоопухолевое лечение. В анализ включено 12 РКИ и 15 обсервационных когортных исследований. Наиболее часто используемыми опросными формами являлись: SF-12, EQ-5D, FACT-G и FACT-C, QLQ-C30 и QLQ-LMC21, а также некоторые самостоятельные домены. Авторы сообщают, что домен физического функционирования наиболее часто являлся достоверным предиктором общей выживаемости. По мнению авторов, такие домены, как физическое функционирование, болевые симптомы, усталость и потеря аппетита, являются значимыми предикторами выживаемости у пациентов с различными стадиями КРП, а также метастатическим КРП [21].

### **Рак легких**

У. Vouazza и соавт. провели обзор 51 исследования, в которых оценивались данные опросных форм у пациентов, страдающих раком легких. В работу включены опросные листы с надежными психометрическими характеристиками. Авторы выделяют 5 наиболее надежных и валидированных специфичных для рака легких PROM: EORTC QLQ-LC13/QLQ-LC29, FACT-L, LCSS, MDASI-LC [22].

В 2018 г. J. Polański и соавт. провели сравнение качества жизни между пациентами с мелкоклеточным (МРЛ) и немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). В работу были включены 257 больных. Из них 72 (28%) пациента – с МРЛ и 185 (72%) пациентов – с НМРЛ. Авторы использовали EORTC QLQ-C30 и QLQ-LC13, а также визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли. По сообщению авторов, качество жизни в сравнении со здоровыми людьми снижалось независимо от гистологического типа опухоли. Однако пациенты, страдающие МРЛ, имели достоверно более низкое качество жизни и более выраженный болевой синдром, чем пациенты с НМРЛ [23].

В 2019 г. М. Brønserud и соавт. проанализировали результаты EORTC QLQ-C30 с дополнительным модулем QLQ-LC13 у 7295 пациентов, включенных в национальный регистр Дании по раку легкого с 2013 по 2015 г., 4229 (58%) респондентов заполнили опросные формы 1 раз, а 2459 (32%) – 2 и более раз. Авторы сравнили два метода анкетирования, в первом случае готовые листы собирались по почте, во втором – в электронном виде через мобильное приложение [24].

Авторы пришли к выводу, что электронная рассылка PROM и дистанционный сбор данных эффективнее и позволяет охватить большее количество респондентов, нежели выдача PROM и распространение почтовой службой [24].

### **Рак предстательной железы**

Разработаны готовые решения по использованию PROM как для раннего рака предстательной железы (РПЖ), так и для распространенного РПЖ. По рекомендациям ICHOM, основными опросными формами для пациентов на ранних стадиях РПЖ являются: EORTC QLQ-C30 и EPIC-26 [25, 26].

Е. Protorara и соавт. выделяют 7 специфичных опросных форм для РПЖ: EPIC-26, EPIC-50, UCLA-PCI,

FACT-P, QLQ-PR25, PC-QoL и STAR. После оценки психометрических характеристик в соответствии с рекомендациями COSMIN авторы пришли к выводу, что наиболее надежными и валидными являются опросные формы EPIC-50, EPIC-26, UCLA-PCI и PCQoL [27].

Е. Hoffman и соавт. сообщают, что пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию, имеют худшие показатели, связанные с недержанием мочи (EPIC-26), в сравнении с пациентами, которым проводились другие методы лечения РПЖ (брахитерапия, лучевая терапия и др.) [28].

М. Nguyen-Nielsen и соавт. опубликован анализ данных опросного листа EPIC-26 национального регистра Дании (DAPROCAdata) с 2011 по 2016 г. В исследовании приняли участие 15 465 респондентов, страдающих РПЖ. За первый год наблюдения во всех доменах выявлено снижение показателей качества жизни более чем на 10 пунктов. Наиболее негативные показатели сексуального благополучия и недержания мочи выявлены у пациентов после радикальной простатэктомии в сравнении с пациентами, проходившими лучевую терапию, консервативное или паллиативное лечение. Авторы рекомендуют уделять больше внимания реабилитации с целью повышения сексуального благополучия пациентов, поскольку именно этот фактор оказывает наиболее значимое влияние на качество жизни [29].

### **Рак желудка**

Несмотря на относительно высокую частоту встречаемости рака желудка (РЖ), число публикаций, сообщающих о применении специфичных PROM для данной группы пациентов, невелико. Так, в 2013 г. J. Xu и соавт. в результате обзора литературы было выделено 17 специфичных PROM для пациентов, страдающих РЖ. По мнению авторов, наибольший охват факторов, ассоциированных с качеством жизни у больных РЖ, имеют опросные формы: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, FACT-G, FACT-Ga, MDASI-GI [30].

В 2016 г. J. Straatman и соавт. выполнен анализ 26 исследований, включающих суммарно 4690 пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу РЖ, в которых сообщалось об анализе PROM [31]. По сообщению авторов, самыми распространенными из универсальных PROM, применяющихся у пациентов, страдающих РЖ, являются: SF-12, SIP, EQ-5D. Наиболее часто используемыми специфичными PROM у данных пациентов, имеющими доказанную валидность, являются EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, FACT-G, FACT-Ga. При этом авторы отмечают, что наиболее надежным и валидным опросным листом является EORTC QLQ30 и его модули [31].

### **Рак поджелудочной железы**

А. Maharaj и соавт. проанализировали 170 публикаций, сообщающих об анализе данных PROM у пациентов, страдающих раком поджелудочной железы. Большинство работ являлось частью фармакологических исследований. Авторами выявлено 70 различных PROM, использованных у пациентов, больных раком поджелудочной железы. При этом лишь 13 опросных форм имели доказанную валидность и надежность, а наиболее часто применялись опросные листы EORTC QLQ-C30 с дополнительным модулем QLQ-PAN26 [32].

W. Dai и соавт. оценили прогностическую значимость использования опросных листов ESAS (общая тяжесть симптомов, физические симптомы и психологические симптомы) для определения общей выживаемости у пациентов

с распространенным раком поджелудочной железы. В исследование были включены 2043 пациента с распространенным раком поджелудочной железы. Из них мужчин – 55%, средний возраст больных составил 65 лет. Авторы обнаружили, что высокие показатели тяжести симптомов ESAS были достоверно связаны со снижением общей выживаемости [13].

### Заключение

На сегодняшний день проведена валидация большого количества опросных форм, разработаны рекомендации по использованию PROM, что облегчает их выбор и применение для конкретных задач. Однако в сфере оценки качества жизни встречается некорректное использование PROM, а у пациентов с определенными нозологиями, такими как РЖ и рак поджелудочной железы, данные PROM недостаточно широко изучаются в клинической практике.

Требуется дальнейший анализ существующих опросных форм и потенциальных возможностей их применения. Очевидна необходимость адаптации, валидации и системного использования PROM, а также создания новых эффективных опросных форм для использования в российском здравоохранении, особенно у пациентов с онкологическими заболеваниями.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 КРР – колоректальный рак  
 МРЛ – мелкоклеточный рак легких  
 НМРЛ – неметастатический рак легких  
 РЖ – рак желудка  
 РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
 РМЖ – рак молочной железы  
 РПЖ – рак предстательной железы  
 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака  
 EPIC (Expanded Prostate Index Composite) – опросный лист качества жизни у больных раком предстательной железы  
 ePRO (electronic patient reported outcomes) – электронные методы сбора опыта, сообщаемого пациентами  
 EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) – Европейский опросник качества жизни  
 ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) – система оценки симптомов Эдмонта

FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy Scale – General) – шкала функциональной оценки лечения рака  
 ICHOM (International Consortium for Health Outcomes Measurement) – Международный консорциум клинических исходов  
 LCS (Lung Cancer Symptom Scale) – шкала оценки симптомов рака легких  
 MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory) – перечень симптомов Андерсона  
 NHP (Nottingham Health Profile) – Ноттингемский профиль здоровья  
 PRO (patient reported outcomes) – опыт, сообщаемый пациентом  
 PROM (patient reported outcomes measure) – оценка опыта, сообщаемого пациентом  
 SDS (Zung Self-Rating Depression Scale) – шкала самостоятельной оценки депрессии  
 SF-12 (12-Item Short-Form Health Survey) – краткая форма 12  
 SF-36 (The short form 36) – краткая форма 36

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weldring T, Smith SM. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights*. 2013;6:61-8. DOI:10.4137/HSI.S11093
2. Callahan LF. The History of Patient-Reported Outcomes in Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(2):205-17. DOI:10.1016/j.rdc.2016.01.012
3. Swedish Association of Local Authorities and Regions. Quality registries. Available at: [www.kvalitetsregister.se/om\\_kvalitetsregister/quality\\_registries](http://www.kvalitetsregister.se/om_kvalitetsregister/quality_registries). Accessed: 08.12.2021.
4. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims Guidance for Industry 2009. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed: 08.12.2021.
5. Mak KS, van Bommel AC, Stowell C, et al. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J*. 2016;48(3):852-60. DOI:10.1183/13993003.02049-2015
6. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (the Commission). Available at: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/indicators-measurement-and-reporting/patient-reported-outcome-measures>. Accessed: 08.12.2021.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб., 2002 [Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. Saint Petersburg, 2002 (in Russian)].
8. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2013;22(7):1717-27. DOI:10.1007/s11136-012-0322-4
9. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. *J R Coll Gen Pract*. 1985;35(273):185-8.
10. Richards HS, Blazeby JM, Portal A, et al. A real-time electronic symptom monitoring system for patients after discharge following surgery: a pilot study in cancer-related surgery. *BMC Cancer*. 2020;20(1):543. DOI:10.1186/s12885-020-07027-5.
11. Ong WL, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, et al. A Standard Set of Value-Based Patient-Centered Outcomes for

- Breast Cancer: The International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) Initiative. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):677-85. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.4851
12. Kerrigan K, Patel SB, Haaland B, et al. Prognostic Significance of Patient-Reported Outcomes in Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(4):e313-23. DOI:10.1200/JOP.19.00329
13. Dai WF, Beca J, Guo H, et al. Are population-based patient-reported outcomes associated with overall survival in patients with advanced pancreatic cancer? *Cancer Med.* 2020;9(1):215-24. DOI:10.1002/cam4.2704
14. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, et al. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(2):345-53. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181aee807
15. Davies CF, Macefield R, Avery K, et al. Patient-Reported Outcome Measures for Post-mastectomy Breast Reconstruction: A Systematic Review of Development and Measurement Properties. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(1):386-404. DOI:10.1245/s10434-020-08736-8
16. Santosa KB, Qi J, Kim HM, et al. Long-term Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg.* 2018;153(10):891-9. DOI:10.1001/jamasurg.2018.1677
17. Nelson JA, Allen RJ Jr, Polanco T, et al. Long-term Patient-reported Outcomes Following Postmastectomy Breast Reconstruction: An 8-year Examination of 3268 Patients. *Ann Surg.* 2019;270(3):473-83. DOI:10.1097/SLA.0000000000003467
18. Zerillo JA, Schouwenburg MG, van Bommel ACM, et al. An International Collaborative Standardizing a Comprehensive Patient-Centered Outcomes Measurement Set for Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):686-94. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0417
19. Besson A, Deftereos I, Chan S, et al. Understanding patient-reported outcome measures in colorectal cancer. *Future Oncol.* 2019;15(10):1135-46. DOI:10.2217/fon-2018-0723
20. Rees JR, Whale K, Fish D, et al. Patient-reported outcomes in randomised controlled trials of colorectal cancer: an analysis determining the availability of robust data to inform clinical decision-making. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(12):2181-92. DOI:10.1007/s00432-015-1970-x
21. Rutherford C, Campbell R, White K, King M. Patient-reported outcomes as predictors of survival in patients with bowel cancer: a systematic review. *Qual Life Res.* 2019;28(11):2871-87. DOI:10.1007/s11136-019-02255-0
22. Bouazza YB, Chiari I, El Kharbouchi O, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs) in the management of lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer.* 2017;113:140-51. DOI:10.1016/j.lungcan.2017.09.011
23. Polański J, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, et al. Histological subtype of lung cancer affects acceptance of illness, severity of pain, and quality of life. *J Pain Res.* 2018;11:727-33. DOI:10.2147/JPR.S155121
24. Brønserud MM, Iachina M, Green A, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in lung cancer: Experiences from a nationwide feasibility study. *Lung Cancer.* 2019;128:67-73. DOI:10.1016/j.lungcan.2018.12.014
25. Martin NE, Massey L, Stowell C, et al. Defining a standard set of patient-centered outcomes for men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;67(3):460-7. DOI:10.1016/j.eururo.2014.08.075
26. Morgans AK, van Bommel AC, Stowell C, et al. Development of a Standardized Set of Patient-centered Outcomes for Advanced Prostate Cancer: An International Effort for a Unified Approach. *Eur Urol.* 2015;68(5):891-8. DOI:10.1016/j.eururo.2015.06.007
27. Protopapa E, van der Meulen J, Moore CM, Smith SC. Patient-reported outcome (PRO) questionnaires for men who have radical surgery for prostate cancer: a conceptual review of existing instruments. *BJU Int.* 2017;120(4):468-81. DOI:10.1111/bju.13896
28. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA.* 2020;323(2):149-63. DOI:10.1001/jama.2019.20675
29. Nguyen-Nielsen M, Møller H, Tjønneland A, Borre M. Patient-reported outcome measures after treatment for prostate cancer: Results from the Danish Prostate Cancer Registry (DAPROCAdata). *Cancer Epidemiol.* 2020;64:101623. DOI:10.1016/j.canep.2019.101623
30. Xu J, Evans TJ, Coon C, et al. Measuring patient-reported outcomes in advanced gastric cancer. *Ecancermedicalscience.* 2013;7:351. DOI:10.3332/ecancer.2013.351
31. Straatman J, van der Wielen N, Joosten PJ, et al. Assessment of patient-reported outcome measures in the surgical treatment of patients with gastric cancer. *Surg Endosc.* 2016;30(5):1920-9. DOI:10.1007/s00464-015-4415-3
32. Maharaj AD, Samoborec S, Evans SM, et al. Patient-reported outcome measures (PROMs) in pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2020;22(2):187-203. DOI:10.1016/j.hpb.2019.09.002

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Венозные тромбоземболические осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения

О.Н. Джиоева<sup>✉1,2</sup>, А.А. Орлова<sup>1</sup>, Е.А. Рогожкина<sup>1</sup>, О.М. Драпкина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Статья представляет собой обсуждение проблемы венозных тромбоземболических осложнений (ВТЭО) у больных хронической болезнью почек (ХБП), которая для нашей страны является значимой и насущной. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний возрастает до 26%. Данные клинических исследований убедительно показывают, что ХБП является независимым фактором риска развития ВТЭО. Последнее десятилетие дало нам возможность наблюдать некую «революцию» в терапии ВТЭО, которая связана с появлением на рынке прямых пероральных антикоагулянтов, включающих ингибиторы фактора IIa (тромбина) и фактора Xa. Эти препараты одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения острой тромбоземболии. Тем не менее пациенты с тяжелой ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) по-прежнему ограничены использованием нефракционированного гепарина и антагонистов витамина К, так как недостаточно данных в поддержку использования прямых пероральных антикоагулянтов в этой популяции.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, венозные тромбоземболические осложнения, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты

**Для цитирования:** Джиоева О.Н., Орлова А.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Венозные тромбоземболические осложнения у пациентов с хронической болезнью почек: распространенность и особенности медикаментозного лечения. Терапевтический архив. 2022;94(1):129–134. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358

REVIEW

## Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment

Olga N. Dzhioeva<sup>✉1,2</sup>, Anna A. Orlova<sup>1</sup>, Elizaveta A. Rogozhkina<sup>1</sup>, Oksana M. Drapkina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

The article is an opinion on the problem of venous thromboembolic (VTE) complications in patients with chronic kidney disease (CKD), which is significant and urgent for Russia. Signs of CKD are noted in more than 1/3 of patients with chronic heart failure; a decrease in kidney function is observed in 36% of people over the age of 60, in people of working age, a decrease in function is noted in 16% of cases, and in the presence of cardiovascular diseases increases to 26%. Clinical research data convincingly show that CKD is an independent risk factor for the development of VTE complications. The last decade has given us the opportunity to observe a kind of "revolution" in VTE therapy, which is associated with the appearance on the market of direct oral anticoagulants, including inhibitors of factor IIa (thrombin) and factor Xa. These drugs are approved by the Food and Drug Administration for the treatment of acute thromboembolism. Nevertheless, patients with severe CKD (estimated glomerular filtration rate <30 ml/min) are still limited to the use of unfractionated heparin and vitamin K antagonists, as there is insufficient data to support the use of direct oral anticoagulants in this population.

