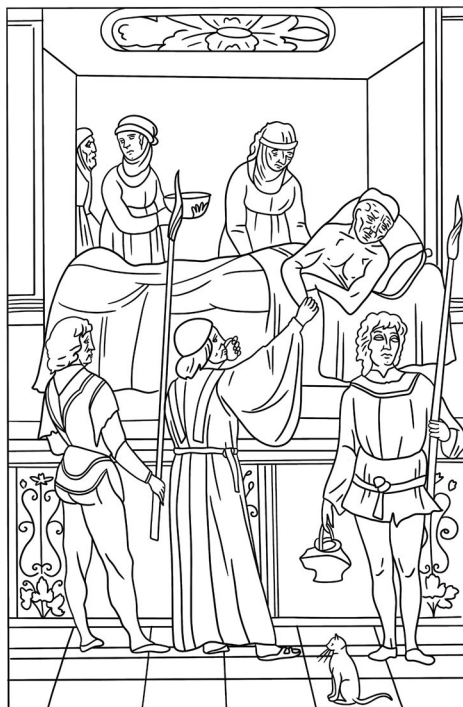


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 94

—
7.2022

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 Пе-
речень ведущих рецензируемых научных жур-
налов и изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых рекомендована публи-
кация основных результатов диссертационных
исследований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

n.lazareva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:

e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направ-
ляя статью в редакцию, авторы принимают условия
договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно озна-
комиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частич-
ное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного раз-
решения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 25.07.2022
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 24 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии: ООО «Буки Веди»
117393, Москва,
ул. Профсоюзная, 56

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 94

7.2022

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»

Vario (разное)

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. МОИСЕЕВ, акад. РАН, 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. ГЛАНЦЕВ (Москва),

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

В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),

К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

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

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (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.) in-
cluded 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

+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

j.astrakhantseva@omnidocor.ru

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

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

The editors are not responsible for the content of ad-
vertising 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 au-
thors 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 of-
fer agreement can be found on the website 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: 25.07.2022
Format 60×90 1/8. The total circulation
is 24 000 copies.
Free price

Printing House: Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 94

7.2022

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*

Vario (various)

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. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS
S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Academician of RAS
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), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),
L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),
A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),
K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),
V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),
A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),
A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),
E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (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

З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.В. Сагайдак, Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова

Гендерные различия в оказании медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2016–2019 гг.

А.Г. Кочетов, О.В. Лянз, И.А. Жирова, О.О. Ивойлов
Биохимические маркеры тромботических осложнений в остром периоде ишемического инсульта**Е.В. Ощепкова, А.В. Аксенова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова**

Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертензией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра)

М.В. Зыков, Н.В. Дьяченко, Р.М. Валиева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом

Л.В. Кремнева, С.Н. Суплютов, О.В. Абатурова, Н.Ю. Стогний, С.В. Шалаев

Госпитальные исходы коронарного шунтирования у больных со стабильной стенокардией с предшествующим чрескожным коронарным вмешательством

В.В. Птушкин, М.А. Кунст, Т.А. Митина, Т.С. Константинова, Н.Н. Рачкова, Т.В. Шелехова, И.В. Елыкомов, Г.Б. Кучма, К.О. Фаризова, О.Ю. Виноградова, Е.А. Никитин, Е.Д. Пашианов

Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT)

Е.Ю. Челышева, А.Н. Петрова, О.А. Шухов, А.В. Быкова, И.С. Немченко, М.А. Гурьянова, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина

Синдром отмены после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназы у больных хроническим миелолейкозом

Ж.Д. Кобалава, А.А. Лапшин, В.В. Толкачева, С.А. Галочкин

Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа

С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков, З.Р. Айсанов

Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

EDITORIAL ARTICLE

791 Zarina S. Valieva, Tamila V. Martynyuk

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics

ORIGINAL ARTICLES

797 Olesya V. Sagaydak, Elena V. Oschepkova, Irina E. Chazova

Sex differences in treatment of acute coronary syndrome patients. Data from federal registry of acute coronary syndrome 2016–2019

803 Anatoly G. Kochetov, Olga V. Lyang, Irina A. Zhirona, Oleg O. Ivoylov

Biochemical markers of thrombotic complications in the acute period of ischemic stroke

810 Elena V. Oschepkova, Anna V. Aksenova, Alexey A. Orlovsky, Irina E. Chazova

Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry)

816 Mikhail V. Zykov, Nikita V. Dyachenko, Rufana M. Velieva, Vasily V. Kashtalap, Olga L. Barbarash

Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome

822 Lyudmila V. Kremneva, Sergey N. Suplotov, Olga V. Abaturava, Nikita Iu. Stognii, Sergei V. Shalaev

Hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with previous percutaneous coronary intervention

827 Vadim V. Ptushkin, Michail A. Kunst, Tatiana A. Mitina, Tatiana S. Konstantinova, Natalia N. Rachkova, Tatiana V. Shelekhova, Ilya V. Elykomov, Galina B. Kuchma, Kiriena O. Farizova, Olga Yu. Vinogradova, Eugene A. Nikitin, Evgeny D. Pashanov

Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT)

836 Ekaterina Yu. Chelysheva, Anna N. Petrova, Oleg A. Shukhov, Anastasiia V. Bykova, Irina S. Nemchenko, Margarita A. Gurianova, Nikolay N. Tsyba, Anna G. Turkina

Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia

844 Zhanna D. Kobalava, Artem A. Lapshin, Veronika V. Tolkacheva, Svyatoslav A. Galochkin

Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency

850 Sergey K. Zyryanov, Ilya N. Dyakov, Zaurbek R. Aisanov

Pharmacoeconomics analysis of using a fixed combination of budesonide/formoterol in patients with asthma in the health care system of the Russian Federation

М.А. Виноградова, А.Д. Кулагин, Р.Г. Шмаков
Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии: от выживания к жизни

А.С. Белевский, Н.М. Ненасева, Н.Ю. Кравченко, Н.Н. Макарьяни, Д.А. Кунцев
Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

А.В. Горелов, О.В. Калюжин, М.И. Багаева
Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19

А.И. Калининская, О.А. Духин, И.А. Молодцов, А.С. Анисимова, Д.А. Сокорев, А.К. Елизарова, О.А. Сапожникова, К.А. Глебова, С.С. Шахиджанов, И.С. Спиридонов, Ф.И. Атауллаханов, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева
Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.Н. Полякова, А.П. Мирошниченко, М.И. Александрова, Р.И. Стрюк
Асептический абсцесс носовой перегородки у больных язвенным колитом: два клинических наблюдения. Клиническое наблюдение

А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина, Т.И. Соловьева, Т.Н. Моисеева
Патоморфологическая и клиническая характеристика бластной опухоли из плазмацитоидных дендритных клеток: описание 5 собственных наблюдений. Клиническое наблюдение

В.Д. Латышев, Е.А. Мершина, И.Э. Костина, В.Е. Синицын, Е.А. Лукина
Болезнь Эрдагейма–Честера с поражением сердца: клиническое наблюдение

ОБЗОРЫ

О.В. Сагайдак, Н.М. Данилов, И.Е. Чазова
Реабилитация больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Л.Г. Амбателло
Стресс-индуцированная артериальная гипертензия

Л.А. Король, С.Н. Егорова, Д.А. Кудлай, И.И. Краснюк, С.С. Сологова, В.А. Король, Е.А. Смолярчук, М.А. Мандрик
Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста

Т.Б. Топчий, М.Д. Ардатская, Л.И. Буторова, Л.В. Масловский, О.Н. Минушкин
Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

В.И. Бородулин, Е.Н. Банзельюк, А.В. Тополянский
К истории становления кардиологии в СССР: кого называть ее основоположниками?

859 Maria A. Vinogradova, Alexander D. Kulagin, Roman G. Shmakov
Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life

865 Andrey S. Belevskiy, Natalia M. Nenasheva, Natalia Yu. Kravchenko, Natalia N. Makariants, Dmitry A. Kuntsev
Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)

872 Aleksandr V. Gorelov, Oleg V. Kalyuzhin, Madina I. Bagaeva
New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19

876 Anna I. Kalinskaya, Oleg A. Dukhin, Ivan A. Molodtsov, Aleksandra S. Anisimova, Denis A. Sokorev, Antonina K. Elizarova, Olga A. Sapozhnikova, Kseniya A. Glebova, Soslan S. Shakhidzhanov, Ilya S. Spiridonov, Fazly I. Ataullakhonov, Alexander V. Shpektor, Elena Yu. Vasilieva
Peculiarities of hemostasis in patients with COVID-19

CASE REPORTS

884 Irina N. Polyakova, Andrei P. Miroshnichenko, Mariia I. Aleksandrova, Raisa I. Stryuk
Aseptic nasal septal abscess in patients with ulcerative colitis: two case reports. Case report

891 Andrei A. Sherstnev, Alla M. Kovrigina, Tatiana I. Solovyova, Tatiana N. Moiseeva
Pathomorphological and clinical characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Case report

897 Vitalii D. Latyshev, Elena A. Merzhina, Irina E. Kostina, Valentin E. Sinitsyn, Elena A. Lukina
Erdheim–Chester disease with cardiac involvement. Case report

REVIEWS

903 Olesya V. Sagaydak, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova
Rehabilitation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

908 Lali G. Ambatiello
Stress-induced arterial hypertension

914 Liudmila A. Korol, Svetlana N. Egorova, Dmitry A. Kudlay, Ivan I. Krasnyuk, Susanna S. Sologova, Viktoria A. Korol, Elena A. Smolyarchuk, Mark A. Mandrik
Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics): A review

920 Tatiana B. Topchiy, Maria D. Ardatkaya, Ludmila I. Butorova, Leonid V. Maslovskii, Oleg N. Minushkin
Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection

HISTORY OF MEDICINE

927 Vladimir I. Borodulin, Egor N. Banzelyuk, Aleksey V. Topolyanskiy
On the formation of cardiology in the USSR: who should be called its founders?