**Keywords:** chronic kidney disease, venous thromboembolic complications, anticoagulant therapy, direct acting anticoagulants

**For citation:** Dzhioeva ON, Orlova AA, Rogozhkina EA, Drapkina OM. Venous thromboembolic complications in patients with chronic kidney disease: prevalence and features of drug treatment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):129–134. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201358

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Джиоева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ, проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)614-18-21; e-mail: dzhioevaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

**Орлова Анна Андреевна** – мл. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0002-6365-5261

**Рогожкина Elizaveta Александровна** – клин. ординатор ФГБУ НМИЦ ТПМ. ORCID: 0000-0001-8993-7892

**Драпкина Оксана Михайловна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ТПМ, зав. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-4453-8430

✉ **Olga N. Dzhioeva**. E-mail: dzhioevaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

**Anna A. Orlova**. ORCID: 0000-0002-6365-5261

**Elizaveta A. Rogozhkina**. ORCID: 0000-0001-8993-7892

**Oksana M. Drapkina**. ORCID: 0000-0002-4453-8430

## Введение

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с распространенностью таких социально значимых заболеваний, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого 10-го представителя общей популяции [1]. ХБП поражает все большее число людей, и в настоящее время ее распространенность достигает 10–15% взрослого населения [2, 3]. Результаты проведенных эпидемиологических исследований в Российской Федерации показали, что проблема ХБП для нашей страны является значимой и насущной. Признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью; снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста снижение функции отмечается в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний возрастает до 26% [4, 5]. Учитывая длительное бессимптомное течение, истинная частота распространенности ХБП неизвестна. Понятие ХБП является надзологическим, однако это не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [2]. В патогенезе ХБП существенное значение имеет сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, которая является доминирующей причиной смертности в этой популяции пациентов [6]. Многие факторы, связанные с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение [7]. Но существует и обратная зависимость: диагноз ХБП влечет за собой повышенный риск многочисленных соматических проблем. Венозные тромбозы и тромбоэмболии (ВТЭО), которые включают тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или легочную тромбоземболию, являются признанными осложнениями, связанными с ХБП [8]. Поражение почек с последующим прогрессивным снижением их функции, ассоциированное с ВТЭО, имеет широкую распространенность, а смертность от всех причин пациентов, у которых развивается тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА), достигает в отделенном периоде 32% [9]. Проблема коморбидности ХБП и ВТЭО является актуальной, клинически значимой и заслуживает внимания специалистов широкого профиля.

## Частота и распространенность ХБП и ВТЭО в общей популяции

Распространенность ХБП, особенно среди пожилых людей, значительна и продолжает увеличиваться. За период с 1988 по 2006 г. по данным исследования NHANES показано, что заболеваемость ХБП среди людей в возрасте 60 лет и старше выросла с 18,8 до 24,5%, в то время как диагностированная ХБП среди людей в возрасте от 20 и до 39 лет оставалась ниже 0,5% [10]. Как и для ХБП, пожилой возраст является значимым фактором риска развития ВТЭО, демонстрируя существенный рост заболеваемости после 60 лет [11]. Заболеваемость венозной тромбоземболией (ВТЭ) происходит со скоростью примерно 1,04–1,83 на 1 тыс. человеко-лет ежегодно для европеоидного населения. Как и при ХБП, общая заболеваемость ВТЭ увеличивается, по крайней мере частично, за счет увеличения заболеваемости ТЭЛА. Считается, что эта тенденция связана с улучшением осведомленности и диагностики, с улучшением разрешения исследований медицинской визуализации за последние 10–15 лет [11].

## Риск ВТЭО при ХБП

Данные последних исследований убедительно показывают, что ХБП является независимым фактором риска развития ВТЭО. Популяционное исследование Национального регистра Дании, результаты которого опубликованы в 2014 г., ставило своей целью изучить риск ВТЭО при ХБП различной этиологии [12]. Используя дизайн исследования по типу «случай-контроль», проанализировали более 128 тыс. историй болезни стационарных пациентов с 1994 по 2010 г. с целью выявления случаев ТГВ нижних конечностей, ТЭЛА и ХБП. Каждый случай ВТЭО был сопоставлен с 5 контрольными пациентами без ВТЭО. В скорректированных моделях обнаружено, что ХБП, в независимости от этиологии, в значительной степени связана с ВТЭО. Примечательно, самая сильная связь была обнаружена в течение первых 3 мес после постановки диагноза, при этом риск оставался повышенным в течение более 5 лет после документально подтвержденного диагноза ХБП. Группа Milwaukee Initiative in Critical Care Outcomes Research (MICCOR) аналогичным образом продемонстрировала более высокую частоту ВТЭО среди пациентов с коморбидной ХБП и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [13]. В этом ретроспективном исследовании рассматривались ТЭЛА, ХБП и терминальная стадия болезни почек. Однако основной целью этого исследования была оценка различий в смертности между пациентами, госпитализированными для лечения ТЭЛА и имеющими нормальную функцию почек, по сравнению с пациентами с нарушенной функцией почек. Выборка включала 920 пациентов с ХБП без ТПН, 1605 пациентов с ТПН и 143 060 человек из контрольной группы. Установлено, что частота ТЭЛА составляет 204 на 100 тыс. человек у лиц с ХБП против 66 на 100 тыс. человек у лиц без нарушения функции почек. После ТЭЛА у пациентов с ХБП скорректированное отношение шансов смерти составило 1,57 (95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,93) [14]. Каждое из названных исследований имеет общие ограничения, которые требуют обсуждения. Важно отметить, что ни одно из них не указывает наличия протеинурии, стадии ХБП или типа диализа. Известно, что в настоящее время протеинурия считается важным аспектом диагностики ХБП, а также является независимым фактором риска развития ВТЭО [15]. Какие же еще факторы провоцируют развитие ВТЭО у пациентов с ХБП?

## Протромботические факторы при ХБП

Доказано, что активация воспаления и прокоагуляции, вызванная ХБП, является причинно-следственной связью между расчетной СКФ (рСКФ) и ВТЭО [16]. ХБП ассоциирована с повышением уровней циркулирующих прокоагулянтов, таких как С-реактивный белок, фибриноген, интерлейкин-6, фактор VIIc, фактор VIIIc, плазмин-антиплазминовый комплекс и D-димер [17]. Количество микрочастиц, представляющих собой остатки плазматической мембраны, образующиеся в процессе повреждения клеток, также увеличивается у пациентов с ХБП [18]. Микрочастицы формируются из многих типов клеток, включая эндотелиальные клетки, лейкоциты и тромбоциты. Считается, что эти частицы способствуют гиперкоагуляции за счет наличия на их мембранах фосфатидилсерина, что потенцирует превращение протромбина в тромбин [19]. Кроме того, микрочастицы могут способствовать коагуляции за счет увеличения присутствия тканевого фактора как за счет прикрепления его к мембране микрочастиц, так и за счет его высвобождения непосредственно в кровотоке [18].

Показано, что при ХБП уровни прокагулянтов и маркеров воспаления увеличиваются в зависимости от тяжести почечной дисфункции. В большом проспективном когортном исследовании 2008 г. изначально не обнаружено связи между рСКФ на основе цистатина С и частотой ВТЭО [20]. Последующее проспективное когортное исследование, проведенное с участием 10 700 пациентов, показало, что более низкая рСКФ, определенная с помощью цистатина С в сыворотке, была связана со значительно повышенным риском ВТЭ [21]. Показано, что уровни цистатина С увеличиваются с возрастом, ассоциированы с сердечно-сосудистыми факторами риска, мужским полом, уровнем С-реактивного белка и повышенным индексом массы тела. Учитывая противоречивые результаты в вышеупомянутых исследованиях, можно предположить, что связь между рСКФ на основании уровня цистатина и возникновением ВТЭО могла быть искажена в более раннем исследовании из-за недостаточной мощности. Только небольшая часть участников (25,8%) имели доступные данные об уровне цистатина С в сыворотке. Кроме того, все исследования проводились до стандартизации анализов рСКФ на основании уровня цистатина.

### Протеинурия и риск ВТЭО

Альбуминурия является новым фактором риска развития ВТЭО у пациентов с ХБП. Микроальбуминурия (суточная альбуминурия 30–300 мг) является хорошо известным фактором риска артериальной эмболии. Предполагается, что микроальбуминурия является маркером эндотелиальной дисфункции. Следовательно, микроальбуминурия также может предрасполагать к ВТЭО. И в исследовании 2009 г. показано, что микроальбуминурия действительно связана с повышенным риском ВТЭО [22]. Данные этой работы продемонстрировали, что альбуминурия является фактором риска развития ВТЭО независимо от функции почек. В продолжение исследования PREVEND I. van Schouwenburg и соавт. исследовали связь между микроальбуминурией и рецидивирующим ВТЭО [23]. Повышенная концентрация альбумина определялась как равная или превышающая 20 мг/л в первой порции утренней мочи. Это проспективное популяционное исследование было завершено в Нидерландах, и в него был включен 351 участник с зарегистрированным первым случаем ВТЭО из общего числа 40 865 участников. Авторы не учитывали в результатах креатинин сыворотки или рСКФ. В целом исследование показывает скорректированный относительный риск (ОР) 1,95 (95% ДИ 0,89–4,30) для рецидива тромбоза в течение 1 года, что иллюстрирует потенциальные неблагоприятные эффекты протеинурии. Важно отметить, что средняя продолжительность антикоагулянтной терапии не отличалась между пациентами с нормальным (<20 мг/л) или повышенным (>20 мг/л) уровнями альбуминурии.

### Лечение ВТЭО у пациентов с ХБП

Ранее общепринятая терапевтическая стратегия лечения ВТЭО у пациентов с ХБП состояла из начальной антикоагулянтной терапии парентеральными формами нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ) с последующим переходом на антагонисты витамина К (АВК) [24]. Однако, как показано в клинических исследованиях и реальной клинической практике, терапия АВК чревата множеством клинических, терапевтических и логистических проблем. Они варьируют от потенциальных взаимодействий между лекарственными средствами и пищей, межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности, привер-

женности и до риска побочных эффектов [25]. Последнее десятилетие дало нам возможность наблюдать некую «революцию» в терапии ВТЭО, которая связана с появлением на рынке прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), включающих ингибиторы фактора Па (тромбина) и фактора Ха. Эти препараты одобрены Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения острой тромбоземболии. Убедительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований продемонстрировали не меньшую эффективность этих препаратов по сравнению с АВК с точки зрения как эффективности, так и безопасности в плане снижения риска рецидива у пациентов как с ТГВ, так и с ТЭЛА [26–29].

В 2009 г. S. Schulman и соавт. из группы RE-COVER опубликовали двойное слепое рандомизированное исследование, в котором изучались безопасность и эффективность дабигатрана по сравнению с АВК при лечении ВТЭО [29]. В исследование включены 2564 пациента из 228 центров и 29 стран. Из этих участников 551 человек имел клиренс креатинина (КлКр) 50–80 мл/мин, а 120 – 30–50 мл/мин. Авторы завершили подгрупповой анализ первичного исхода (рецидив ВТЭ и смертность от всех причин), который не показал существенной разницы в исходах у пациентов, получавших дабигатран, по сравнению с получавшими варфарин, в зависимости от уровня почечной функции ( $p=0,92$ ): участники с рСКФ 30–50 мл/мин показали частоту рецидивов 0,0% против 4,9%; в группе с рСКФ 50–80 мл/мин показатели составили 1,8% против 2,2%, а в группе с нормальной функцией почек – 2,7% против 2,0%. Общие результаты также не показали существенной разницы ни в кровотечениях, ни в эффективности между варфарином и дабигатраном.

Второе релевантное исследование, опубликованное группой EINSTEIN, представлено в 2010 г. и посвящено лечению легочной эмболии: пероральный ривароксабан для лечения симптомной легочной тромбоземболии [27]. Всего рандомизированы 4833 человека, из которых у 1230 участников рСКФ была от 50 до <80 мл/мин, а у 398 – от 30 до <50 мл/мин. Общие результаты показали, что ривароксабан не уступает АВК в лечении ТЭЛА как по безопасности, так и по эффективности (2,1% против 1,8% частоты рецидивов и 1,1% против 2,2% значительных кровотечений в пользу ривароксабана). Анализ подгрупп, основанный на функции почек, показал одинаковую частоту рецидивов в обеих группах: 3,3 и 2,6% для рСКФ<50 мл/мин, 1,9 и 2,7% для рСКФ 50–80 мл/мин и 1,9% и 1,4 % для рСКФ>80 мл/мин.

В 2013 г. группа исследователей AMPLIFY опубликовала еще одно исследование, в котором сравнивались ПОАК и АВК [26]. В роли ПОАК в этот раз выступил апиксабан. Пероральный апиксабан для лечения острой ВТЭ исследовали по той же методологии, что и в предыдущих исследованиях, с участием больных с подтвержденным ТГВ и/или ТЭЛА, а также пациентов с заболеванием почек легкой и средней степени тяжести. Общее число подходящих участников составило 5395 человек, из которых 1061 имели легкую почечную дисфункцию, а 327 – умеренную почечную дисфункцию. Рецидивы тромбоземблических событий происходили с одинаковой частотой между группами апиксабана и варфарина, как для всех участников, так и для анализа подгрупп, основанного на функции почек: у участников с умеренной дисфункцией частота рецидивов составляет 7/169 для апиксабана по сравнению с 7/158 для варфарина. В подгруппе с легкой дисфункцией частота составила 14/531 против 12/530 событий; у пациентов с

нормальной функцией почек частота рецидивов составила 38/1676 против 42/1719 ( $p=0,8757$ ). Клинически значимые кровотечения возникали реже в группе аписабана, с общей частотой 4,3% против 9,7% (ОР=0,44; 95% ДИ 0,36–0,55;  $p<0,001$ ). Анализ подгрупп по почечной дисфункции показывает аналогичный профиль безопасности: у участников с умеренной дисфункцией частота кровотечений составляет 5/175 при использовании аписабана и 9/163 при использовании варфарина.