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения

З.С. Валиева^{✉1}, Т.В. Мартынюк^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Представлены данные о патогенезе хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ), которые служат обоснованием подходов к выбору терапии. ХТЭЛГ обычно начинается со стойкой обструкции крупных и/или средних легочных артерий организованными тромбами. Нарушение лизиса тромбов может быть связано с аномальным фибринолизом, гематологическими или аутоиммунными заболеваниями. Молекулярные процессы, лежащие в основе поражения мелких сосудов, до конца не изучены. Степень поражения мелких сосудов оказывает существенное влияние на тяжесть ХТЭЛГ и послеоперационные исходы. Лечение ХТЭЛГ эволюционировало с развитием трех направлений – легочной эндартерэктомии, баллонной ангиопластики легочных артерий и специфической терапии, применяемой при легочной артериальной гипертензии. В статье продемонстрированы возможности мультимодального подхода в лечении этой категории пациентов.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, патогенез, специфическая терапия, легочная эндартерэктомия, баллонная ангиопластика легочных артерий, мультимодальный подход

Для цитирования: Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. Терапевтический архив. 2022;94(7):791–796. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201741

EDITORIAL ARTICLE

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics

Zarina S. Valieva^{✉1}, Tamila V. Martynyuk^{1,2}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Presents data on the pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which serve as a rationale for approaches to the choice of treatment. CTEPH usually begins with persistent obstruction of the large and/or medium pulmonary arteries by organized thrombi. Impaired lysis of thrombi may be associated with abnormal fibrinolysis, hematological or autoimmune diseases. The molecular processes underlying the lesions of small vessels are not fully understood. The degree of small-vessel disease has a significant impact on the severity of CTEPH and postoperative outcomes. The CTEPH treatment has evolved with the development of three directions – pulmonary endarterectomy, balloon angioplasty of pulmonary arteries and the use of specific therapy used for pulmonary arterial hypertension. The paper demonstrates the possibilities of a multimodal approach in the treatment of this category of patients.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pathogenesis, specific therapy, pulmonary endarterectomy, balloon angioplasty of the pulmonary arteries, multimodal approach

For citation: Valieva ZS, Martynyuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):791–796. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201741

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – редкая жизнеугрожающая форма легочной гипертензии (ЛГ), вызванная обструкцией легочных сосудов остаточными организованными тромбами, что приводит к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Данная форма

ЛГ относится к группе 4 в клинической классификации. Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. диагноз ХТЭЛГ устанавливается при выявлении критериев прекапиллярной ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ЛА) ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ЕД Вуда; несоответствие

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(495)414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9022-8097

✉ Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9041-3604

Tamila V. Martynyuk. ORCID: 0000-0002-9022-8097

вентиляции и перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких при наличии по крайней мере одного большого дефекта перфузии в одном сегменте или в двух субсегментах легких; при наличии тромботических поражений легочных сосудов по данным компьютерной или магнитно-резонансной ангиопульмонографии спустя не менее чем 3-месячной эффективной антикоагулянтной терапии [1].

Основы патогенеза

ХТЭЛГ имеет сложную патофизиологию из-за нарушений как в эластических, так и резистивных ЛА [2]. В отличие от острой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА) отсутствует линейная корреляция между выраженностью обструкции легочных сосудов и степенью повышения ЛСС [3]. Морфологическим субстратом ХТЭЛГ также служат генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия вазоконстрикторных веществ, вторичное тромбообразование, прогрессирующее ремоделирование мелких ЛА и артериол. Если общая степень сужения легочного сосудистого русла достигает 50–60%, развивается ХТЭЛГ.

Изменения в ЛА при ХТЭЛГ можно условно разделить на 2 компонента (рис. 1). Первый из них включает изменения крупных сосудов до уровня субсегментарных ветвей. Патологические поражения представлены в виде организованных тромбов, плотно фиксированных к сосудистой стенке ЛА эластического типа. Эти тромбы могут полностью закрывать просвет или образовывать различной степени стенозы, сети и тяжи. Второй компонент связан с изменениями мелких легочных сосудов и микрососудистого русла. В наиболее тяжелой форме ХТЭЛГ может проявляться очаговым капиллярным гемангиоматозом и посткапиллярным венозным ремоделированием как следствие шунтирования крови из бронхиальных в ЛА [4]. Экспериментальные исследования показали, что стафилококковая инфекция, эндотелиальная дисфункция, ингибирование фибринолиза, нарушение ангиогенеза, воспалительные или иммунологические механизмы могут вносить вклад в развитие ХТЭЛГ [5–7].

Отсутствие четкой молекулярной основы процессов, лежащих в основе микроваскулопатии, характерной для ХТЭЛГ, является серьезным препятствием для успешного лечения этого заболевания. Однако в последние годы накапливаются доказательства, подтверждающие роль сигнальных путей, которые связаны с эндотелиальной дисфункцией. Поражение эндотелия легочных сосудов не только нарушает баланс между веществами с вазоконстрикторными и вазодилатирующими свойствами, но также может инициировать процессы, которые ответственны за функциональное и структурное ремоделирование легочных сосудов [8].

Среди многочисленных биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, NO и его вторичный мессенджер – циклический гуанозинмонофосфат – не только действуют как вазодилаторы, но также ослабляют активацию лейкоцитов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9–11]. Помимо NO эндотелий также вырабатывает простациклин, который является не только еще одним ключевым вазодилатором, но и мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действиями [12]. Помимо вышеперечисленных медиаторов эндотелиальные клетки легочных сосудов также являются одним из основных источников эндотелина (ЭТ-1), который, как известно,

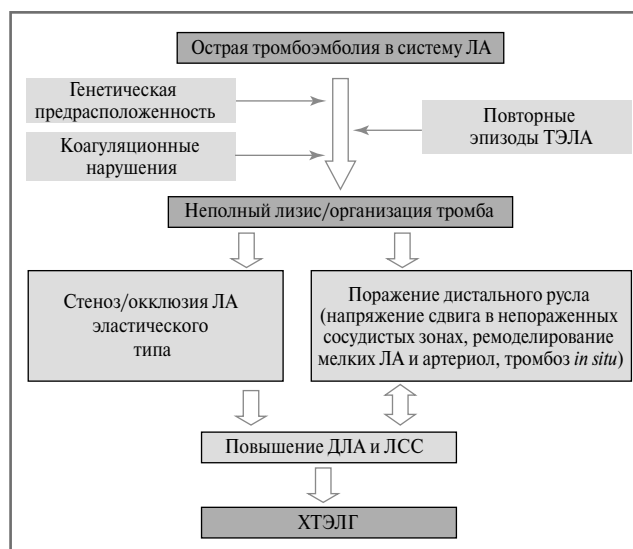


Рис. 1. Патогенез ХТЭЛГ [4].

Fig. 1. Pathogenesis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

является мощным вазоконстрикторным агентом [13]. У пациентов с ХТЭЛГ в плазме крови и в тканях обнаруживаются повышенные уровни ЭТ-1 [14]. Кроме того, в ряде работ показано, что уровень ЭТ-1 в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ коррелирует с тяжестью заболевания [15].

Прогрессирующее развитие микрососудистых изменений может объяснить, почему состояние некоторых пациентов с ХТЭЛГ ухудшается даже при отсутствии рецидивов ТЭЛА. Эти пациенты имеют более высокий риск послеоперационных осложнений [16, 17], так как проведение легочной эндартерэктомии (ЛЭЭ) при поражении дистального русла не представляется возможным. При выраженном ремоделировании легочных сосудов у таких пациентов сохраняется резидуальная ЛГ после проведенной операции ЛЭЭ [18]. Поэтому для получения оптимального результата важна ранняя диагностика ХТЭЛГ и своевременное начало лечения до того, как произойдет ремоделирование мелких сосудов.

Таким образом, современные представления о патогенезе ХТЭЛГ вышли за рамки собственно хронической обструкции легочных сосудов тромботическими массами с развитием дисфункции правого желудочка и указывают на сложное заболевание, включающее как проксимальное поражение легочных сосудов, так и микроваскулопатию с обширным ремоделированием легочного сосудистого русла. Современные данные убедительно свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии микроваскулопатии при ХТЭЛГ и могут объяснить, почему препараты, улучшающие функцию эндотелия, имеют благоприятное соотношение пользы и риска у пациентов с ХТЭЛГ.

Дальнейшие исследования по изучению микроваскулопатии у этой категории пациентов могут помочь выявить больных с наибольшей эффективностью трех доступных в настоящее время стратегий лечения (ЛЭЭ, медикаментозная терапия и баллонная ангиопластика – БАП) и предотвратить прогрессирование заболевания.

Современные возможности лечения ХТЭЛГ с применением мультимодального подхода

Ранняя диагностика ХТЭЛГ является залогом своевременного лечения. ХТЭЛГ – уникальная форма ЛГ, поскольку

оперативное вмешательство может быть потенциально лечивающим, в связи с этим в настоящее время стандартом лечения ХТЭЛГ является операция ЛЭЭ. Каждый пациент с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ должен оцениваться мультидисциплинарной командой специалистов на предмет возможности выполнения ЛЭЭ [1, 4, 19]. В случае неоперабельности больной должен быть консультирован мультидисциплинарным консилиумом другого экспертного центра по ЛГ. Показаниями к операции ЛЭЭ являются верифицированный диагноз ХТЭЛГ, доказанный тромбоэмболический генез ЛГ при соответствующих изменениях ЛА, ЛСС > 300 дин×с×см⁻⁵, при этом срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. (при физической нагрузке – > 30–35 мм рт. ст.). В клиниках экспертного уровня ЛЭЭ выполняются при более низких показателях ЛСС (ЛГ при нагрузке), если больной не удовлетворен качеством жизни [1, 4, 20, 21].