Эти результаты исследований привели к включению ПОАК в терапевтические руководства по лечению пациентов с ВТЭО [30]. В настоящее время ПОАК по сравнению с варфарином как у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, так и у пациентов с неонкологическими ВТЭО являются предпочтительной терапевтической стратегией [31]. И если дабигатран может быть использован после 5-дневного курса парентеральных форм гепаринов, то терапия ривароксабаном и аписабаном можно начинать с первого дня заболевания, то есть в острейший период ВТЭО.

В 2021 г. опубликованы результаты крупного метаанализа по изучению ПОАК у пациентов с ХБП [32]. Авторы выбрали 10 рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы для количественного метаанализа. Из 36 326 пациентов, участвовавших в этих исследованиях, только 10 840 (29,8%) подлежали оценке. Пациенты были разделены на 4 категории в зависимости от тяжести почечной недостаточности на основании показателя клиренса сывороточного креатинина. По результатам, полученным в ходе метаанализа, удалось установить следующие положения:

- ПОАК и другие антикоагулянты (АВК и НМГ) были одинаково эффективны в предотвращении рецидивов ВТЭ у пациентов с ХБП;
- ПОАК имели значительно более низкий риск больших и малых кровотечений независимо от уровня почечной недостаточности;
- не было различий в риске больших кровотечений между НМГ и любыми ПОАК;
- не было различий в риске внутричерепного кровотечения между ПОАК и АВК.

ПОАК по сравнению с АВК имели значительно более низкий риск комбинированного большого и небольшого кровотечения (ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,84), большого кровотечения (ОР 0,51, 95% ДИ 0,38–0,69) и клинически незначимого кровотечения (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57–0,94). Ограничения исследования были следующими: продолжительность наблюдения, исходные характеристики пациентов и другие факторы риска ВТЭО, кроме ХБП, в значительной степени различались среди анализируемых клинических испытаний. Кроме того, в некоторых исследованиях исключались случаи тяжелой почечной недостаточности.

В настоящее время нет общепринятой практики применения тех или иных режимов антикоагулянтной терапии или профилактики ВТЭО для пациентов с тяжелой ХБП. ПОАК выводятся в основном через почки, и их использование у пациентов с ХБП представляет теоретический риск биоаккумуляции и последующего кровотечения [33]. Кроме того, как уже сказано, пациенты с ХБП представляют существенную проблему, связанную с одновременным повышенным риском кровотечения и тромбоза. Тем не менее аписабан имеет особые рекомендации по коррекции дозы при ХБП, что позволяет использовать его в клинической практике. Целью этой работы было оценить частоту боль-

ших кровотечений, инсультов и тромбоэмболических событий у пациентов с ХБП IV и V стадий и находящихся на диализе при терапии аписабаном или варфарином. Это было ретроспективное когортное исследование пациентов с тяжелой ХБП, получавших аписабан или варфарин. Первичной конечной точкой было возникновение большого кровотечения через 3 мес после включения в исследование. Вторичные исходы включали возникновение больших кровотечений, возникновение ишемического инсульта и рецидив ВТЭО в сроки от 3 до 6 и от 6 до 12 мес. Всего в анализ включены 604 пациента. Процент пациентов, получавших аписабан и варфарин, с большими кровотечениями в сроки от 0 до 3, от 3 до 6 и от 6 до 12 мес составил 8,3% по сравнению с 9,9% ( $p=0,48$ ), 1,4% по сравнению с 4% ( $p=0,07$ ) и 1,5% против 8,4% ( $p<0,001$ ) соответственно. Не выявлено различий в частоте ишемического инсульта или рецидива ВТЭ в любой период времени. Таким образом, у пациентов с тяжелой ХБП, принимавших аписабан, частота кровотечений через 3 мес была сходной с теми, кто принимал варфарин. Однако у тех, кто продолжал терапию, частота больших кровотечений была выше при приеме варфарина в период от 6 до 12 мес. Это первое исследование, представившее информацию о дополнительных эффектах ПОАК аписабана в популяции, которая исключена из всех основных испытаний [34].

В 2021 г. опубликованы данные ретроспективного анализа 5 баз данных, в которых оценивался риск рецидива ВТЭ, массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов, получавших аписабан, по сравнению с пациентами, получавшими варфарин, с ВТЭО, имеющих диагноз ХБП, включая терминальную стадию заболевания. Для анализа отобраны 790 пациентов с ВТЭО и ХБП, из которых 10 669 (35,8%) получали аписабан и 19 121 (64,2%) – варфарин. Среди когорт пациентов группа аписабана имела значительно более низкий риск рецидива ВТЭО (ОР 0,78; 95% ДИ 0,66–0,92), больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,65–0,88) и клинически значимых небольших кровотечений (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,93), чем в группе варфарина [35]. Таким образом, показано, что аписабан был связан со значительно более низким риском рецидива ВТЭО и больших кровотечений, чем варфарин, у пациентов с ВТЭО с ХБП. Стадии ХБП не оказывали существенного влияния на эффективность лечения рецидивирующих ВТЭО и кровотечений. Особо важно подчеркнуть, что при ВТЭО у пациентов с тяжелыми формами ХБП возможно использовать полную дозу аписабана, учитывая повышенный прокоагулянтный фон.

### Использование ПОАК у пациентов с терминальной ХБП на территории РФ

На данный момент нет однозначных рекомендаций по применению антикоагулянтов у пациентов на гемодиализе в силу ограниченного количества клинических данных, наличия противоречий в результатах наблюдательных исследований и отсутствия РКИ. Пациенты с терминальной ХБП или находящиеся на гемодиализе имеют высокий риск неблагоприятных событий, поэтому решение о назначении антикоагулянтной терапии носит индивидуальный характер и должно приниматься на основании тщательной оценки польза-риск-терапии. В большинстве руководств обращено внимание, что на данный момент ПОАК оптимально изучены только у пациентов с КлКр $>25$  мл/мин. В российских рекомендациях отмечено отсутствие достоверных данных из РКИ по использованию ПОАК у пациентов на гемодиализе. В нашей стране ни один из ПОАК не

рекомендован для применения у пациентов с терминальной ХБП или на диализе [36].

Рассмотренные нами исследования имеют ограничения, и прежде всего это их ретроспективный характер, невозможность оценить соблюдение режима лечения в течение всего периода терапии, небольшие размеры выборки. Несмотря на эти ограничения, исследования дополняют нашу осведомленность о возможности использования ПОАК у пациентов с тяжелой ХБП и ВТЭО.

Предпочтительный пероральный антикоагулянт для лечения ВТЭО у пациентов с тяжелой ХБП остается неизвестным. Данные зарубежных исследований показывают, что апиксабан является приемлемой и, возможно, более безопасной альтернативой АВК у пациентов с прогрессирующей ХБП.

### Заключение

Диагноз ХБП является значимым фактором риска развития ВТЭО. Повышенный риск тромбообразования связан с дисфункцией почек, оцениваемой по КлКр, клиренсу цистатина С и наличию протеинурии. В то время как диагноз ВТЭО сам по себе несет значительный риск неблагоприятных исходов, пациенты с ХБП, у которых развивается ВТЭО, подвергаются еще большему риску смерти и инвалидизации.

Лечение ВТЭО у пациентов с ХБП является сложной задачей. Однако в настоящее время появляются данные, которые показывают сопоставимые или даже большие безопасность и эффективность применения ПОАК у пациентов с ХБП легкой и средней степени тяжести по сравнению с АВК. Тем не менее пациенты с тяжелой ХБП (рСКФ < 30 мл/мин) по-прежнему ограничены исполь-

зованием нефракционированного гепарина и АВК, так как недостаточно данных в поддержку использования ПОАК в этой популяции, хотя появляющиеся данные исследований открывают потенциальные возможности применения ПОАК у этих пациентов в ближайшем будущем.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Пфайзер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** Pfizer supported this study. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

### Список сокращений

АВК – антагонист витамина К  
ВТЭ – венозная тромбоэмболия  
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения  
ДИ – доверительный интервал  
КлКр – клиренс креатинина  
НМК – низкомолекулярный гепарин  
ОР – относительный риск  
ПОАК – прямой оральный антикоагулянт

РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ТГВ – тромбоз глубоких вен  
ТПН – терминальная почечная недостаточность  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХБП – хроническая болезнь почек

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Ассоциация нефрологов РФ. 2021; с. 12-7 [Khronicheskaiia bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiia nefrologov RF. 2021; s. 12-7 (in Russian)].
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.37
3. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int.* 2019;95(1):160-72. DOI:10.1016/j.kint.2018.08.036
4. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ.* 2009;11(3):144-233 [Bikbov BT, Tomilina NA. The state of substitution therapy in patients with chronic renal insufficiency in the Russian Federation in 1998–2007 (Analytical report according to the Russian Register of Renal Replacement Therapy). *Nefrologiia i dializ.* 2009;11(3):144-233 (in Russian)].
5. Томила Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ.* 2017;19(4 Прил.):1-95 [Tomilina NA, Andrushev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB. Replacement therapy of terminal chronic renal failure. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nefrologiia i dializ.* 2017;19(4 Suppl.):1-95 (in Russian)]. DOI:10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-9
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431-7. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30104-3
7. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. DOI:10.1371/journal.pone.0192895
8. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):408-12. DOI:10.1097/MCP.0b013e32832ee371

9. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14. DOI:10.1007/s11239-015-1311-6
10. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease surveillance system – United States. 2014.
11. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8):464-74. DOI:10.1038/nrcardio.2015.83
12. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2014;12(9):1449-54. DOI:10.1111/jth.12652
13. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1584-90. DOI:10.2215/CJN.00250112
14. Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):613-9. DOI:10.1016/0895-4356(92)90133-8
15. Kato S, Chernyavsky S, Tokita JE, et al. Relationship between proteinuria and venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(3):281-5. DOI:10.1007/s11239-010-0442-z
16. Cheung KL, Zakai NA, Folsom AR, et al. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):182-90. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.10.039
17. Keller C, Katz R, Cushman M, et al. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *BMC Nephrol*. 2008;9:9. DOI:10.1186/1471-2369-9-9
18. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(1):29-40. DOI:10.1093/ndt/gft209
19. Camaioni C, Gustapane M, Cialdella P, et al. Microparticles and microRNAs: new players in the complex field of coagulation. *Intern Emerg Med*. 2013;8(4):291-6. DOI:10.1007/s11739-011-0705-5
20. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):135-40. DOI:10.1681/ASN.2007030308
21. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3296-301. DOI:10.1093/ndt/gfq179
22. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism. *JAMA*. 2009;301(17):1790-7. DOI:10.1001/jama.2009.565
23. Van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Veeger NJ, et al. Elevated albuminuria associated with increased risk of recurrent venous thromboembolism: results of a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(5):667-71. DOI:10.1111/j.1365-2141.2011.09018.x
24. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl.):e691S-736S. DOI:10.1378/chest.11-2300
25. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl.):160S-98S. DOI:10.1378/chest.08-0670
26. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808. DOI:10.1056/NEJMoa1302507
27. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-510. DOI:10.1056/NEJMoa1007903
28. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-15. DOI:10.1056/NEJMoa1306638
29. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52. DOI:10.1056/NEJMoa0906598
30. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026
31. Phillippe HM, Wright BM, Bowerman KE, et al. Pharmacist interventions regarding the appropriateness of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and warfarin in a university-affiliated outpatient clinic. *J Pharm Technol*. 2016;32(6):245-52. DOI:10.1177/8755122516672693
32. Alhousani M, Malik SU, Abu-Hashyeh A. Using oral anticoagulants among chronic kidney disease patients to prevent recurrent venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;198:103-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.11.036
33. Vilchez JA, Gallego P, Lip GY. Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):8-20. DOI:10.1177/2042098613507945
34. Schafer JH, Casey AL, Dupre KA, Staubes BA. Safety and Efficacy of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1078-84. DOI:10.1177/1060028018781853
35. Cohen AT, Sah J, Dhamane AD, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin in Venous Thromboembolism Patients with Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost*. 2021. DOI:10.1055/s-0041-1740254
36. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации. Российское кардиологическое общество. 2021; с. 78-9 [Fibrillatsiia i trepetanie predserdii. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. 2021; s. 78-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Определение парапротеина при плазмноклеточных опухолях

И.Г. Рехтина<sup>✉1</sup>, Л.П. Менделеева<sup>1</sup>, Н.П. Соболева<sup>1</sup>, И.А. Дубина<sup>2</sup>, М.Ю. Первакова<sup>2</sup>, С.В. Лапин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Парапротеин – лабораторный биомаркер плазмноклеточных опухолей и других лимфопролиферативных заболеваний, определение которого необходимо для диагностики, оценки эффективности проводимой терапии и мониторинга. В данной лекции приведены основные методы качественного и количественного анализа моноклональных белков: изложены особенности, возможности и ограничения гель-электрофореза, капиллярного электрофореза, иммунофиксации и нефелометрии. Рассмотрены основные источники ошибок и артефактов при выполнении этих исследований. Обращено внимание на трудности в диагностике и интерпретации результатов исследования сыворотки и мочи.

**Ключевые слова:** парапротеин, множественная миелома, плазмноклеточное заболевание

**Для цитирования:** Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П., Дубина И.А., Первакова М.Ю., Лапин С.В. Определение парапротеина при плазмноклеточных опухолях. Терапевтический архив. 2022;94(1):135–144. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326

LECTURE

## Detection of paraprotein in plasma cell tumors

Irina G. Rekhtina<sup>✉1</sup>, Larisa P. Mendeleeva<sup>1</sup>, Natalia P. Soboleva<sup>1</sup>, Irina A. Dubina<sup>2</sup>, Margarita Iu. Pervakova<sup>2</sup>, Sergey V. Lapin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Paraprotein is a laboratory biomarker of plasma cell tumors and other lymphoproliferative diseases. Its determination is necessary for diagnosing, monitoring and assessment of therapy effectiveness. The lecture presents the main methods of qualitative and quantitative analysis of monoclonal proteins: gel electrophoresis, capillary electrophoresis, immunofixation and nephelometry features, possibilities and limitations are reviewed. The main sources of errors and artifacts during these studies are considered. Also the difficulties in the diagnosis and interpretation of the results of serum and urine tests are highlighted.

**Keywords:** paraprotein, multiple myeloma, plasma cell disease

**For citation:** Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Soboleva NP, Dubina IA, Pervakova MIu, Lapin SV. Detection of paraprotein in plasma cell tumors. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):135–144. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201326

## Парапротеин как биомаркер ПО

Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2017 г., к плазмноклеточным опухолям (ПО) относят множественную миелому (ММ), плазмцитому, не иммуноглобулин (Ig)M моноклональную гаммапатию (МГ) неясного генеза, болезни отложения мо-

ноклональных Ig (в том числе AL-амилоидоз), РОЕМС- и ТЕМР-синдромы (табл. 1) [1].

По данным Mayo Clinic, из 39 929 пациентов с МГ в 58% случаев диагностирована МГ неясного генеза, в 17,5% – ММ, в 9,5% – первичный AL-амилоидоз, реже – плазмцитомы, РОЕМС-синдром, болезнь депозитов легких цепей, плазмноклеточный лейкоз и др. [2]. Характерной

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Рехтина Ирина Германовна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии плазмноклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(495)612-49-66; e-mail: rekhtina.i@blood.ru; ORCID: 0000-0001-5440-4340

**Менделеева Лариса Павловна** – д-р мед. наук, проф., рук. управления по научной и образовательной работе, зав. отд. химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-4966-8146

**Соболева Наталья Павловна** – врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-1903-2446

**Дубина Ирина Александровна** – врач клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-5256-7066

**Первакова Маргарита Юрьевна** – врач клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-9630-257X

**Лапин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-4998-3699

<sup>✉</sup>**Irina G. Rekhtina.** E-mail: rekhtina.i@blood.ru; ORCID: 0000-0001-5440-4340

**Larisa P. Mendeleeva.** ORCID: 0000-0002-4966-8146

**Natalia P. Soboleva.** ORCID: 0000-0002-1903-2446

**Irina A. Dubina.** ORCID: 0000-0001-5256-7066

**Margarita Iu. Pervakova.** ORCID: 0000-0001-9630-257X

**Sergey V. Lapin.** ORCID: 0000-0002-4998-3699

**Таблица 1. Классификация ПО****Table 1. Classification of plasma cell tumor**

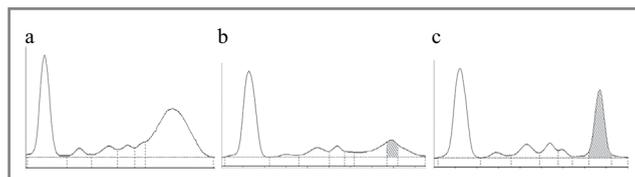
Не IgM (плазмноклеточная) МГ неясного генеза
Плазмноклеточная (множественная) миелома Клинические варианты: • тлеющая ММ • несекретирующая ММ • плазмноклеточный лейкоз
Плазмоцитома: • солитарная плазмоцитома кости • внекостная (экстрamedулярная) плазмоцитома
Болезнь отложения моноклональных Ig: • первичный AL-амилоидоз • болезнь отложения легких и/или тяжелых цепей Ig
ПО с ассоциированным паранеопластическим синдромом: • РОEMS-синдром • TEMPI-синдром

особенностью ПО является секреция моноклонального белка (парапротеина), все молекулы которого идентичны по структуре и физико-химическим свойствам. Парапротеин рассматривают как опухолевый биомаркер, определение которого необходимо для диагностики, оценки эффективности терапии и мониторинга плазмноклеточных заболеваний.

Парапротеин может состоять из интактного моноклонального IgG, A, M, реже D или (очень редко) E, а также его фрагментов: тяжелых ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) или легких ( $\kappa$  или  $\lambda$ ) цепей. Легких цепей синтезируется на 40% больше, чем тяжелых цепей, их избыток (т.е. те, которые не связаны с тяжелыми цепями) циркулирует в крови в виде свободных легких цепей (СЛЦ) [3]. Моноклональные СЛЦ Ig, выявляемые в сыворотке и/или моче методом электрофореза или иммунофиксации, принято называть белком Бенс-Джонса. Период полужизни IgA и IgM составляет 5–6 дней, IgG – 23 дня, IgD, E – 2–3 дня, а легких цепей – всего 2–6 ч [3]. Период полужизни парапротеина следует учитывать для определения периодичности его мониторинга. В частности, динамику концентрации СЛЦ Ig, а также парапротеина A, M, D, E можно оценивать после одного курса, а парапротеина G – после 2 курсов циторедуктивной терапии. Но решение о частоте мониторинга (контроль после каждого цикла или после каждых 2–3 циклов) принимает лечащий врач с учетом агрессивности заболевания, нарушения функции органов (например, почек) и других факторов.

Примерно в 3% случаев выявляют биклональную гаммапатию (БГ), т.е. секрецию двух парапротеинов, состоящих из разных изотипов тяжелых и легких цепей (например, парапротеин G $\kappa$  и парапротеин A $\lambda$  или белок Бенс-Джонса  $\kappa$  и белок Бенс-Джонса  $\lambda$ ) [4]. Секреция моноклонального Ig и СЛЦ, одноименной той, которая входит в состав Ig, не является БГ (например, парапротеин G $\lambda$  и белок Бенс-Джонса  $\lambda$ ).

Моноклональные СЛЦ Ig – независимый опухолевый биомаркер и основной фактор, вызывающий повреждения почек при ПО. Концентрацию СЛЦ в сыворотке, а также их соотношение учитывают для диагностики, мониторинга и оценки гематологического ответа при ММ, соотношение и разницу СЛЦ – при AL-амилоидозе, МГ с клиническим значением [5, 6].



**Рис. 1. Денситограммы электрофореза сыворотки крови при нормальном поликлональном иммунном ответе (а), моноклональном синтезе Ig без иммунопареза (b) и с иммунопарезом (с).**

**Fig. 1. Serum electrophoresis densitograms with normal polyclonal immune response (a), monoclonal Ig synthesis without immunoparesis (b) and with immunoparesis (c).**

## Методы диагностики парапротеина

### Электрофорез белков сыворотки

Метод электрофореза представляет собой разделение белков по их размеру и заряду в электрическом поле. Выделяют 6 фракций белков сыворотки крови: альбумин,  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 1-,  $\beta$ 2- и  $\gamma$ -фракции. В некоторых вариантах электрофореза происходит разделение сыворотки только на 5 фракций:  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-фракции образуют общую  $\beta$ -фракцию. Однако, по мнению большинства экспертов, точность подобного метода недостаточна. В частности, Американская коллегия патологов не рекомендует для детекции моноклонального компонента использовать гели низкого разрешения (разделять сыворотку на 5 фракций) [7]. В норме поликлональные (нормальные) Ig и СЛЦ мигрируют широкой диффузной зоной, в основном в составе  $\gamma$ -фракции, которая при денситометрии имеет вид нормального распределения (рис. 1, а).

Среди электрофоретических методов фракционирования белков сыворотки крови наиболее распространены гель-электрофорез и капиллярный электрофорез. Разделение на фракции в гель-электрофорезе и капиллярном электрофорезе основано на разных принципах, при этом в гель-электрофорезе лучше разделяется  $\gamma$ -фракция, а в капиллярном –  $\alpha$ -фракция. Однако в целом эти 2 метода сопоставимы, и их чувствительность для первоначального скрининга парапротеинемий практически одинакова [8, 9].

При электрофоретическом разделении сыворотки или мочи моноклональные Ig мигрируют узкой полосой и формируют зону с четко очерченными краями (см. рис. 1, b, c). Эта дополнительная фракция является патологической, для ее обозначения используют термин «M-градиент». В зависимости от класса парапротеин может мигрировать в составе разных белковых фракций: как правило, IgG остается в  $\gamma$ -фракции, IgA является основным компонентом  $\beta$ -фракции, а IgM мигрирует между  $\beta$ - и  $\gamma$ -фракцией. Иногда IgD и IgE, и гораздо чаще СЛЦ Ig, мигрируют в составе  $\beta$ - или даже  $\alpha$ -фракции [10]. Поэтому признаком наличия парапротеина может быть как появление дополнительной полосы, так и значительное увеличение содержания какой-либо фракции на денситограмме.

Опухолевый клон плазматических клеток может сопровождаться подавлением продукции поликлональных Ig (феномен иммунопареза) [11]. На денситограмме иммунопарез проявляется снижением остаточной  $\gamma$ -фракции вне парапротеина (вторичной гипогаммаглобулинемией) (см. рис. 1, c).

Иногда на денситограмме белков сыворотки крови обнаруживают 3 и более узких дискретных полосы в  $\gamma$ -фракции, свидетельствующие об олигоклональном иммунном ответе. Причиной олигоклональной секреции может быть длитель-

ная антигенная стимуляция, особенности антигена, вызвавшего иммунную реакцию, а также ограничение количества пролиферирующих клонов в условиях иммуносупрессии. При ММ олигоклональный синтез может наблюдаться после трансплантации аутологичных стволовых клеток крови, в этом случае он является транзиторным и рассматривается как благоприятный прогностический фактор [12].

Таким образом, электрофорез – доступный скрининговый метод для выявления парапротеина как в сыворотке, так и в моче. Но метод электрофореза не позволяет установить тип секретируемого белка и имеет ограничения в детекции небольшого количества парапротеина (менее 10 г/л) [13].

При применении электрофореза с целью диагностики парапротеинемии возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Следует понимать, что на основании выявления дополнительной фракции или значительного расширения какой-либо зоны на денситограмме нельзя диагностировать парапротеинемию. Например, присутствие в образце фибриногена ведет к появлению дополнительной полосы с четко очерченными краями между  $\beta_2$ - и  $\gamma$ -фракциями при гелевом электрофорезе и в  $\beta_2$ -фракции – при капиллярном. Другой причиной ложноположительного результата может быть внутрисосудистый гемолиз. Высвобождение свободного гемоглобина и образование гемоглобин-гаптоглобинового комплекса вызывает расширение  $\alpha_2$ -фракции, что ошибочно может быть принято за парапротеин. Высокая концентрация трансферрина (например, при железодефицитной анемии) приводит к значительному увеличению  $\beta_1$ -фракции, а нефротический синдром – к увеличению  $\alpha_2$ - и  $\beta$ -фракций. Другой причиной ложноположительного результата может быть высокое содержание С-реактивного белка (дискретная полоса в середине  $\gamma$ -фракции) или наличие гетерозиготных форм белков (гаптоглобин, трансферрин), приводящих к удвоению пика соответствующей фракции.

Также следует учитывать ситуации, приводящие к ложноотрицательному заключению. Например, незначительное количество парапротеина, мигрирующего в составе  $\alpha$ - или  $\beta$ -фракций, может не влиять на увеличение соответствующей фракции. Другой причиной ошибок диагностики может быть полимеризация молекул парапротеина или образование комплексов с другими компонентами плазмы, что приводит к изменению внешнего вида моноклонального пика: он приобретает вид широкой зоны с расплывшимися границами.

Возможны также различные артефакты, затрудняющие интерпретацию результатов. Появление дополнительных полос на нескольких расположенных рядом образцах в одном и том же месте свидетельствует, вероятнее всего, об артефакте.

При наличии М-градиента следующим этапом диагностики является определение его концентрации. Для этого применяют денситометрическое сканирование результатов электрофоретического разделения белков сыворотки крови. Однако следует учитывать, что результат складывается из моноклонального и поликлональных Ig, которые мигрируют в той же зоне. Помимо этого результаты денситометрии могут быть неточными при концентрации парапротеина G более 30 г/л из-за насыщения геля белковым красителем, а также при концентрации моноклонального IgA более 40 г/л [14, 15].

Для оценки степени сопутствующего гуморального иммунодефицита применяют другие методы, чаще всего нефелометрию или турбидиметрию.

Важно понимать, что описанные выше методы позволяют определить суммарное количество Ig (моноклональных и поликлональных). В этой связи их не рекомендуют использовать для измерения содержания парапротеина. Но вместе с тем полученные результаты можно использовать как ориентировочные, особенно при низкой концентрации парапротеина, когда невозможно выделение пика на денситограмме.

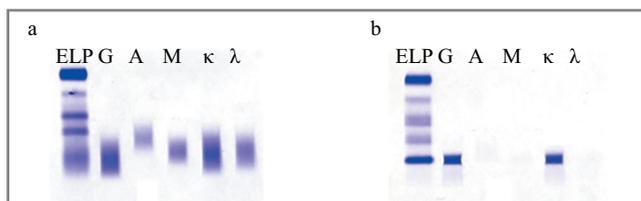
#### Ключевые положения

1. Для первоначального скрининга парапротеинемий используют капиллярный электрофорез белков сыворотки крови или гель-электрофорез высокого разрешения.
2. Изолированное использование электрофореза без иммунофиксации для выявления парапротеина является недостаточным, так как:
  - дополнительная белковая полоса или изменение формы фракции глобулинов, как и значительное увеличение фракции на электрофореграмме, не являются доказательством наличия парапротеина;
  - малое количество парапротеина, мигрирующего в составе  $\alpha$ - или  $\beta$ -фракций, может не вызывать его увеличения.
3. Для определения концентрации парапротеина необходимо денситометрическое сканирование электрофореграммы в сочетании с биохимическим определением общего белка сыворотки крови. Необходимо учитывать, что такой подход имеет ограничения в точности измерения в области низких и очень высоких концентраций.
4. Количественная оценка отдельных классов Ig методом нефелометрии/турбидиметрии не может быть использована для определения концентрации парапротеина. Эти методы являются дополняющими и служат для оценки сопутствующего иммунодефицита.
5. Электрофорез не позволяет определить тип парапротеина.

#### Имунофиксация белков сыворотки

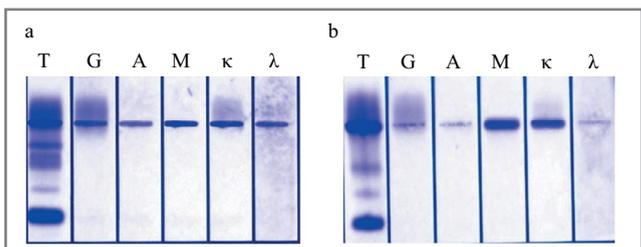
При характеристике парапротеина принято указывать класс (IgG, A, M, D, E), который определяется изотипом тяжелой цепи, и тип ( $\kappa$  или  $\lambda$ ) в соответствии с изотипом легкой цепи, например IgG  $\lambda$ . Для иммунохимической идентификации парапротеина чаще всего используется метод иммунофиксации.

Принцип метода заключается в выполнении электрофореза одного образца на 5 дорожках с последующим нанесением моновалентных антисывороток: анти-IgG (для детекции  $\gamma$ -цепи), анти-IgM (для детекции  $\mu$ -цепи), анти-IgA (для детекции  $\alpha$ -цепи), анти- $\kappa$  (для детекции  $\kappa$ -цепи), анти- $\lambda$  (для детекции  $\lambda$ -цепи). Использование моновалентных антисывороток позволяет идентифицировать состав парапротеина: диффузное окрашивание полосы свидетельствует о поликлональном синтезе данной цепи, а четко очерченная полоса – о моноклональном синтезе (рис. 2). Если на денситограмме моноклональный белок визуализируется без соответствующей тяжелой цепи, то необходимо выполнить дополнительную иммунофиксацию с антисыворотками к  $\delta$ - и  $\epsilon$ -цепям (анти-IgD и анти-IgE соответственно) [16]. Использование антисывороток повышает чувствительность метода и позволяет выявлять очень маленькие пики, которые не определяются при электрофорезе.



**Рис. 2.** Пример иммунофиксации сыворотки крови: **a** – поливалентный синтез всех типов цепей; **b** – моновалентный синтез  $\gamma$ - и  $\kappa$ -цепей.

**Fig. 2.** An example of immunofixation of blood serum: **a** – polyvalent synthesis of all types of chains; **b** – monovalent synthesis of  $\gamma$ - and  $\kappa$ -chains.