Основными противопоказаниями к операции ЛЭЭ являются недоступное операции поражение ЛА, поскольку оно обуславливает высокий риск резидуальной ЛГ в послеоперационном периоде, подтвержденная посткапиллярная ЛГ, тяжелая почечная недостаточность, вызванная не застойными явлениями по большому кругу кровообращения, а самостоятельным заболеванием почек [1, 4, 21, 22]. Если пациент признан неоперабельным на основании решения специалистов из двух экспертных центров либо у него выявлена резидуальная ХТЭЛГ, а также если пациент категорически отказывается от предложенного оперативного лечения, рекомендуется специфическая терапия [1, 4, 23]. Теоретическая база в пользу применения при ХТЭЛГ специфической терапии, используемой при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), основывается на патофизиологических, патоморфологических, а также функциональных сходствах этих форм ЛГ [24, 25].

Селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (иФДЭ-5) силденафил в дозе 40 мг 3 раза в сутки протестирован в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом 12-недельном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) у 19 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [26]. Через 12 нед не наблюдалось различий по дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ), несмотря на улучшение функционального класса – ФК ($p=0,025$) и ЛСС ($p=0,044$). Это пилотное исследование было недостаточно мощным для оценки первичной конечной точки, с тех пор более масштабные испытания силденафила при неоперабельной ХТЭЛГ не проводились.

Неселективный антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентан в исследовании BENEFIT (157 пациентов с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ) не приводил к улучшению ДТ6МХ, несмотря на положительное влияние на ЛСС (-24%), сердечный индекс [$+0,3$ л/(мин×м²)], общее ЛСС (-193 дин×с×см⁻⁵) [27].

В 2017 г. опубликованы первые данные РКИ MERIT-1 с применением двойного АРЭ мацитентана, в котором показано значительное улучшение ДТ6МХ и ЛСС по сравнению с плацебо у 80 пациентов с ХТЭЛГ, признанных неоперабельными: ЛСС уменьшилось на 73,0% от исходного в группе мацитентана, что соответствует среднему уменьшению на 206 дин×с×см⁻⁵, и на 87,2% в группе плацебо, что соответствует среднему уменьшению на 86 дин×с×см⁻⁵ ($p=0,041$). В подгруппе пациентов, получавших базовую терапию иФДЭ-5 и простаноидами, присоединение мацитентана привело к улучшению ЛСС по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо ($p=0,041$). К 24-й неделе ДТ6МХ увеличилась в среднем на 35,0 м в группе мацитентана в сравнении с 1,0 м в группе плацебо ($p=0,033$) [28].

Достоверных различий по динамике индекса одышки по Боргу между группами лечения не отмечалось. Интересно, что это было первое РКИ при ХТЭЛГ, в котором оценивалась комбинация АРЭ с другими препаратами, одобренными для лечения ЛАГ, за исключением риоцигуата (61% пациентов получали иФДЭ-5 off-label или пероральные/ингаляционные простаноиды). За 76 пациентами, завершившими 24-недельный период лечения мацитентаном в исследовании MERIT-1, продолжали наблюдение в многоцентровом открытом исследовании MERIT-2. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время.

Илопрост – единственный химически стабильный аналог простаглицлина в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ХТЭЛГ при отсутствии возможности хирургического лечения, является препаратом 2-й линии для постоянного лечения пациентов с ХТЭЛГ при наличии неоперабельной или резидуальной формы после проведенной ЛЭЭ. Препарат рекомендуется для назначения в виде моно- и комбинированной терапии [1, 4, 23]. В РКИ AIR-1 эффективность илопроста оценивалась у 203 больных ЛГ различной этиологии, 57 из них имели ХТЭЛГ (неоперабельные формы) [29]. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6–9 раз по 2,5–5 мкг на ингаляцию (в среднем до 45 мкг/сут). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, достоверно снижал ЛСС и частоту клинических событий.

Представляют интерес результаты исследования STREPH с трепростинилом, который пока в Российской Федерации не зарегистрирован [30]. Длительное подкожное введение трепростинила оказалось безопасным и эффективным у 105 пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ с улучшением ДТ6МХ, ЛСС, ФК и N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В этом исследовании 30% пациентов получали другие легочные вазодилататоры.

В настоящее время единственным препаратом с высоким классом доказательности у пациентов с ХТЭЛГ является стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат [1, 4, 24]. Профиль эффективности и безопасности препарата изучен в ходе РКИ III фазы, CHEST-1. Среди пациентов, включенных в исследование ($n=261$), были пациенты как с неоперабельной (72%), так и резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ (28%). Через 16 нед риоцигуат значительно улучшил переносимость физических нагрузок: прирост ДТ6МХ в группе риоцигуата составил 46 м ($p<0,001$) по сравнению с группой плацебо. Позитивный результат также наблюдался по ряду вторичных конечных точек: снижение ЛСС -246 дин×с×см⁻⁵ ($p<0,001$), снижение уровня NT-proBNP -444 пг/мл ($p<0,001$), улучшение ФК ($p=0,003$). В исследовании продемонстрирован благоприятный профиль безопасности риоцигуата [31]. Длительное лечение риоцигуатом пациентов с ХТЭЛГ оценивалось в исследовании CHEST-2, включившем 237 пациентов, которые завершили участие в исследовании CHEST-1. В ходе наблюдения за пациентами в течение 1 года выявлено, что улучшения показателей ДТ6МХ и ФК, которые наблюдались в финале исследования CHEST-1, в целом сохранялись. Большинство (90%) пациентов через 1 год терапии получали риоцигуат в максимальной дозировке, при этом снижение дозы наблюдалось достаточно редко, что свидетельствует в пользу переносимости препарата при длительном применении. Общая выживаемость пациентов в исследовании CHEST-2 составила 97% к концу 1-го года исследования и 93% к концу 2-го года исследования [27, 32, 33].

В феврале 2019 г. опубликованы результаты исследования долгосрочной терапии риоцигуатом больных

неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ после операции ЛЭЭ в условиях реальной клинической практики. В данном исследовании проводилась оценка клинических и лабораторных показателей, анализировались время до летального исхода и время до развития клинического ухудшения состояния пациентов. Также предпринята попытка определить предикторы клинического ухудшения и риска летального исхода; проведено сравнение данных по применению риоцигуата в реальной клинической практике с результатами РКИ. Ретроспективный анализ данных 36 пациентов проведен с 2014 по 2019 г. Большая часть пациентов имели неоперабельную форму ХТЭЛГ (92%). У всех пациентов исследования инициирована терапия риоцигуатом, но в ряде случаев была возможна эскалация лекарственной терапии и проведение БАП ЛА. Средняя длительность терапии риоцигуатом составила 2,3 года, при этом большинство (83%) пациентов получали риоцигуат в максимальной дозе 2,5 мг 3 раза в день. Через 4 года общая выживаемость пациентов в исследовании составила 80%, а клиническое ухудшение отмечалось только у 7 пациентов. Выживаемость без событий клинического ухудшения через 4 года составила 63%. Отмечались улучшения таких показателей, как ДТ6МХ, NT-proBNP, ФК (Всемирная организация здравоохранения) [34, 35]. Процент пациентов (83%), получавших риоцигуат в максимальной дозировке 2,5 мг 3 раза в день, соответствует результатам исследований CHEST и результатам пролонгированного исследования II фазы [36, 37].

Важной опцией лечения у пациентов с ХТЭЛГ является выполнение БАП ЛА [1, 4, 24, 38]. Большинство специалистов назначают терапию специфическими препаратами перед выполнением БАП с целью улучшения профиля безопасности процедуры, однако отсутствуют клинические исследования о влиянии данного подхода на частоту осложнений, связанных с эндоваскулярным лечением. По некоторым данным, комбинированный подход в виде назначения специфических препаратов совместно с проведением БАП обеспечивает лучшие результаты по сравнению с применением только медикаментозной терапии. Появляется все больше данных, демонстрирующих положительный эффект сочетанного применения медикаментозной терапии и хирургического лечения [39]. Существует доказательная база в пользу применения этих подходов в случае, если у пациента после ЛЭЭ сохраняются симптомы, а уровень срдЛА составляет более 30 мм рт. ст. P. Bresser и соавт. продемонстрировали, что применение риоцигуата в качестве подготовительной терапии при БАП ЛА у пациентов с тяжелой неоперабельной ХТЭЛГ может приводить к лучшим исходам. После проведения БАП только в группе риоцигуата наблюдалось достоверное снижение уровня NT-proBNP. Также отмечено, что на фоне терапии риоцигуатом потребовалось значительно меньше сессий БАП и количества контраста для достижения рДЛА [40]. Результаты исследования RACE (ClinicalTrials.gov: NCT02634203) показывают, что снижение ЛСС через 1 год было сопоставимым между пациентами с неоперабельной ХТЭЛГ, принимавших риоцигуат, и пациентами, которым была выполнена БАП ЛА [41]. Однако частота побочных эффектов, связанных с БАП, значительно уменьшалась, если эндоваскулярному лечению предшествовало 6-месячное лечение риоцигуатом. Как и в случае с проведением ЛЭЭ, уровень квалификации специалистов в медицинском центре имеет ключевое значение для успешного выполнения БАП.