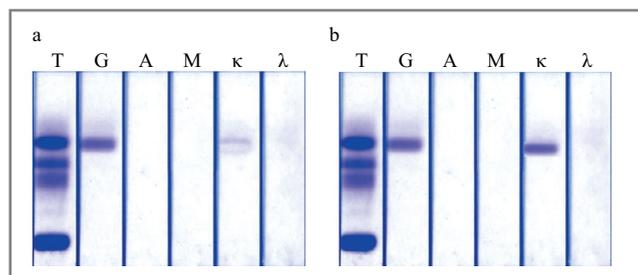


**Рис. 3.** Сорбция парапротеина на геле: **a** – идентификация состава парапротеина невозможна, полосы преципитации наблюдаются со всеми антисыворотками; **b** – благодаря предварительной обработке сыворотки крови 2-меркаптоэтанолом установлен состав парапротеина IgM/κ.

**Fig. 3.** Sorption of the paraprotein on the gel: **a** – identification of the paraprotein composition is impossible, precipitation bands are observed with all antisera; **b** – thanks to the preliminary treatment of blood serum with 2-mercaptoethanol, the composition of the IgM/κ paraprotein was determined.

Обычно помимо 5 дорожек, на которые наносят антисыворотки, есть еще одна: на нее наносят фиксирующий раствор (дорожка ELP на рис. 2). Она служит только для определения локализации парапротеина. Проводить количественную оценку фракций и парапротеина по ней нельзя, так как многочисленные этапы удаления несвязавшихся антисывороток сопровождаются неизбежной потерей части белков самого образца.

Помимо моновалентных антисывороток допускается использовать пентавалентную антисыворотку, направленную против всех ( $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ) цепей. Такой подход значительно снижает себестоимость исследования и позволяет избежать ложноположительных и ложноотрицательных результатов электрофореза [17]. Данный вариант иммунофиксации не позволяет установить состав моноклонального компонента, поэтому его рекомендуют использовать лишь для скрининга при подозрении на МГ и мониторинга (когда уже известен состав парапротеина). Однако в случае положительного результата необходимо выполнить иммунофиксацию с моновалентными антисыворотками. В ряде случаев иммунофиксацию с моновалентными сыворотками проводят и при отрицательном результате с пентавалентной антисывороткой (например, при наличии клинических данных, указывающих на ПО). Для мониторинга достаточно использовать антисыворотку к классу и/или типу ранее подтвержденного парапротеина или пентавалентную антисыворотку. Однако такой подход нельзя использовать при изменении электрофоретической картины, например изменении зоны миграции М-градиента, или появлении на электрофореграмме дополнительной полосы.



**Рис. 4.** Артефакт при иммунофиксации сыворотки крови: **a** – идентификация легкой цепи затруднена, так как при используемом разведении образца (1:5) центр  $\kappa$ -преципитата вымывается, что обусловлено избытком антигена; **b** – более сильное разведение образца (1:10) позволяет устранить артефакт и идентифицировать легкую цепь.

**Fig. 4.** Artifact during immunofixation of blood serum: **a** – identification of the light chain is difficult, since with the dilution of the sample used (1:5), the center of the  $\kappa$ -precipitate is washed out, which is due to an excess of antigen; **b** – a stronger dilution of the sample (1:10) allows eliminating the artifact and identifying the light chain.

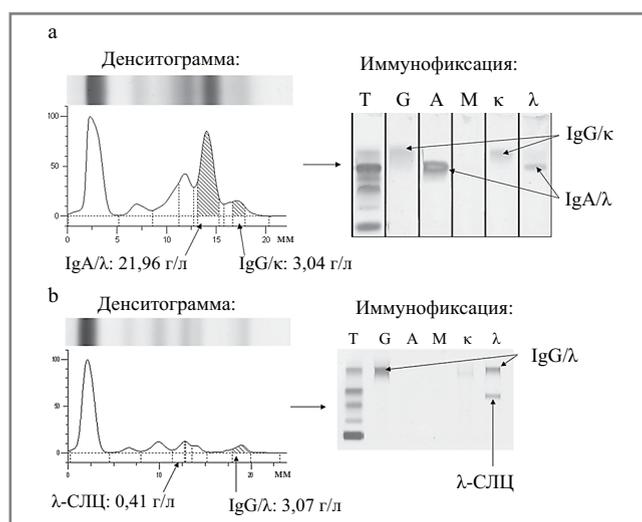
Другим методом идентификации парапротеина является иммунотипирование. В этом случае после предварительной инкубации образца с антисыворотками выполняют капиллярный электрофорез. Состав парапротеина определяют по снижению/исчезновению фракции на денситограмме при добавлении соответствующей антисыворотки. Показано, что иммунотипирование – более субъективный метод, имеющий меньшую чувствительность, по сравнению с иммунофиксацией [18]. Иммунотипирование, как и иммунофиксация, относится к качественным методам и не позволяет измерять количество парапротеина.

Интерпретация результатов иммунофиксации может быть затруднена из-за сорбции парапротеина на матрице геля: полосы преципитации появляются на всех 5 дорожках с каждой из антисывороток в месте нанесения образца или около нее. В этом случае результат исследования может быть ошибочно интерпретирован как БГ. Феномен сорбции характерен для мультимерных парапротеинов, особенно IgM и криоглобулинов. В таких случаях следует выполнить повторный анализ образца, предварительно обработав его восстанавливающим агентом (обычно 2-меркаптоэтанолом). Он разрушает сульфгидрильные мостики, благодаря чему восстанавливается пространственная структура Ig и устраняется неспецифическая сорбция (рис. 3).

Трудность в интерпретации результатов иммунофиксации также возникает при отсутствии эквивалентности количества антигенов и антител на этапе иммунопреципитации. Избыток антигена приводит к усилению диффузии и расширению полосы. В крайних случаях этот феномен проявляется неокрашенной областью в центре полосы иммунопреципитата, видимой как «центральное чистое пятно», «дырка» или «пончик». Для устранения этого артефакта требуется повторный анализ образца при более высоком его разведении (т.е. снижении концентрации антигена) [10] (рис. 4).

Одновременное выявление нескольких моноклональных пиков на денситограмме может быть обусловлено наличием мономерной и димерной форм парапротеина, посттрансляционными модификациями или же истинной БГ (рис. 5).

Терапия моноклональными антителами также может сопровождаться появлением дополнительного пика [8].



**Рис. 5.** Наличие нескольких М-пиков на денситограмме: *a* – БГ: выявлено 2 моноклональных пика (слева), методом иммунофиксации (справа) показано, что они имеют различный состав; *b* – интраклональная гетерогенность: выявлено 2 моноклональных пика (слева), методом иммунофиксации (справа) показано, что они представлены целым Ig и одноименной СЛЦ.

**Fig. 5.** The presence of several M-peaks on the densitogram: *a* – biclonal gammopathy: 2 monoclonal peaks were detected (left), immunofixation (right) showed that they have a different composition; *b* – intraclonal heterogeneity: 2 monoclonal peaks were detected (left), immunofixation (right) showed that they are represented by whole Ig and free light chains.

При наличии нескольких моноклональных пиков на денситограмме рекомендуется выполнить иммунофиксацию с моновалентными антисыворотками.

Сочетание электрофореза и иммунофиксации является «золотым стандартом» диагностики и мониторинга МГ [18]. Только совместное применение этих двух методов позволяет получить достоверную информацию о наличии/отсутствии парапротеина и его количестве. Сначала выполняется электрофорез сыворотки крови, на основании результатов которого подбирается разведение образца для последующей иммунофиксации. Интерпретация результатов также проводится совместно: на основании данных иммунофиксации определяется наличие/отсутствие парапротеина и его состав, а на основании данных электрофореза – его концентрация.

#### Ключевые положения

1. Метод иммунофиксации – качественный метод, позволяющий выявлять парапротеин в концентрации до 0,1 г/л.
2. Метод иммунофиксации с использованием моновалентных антисывороток позволяет установить тип парапротеина. Обязательным является использование анти-IgD и анти-IgE антисывороток в случае выявления подозрительной фракции при отсутствии преципитации с анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM антисыворотками и наличии преципитации с анти-κ или анти-λ антисывороткой.
3. Метод иммунофиксации с использованием поливалентной антисыворотки не позволяет установить тип парапротеина, но исключает ложноположительные и ложноотрицательные результаты электрофореза белков сыворотки крови и значительно снижает себестоимость. Поливалентную антисыворотку рекомендуется использовать для мониторинга лечения пациента (когда уже известен состав парапротеина), а также скрининга при подозрении на МГ.

ложительные и ложноотрицательные результаты электрофореза белков сыворотки крови и значительно снижает себестоимость. Поливалентную антисыворотку рекомендуется использовать для мониторинга лечения пациента (когда уже известен состав парапротеина), а также скрининга при подозрении на МГ.

4. Сочетание электрофореза и метода иммунофиксации является «золотым стандартом» диагностики и мониторинга МГ.

#### Определение СЛЦ Ig в сыворотке

В норме в сутки продуцируется около 500 мг поликлональных СЛЦ, которые реабсорбируются в проксимальном отделе почечных канальцев, и лишь 10 мг экскретируются с мочой [19, 20]. Хотя κ-СЛЦ и λ-СЛЦ синтезируются примерно в соотношении 1,8:1, из-за более быстрого клиренса κ-СЛЦ нормальное отношение κ/λ СЛЦ в сыворотке крови находится в диапазоне 0,26–1,65 [21]. Изменение концентрации СЛЦ наблюдают при иммуносупрессии, снижении скорости клубочковой фильтрации, поликлональной гиперглобулинемии (при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях), однако отношение κ/λ СЛЦ находится, как правило, в пределах нормальных значений [2]. Нарушение отношения κ/λ СЛЦ происходит вследствие высокого синтеза одного из изоформ СЛЦ и является признаком лимфо-пролиферативного заболевания.

При ММ СЛЦ – независимый биомаркер, имеющий диагностическое и прогностическое значение. Помимо этого моноклональные СЛЦ при ММ – основная причина повреждения почек. При высокой концентрации СЛЦ миеломная каст-нефропатия формируется чаще, чем при нормальной концентрации СЛЦ [22]. Моноклональные СЛЦ могут быть причиной формирования и других вариантов поражения почек, в том числе болезни отложения легких цепей, тубулоинтерстициального нефрита, синдрома Фанкони. Моноклональные СЛЦ – основной патогенетический фактор развития системного AL-амилоидоза.

Количественное исследование СЛЦ в сыворотке – это дополнительное дорогостоящее исследование, которое выполняют при наличии определенных показаний. При направлении на иммунохимическое исследование рекомендуется указывать, с какой целью необходимо определить количество СЛЦ.

Для определения концентрации СЛЦ используют различные методы: нефелометрию, турбидиметрию и иммуноферментный анализ. Нефелометрия является методом выбора количественной оценки СЛЦ. При нефелометрии используют антитела, которые в 10 тыс. раз сильнее связываются с эпитопами легких цепей, находящимися в плазме в свободном состоянии, чем со связанными легкими цепями (т.е. входящими в состав Ig). В этой связи даже высокая концентрация поликлональных Ig не влияет на результаты исследования [23]. Важно отметить, что определять концентрацию целесообразно лишь в сыворотке. Определение и мониторинг СЛЦ в моче не рекомендуют [24].

#### Ключевые положения

1. Для диагностики и мониторинга ПО может быть необходимо исследование СЛЦ Ig сыворотки и определение их отношения. Определение СЛЦ мочи не рекомендовано.
2. Нефелометрия – метод выбора для определения концентрации СЛЦ Ig, однако при ее недоступности возможно использование других методов.

3. Определение СЛЦ Ig сыворотки необходимо для дифференциальной диагностики тлеющей и симптоматической ММ, диагностики и мониторинга низкосекретирующей ММ, AL-амилоидоза, а также болезни депозитов легких цепей.
4. Исследование СЛЦ Ig необходимо при остром повреждении почек неясного генеза для исключения нефропатий вследствие ПО.
5. Концентрацию СЛЦ Ig следует учитывать при оценке гематологического ответа и для мониторинга ММ у пациентов с почечной недостаточностью с потребностью в диализе.
6. Определение концентрации СЛЦ Ig показано во всех случаях впервые диагностированного плазмноклеточного заболевания при отсутствии белка Бенс-Джонса в моче или его количестве менее 0,2 г/сут.

### Определение белка Бенс-Джонса в моче (электрофорез и иммунофиксация)

Исследование мочи (а не только сыворотки) является обязательным при подозрении на МГ. Электрофорез белков мочи в сочетании с иммунофиксацией позволяет не только выявить белок Бенс-Джонса, но определить белки-маркеры сопутствующей протеинурии. На этапе скрининга проводят электрофорез концентрированной мочи. Целесообразнее использовать тест-системы гель-электрофореза, так как тест-системы для капиллярного электрофореза не обеспечивают необходимое качество разрешения. Приборы для проведения электрофореза мочи, как правило, оснащены специальными программами для концентрации мочи, поскольку в большинстве случаев в моче низкое содержание белков. Для этого применяют либо более длительную экспозицию при нанесении образцов нативной мочи, либо повторное многократное нанесение. Концентрирование мочи можно также осуществить с помощью специальных концентраторов. После проведения электрофореза полученная электрофореграмма оценивается визуально и с помощью денситометрии с выделением белковых пиков.

При наличии парапротеина в моче на электрофореграмме видны дополнительные белковые фракции – гомогенные полосы разной степени интенсивности, подвижность которых может варьировать от зоны миграции  $\alpha 1$ -глобулинов до зоны  $\gamma$ -глобулинов. Как правило, визуальная детекция М-градиента возможна начиная с концентрации белка 0,1 г/л, при условии, что белок Бенс-Джонса не совпадает по подвижности с другими белками мочи при наличии сопутствующей протеинурии. Если белок Бенс-Джонса на электрофореграмме мочи образует компактный градиент на прозрачном фоне, то пик на денситограмме выявляется при минимальной концентрации белка 0,2 г/л. При более низком уровне парапротеина соответствующий ему пик на денситограмме, как правило, выделить не удастся, в этом случае необходимо в текстовом комментарии отметить наличие М-градиента и указать зону его миграции. Количественно содержание белка в зоне градиента в этом случае не оценивают.

В связи с неравномерным выделением белка в течение суток для более точной оценки его экскреции проводится пересчет в г/сут с учетом суточного диуреза. Выделение белка Бенс-Джонса менее 0,2 г/сут считают следовым.

При обнаружении при электрофорезе мочи дополнительной белковой полосы выполняют иммунофиксацию для доказательства иммуноглобулиновой природы белка и типирования. Для этого используют антисыворотки к

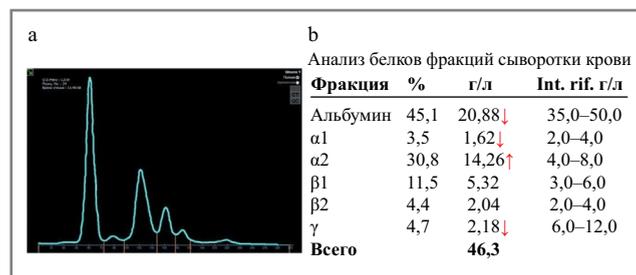


Рис. 6. Пример денситограммы (а) сыворотки крови больного нефротическим синдромом с расчетом количественного содержания отдельных фракций и указанием наблюдаемых изменений (b).

Fig. 6. An example of a densitogram (a) of the blood serum of a patient with nephrotic syndrome with the calculation of the quantitative content of individual fractions and an indication of the observed changes (b).

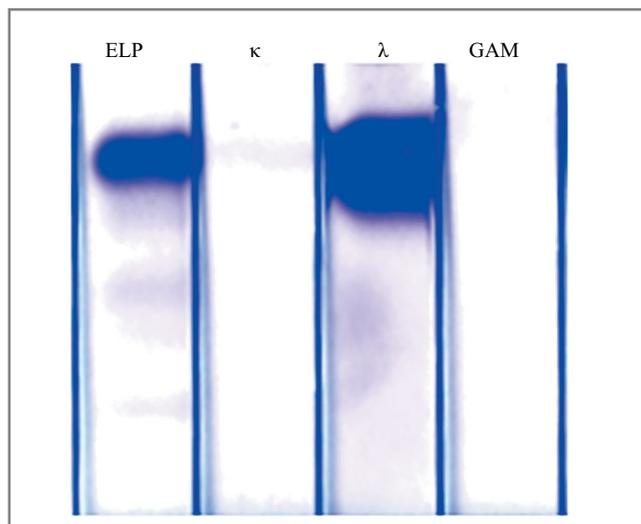
соответствующим тяжелым цепям Ig (анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM, можно использовать трехвалентную сыворотку анти-IgG, IgA, IgM) для того, чтобы выявить выход в мочу полного парапротеина (обычно наблюдается при клубочковой протеинурии, но в следовом количестве может наблюдаться и в других случаях) и антисыворотки к СЛЦ Ig (анти- $\kappa$ -free, анти- $\lambda$ -free). Если в сыворотке выявлен парапротеин IgD- или IgE-классов, то необходимо использование соответствующих антисывороток (анти-IgD или анти-IgE).

Даже при отсутствии на электрофореграмме мочи дополнительных белковых полос необходимо выполнение иммунофиксации, позволяющей ввиду более высокой чувствительности выявить следовую секрецию белка Бенс-Джонса (рис. 6).

Определение белков сопутствующей протеинурии важно для определения характера поражения почек (гломерулярное, тубулярное или смешанное). В некоторых случаях определение типа протеинурии бывает затруднительным, здесь может помочь иммунофиксация со специфическими антисыворотками к белкам-маркерам клубочковой и канальцевой протеинурии или проведение разделения белков мочи по молекулярной массе (разделение макро- и микроглобулинов).

### Ключевые положения

1. Исследование мочи на наличие белка Бенс-Джонса необходимо всем пациентам с подозрением на парапротеинемиию.
2. Протеинурия, выявленная с помощью тест-полосок или биохимическими методами, не является доказательством наличия белка Бенс-Джонса. Только сочетание электрофореза с методом иммунофиксации позволяет сделать заключение о наличии или отсутствии белка Бенс-Джонса.
3. Электрофорез мочи позволяет определить наличие/отсутствие протеинурии и ее тип. Протеинурия переполнения, связанная с белком Бенс-Джонса, характеризуется появлением дискретной полосы на электрофореграмме, локализация которой может варьировать от  $\alpha 1$ - до  $\gamma$ -фракции.
4. Для электрофореза мочи предпочтительнее использовать суточную мочу, допускается использование разовой утренней порции мочи. В обоих случаях требуется предварительное концентрирование образца.



**Рис. 7.** Пример иммунофиксации мочи. В образце выявлен белок Бенс-Джонса, представленный легкими цепями  $\lambda$ .

*Fig. 7.* An example of urine immunofixation. The sample revealed Bence-Jones protein represented by light chains  $\lambda$ .

- Иммунофиксация мочи является качественным методом и позволяет установить изотип белка Бенс-Джонса.
- Количество белка Бенс-Джонса определяют по результатам денситометрии и количеству общего белка, определенного биохимическим методом.

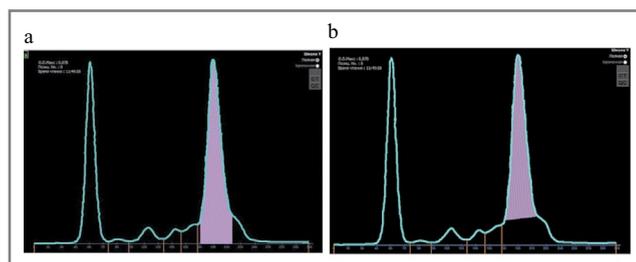
#### Определение парапротеина в ликворе

Исследование ликвора на наличие парапротеина проводят аналогично анализу мочи на белок Бенс-Джонса: предварительная концентрация образца с последующим электрофоретическим разделением. Основным белком ликвора в норме является альбумин, полоса которого четко визуализируется на электрофореграмме. Менее интенсивно окрашенные полосы в  $\beta$ - и  $\gamma$ -фракциях представлены трансферрином и Ig соответственно. После выявления сомнительной полосы на электрофореграмме обязательно подтверждение ее моноклональности методом иммунофиксации. Для количественной оценки парапротеина в ликворе можно использовать денситометрическое сканирование электрофореграммы в сочетании с биохимическим определением общего белка.

#### Оформление иммунохимического заключения

Мониторинг состояния пациентов с ПО проводится на протяжении многих лет, и образцы одного и того же пациента могут отправляться в разные лаборатории, заключения из которых могут значительно отличаться друг от друга. Для удобства интерпретации клиницистом и повышения качества оказания медицинской помощи рекомендуется стандартизация формы выдачи ответа. Для адекватной оценки динамики необходимо использовать тот же самый способ выделения при дальнейших исследованиях. Наиболее целесообразно выполнение исследования в одной и той же лаборатории, имеющей архив.

При оформлении результатов электрофореза белков сыворотки крови необходимо указывать динамику их содержания (повышение/понижение) и предоставлять референсные интервалы (**рис. 7**). В тех случаях, когда фракции



**Рис. 8.** Зависимость концентрации моноклонального компонента от способа его выделения на денситометрической кривой: *a* – количество парапротеина, измеренного методом «полного» пика, составляет 42,92 г/л; *b* – при использовании метода «усеченного» пика концентрация составляет 30,92 г/л.

*Fig. 8.* The dependence of the concentration of the monoclonal component on the method of its isolation on the densitometric curve: *a* – the amount of paraprotein measured by the "full" peak method is 42.92 g/l; *b* – when using the "truncated" peak method, the concentration is 30.92 g/l.

не могут быть разделены на денситометрической кривой, указывают на их слияние, например «выявлено слияние  $\beta$ - и  $\gamma$ -фракций» [8, 18].

При выявлении МГ результат исследования рекомендуется дополнить графиком с выделенным пиком, так как количество парапротеина зависит от способа его выделения. Современное программное обеспечение позволяет обозначить М-градиент на денситометрической кривой двумя способами: с выделением «полного» или «усеченного» пика (**рис. 8**). При измерении концентрации парапротеина первым способом в выделенный пик неизбежно попадают поликлональные Ig. Метод «усеченного» пика позволяет отсечь поликлональные Ig, и таким способом получают более точные концентрации парапротеина в  $\gamma$ -фракции по сравнению с «полным» пиком [25]. Однако в случае парапротеина, мигрирующего в  $\alpha$ - или  $\beta$ -фракциях, мигрирующими белками являются не Ig, а другие протеины, поэтому использование «усеченного» пика дает неточные результаты [9]. Учитывая ограниченность метода «усеченного» пика для  $\alpha$ - или  $\beta$ -фракции, а также частый иммунопарез при ММ, в лабораторной практике чаще используют метод «полного» пика. В связи с наличием возможности выделения пика разными способами в заключении всегда необходимо указывать, что на денситограмме был выделен «усеченный» пик, и для адекватной оценки динамики необходимо при дальнейших исследованиях использовать тот же самый способ выделения.

При концентрации моноклонального компонента менее 1 г/л в сыворотке или менее 0,2 г/л в моче количественное измерение не выполняется и в заключении указывают «следы» или «ниже нижнего предела детекции» [18]. Если концентрация парапротеина настолько мала, что он выявляется только методом иммунофиксации (не обнаруживается методом электрофореза), количественная оценка также не проводится. Формулировка заключения может выглядеть, как «IgG/κ, выявляемый только методом иммунофиксации» [8].

При наличии нескольких моноклональных пиков на денситограмме следует охарактеризовать каждый пик в отдельности, а также рекомендовать выполнение иммунофиксации для типирования каждого пика.

Таким образом, результаты электрофоретического определения парапротеина содержат много различной

информации. Для упрощения ориентации в заключении и облегчения интерпретации клиницистом рекомендуется разделить заключение на несколько полей. Основными полями должны быть графы «Парапротеин выявлен/не выявлен» и «Количество парапротеина, г/л». В поле для указания концентрации допускается указывать класс парапротеина (например, IgA/κ). В случае выявления парапротеина без установления его состава необходимо рекомендовать выполнение иммунофиксации. Отдельную область заключения должна занимать денситограмма с выделенным парапротеином, результатами количественного содержания отдельных фракций с их референсными интервалами. Вариант возможного заключения лаборатории приведен на рис. 9.

### Особенности клинической интерпретации результатов лабораторных анализов

Критерии гематологического ответа и прогрессии при ММ и AL-амилоидозе хорошо известны. Однако в ряде случаев интерпретация результатов исследования парапротеина вызывает определенные трудности.

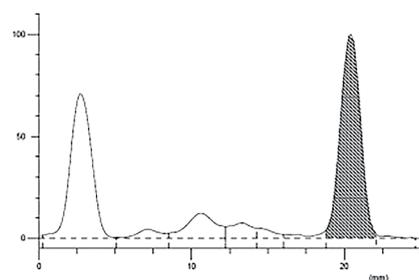
**«Неизмеряемая» ММ.** ММ считают «неизмеряемой», если содержание интактного парапротеина в сыворотке менее 10 г/л, И количество белка Бенс-Джонса в моче менее 200 мг/сут, И концентрация СЛЦ Ig сыворотки менее 100 мг/л [24]. В этих случаях по динамике содержания парапротеина возможна констатация только полной ремиссии или прогрессии. Степень гематологического ответа не оценивают.

**«Неизмеряемый» AL-амилоидоз.** Заболевание считают «неизмеряемым», если содержание интактного парапротеина в сыворотке менее 10 г/л И разница между содержанием вовлеченных и невовлеченных СЛЦ Ig сыворотки менее 50 мг/л [26, 27]. В этих случаях можно констатировать только полную ремиссию или прогрессию, но не степень гематологического ответа. AL-амилоидоз считается «неизмеряемым» по указанным критериям у 20% пациентов. Недавно для пациентов, у которых в дебюте разница между содержанием вовлеченных и невовлеченных СЛЦ сыворотки составила более 20 мг/л, предложен дополнительный критерий гематологического ответа (ответ при низкой разнице СЛЦ – low-dFLC response). Гематологическим ответом в этих случаях считается снижение разницы содержания СЛЦ сыворотки до 10 мг/л [28]. Если исходно разница содержания СЛЦ составляет менее 50 мг/л, но секретируется интактный парапротеин в количестве более 10 г/л, то ответ оценивается по содержанию интактного парапротеина.

**Вариабельность иммунохимических параметров.** Вариабельность значений парапротеина исследована у пациентов с ММ со стойкой частичной ремиссией. Содержание парапротеина варьировало в пределах 8%, количество нормальных Ig – 12%, СЛЦ Ig сыворотки – 28%, М-градиента мочи – 36%. Таким образом, наибольшие различия результатов наблюдаются при измерении СЛЦ сыворотки и белка Бенс-Джонса в моче [29]. Возможность вариабельности иммунохимических параметров следует учитывать при констатации ремиссии или диагностике прогрессии. Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG) все категории ответов требуют двух последовательных измерений и будут считаться неподтвержденными до проведения повторного исследования [5].

**Ошибочная констатация гематологического ответа.** Следует помнить, что при прогрессии ММ плазматические клетки могут утрачивать способность секретировать пара-

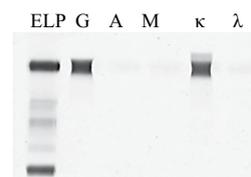
### Денситограмма электрофореза белков сыворотки крови



### Анализ белковых фракций

Фракция	%	Концентрация, г/л	Референсный диапазон, г/л
Альбумин	35,18	39,0	35,0–50,0
α1	2,42	2,68	2,0–4,0
α2	8,33	9,24↑	4,0–8,0
β1	3,93	4,63	3,0–6,0
β2	1,88	2,08	2,0–4,0
γ	48,27	53,51↑	6,0–12,0
Общий белок	100,0	110,87	60,0–80,0
γ М-пик	46,45	51,50↑	

### Иммунофиксация с моновалентными антисыворотками



Заключение. Выявлен парапротеин IgG/κ, содержание 51,50 г/л.

**Рис. 9. Пример диагностического заключения парапротеинемии методом электрофореза и иммунофиксации.**

**Fig. 9. An example of a diagnostic conclusion of paraproteinemia by electrophoresis and immunofixation.**

протеин, что будет представлено в исследованиях сыворотки и мочи в виде снижения/исчезновения патологической секреции [30]. Таким образом, возможна ошибочная констатация ремиссии при прогрессии заболевания. Следовательно, изменение содержания парапротеина должно учитываться в совокупности с клиническими данными и результатами других методов исследования.

**Нарушение соотношения СЛЦ Ig.** В ряде случаев при наличии воспаления (ревматологические заболевания, инфекции) вследствие поликлональной активации может нарушаться отношение κ/λ СЛЦ Ig сыворотки. Поэтому результаты исследования следует всегда интерпретировать в контексте клинической ситуации, а тестирование следует повторить в «холодном» периоде.

**Содержание СЛЦ Ig сыворотки при нарушении функции почек.** Нарушение функции почек приводит к нарушению метаболизма СЛЦ Ig сыворотки. При почечной недостаточности повышается концентрация как вовлеченных, так и невовлеченных СЛЦ. В этих случаях нельзя ориентироваться на абсолютные значения, необходимо учитывать именно отношение содержания СЛЦ, которое при почечной недостаточности несколько изменено и составляет 0,37–3,1 [31]. Нарушение этого отношения – признак повышенного синтеза одной из легких цепей, что свидетельствует в пользу лимфопролиферативного заболевания

(в случаях первичной диагностики) или неполной ремиссии (при оценке гематологического ответа).

При ММ, осложненной тяжелой почечной недостаточностью (особенно в тех случаях, когда больному проводится программный гемодиализ), происходит накопление СЛЦ Ig в сыворотке при снижении экскреции белка Бенс-Джонса в моче. В этой связи оценка гематологического ответа по содержанию белка Бенс-Джонса в моче (без определения СЛЦ в сыворотке) может привести к ошибочной констатации гематологического ответа на терапию [32].

#### Характер протеинурии в диагностике нефропатии.

Электрофорез белков мочи в сочетании с иммунофиксацией позволяет не только выявить белок Бенс-Джонса, но и определить наличие белков-маркеров сопутствующей протеинурии, что важно для диагностики нефропатий.