Показано, что предоперационное ЛСС является предиктором послеоперационной летальности [23, 40]. Тем не менее в ряде случаев лечение специфическими препара-

ми рассматривается в качестве подготовительной терапии («bridge»-терапия) перед ЛЭЭ у пациентов, в частности с высоким ЛСС, перед операцией, после оценки мультидисциплинарной командой специалистов в экспертном центре. К. Jensen и соавт. оценивали влияние специфической терапии на гемодинамику до ЛЭЭ и исходы после операции [42]. Авторы показали, что использование специфических препаратов приводило к отсрочке времени обращения за ЛЭЭ с минимальным улучшением величины предоперационного срдЛА. Кроме того, применение специфической терапии не приводило к каким-либо различиям в гемодинамике или исходах после ЛЭЭ.

В работе N. Nagaya и соавт. 29% операбельных пациентов с ХТЭЛГ получали специфическую терапию до ЛЭЭ. У этих пациентов гемодинамический профиль был более тяжелым по сравнению с пациентами, не получавшими специфическую терапию, при этом не наблюдалось существенной разницы ни в послеоперационном ЛСС, ни в послеоперационных осложнениях между двумя группами. Что еще более интересно, авторы обнаружили, что предварительная терапия специфическими препаратами была связана с повышенным риском смерти. Возможным объяснением этого может быть задержка в направлении на оперативное лечение из-за применения курса медикаментозной терапии. Эта задержка объясняется средним периодом времени для оценки эффективности лечения от 12 до 16 нед [43]. К сожалению, РКИ PEA Bridging Study, изучавшее безопасность и эффективность риоцигуата перед ЛЭЭ у пациентов с операбельной ХТЭЛГ и высоким предоперационным ЛСС (>800 дин $\times$ с $\times$ см $^{-5}$), пришлось прекратить по причине недостаточного набора больных (NCT03273257).

Таким образом, вопрос о потенциальной роли подготовительной специфической терапии до ЛЭЭ у операбельных пациентов с ХТЭЛГ остается открытым.

Заключение

В патогенезе ХТЭЛГ важную роль играет тромботическое поражение ЛА эластического типа наряду с развитием легочной микроваскулопатии. В настоящее время реализация мультимодального подхода зависит от опыта экспертных центров по проблеме ХТЭЛГ. Ряд крупных РКИ в совокупности с небольшими открытыми исследованиями показали, что специфические препараты, используемые при лечении ЛАГ, способны вызывать улучшения в гемодинамическом и функциональном статусе больных ХТЭЛГ с неоперабельной или резидуальной формами. На основании этих исследований в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. обосновывается применение специфической терапии у пациентов с неоперабельной или с резидуальной ХТЭЛГ после ЛЭЭ, проведение БАП ЛА при технической возможности эндоваскулярного лечения. Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания патофизиологических основ заболевания с применением нового дизайна и конечных точек для мониторинга течения заболевания и оптимизации специфической терапии.

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

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина
БАП – баллонная ангиопластика
ДЛА – давление в легочной артерии
ДТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
иФДЭ-5 – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

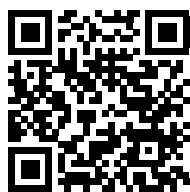
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
срДЛА – среднее давление в легочной артерии
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭТ-1 – эндотелин
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
- Lang M, Pesavento R, Bonderman D. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41:462-8. DOI:10.1183/09031936.00049312
- Azarian R, Wartski M, Colligon MA, et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1997;38:980-3.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;1:6-43 [Chazova IE, Martynyuk V, Valieva ZS, et al. Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2021;1:6-43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
- Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:678-84. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.156000
- Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000772. DOI:10.1161/JAHA.113.000772
- Chibana H, Tahara N, Itaya N, et al. Pulmonary artery dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017;17:30-2. DOI:10.1016/j.ijcha.2017.09.001
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53:1801887. DOI:10.1183/13993003.01887-2018
- Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res*. 2001;88:756-62. DOI:10.1161/hh0801.089861
- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1989;83:1774-7. DOI:10.1172/JCI114081
- Kariya K, Kawahara Y, Araki S, et al. Antiproliferative action of cyclic GMP-elevating vasodilators in cultured rabbit aortic smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 1989;80:143-7. DOI:10.1016/0021-9150(89)90022-1
- Kothapalli D, Stewart SA, Smyth EM, et al. Prostacyclin receptor activation inhibits proliferation of aortic smooth muscle cells by regulating cAMP response element binding protein- and pocket protein-dependent cyclin a gene expression. *Mol Pharmacol*. 2003;64:249-58. DOI:10.1124/mol.64.2.249
- Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, et al. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:13-26. DOI:10.1007/s40256-014-0095-y
- Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70:1058-63. DOI:10.1253/circj.70.1058
- Bauer M, Wilkens H, Langer F, et al. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105:1034-6. DOI:10.1161/hc0902.105719
- Thistlethwaite PA, Mo M, Madani MM, et al. Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1203-11. DOI:10.1067/mtc.2002.127313
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J*. 1992;5:334-42. PMID: 1572447.
- Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24:263-71. DOI:10.1183/16000617.00000815
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016;133:859-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
- Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019;88(10):77-87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;88(10):77-87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
- Fukuda K, Date H, Doi S, et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J*. 2019;83(4):842-5. DOI:10.1253/circj.CJ-66-0158
- Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2010. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135(3):125-30. DOI:10.1016/S0167-5273(11)70493-4
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекоменда-

- ции, 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Ссылка активна на 11.04.2022 [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/137>. Accessed: 04.11.2022 (in Russian)].
24. Farber HW, Humbert M, Hoeper MM, et al. Riociguat in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): evaluation of abbreviated versions of the ESC/ERS risk assessment tool in CHEST-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:A3787.
 25. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-80. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30022-4
 26. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134:229-36. DOI:10.1378/chest.07-2681
 27. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34. DOI:10.1016/j.jacc.2008.08.059
 28. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:785-94. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30305-3
 29. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9. DOI:10.1056/NEJMoa020204
 30. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:239-48. DOI:10.1016/S2213-2600(18)30367-9
 31. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29. DOI:10.1056/NEJMoa1209657
 32. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302. DOI:10.1183/09031936.00087114
 33. Ghofrani HA, Gomez Sanchez MA, Humbert M, et al. Riociguat treatment in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Final safety data from the EXPERT registry. *Respir Med*. 2020;178:106220. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106220
 34. Halank M, Hoeper MM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a phase II long-term extension study. *Respir Med*. 2017;12:850-56.
 35. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J*. 2014;43:1394-402. DOI:10.1183/09031936.00012914
 36. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160119. DOI:10.1183/16000617.0119-2016
 37. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020
 38. Ghofrani HA, D'Armini AM, Kim NH, et al. Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2021;177:106293. DOI:10.1016/j.rmed.2020.106293
 39. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10. DOI:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024
 40. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:595-600. DOI:10.1183/09031936.04.00020004
 41. Jais X, Brenot P, Bouvaist H, et al. BPA and Riociguat for the Management of Inoperable CTEPH: Results of the Extension Study Following the RACE Randomized Controlled Trial (RCT). *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1182. DOI:10.1164/ajrccm.conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1182
 42. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-54. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881
 43. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;123(2):338-43. DOI:10.1378/chest.123.2.338

Статья поступила в редакцию/The article received: 11.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Гендерные различия в оказании медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2016–2019 гг.

О.В. Сагайдак[✉], Е.В. Ощепкова, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Тактика ведения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) практически универсальна вне зависимости от пола, возраста и этнических принадлежностей. Однако зачастую на практике пол и возраст влияют на принятие врачебного решения, и пациенты не получают медицинскую помощь в полном объеме. По данным Федерального регистра ОКС проанализирована медицинская помощь пациентам с ОКС в разрезе половой принадлежности.

Цель. Проанализировать влияние пола пациента на течение заболевания и оказание медицинской помощи больным с ОКС, прошедшим лечение в 2016–2019 гг.

Материалы и методы. Проанализированы данные регистра ОКС по 95 586 историям болезни. Выделено 2 группы: мужчины ($n=59\,442$, 62,2%) и женщины ($n=36\,144$, 57,8%).

Результаты. При анализе анамнеза пациентов выявлено, что женщины зачастую более отягощены сопутствующими заболеваниями и имели более высокий риск по шкале GRACE при поступлении. Продемонстрировано, что мужчинам реваскуляризация в среднем проводилась достоверно чаще, чем женщинам (51,9% против 32,5% соответственно, $p<0,001$). У женщин чаще тактикой выбора была медикаментозная терапия. При сопоставлении с критериями целесообразности реваскуляризации показано, что более чем 70% женщин, у которых была выбрана консервативная тактика лечения, было целесообразно провести реваскуляризацию миокарда при помощи чрескожного коронарного вмешательства.

Заключение. Выявлены различия в течении заболевания в зависимости от пола, а также в выборе тактики лечения врачами. Для женщин характерна более поздняя манифестация заболевания, чаще в виде ОКС без подъема сегмента ST. Особенность течения заболевания у женщин связана с более высокой коморбидностью пациентов с ОКС, атипичной картиной заболевания, более поздним обращением. В выборе тактики лечения превалирует консервативный подход.