Выделяют 4 типа протеинурии:

1. Протеинурия перегрузки развивается при высокой концентрации белка Бенс-Джонса, превышающей реабсорбционную способность канальцев. Протеинурия в основном представлена белком Бенс-Джонса, при этом присутствие других белков минимально. Протеинурия перегрузки характерна для ММ без поражения почек.
2. Канальцевая протеинурия развивается при повреждении канальцев почек. Нарушается реабсорбция в канальцах почек низкомолекулярных белков (массой менее 67 кДа):  $\alpha$ 1-микроглобулина,  $\beta$ 2-микроглобулина, ретинолсвязывающего протеина. В моче определяют также небольшое количество альбумина. Канальцевая протеинурия характерна для миеломной каст-нефропатии, острого повреждения канальцев.
3. Клубочковая протеинурия развивается при повреждении клубочкового фильтра. В моче обнаруживают крупномолекулярные белки (массой более 67 кДа), такие как трансферрин, Ig, а также альбумин. При МГ клубочковая протеинурия характерна для AL-амилоидоза, болезни отложения легких и/или тяжелых цепей, парапротеинассоциированных гломерулонефритов.
4. Смешанная протеинурия – наличие в моче как крупномолекулярных, так и низкомолекулярных белков. Может отмечаться при хронической болезни почек, сочетанных вариантах нефропатий.

При неселективной протеинурии или выраженной альбуминурии (клубочковая и смешанная протеинурия) для уточнения характера нефропатии показана биопсия почки [33].

**Исследование ликвора на содержание СЛЦ Ig.** Необходимость определения содержания СЛЦ Ig в ликворе при ПО, как правило, возникает в случаях вовлечения центральной нервной системы (ЦНС). Несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики вовлечения ЦНС являются визуализирующие методы исследования и цитологическое исследование спинномозговой жидкости, повышение содержания вовлеченной СЛЦ является чувствительным и надежным диагностическим тестом. В норме СЛЦ не проходят менингеоэнцефалический барьер, и их концентрация в ликворе не превышает 0,5 мг/л. Значимое (в несколько

раз) повышение их содержания свидетельствует об их интраклеточном синтезе и может указывать на плазмоцитому (лимфому) ЦНС. Описаны случаи повышения содержания СЛЦ Ig в ликворе у больных ММ с наличием клинических признаков вовлечения головного мозга при отрицательных результатах магнитно-резонансной томографии и цитологического исследования ликвора [34]. Таким образом, исследование ликвора на содержание СЛЦ является дополнительным уточняющим методом обследования пациентов с ПО и поражением ЦНС.

#### Закключение

Определение количества и типа парапротеина в сыворотке и моче – обязательный этап диагностики и мониторинга плазмоклеточных заболеваний. Однако каждый отдельно взятый метод исследования моноклональной секрети имеет свои ограничения, и только их сочетание (электрофорез, иммунофиксация и нефелометрия с определением СЛЦ Ig в сыворотке) обеспечивает высокую чувствительность (98,6%) в диагностике МГ [13]. Выполнение полного иммунохимического исследования внесено в Европейские рекомендации по диагностике и мониторингу ММ и имеет высокую степень доказательности (1A) [25]. Врач-клиницист должен понимать возможности и ограничения каждого из методов диагностики парапротеина и в необходимых случаях назначать дополнительные исследования и обосновывать их целесообразность. Следует также помнить, что интерпретация выявленной парапротеинемии может выполняться только в совокупности с клиническими, морфологическими, рентгенологическими и другими результатами во избежание ошибок и для принятия правильного решения.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации – это разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

БГ – биклональная гаммапатия  
МГ – моноклональная гаммапатия  
ММ – множественная миелома  
ПО – плазмоклеточная опухоль

СЛЦ – свободные легкие цепи  
ЦНС – центральная нервная система  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Ed. by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Revised 4th ed.
- Bradwell AR. Serum free light chain analysis plus hevylyte. 7th ed. UK (Birmingham): The Binding Site Group, 2015.
- Katzmann JA. Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:105-11.
- García-García P, Enciso-Alvarez K, Diaz-Espada F, et al. Biclinal gammopathies: Retrospective study of 47 patients. *Rev Clin Esp.* 2015;215(1):18-24. DOI:10.1016/j.rce.2014.07.003
- Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group Consensus Criteria for Response and Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30206-6
- Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4541-9. DOI:10.1200/JCO.2011.37.7614
- Keren DF, Alexanian R, Goeken JA, et al. Guidelines for clinical and laboratory evaluation patients with monoclonal gammopathies. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(2):106-7. DOI:10.5858/1999-123-0106-GFCALE
- Tate J, Caldwell G, Daly J, et al. Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:242-56. DOI:10.1258/acb.2011.011158
- Keren DF, Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):947-61. DOI:10.1515/cclm-2015-0862
- Keren D. Protein Electrophoresis in Clinical Diagnosis. London, 2003.
- Sørrig R, Klausen TW, Salomo M, et al. Immunoparesis in newly diagnosed Multiple Myeloma patients: Effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188988. DOI:10.1371/journal.pone.0188988
- Fujisawa M, Seike K, Fukumoto K, et al. Oligoclonal bands in patients with multiple myeloma: Its emergence per se could not be translated to improved survival. *Cancer Sci.* 2014;105(11):1442-6. DOI:10.1111/cas.12527
- Willrich MA, Katzmann JA. Laboratory testing requirements for diagnosis and follow-up of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(6):907-19. DOI:10.1515/cclm-2015-0580
- Murray DL, Ryu E, Snyder MR, Katzmann JA. Quantitation of serum monoclonal proteins: relationship between agarose gel electrophoresis and immunonephelometry. *Clin Chem.* 2009;55(8):1523-9. DOI:10.1373/clinchem.2009.124461
- Bergón E, Miravalles E. Estimation of serum M-protein concentration from polyclonal immunoglobulins: an alternative to serum protein electrophoresis and standard immunochemical procedures. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(8):1156-62. DOI:10.1515/CCLM.2008.232
- Ramakrishnan N, Jialal I. Bence-Jones Protein. *StatPearls: Treasure Island (FL)*, 2019.
- Csako G. Immunofixation Electrophoresis for Identification of Proteins and Specific Antibodies. In: *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). United States, 2019; p. 177-201.
- Booth RA, McCudden CR, Balion CM, et al. Candidate recommendations for protein electrophoresis reporting from the Canadian Society of Clinical Chemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Clin Biochem.* 2018;51:10-20. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2017.10.013
- Waldmann TA, Strober W, Mogielnicki RP. The renal handling of low molecular weight proteins. II. Disorders of serum protein catabolism in patients with tubular proteinuria, the nephrotic syndrome, or uremia. *J Clin Invest.* 1972;51:2162-74. DOI:10.1172/JCI107023
- Solomon A. Light chains of human immunoglobulins. *Meth Enzymol.* 1985;116:1-121. DOI:10.1016/S0076-6879(85)16008-8
- Katzmann JA, Clark RJ, Abraham RS, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free  $\kappa$  and free  $\lambda$  immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;49(1):1437-44.
- Drayson M, Begum G, Basu S, et al. Effects of paraprotein heavy and light chain types and free light chain load on survival in myeloma: an analysis of patients receiving conventional-dose chemotherapy in Medical Research Council UK multiple myeloma trials. *Blood.* 2006;108(6):2013-9. DOI:10.1182/blood-2006-03-008953
- Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem.* 2001;47:673-80.
- Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International myeloma working group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia.* 2009;23:215-24. DOI:10.1038/leu.2008.307
- Schild C, Wermuth B, Trapp-Chiappini D, et al. Reliability of M protein quantification: comparison of two peak integration methods on Capillarys 2. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(6):876-7. DOI:10.1515/CCLM.2008.146
- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. *Am J Hematol.* 2011;86(3):251-5. DOI:10.1002/ajh.21948
- Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia.* 2012;26(11):2317-25. DOI:10.1038/leu.2012.100
- Manwani R, Cohen O, Sharpley F, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood.* 2019;134(25):2271-80. DOI:10.1182/blood.2019000834
- Katzmann JA, Snyder MR, Rajkumar SV, et al. Long-term biological variation of serum protein electrophoresis M-spike, urine M-spike, and monoclonal serum free light chain quantification: implications for monitoring monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2011;57:1687-92. DOI:10.1373/clinchem.2011.171314
- Kühnemund A, Liebisch P, Bauchmüller K, et al. Light-chain escape-multiple myeloma'- an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(3):477-84. DOI:10.1007/s00432-008-0470-7
- Hutchison CA, Harding S, Hewins P, et al. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1684-90. DOI:10.2215/CJN.02290508
- Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Соболева Н.П. Трудности в оценке гематологического ответа у больных множественной миеломой с диализзависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2019;91(7):70-4 [Rekhtina IG, Mendeleeva LP, Soboleva NP. Difficulties evaluating hematological response in patients with multiple myeloma and dialysis-dependent renal impairment. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(7):70-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000215
- Dimopoulos M, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34:1544-57. DOI:10.1200/JCO.2015.65.0044
- Marron TU, Ramanathan L, Chari A. Diagnostic utility of measuring free light chains in the cerebrospinal fluid of patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15(6):e127-31. DOI:10.1016/j.clml.2015.02.028

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



# Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции

И.С. Тартаковский<sup>✉1</sup>, В.В. Малеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

## Аннотация

В статье рассматриваются основные направления и этапы 45-летнего изучения болезни легионеров. Анализ эпидемиологии и лабораторной диагностики инфекции показывает, как неизвестный до 1976 г. микроорганизм занял заметное место в этиологии тяжелых пневмоний. Отмечено важное значение профилактики легионеллезной инфекции на основе контроля и мониторинга потенциально опасных для человека водных систем, генерирующих водный аэрозоль, содержащий легионеллы в высокой концентрации.

**Ключевые слова:** болезнь легионеров, пневмония, лабораторная диагностика, профилактика

**Для цитирования:** Тартаковский И.С., Малеев В.В. Болезнь легионеров: история открытия, основные этапы исследования возбудителя и инфекции. Терапевтический архив. 2022;94(1):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201327

HISTORY OF MEDICINE

## Legionnaires disease: history of the discovery, the main stages of the study pathogen and infection

Igor S. Tartakovsky<sup>✉1</sup>, Viktor V. Maleev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

## Abstract

The article discusses main directions and stages of the 45 years of Legionnaires disease study. Analysis of epidemiology and laboratory diagnostics of infection show as unknown until 1976 microorganism occupied a notable niche in the etiology of severe pneumonia. Control and monitoring of potential dangerous water systems, generating water aerosol containing Legionella in high concentration, plays a major role in the prevention of Legionnaires disease.

**Keywords:** Legionnaires disease, pneumonia, laboratory diagnostic, prevention

**For citation:** Tartakovsky IS, Maleev VV. Legionnaires disease: history of the discovery, the main stages of the study pathogen and infection. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(1):145–148. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201327

За последние 40–50 лет структура инфекционной патологии человека претерпела существенные изменения во многом за счет появления целого ряда неизвестных ранее инфекционных агентов. Такие этиологические агенты, как возбудители COVID-19, ВИЧ-инфекции, оказали глобальное влияние практически на все аспекты существования человеческой популяции. Другая достаточно обширная группа микроорганизмов (кампилобактерии, хеликобактерии, легионеллы, боррелии и др.) играет более локальную, но достаточно заметную роль в инфекционной патологии человека. Анализ каждой встречи человеческой популяции с неизвестным ранее инфекционным агентом, вызывающим тяжелую инфекцию с высокой вероятностью летального исхода, представляет существенный интерес. В полной мере это утверждение относится к болезни легионеров (легионеллез), с которой человечество столкнулось 45 лет назад.

Американский легион – общественная организация, объединяющая ветеранов вооруженных сил США. В 70-е годы XX в. среди ветеранов в живых оставались еще немало участников Второй мировой войны. Многие из них принимали участие в 58-м ежегодном конгрессе органи-

зации 21–24 июля 1976 г., заботу о проведении которого взяло на себя региональное отделение Американского легиона в штате Пенсильвания. Именно региональное отделение выбрало в качестве штаб-квартиры и места проживания участников конгресса и членов их семей отель «Белью-Стратфорд» в столице штата Филадельфии. Построенный в 1904 г. 16-этажный отель пережил немало реконструкций. Около 700 номеров и 2 конференц-зала, предоставленных в распоряжение делегатов, по уровню комфорта в полной мере соответствовали требованиям к пятизвездочному отелю. Во время конгресса в отеле функционировала централизованная система охлаждения и увлажнения воздуха. В этом во всех отношениях рядовом мероприятии легиона принимали участие 4400 человек. В соответствии с повесткой дня делегаты конгресса и члены их семей участвовали в традиционном параде, заседаниях и увеселительных мероприятиях.

Однако 2 августа руководитель Пенсильванского департамента здравоохранения официально информировал Центр по борьбе с болезнями в г. Атланте (США) о 149 случаях пневмоний и 4 смертных случаях среди участников конгресса, проживавших в отеле «Белью-Стратфорд», после чего признали факт возникновения вспышки тяжело

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Тартаковский Игорь Семенович – д-р биол. наук, проф., зав. лаб. легионеллеза ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Тел.: +7(495)190-25-81; e-mail: itartak@list.ru; ORCID: 0000-0003-4825-8951

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН ЦНИИЭ. ORCID: 0000-0001-5748-178X

<sup>✉</sup>Igor S. Tartakovsky. E-mail: itartak@list.ru; ORCID: 0000-0003-4825-8951

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

протекающего острого респираторного заболевания. За последующие после съезда 4 нед 221 случай пневмонии зарегистрирован среди участников съезда и других лиц, находившихся во время съезда в отеле или непосредственной близости от него. В 34 случаях имел место летальный исход. Жертвами неизвестного заболевания стали 182 делегата съезда, 29 из них скончались после возвращения домой. Название «болезнь легионеров» заболевание получило с легкой руки многочисленных журналистов и репортеров, которые широко комментировали эту вспышку в прессе и на телевидении.

Эпидемиологические и микробиологические исследования во время и в течение полугодия после вспышки осуществлялись специалистами Центра по борьбе с болезнями (г. Атланта) и Департамента здравоохранения штата Пенсильвания. Быстро удалось установить, что болезнь не контагиозна и не связана с потреблением продуктов питания. Риски заражения оказались максимальными у посетителей бара на 1-м этаже и сервисного центра на 14-м этаже. Первоначально среди медиков преобладали мнения о вирусной или токсической природе заболевания, клинически заболевание не отличалось от тяжелых форм пневмонии различной этиологии. В частности, антитела к различным антигенам вируса гриппа практически всегда присутствуют при обследовании большой группы лиц, а дискуссия о «токсической природе» болезни не сразу утихла даже после открытия этиологического агента заболевания в 1977 г.

Выделение и изучение неизвестного ранее возбудителя связано с именами сотрудников Центра по борьбе с болезнями Мак-Дейда и Шепарда [1]. Используя риккетсиологическую технику, суспензию легочной ткани умерших пациентов вводили морским свинкам, вызвав у них острую лихорадку. Суспензией легочной ткани морских свинок заражали 5-дневные куриные эмбрионы. Исследователям потребовалось почти полгода, чтобы адаптировать классическую риккетсиологическую методику для получения чистой культуры грамтрицательной палочки в куриных эмбрионах и подтверждения этиологической роли выделенного микроорганизма при изучении сывороток пациентов и контрольных сывороток здоровых людей. Высокий уровень специфических антител к неизвестному микроорганизму в сыворотках переболевших пациентов подтвердил диагноз. R. Weaver и соавт. (1978 г.), получив от Мак-Дейда и Шепарда суспензию желточных мешков куриных эмбрионов, зараженных возбудителем, высевали ее на 17 вариантов различных бактериологических сред. Единственным вариантом среды, поддерживающим рост возбудителя, оказался агар Мюллера–Хинтона с добавками гемоглобина (1%) и изовиталекса (1%). Первичный рост колоний имел место через 4–5 сут. На других богатых средах, включая триптически-соевый, тиогликолевый и кровяной агар, роста возбудителя не наблюдалось. На этом завершён недолгий «риккетсиологический» период изучения возбудителя, отныне пополнившего ряды бактериального сообщества [2].

Проводившееся несколько месяцев ретроспективное изучение сывороток переболевших и других материалов, собранных во время эпидемических вспышек пневмоний и респираторных заболеваний неясной этиологии в Центре по борьбе с болезнями в г. Атланта в 50–60-е годы XX в., показало, что ни заболевание, ни возбудитель не являются новыми. Доказали, что возбудитель «болезни легионеров» является этиологическим агентом не расшифрованных ранее вспышек острых респираторных заболеваний и пневмоний, имевших место в 1965 г. в Вашингтоне в госпитале Святой Елизаветы, в офисе департамента здравоохранения

в г. Понтиак (штат Мичиган) в 1968 г. и 1973 г. в курортном городе Бенидорм (Испания). Несколько близких по свойствам к возбудителю болезни легионеров штаммов микроорганизмов выделено от больных респираторной лихорадкой или пневмонией в 40–50-е годы прошлого века и хранилось в коллекциях в качестве неидентифицированных «риккетсиоподобных микроорганизмов» [3, 4].

В ноябре 1978 г. на первом международном симпозиуме по изучению болезни легионеров на основании ряда таксономических признаков, из которых основное место принадлежало гомологии по гибридизации ДНК, D. Brenner и соавт. предложили для нового возбудителя видовое название *Legionellapneumophila*, рода *Legionellagenusnovum*, семейства *Legionellaceae*. В том же 1978 г. культура *Legionellapneumophila* выделена во время нескольких вспышек из водного контура централизованных систем кондиционирования воздуха, подтвердив тем самым роль водных систем в распространении возбудителя [5, 6].

На наш взгляд, можно выделить 3 основных этапа изучения возбудителя и инфекции.

На I этапе (1978–1984 гг.) сформулированы основные представления о таксономии легионелл, биологии и экологии возбудителя, изучены особенности эпидемиологии и клиники, разработаны методические основы диагностики и профилактики инфекции, во многом сохраняющие свое значение до настоящего времени. К особенностям данного этапа исследований следует отнести то, что возбудитель с учетом высокого удельного веса летальных исходов при эпидемических вспышках и спорадических случаях болезни легионеров рассматривался как особо опасный микроорганизм. В свою очередь это повлияло на выбор направлений экспериментальных исследований, среди которых существенное значение уделялось выделению и характеристике факторов патогенности возбудителя; разработке экспериментальных моделей инфекций и вакцинных препаратов; дифференциальной диагностике с другими особо опасными инфекциями, для которых характерна легочная патология (туляремия, лихорадка Ку и др.). С учетом этих взглядов на возбудитель болезни легионеров строилась программа изучения нового инфекционного агента и в СССР, начатая в 1978 г. под руководством академиков С.В. Прозоровского и В.И. Покровского [7, 8].

К особенностям II-го этапа (1985–1998 гг.) следует отнести пришедшее понимание того обстоятельства, что легионеллы не имеют никакого отношения к возбудителям особо опасных инфекций, а представляют собой «безобидный» широко распространенный водный микроорганизм, способный при определенных обстоятельствах вызвать эпидемические вспышки и спорадические случаи тяжелых пневмоний с высоким удельным весом летальных исходов. Эти обстоятельства обусловлены прежде всего хозяйственной деятельностью человека, создавшего оптимальные искусственные условия для накопления возбудителя в потенциально опасных водных системах (циркулирующий водный контур системы охлаждения или застойные участки системы водоснабжения), что требует постоянного микробиологического мониторинга и регулярного проведения дезинфекционных мероприятий. Открытие T. Rowbotham (1980 г.) основных хозяев легионелл – широко распространенных в воде и почве амёб *Acanthamoeba* и *Naegleria* – сыграло важнейшую роль не только в изучении экологии легионелл, но и в понимании причины возникновения и особенностей патогенеза инфекции, в основе которых лежат проникновение водного аэрозоля, содержащего легионеллы, в нижнюю часть респираторного тракта и взаимодействие возбудителя с основной

мишенью в макроорганизме – альвеолярными макрофагами, во многом воспроизводящее взаимодействие с природными хозяевами [9].

В качестве важной характеристики для этого периода исследования необходимо отметить стандартизацию методов лабораторной диагностики инфекции на базе трех основных методических подходов: выделение возбудителя из отделяемого нижней части респираторного тракта, выявление 4-кратного и более нарастания титров специфических антител в сыворотке больных, определение растворимого антигена легионелл в моче больных в острой стадии болезни. Внедрение стандартов диагностики значительно повысило качество лабораторной диагностики инфекции, способствовало увеличению числа выявляемых эпидемических вспышек и спорадических случаев болезни легионеров во многих странах мира на всех 5 континентах.

На данном этапе пришло также понимание важности проблемы и необходимости профилактики легионеллеза, ассоциированного с путешествиями (*travel-associated legionellosis*). Во 2-й половине 80-х годов XX в. стало ясно, что отели и другие здания общественного пользования (офисные и торговые комплексы) являются наиболее значимыми объектами в отношении возможности заражения легионеллами туристов и иных групп путешествующих людей. Первая вспышка болезни легионеров в отеле «Белью-Стратфорд» в Филадельфии оказалась лишь предельной многочисленных вспышек инфекции в отелях многих стран, что потребовало консолидации усилий мирового сообщества и создания международных программ профилактики болезни легионеров у путешественников под эгидой Всемирной организации здравоохранения (1986 г.) и Европейской рабочей группы по легионеллезу в 1994 г. [10, 11].

Кроме того, в медицинском сообществе окончательно утвердилось мнение о неконтагиозной природе данного заболевания. Заражение от человека практически невозможно, так как легионеллы в организме человека локализуются в альвеолярных макрофагах нижней части респираторного тракта и не могут закрепиться в клетках мерцательного эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Легионеллез – всегда острая инфекция, отсутствуют какие-либо проявления хронической инфекции, персистенции и носительства возбудителя.

Точкой отсчета для начала современного III периода является 1999 г. В феврале–марте 1999 г. зарегистрирована одна из крупнейших в мире эпидемических вспышек болезни легионеров, связанная с посещением выставки цветов (*West Frisian Flower Show*) в городке Бовенкарспель, Голландия [12]. С 19 по 28 февраля выставку посетили 77 тыс. гостей; 188 посетителей выставки заболели, в 21 случае имел место летальный исход. Новый бассейн с циркулирующей под давлением водой типа *whirlpool spa* (джакузи), всего 4 дня как введенный в действие и использовавшийся для создания необходимого цветам уровня влажности в выставочном центре, оказался источником распространения возбудителя. Медикам потребовалось 14 дней после первого случая пневмонии, когда госпитализировали уже 91 пациента, для подтверждения легионеллезной этиологии вспышки пневмоний. Запоздавшим диагнозом скорее всего и объясняется столь высокий удельный вес летальных исходов (11%). Хотя к этому времени возбудитель болезни легионеров изучали более 20 лет и сотни эпидемических вспышек инфекции зарегистрированы в Европе и США, драматические события в Бовенкарспеле показали, что в здравоохранении многих стран имеет место определенная недооценка значимости проблемы. Характерно, что в течение

10 лет до «цветочной вспышки» в Голландии регистрировали ежегодно не более 45 случаев болезни легионеров. С 2000 г. число ежегодно регистрируемых случаев выросло примерно в 4 раза, что свидетельствует о недостаточно эффективном уровне диагностики до вспышки.

Анализ «цветочной» и целого ряда других эпидемических вспышек болезни легионеров после 1999 г. свидетельствует, что любая недооценка проблемы легионеллезной инфекции приводит при вспышках к увеличению числа заболевших и летальных исходов.

Показательным позитивным примером в этом отношении является расследование крупнейшей в мире за 2007 г. эпидемической вспышки болезни легионеров в России, Верхняя Пышма, Свердловская область [13]. Своевременная регистрация эпидемической вспышки тяжелых пневмоний, оперативное применение современного алгоритма лабораторной диагностики позволили минимизировать число жертв и быстро ликвидировать вспышку. Окончательное подтверждение легионеллезной этиологии вспышки пневмоний в Верхней Пышме в соответствии с международными стандартами Всемирной организации здравоохранения осуществлено спустя 72 ч после официальной регистрации вспышки в лаборатории легионеллеза ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Быстрая и эффективная работа оперативного штаба регионального Минздрава при консультативной помощи главного терапевта и инфекциониста Минздрава России того периода – академиков А.Г. Чучалина и В.В. Малеева – позволила своевременно начать эффективное лечение более 100 заболевших, что привело к минимальным потерям (всего 4 летальных случая у лиц с сопутствующими заболеваниями).

Современный методический уровень диагностики болезни легионеров и контроля объектов окружающей среды при своевременном применении позволяет достаточно эффективно и быстро выявлять случаи болезни легионеров и осуществлять необходимые профилактические мероприятия. Тем не менее ежегодно выявляемые достаточно крупные вспышки болезни легионеров с летальными исходами, в том числе в странах, где эпидемиологический надзор за легионеллезом давно является неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, подтверждают необходимость развития прежде всего профилактического направления. Так, из 3642 эпидемических вспышек и групповых случаев легионеллезной инфекции, зарегистрированных в мире в 2006–2017 гг., 2083 связаны с эксплуатацией водных систем охлаждения общественных зданий и промышленных предприятий, 564 – с системами горячего водоснабжения общественных зданий, 319 – с системами типа джакузи, в остальных случаях источник не установлен [14]. Ряд исследований последних лет в Российской Федерации свидетельствует об актуальности легионелл в этиологии тяжелой внебольничной пневмонии у взрослого населения [15, 16].

В последние годы получено много новых данных в области биологии и экологии легионелл, разработаны и активно применяются методы молекулярно-генетического типирования, позволяющие выявлять эпидемически значимые клоны возбудителя при расследовании эпидемических вспышек легионеллезной инфекции. Своевременное применение методов экспресс-диагностики, прежде всего доступного и простого метода определения легионеллезного антигена в моче иммунохроматографическим методом, привело к росту числа выявляемых случаев инфекции как в высокоразвитых индустриальных, так и в развивающихся странах. Легионелла – убиквитарный водный микроорганизм, требующий выполнения целого ряда условий для

проявления своих патогенных свойств и создания реальной угрозы здоровью человека. Парадокс состоит в том, что сам человек и создал эти условия для вполне безобидного микроорганизма, паразитирующего в водных простейших, сконструировав соответствующие водные системы в интересах современной цивилизации. Наиболее важным направлением профилактики легионеллезной инфекции являются контроль и мониторинг потенциально опасных водных систем, в которых идет накопление возбудителя до опасных для человека концентраций прежде всего за счет образования биопленок, а также разработка методов элиминации природных биопленок, ассоциированных с легионеллами, с помощью различных методов дезинфекции. В настоящее время основной прогресс в области профилактики легионеллеза может быть достигнут на основе изучения особенностей водных систем и условий, необходимых для накопления возбудителя в концентрациях, угрожающих здоровью людей; создания новых методических подходов к выявлению и изучению легионелл в потенциально опасных водных системах.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McDade JE, Shepard CC, Fraser DM. Legionnaires disease. Isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med.* 1977;297:1197-203.
- Weaver RE. Cultural and staining characteristics. In: Legionnaires disease, the bacterium and methodology. Ed. CL Jones, GA Hebert. Atlanta, 1979; p. 39-43.
- McDade JE, Brenner DJ, Bozeman FM. Legionnaires disease bacterium isolated in 1947. *Ann Intern Med.* 1979;90:659-61.
- Thacker SB, Bennett JV, Tsai TF. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires disease bacterium. *J Infect Dis.* 1968;138:512-9.
- Brenner DJ, Streigerwait A, McDade JE. Classification of the Legionnaires disease bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova of the family Legionellaceae, familia nova. *Ann Intern Med.* 1979;90:656-8.
- Fraser DW. Legionnaires disease: four summer's harvest. *Amer J Med.* 1980;68:1-2.
- Прозоровский С.В. Болезнь легионеров – неизвестное ранее инфекционное заболевание бактериальной природы. *Журн. микробиологии.* 1979;2:8-14 [Prozorovsky SV. Legionnaires' disease is a previously unknown infectious disease of a bacterial nature. *Journal Microbiology.* 1979;2:8-14 (in Russian)].
- Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров (легионеллез). М.: Медицина, 1984 [Prozorovsky SV, Pokrovsky VI, Tartakovsky IS. Bolezn' legionerov (legionellez). Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian)].
- Rowbotham TJ. Preliminary report on the pathogenicity of *Legionella pneumophila* for fresh water and soil amoebae. *J Clin Pathol.* 1980;33:1179-83.
- Epidemiology, prevention and control of legionellosis: Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization.* 1990;68(2):155-64.
- Joseph C. EWGLINET: a star is born. Abstracts of the 25th EWGLI meeting. Copenhagen, Denmark, 2010; p. 14-5.
- Lettinga KD. An outbreak of Legionnaires Disease at a Flower show: Clinical findings and studies on host defense mechanisms. Thela Thesis, Amsterdam, 2003.
- Тартаковский И.С., Гинцбург А.Л., Лазикова Г.Ф., и др. Стандарты лабораторной диагностики легионеллеза и их применение во время эпидемической вспышки пневмоний в г. Верхняя Пышма. *Журн. микробиологии.* 2008;2:16-9 [Tartakovsky IS, Gintsburg AL, Lazikova GF, et al. Standards for laboratory diagnosis of legionellosis and their application during an epidemic outbreak of pneumonia in Verkhnyaya Pyshma. *Journal Microbiology.* 2008;2:16-9 (in Russian)].
- Hamilton KA, Prussin AJ, Ahmed F, et al. Outbreaks of legionnaires disease and pontiac fever 2006–2017. *Curr Environ Health Rep.* 2018;5:263-71. DOI:10.1007/s40572-018-0201-4
- Zakharenkov I, Rachina S, Kozlov R, et al. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia. *Eur Respir J.* 2019;54. DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA290
- Тартаковский И.С., Рачина С.А., Синопальников А.И., и др. Внебольничная пневмония, вызванная *Legionella pneumophila* («болезнь легионеров»): краткий обзор и клинические наблюдения. *Пульмонология.* 2020;30(3):350-60 [Tartakovsky IS, Rachina SA, Sinopalnikov AI, et al. Community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila* ("Legionnaire's Disease"): a brief overview and clinical observation. *Pulmonology.* 2020;30(3):350-60 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-3-350-360

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.05.2021



OMNIDOCTOR.RU