Ключевые слова: регистр, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, половые различия

Для цитирования: Сагайдак О.В., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Гендерные различия в оказании медицинской помощи при остром коронарном синдроме. Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома за 2016–2019 гг. Терапевтический архив. 2022;94(7):797–802. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201732

ORIGINAL ARTICLE

Sex differences in treatment of acute coronary syndrome patients. Data from federal registry of acute coronary syndrome 2016–2019

Olesya V. Sagaydak[✉], Elena V. Oschepkova, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Management of patients with acute coronary syndrome (ACS) is usually universal, regardless of gender, age, and ethnicity. But often in practice, gender and age influence medical decisions, and patients do not receive proper medical care. Medical care for patients with ACS was analyzed by gender according to the federal register of ACS data.

Aim. To analyze the influence of the patient's gender on the course of the disease and on the provision of medical care to patients with ACS who underwent treatment in 2016–2019.

Materials and methods. The data of 95 586 cases was analyzed. Two groups were identified: men ($n=59\,442$, 62.2%) and women ($n=36\,144$, 57.8%).

Results. Anamnesis analysis has revealed, that women were often more burdened with concomitant diseases and had a higher risk on the GRACE scale at admission. It was demonstrated that men underwent revascularization on average significantly more often than women (51.9% versus 32.5%, respectively, $p<0.001$). In women, conservative therapy was more. When compared with the appropriate use criteria for coronary revascularization, it was shown that more than 70% of women in whom a conservative treatment strategy was chosen, it was expedient to undergo myocardial revascularization using percutaneous coronary intervention.

Conclusion. Gender differences were revealed in the course of the disease, as well as in the choice of treatment by doctors. Women are characterized by a later manifestation of the disease, more often in the form of ST-ACS. The course of the disease in women is associated with a higher comorbidity, atypical symptoms and later call for help. A conservative approach prevails in the choice of ACS treatment tactics in women.

Keywords: register, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, sex differences, gender differences

For citation: Sagaydak OV, Oschepkova EV, Chazova IE. Sex differences in treatment of acute coronary syndrome patients. Data from federal registry of acute coronary syndrome 2016–2019. *Tерапевтический Архив* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):797–802. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201732

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сагайдак Олеся Владимировна – канд. мед. наук, науч. сот. отд. гипертонии. Тел: +7(903)687-12-39; e-mail: olesyasagaydak@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2534-8463

Ощепкова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. координации и мониторинга научных программ. ORCID: 0000-0003-4534-9890

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе. ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ Olesya V. Sagaydak. E-mail: olesyasagaydak@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2534-8463

Elena V. Oschepkova. ORCID: 0000-0003-4534-9890

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

Введение

Острый коронарный синдром (ОКС) является одним из самых распространенных острых состояний в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на то что ОКС – собирательное понятие, включающее как развитие острого и повторного инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST, так и нестабильную стенокардию и другие состояния, алгоритм ведения больных при подозрении на одно из указанных заболеваний – единый. Тактика ведения больных с ОКС практически универсальна вне зависимости от пола, возраста и этнических принадлежностей. Вместе с тем зачастую на практике пол и возраст влияют на принятие врачебного решения, и пожилые люди и женщины не получают медицинскую помощь в полном объеме. Что касается возрастных пациентов, тактика врача обусловлена переоценкой существующих рисков, в то время как у женщин речь идет, наоборот, о недооценке. Симптомы ОКС у женщин могут расцениваться как признаки гормональных изменений, истерии, а также мнительности.

Созданная в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» система Федерального регистра больных с ОКС (далее – Регистр) с автоматизированным анализом данных по обследованию и лечению в сопоставлении с клиническими рекомендациями дает возможность ретроспективно изучить влияние возраста и пола на тактику лечения. Анализ качества медицинской помощи пациентам старше 75 лет проводился нами ранее [1]. В настоящей работе исследуется влияние пола на течение ОКС, а также на качество оказания медицинской помощи.

Цель исследования – проанализировать влияние пола пациента на течение заболевания и на оказание медицинской помощи больным с ОКС, прошедшим лечение в 2016–2019 гг.

Материалы и методы

Исследуемая популяция. За период с 01.01.2016 по 31.12.2019 в Регистр были внесены данные 126 754 историй болезни больных с ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ) из 138 медицинских организаций 32 субъектов Российской Федерации: Республики Башкортостан, Карелия, Коми, Марий Эл, Саха (Якутия), Удмуртия, Чувашия, Карачаево-Черкесская Республика, Алтайский, Забайкальский, Ставропольский, Хабаровский края, Амурская, Архангельская, Белгородская, Ивановская, Иркутская, Калужская, Кемеровская, Курская, Липецкая, Нижегородская, Оренбургская, Ростовская, Саратовская, Сахалинская, Свердловская, Тамбовская, Челябинская, Ярославская области, Еврейская автономная область, г. Санкт-Петербург. Достаточное количество данных для верификации ОКС и оценки всех исследуемых параметров имелось у 95 586 (75,4%) больных, которые составили исследуемую популяцию. В зависимости от пола выделено 2 группы: мужчины ($n=59\,442$, 62,2%) и женщины ($n=36\,144$, 57,8%).

Описание порядка сбора информации в Регистре приводилось ранее [2].

Для оценки полноты выполнения клинических рекомендаций в анализе использовались разработанные Американским колледжем кардиологии Критерии целесообразности коронарной реваскуляризации (далее – Критерии). Критерии являются дополнением к практическим руководствам Американского колледжа кардиологии для оценки оправданности использования процедур коронарной реваскуляризации в различных клинических ситуациях [3]. Данные Критерии были разработаны экспертами и представляют собой перечень наиболее типичных клиничко-анатомиче-

Таблица 1. Стратификация риска госпитальной смерти и риска смерти в течение 6 мес в зависимости от количества баллов по шкале GRACE при поступлении и выписке

Table 1. Stratification of the risk of hospital death and the risk of death within 6 months, depending on the number of points on the GRACE scale at admission and discharge

Количество баллов	Риск, %	Класс риска
Риск госпитальной смерти		
≤108	<1	Низкий
109–140	1–3	Средний
>140	>3	Высокий
Риск смерти в течение 6 мес		
≤88	<3	Низкий
89–118	3–8	Средний
>118	>8	Высокий

ских ситуаций у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда, и клинических решений о необходимости реваскуляризации в каждом конкретном случае.

В анализе также использовалась Шкала оценки риска госпитальной и 6-месячной смерти GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [4, 5]. Она позволяет оценить риск госпитальной летальности больного при расчете баллов при поступлении, а также риск смерти в течение последующего полугодия при расчете количества баллов при выписке (табл. 1).

Шкала учитывает возраст, частоту сердечных сокращений в покое, систолическое артериальное давление, концентрацию креатинина в сыворотке, класс сердечной недостаточности по Киллипу (Killip), наличие застойной сердечной недостаточности, остановку сердца при госпитализации, изменения сегмента ST, исходную концентрацию маркеров некроза миокарда, проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) во время госпитализации, аортокоронарное шунтирование во время госпитализации, перенесенный ИМ.

Статистический анализ. Количественные данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения – $M \pm SD$, медианы и 1 и 3-го квартилей $M [Q1; Q3]$, бинарные (типа «имеется/отсутствует») переменные – в виде частот в абсолютных значениях и в процентах – абс. (%). Сравнение частот между группами больных выполнялось на основе критерия Chi-square. Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%.

Результаты

В анализ включены медицинские данные 95 586 больных с ОКС. В зависимости от пола выделено 2 группы: мужчины ($n=59\,442$, 62,2%) и женщины ($n=36\,144$, 57,8%). Возраст в группе женщин составил 71 [64; 79] год, мужчин – 61 [55; 69] год ($p<0,001$). При анализе 4-летнего периода обращает внимание постепенное уменьшение доли женщин в структуре поступивших больных с ОКС, при этом медиана возраста пациенток сохраняется примерно на одном уровне (рис. 1).

Структура диагнозов при поступлении и выписке у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в период с 2016 по 2019 г. По данным Регистра, у мужчин достоверно чаще развивался ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСсST), чем у женщин (48,5 и 35,4% соответственно, $p<0,001$). Для жен-

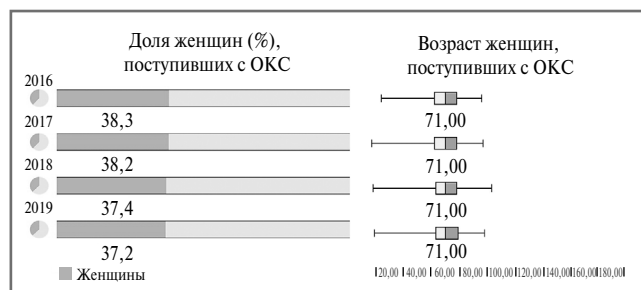


Рис. 1. Распределение доли женщин и их возраст среди поступивших больных с ОКС за 2016–2019 гг.

Fig.1. Distribution of the proportion of women and their age among admitted patients with acute coronary syndrome (ACS) for 2016–2019.

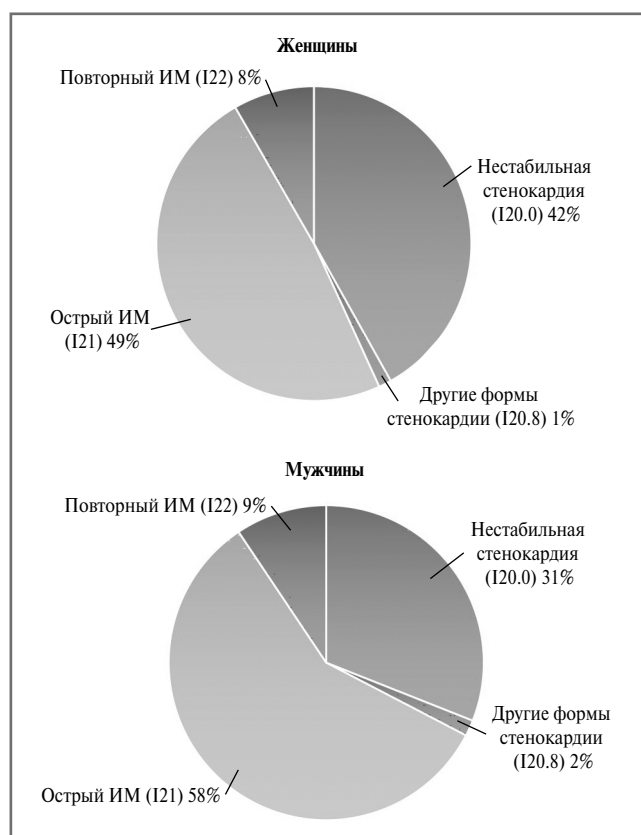


Рис. 2. Структура диагнозов при выписке у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в 2016–2019 гг.

Fig. 2. The structure of diagnoses at discharge in men and women admitted with ACS in 2016–2019.

щин был более характерен ОКС без подъема сегмента ST (ОКС6ST) – с этим диагнозом поступили 64,6% женщин.

В структуре диагнозов (Международная классификация болезней I20.0, I21.0–21.9, I22.0–22.9) при выписке у женщин чаще, чем у мужчин, указано I20.0 – «нестабильная стенокардия» (41,9 и 31% соответственно, $p<0,001$). Структура диагнозов у мужчин и женщин представлена на рис. 2.

Анамнез у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в период с 2016 по 2019 г. При анализе анамнеза пациентов выявлено, что женщины зачастую более отягощены сопут-

Таблица 2. Анамнез мужчин и женщин, поступивших с ОКС в 2016–2019 гг.

Table 2. Anamnesis of men and women admitted with ACS for 2016–2019

Параметр	Мужчины, %	Женщины, %	Значимость различий, p
ИМ	24,8	21,6	$<0,001$
Семейная история раннего развития ишемической болезни сердца	35,7	34,5	0,003
Стенокардия напряжения	46,5	58,4	$<0,001$
Стентирование коронарных артерий	9,8	5,6	$<0,001$
Хроническая сердечная недостаточность	40,6	49,4	$<0,001$
Ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки	6,8	9	$<0,001$
Хроническая почечная недостаточность	3,2	5,5	$<0,001$
Хроническое легочное заболевание	8,2	6,5	$<0,001$
Заболевание периферических сосудов	5,4	5,6	0,116
Артериальная гипертония	90,8	96,6	$<0,001$
Сахарный диабет 2-го типа	16,1	32,1	$<0,001$
Курение (курительщик на момент поступления)	37,6	5,8	$<0,001$

ствующими заболеваниями (табл. 2): достоверно большее число женщин в анамнезе имели артериальную гипертонию (96,6% против 90,8% мужчин, $p<0,001$), стенокардию напряжения (58,4% против 46,5% мужчин, $p<0,001$), хроническую сердечную недостаточность (49,4% против 40,6% мужчин, $p<0,001$), сахарный диабет 2-го типа (32,1% против 16,1% мужчин, $p<0,001$), ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки (9% против 6,8% мужчин, $p<0,001$) и хроническую почечную недостаточность (5,5% против 3,2% мужчин, $p<0,001$). Вместе с тем у мужчин в анамнезе чаще имелись указания на перенесенный ИМ (24,8% против 21,6% женщин, $p<0,001$), стентирование коронарных артерий (9,8% против 5,6% женщин, $p<0,001$) и хронические легочные заболевания (8,2% против 6,5% женщин, $p<0,001$). Также мужчины значительно чаще являлись курильщиками (37,6% против 5,8% женщин, $p<0,001$).

Таблица 3. Временные характеристики оказания медицинской помощи мужчинам и женщинам, поступившим с ОКС в период с 2016 по 2019 г.**Table 3. Time characteristics of medical care for men and women admitted with ACS for 2016–2019**

Параметр	ОКCcST			ОКС6ST		
	мужчины	женщины	<i>p</i>	мужчины	женщины	<i>p</i>
Время от начала симптомов до вызова СМП	80 [33; 258]	120 [45; 396]	*	170 [54; 675]	211 [66; 810]	*
Время от приезда СМП до госпитализации больного	63 [41; 120]	60 [41; 97]		51 [38; 77]	52 [40; 75]	
Время от момента госпитализации до начала ЧКВ	65 [37; 140]	65 [36; 130]		235 [85; 1229]	248 [87; 1323]	*
Длительность госпитализации	283 [215; 336]	289 [216; 353]	*	262 [207; 239]	265 [216; 333]	*

**p*<0,01.

Тактика реваскуляризации у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в период с 2016 по 2019 г. Для оценки тактики реваскуляризации в работе также оценивался риск госпитальной летальности и 6-месячной смертности по шкале GRACE. В целом риск госпитальной летальности по шкале GRACE у женщин был значимо выше, чем у мужчин: 152 [126; 178] и 135 [114; 158] соответственно, *p*<0,001. То же распределение сохранялось при анализе риска госпитальной летальности подгруппы больных с ОКС6ST, где оценка риска играет определяющую роль в выборе тактики лечения: 141 [114; 169] и 122 [100; 150] соответственно, *p*<0,001. Таким образом, большая часть женщин попадали в группы высокого риска по шкале GRACE.

При расчете 6-месячной смертности, определяемой по шкале GRACE при выписке, у женщин сохранялись более высокие баллы и, соответственно, более высокий риск, чем у мужчин: 132 [110; 154] и 106 [86; 130] соответственно, *p*<0,001.

Реваскуляризация миокарда при помощи тромболитической терапии (ТЛТ) или ЧКВ в целом проведена почти 1/2 поступивших с ОКС (*n*=42 590, 44,6%), остальные пациенты получали медикаментозное лечение. Мужчинам реваскуляризация в среднем проводилась достоверно чаще, чем женщинам: 51,9 и 32,5% соответственно, *p*<0,001.

За период ретроспективного анализа ЧКВ проведено всего у 36,6% пациентов. В группе пациентов с ОКС6ST доля выше – 53,8%. Женщинам ЧКВ проводили в 1,6 раза реже, чем мужчинам: 26,1 и 42,9% соответственно, *p*<0,001. Та же тенденция выявляется при анализе подгрупп пациентов с ОКС6ST: реваскуляризация проводилась 57,9% мужчин и 44,5% женщин, *p*<0,001, и пациентов с ОКС6ST, где частоты отличаются в 1,8 раза – 28,8% мужчин и 16% женщин проводилось ЧКВ (*p*<0,001).

ТЛТ проводилась 33,5% мужчин с ОКС6ST и 25,6% женщин с ОКС6ST (*p*<0,001).

Важным также является оценка частоты использования фармакоинвазивного подхода у больных с ОКС6ST. В целом указанный подход использовался у 14,2% пациентов с ОКС6ST, чаще у мужчин (16,4% против 9% женщин, *p*<0,001).

Таким образом, у женщин чаще тактикой выбора была медикаментозная терапия: 67,5% женщин с ОКС лечили консервативно. У 39% женщин с ОКС6ST принято решение не проводить реваскуляризацию миокарда.

Целесообразность реваскуляризации миокарда у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в период с 2016 по 2019 г. Регистр позволяет оценивать целесообразность реваскуляризации у больных с ОКС согласно разработанным Американским колледжем кардиологии Критериям. Критерии можно

применять для оценки целесообразности реваскуляризации как у больных, которым она уже выполнена, так и среди тех, у кого реваскуляризация не проведена. Ранее уже публиковались данные анализа целесообразности реваскуляризации у пациентов с ОКС согласно Критериям [6].

Наибольший интерес при анализе целесообразности проведения ЧКВ представляет группа пациентов, у которых выбрана тактика консервативного ведения. Среди всех пациентов с ОКС, которым проводилась медикаментозная терапия, реваскуляризация была целесообразна у 71,5%. Большую часть этих пациентов составляли больные с ОКС6ST: из всех пациентов, которым не была оказана необходимая помощь, 84,2% были больные с ОКС6ST, 1/2 из них – женщины (50%).

В целом среди женщин, которых лечили консервативно, необходимость в ЧКВ была в 75,6% случаев, что значимо больше, чем среди мужчин – 67,9% (*p*<0,001). В наибольшей степени это характерно для пациентов с ОКС6ST – 82,1 и 74,6% (*p*<0,001).

Таким образом, более чем у 70% женщин, для которых выбрана консервативная тактика лечения, было целесообразно провести реваскуляризацию миокарда при помощи ЧКВ.

Временные характеристики оказания медицинской помощи у мужчин и женщин, поступивших с ОКС в период с 2016 по 2019 г. Одной из ключевых возможностей в Регистре является оценка временных характеристик оказания помощи больным с ОКС. Проведен анализ сроков оказания медицинской помощи при маршрутизации больного в зависимости от пола.

Время от начала симптомов до вызова скорой медицинской помощи (СМП) достоверно отличалось у пациентов разного пола: женщины в среднем обращались за медицинской помощью позже, чем мужчины – 166 [55; 610] и 107 [40; 392] мин соответственно, *p*<0,001. Достоверность различий сохраняется при сравнении пациентов с ОКС6ST и ОКС6ST (табл. 3).

Время от приезда СМП до госпитализации больного не различалось при сравнении пациентов разных полов и составило 55 [40; 84] мин у женщин и 57 [47; 95] мин у мужчин (*p*=0,093).

После госпитализации мужчинам с ОКС6ST, которым принято решение о проведении ЧКВ, вмешательство проводилось быстрее, чем женщинам с ОКС6ST: время от момента госпитализации до начала ЧКВ составило 235 [85; 1229] и 248 [87; 1323] мин соответственно, *p*=0,033. При этом для мужчин и женщин с ОКС6ST достоверных различий во времени до начала ЧКВ не выявлено.

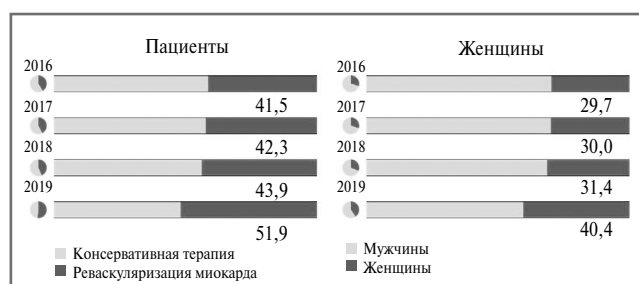


Рис. 3. Доля пациентов (%) с ОКС, которым проводилась реваскуляризация миокарда при помощи ТЛТ или ЧКВ, распределение по полу и по годам.

Fig. 3. Proportion (%) of patients with ACS who underwent myocardial revascularization with thrombolytic therapy or percutaneous coronary intervention; distribution by sex and by year.

Обсуждение

Различное течение заболевания у мужчин и женщин, а также прогноз и тактики ведения – это тема, неоднократно обсуждаемая на разных уровнях медицинских и научных сообществ.

В настоящем исследовании проведен анализ оказания медицинской помощи 36 144 женщинам и 59 442 мужчинам с ОКС, данные которых были внесены в Регистр с 2016 по 2019 г. Большая выборка и длительность исследования позволяют сделать выводы о качестве оказываемой помощи женщинам с ОКС.

Известно, что возраст манифестации ОКС у женщин значительно выше, чем у мужчин. Это показано рядом российских и зарубежных исследований [7–9]. В настоящей работе женщины в среднем были старше мужчин на 10 лет (71 [64; 79] и 61 [55; 69] лет соответственно, $p < 0,001$).

В целом следует отметить, что, по полученным данным, женщина с ОКС представляется более коморбидным пациентом, чаще с ОКС6ST и с прогностически худшими исходами. В среднем манифестация заболевания у женщин характеризуется началом в более позднем возрасте, а также, по всей видимости, атипичными симптомами, на что косвенно может указывать более длительное время обращения за помощью по сравнению с пациентами мужского пола (время от начала симптомов до вызова СМП).

В литературе описывается множество гипотез, объясняющих причину различного течения заболевания у мужчин и женщин. Одной из фундаментальных причин, несомненно, является различная анатомия и физиология. Показано, что диаметр коронарных артерий у женщин значимо меньше, чем у мужчин, в том числе при корректровке по возрасту, образу жизни и массе левого желудочка [10], что компенсируется достоверно более высоким миокардиальным кровотоком по данным позитронно-эмиссионной томографии [11, 12]. Результатом усиления кровотока является уравнивание коронарного резерва кровотока у мужчин и женщин. Однако меньший диаметр сосудов и более высокая скорость кровотока называются одной из причин эндотелиальной дисфункции коронарных сосудов женщин, что может обуславливать большую склонность женщин к сердечно-сосудистым заболеваниям, особенно в период менопаузы [13, 14].

Причиной более поздней манифестации заболевания у женщин, вероятно, можно назвать защитную функцию эстрогенов, эффект которых нивелируется в предменопаузальном и менопаузальном периоде [15, 16]. Вместе с тем ряд

проведенных исследований по заместительной гормональной терапии у женщин во время менопаузы не продемонстрировал эффективности в снижении риска возникновения ОКС [17–19]. Различные исследования также указывают на накопление железа в организме женщины в постменопаузальном периоде как одну из причин запуска воспалительных каскадов [20]. Ряд данных, однако, имеет противоположные выводы – железо как независимый фактор снижения риска сердечно-сосудистых осложнений [21–23]. Очевидно, гипотеза требует проведения дополнительных исследований, вероятно, с оценкой накопления железа в миокарде при помощи магнитно-резонансной томографии. Так или иначе, различия в физиологии мужчин и женщин, по всей видимости, вносят определенный вклад в различное течение ОКС.

Из дополнительных причин различий в патогенезе ОКС у мужчин и женщин называется влияние социально-экономического статуса. Показано, что женщины среднего возраста, госпитализированные с 1 и 2-м типами ИМ, имели более низкий социальный статус, качество жизни и более высокий уровень депрессии по сравнению с мужчинами [24]. Депрессия, травмы, стресс и низкий социально-экономический статус были определены как независимые факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у женщин и не имели такой значимости среди мужчин [25, 26].

В настоящем исследовании, как и в ряде зарубежных, показано различие не только в течении заболевания, но и в его лечении. В отличие от мужчин у женщин чаще методом выбора являлась консервативная терапия, как при ОКС6ST, так и при ОКСсST: 83,2% женщин с ОКС6ST и 39% с ОКСсST лечили консервативно. По данным проведенного анализа, более чем 70% женщин, у которых выбрана консервативная тактика лечения, было целесообразно провести реваскуляризацию миокарда при помощи ЧКВ.

Вместе с тем следует отметить, что на протяжении 4 лет отмечается положительная динамика в лечении пациентов с ОКС, в том числе нивелируются различия в тактике лечения мужчин и женщин. Доля пациентов, которым проведена реваскуляризация, выросла с 41,5% в 2016 г. до 51,9% в 2019 г. (рис. 3), а доля женщин в структуре этой группы выросла с 29,7 до 40,4%.

Заключение

Проведен анализ медицинских данных, накопленных в Федеральном регистре ОКС за 2016–2019 гг. Приведены характеристики мужчин и женщин, госпитализированных с ОКС с подъемом и без подъема ST. Выявлены различия в течении заболевания в зависимости от пола, а также в выборе тактики лечения врачами. Для женщин характерна более поздняя манифестация заболевания, чаще в виде ОКС6ST. Особенность течения заболевания связана с более высокой коморбидностью пациенток с ОКС, атипичной картиной заболевания, более поздним обращением. В выборе тактики лечения превалирует консервативный подход.

Представляется целесообразной разработка дополнительных инструментов информирования населения с фокусировкой на особенностях течения заболевания у женщин, а также, возможно, разработка дополнительных критериев оценки риска и прогноза заболевания в зависимости от пола. Вместе с тем соблюдение клинических рекомендаций вне зависимости от пола пациента, несомненно, приведет к улучшению течения и прогноза заболевания, как у мужчин, так и у женщин.

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

ИМ – инфаркта миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКС_сST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОКС_бST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

СМП – скорая медицинская помощь

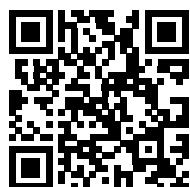
ТЛТ – тромболитическая терапия

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) – Шкала оценки риска госпитальной и 6-месячной смерти

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ощепкова Е.В., Сагайдак О.В., Чазова И.Е. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Терапевтический архив*. 2018;3(90):67-71 [Oshepkova EV, Sagaydak OV, Chazova IE. Management of acute coronary syndrome in older adults (data from Russian federal acute coronary syndrome registry). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;3(90):67-71 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890367-71
- Gridnev VI, Kiselev AR, Posnenkova OM, et al. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR). *Clin Cardiol*. 2016;39(1):1-8. DOI:10.1002/clc.22495
- Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(6):530-53. DOI:10.1016/j.jacc.2008.10.005
- Fox K, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425
- Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727-33. DOI:10.1001/jama.291.22.2727
- Попова Ю.В., Киселев А.Р., Сагайдак О.В., и др. Применение критериев целесообразности коронарной реваскуляризации у больных острым коронарным синдромом в Российской Федерации (данные Федерального регистра острого коронарного синдрома). *Кардиологический вестник*. 2018;13(4):17-22 [Popova YuV, Kiselev AR, Sagaydak OV, et al. Application of the appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with acute coronary syndrome in the Russian Federation (data from the federal registry). *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(4):17-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin2018130417
- Барбараш О.Л., Кашталп В.В., Быкова И.С., и др. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3"). *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):122-31 [Barbarash OL, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3"). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):122-31 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-122-131
- Akinuolie AO, Mora S. Are there sex differences in acute coronary syndrome presentation?: a guide through the maze. *JAMA Intern Med*. 2013;173(20):1861-2. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.8075
- Graham G. Acute Coronary Syndromes in Women: Recent Treatment Trends and Outcomes. *Clin Med Insights Cardiol*. 2016;10:1-10. DOI:10.4137/CMC.S37145
- Hiteshi AK, Li D, Gao Y, et al. Gender differences in coronary artery diameter are not related to body habitus or left ventricular mass. *Clin Cardiol*. 2014;37:605-9. DOI:10.1002/clc.22310
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518-27. DOI:10.1161/circulationaha.113.008507
- Haider A, Bengs S, Maredziak M, et al. Heart rate reserve during pharmacological stress is a significant negative predictor of impaired coronary flow reserve in women. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1257-67. DOI:10.1007/s00259-019-4265-7
- Patel MB, Bui LP, Kirkeeide RL, Gould KL. Imaging microvascular dysfunction and mechanisms for female-male differences in CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:465-82. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.02.003
- Koskinas KC, Sukhova GK, Baker AB, et al. Thin-capped atheromata with reduced collagen content in pigs develop in coronary arterial regions exposed to persistently low endothelial shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:1494-504. DOI:10.1161/atvbaha.112.300827
- Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, et al. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:5212-6. DOI:10.1073/pnas.91.11.5212
- Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. 2008;60:210-41. DOI:10.1124/pr.107.08002
- Manson JE. Estrogen plus progestin and risk of coronary heart disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(4):269. DOI:10.1016/j.biopha.2004.03.003
- Hodis HN, Mack WJ, Azen SP. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *ACC Current Journal Review*. 2003;12(6):25. DOI:10.1016/j.accreview.2003.09.014
- Alexander KP, Newby LK, Hellkamp AS, et al. Initiation of hormone replacement therapy after acute myocardial infarction is associated with more cardiac events during follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1-7. DOI:10.1016/s0735-1097(01)01329-8
- Muka T, Chowdhury R, Franco OH. Effect of iron levels on women after pre-mature or early-onset menopause-reply. *JAMA Cardiol*. 2017;2:458-9. DOI:10.1001/jamacardio.2016.5084
- Karakas M, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Iron deficiency independently and strongly predicts risk of cardiovascular death and myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2016;134(Suppl. 1):A18474.
- Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules*. 2018;8:60. DOI:10.3390/biom8030060
- Farhan S, Baber U, Mehran R. Anemia and acute coronary syndrome: time for intervention studies. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e004908. DOI:10.1161/jaha.116.004908
- Buchholz EM, Strait KM, Dreyer RP, et al. Editor's choice-sex differences in young patients with acute myocardial infarction: a VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6:610-22. DOI:10.1177/2048872616661847
- Shah AJ, Veledar E, Hong Y, et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1135-42. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.125
- Rich-Edwards JW, Mason S, Rexrode K, et al. Physical and sexual abuse in childhood as predictors of early-onset cardiovascular events in women. *Circulation*. 2012;126:920-7. DOI:10.1161/circulationaha.111.076877



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию/The article received: 14.12.2020

Биохимические маркеры тромботических осложнений в остром периоде ишемического инсульта

А.Г. Кочетов^{1,2}, О.В. Лянг^{3,4}, И.А. Жирова³, О.О. Ивойлов³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить профиль биохимических маркеров системы гемостаза для уточнения их роли и взаимоотношений в патогенезе развития тромботических осложнений (ТО) ишемического инсульта (ИИ) и связанной с этим оценки возможностей их диагностического применения.

Материалы и методы. В группу исследования включены 302 пациента (164 мужчины, 138 женщин), поступивших в стационар с диагнозом ИИ в течение 24 ч от начала развития заболевания. Диагноз подтвержден методом компьютерной томографии. Средний возраст пациентов составлял 69 (50–88) лет. У всех пациентов в 1-е сутки заболевания взята кровь для определения профиля анализов, предположительно ассоциированных с патогенезом развития ТО. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определены уровни гомоцистеина, ингибитора протеина С, тромбомодулина, плазминогена, тканевого активатора плазминогена, урокиназы, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, комплекса t-PA/PAI-1, витронектина, комплекса «плазмин-α2-антиплазмин», D-димера, фибронектина.

Результаты. ТО в остром периоде ИИ (до 21 сут болезни) зафиксированы у 32 (10,6%, 95% доверительный интервал – ДИ 7,37–14,3) пациентов, из них тромбоэмболия легочной артерии отмечалась у 27 (8,94%, 95% ДИ 5,98–12,4) пациентов, тромбоз глубоких вен – у 5 (1,66%, 95% ДИ 0,47–3,47) пациентов. Исследование панели специфических белков, участвующих в патогенетических процессах, сопровождающих некроз ткани мозга при ИИ, продемонстрировало, что из всего выбранного для исследования перечня биохимических маркеров системы гемостаза наиболее значимы: концентрация фибронектина в прогнозе отсутствия ТО с пороговым значением более 61 мкг/мл и отношением шансов 4,4 (95% ДИ 1,5–12,9, $p=0,011$) и концентрация комплекса t-PA/PAI-1 в прогнозе развития ТО с пороговым значением более 14 нг/мл и отношением шансов 11,3 (95% ДИ 1,18–109,3, $p=0,03$).

Заключение. Значимость комплекса t-PA/PAI-1 и фибронектина как маркеров ТО при ИИ может быть обусловлена нарушением процессов активации фибринолитического звена гемостаза и накоплением неопсонированных соединений, повреждающих сосудистую стенку.

Ключевые слова: тромботические осложнения, ишемический инсульт, биомаркер, фибронектин, комплекс активатора и ингибитора плазминогена

Для цитирования: Кочетов А.Г., Лянг О.В., Жирова И.А., Ивойлов О.О. Биохимические маркеры тромботических осложнений в остром периоде ишемического инсульта. Терапевтический архив. 2022;94(7):803–809. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201738

ORIGINAL ARTICLE

Biochemical markers of thrombotic complications in the acute period of ischemic stroke

Anatoly G. Kochetov^{1,2}, Olga V. Lyang^{3,4}, Irina A. Zhirona³, Oleg O. Ivoylov³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the profile of biochemical markers of the hemostasis system, to clarify their role and relationships in the pathogenesis of the development of thrombotic complications (TC) of ischemic stroke (IS) and the associated assessment of the possibilities of their diagnostic application. **Materials and methods.** The study group included 302 patients (164 men, 138 women) who were admitted to the hospital with a diagnosis of IS within 24 hours of the onset of the disease. The diagnosis was confirmed by computed tomography. The average age of patients was 69 (50–88) years. Blood was taken from all patients on the 1st day of the disease to determine the profile of analytes presumably associated with the pathogenesis of TC. Levels of homocysteine, protein C inhibitor, thrombomodulin, plasminogen, tissue plasminogen activator, urokinase, plasminogen activator type 1 inhibitor, t-PA/PAI-1 complex, vitronectin, plasmin-α2-antiplasmin complex, D-dimer, fibronectin were determined in blood serum by ELISA.

Results. TC in the acute period of IS (up to 21 days) were recorded in 32 (10.6%, 95% CI 7.37–14.3) patients, of which pulmonary embolism was observed in 27 (8.94%, 95% CI 5.98–12.4) patients, deep vein thrombosis in 5 (1.66%, 95% CI 0.47–3.47) patients. The results of the study of a panel of specific proteins involved in pathogenetic processes accompanying necrosis of brain tissue in IS demonstrated that of the entire list of markers of the hemostasis system activation selected for the study, the most significant are: the concentration of fibronectin in the prognosis of the absence of TC with a threshold value of more than 61 mkg/ml and OR 4.4 (95% CI 1.5–12.9, $p=0.011$), and the concentration of the t-PA/PAI-1 complex in the prognosis of the development of TC with a threshold value of more than 14 ng/ml and OR 11.3 (95% CI 1.18–109.3, $p=0.03$).

Conclusion. The significance of the t-PA/PAI-1 complex and fibronectin as markers of TC in IS may be due to a violation of the activation processes of the fibrinolytic link of hemostasis and the accumulation of non-deposited compounds that damage the vascular wall.

Keywords: thrombotic complications, ischemic stroke, biomarker, fibronectin, plasminogen activator and inhibitor complex

For citation: Kochetov AG, Lyang OV, Zhirona IA, Ivoylov OO. Biochemical markers of thrombotic complications in the acute period of ischemic stroke. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7): 803–809. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201738

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ректор АНО ДПО «Институт лабораторной медицины». Тел.: +7(917)504-79-57; e-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

✉ Anatoly G. Kochetov. E-mail: ag_kochetov@dpo-ilm.ru; ORCID: 0000-0003-3632-291X

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) занимает одно из первых мест среди социально значимых заболеваний ввиду своих эпидемиологических характеристик – высокой заболеваемости, смертности и летальности. Соматические осложнения в остром периоде ИИ ухудшают течение заболевания и нередко приводят к летальному исходу или инвалидизации [1]. Изучение факторов, связанных с патогенетическими механизмами развития осложнений, позволяет оценить риски неблагоприятных событий и скорректировать схему лечения пациента.

Воспалительный процесс, сопровождающий некроз ткани мозга при ИИ, вызывает повреждение сосудистой стенки и, как следствие, активацию плазменных факторов свертывания [2]. Нарушается равновесие между коагуляционным и антикоагулянтным звеньями системы гемостаза, что может приводить к тромбозам различной локализации, в многокомпонентном патогенезе которых, помимо факторов свертывания, принимают участие и другие органические соединения, например гомоцистеин, фибронектин, витронектин. По данным литературы, частота тромботических осложнений (ТО) при ИИ в отсутствие их профилактики наблюдается в 50% случаев, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – в 10–20%, тромбозы глубоких вен – в 4–6%, однако при корректной терапии она снижается, в частности, ТЭЛА – до 0,7% [3].

Гомоцистеин – метаболит, образующийся из метионина в ходе метилирования белков, нуклеиновых кислот и низкомолекулярных соединений, для которого в исследованиях *in vitro* предложено множество возможных клеточных мишеней, способных реализовывать его потенциальное многофакторное дисрегуляторное, провоспалительное и даже цитотоксическое действие [4]. Его повышенный уровень статистически ассоциирован с повреждением эндотелия и активацией процессов свертывания крови [5, 6]. Показано, что высокая концентрация гомоцистеина коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики при ИИ [7]. При этом широко укоренившееся мнение о том, что повышение концентрации гомоцистеина в крови играет самостоятельную причинную роль в реализации сосудистых заболеваний, объективно поставлено под сомнение крупными рандомизированными исследованиями и метаанализами, в которых терапевтическое снижение уровня данного метаболита не приводило к значимому уменьшению неблагоприятных сосудистых событий [8, 9]. Так или иначе гомоцистеин представляет интерес для исследования и как одно из промежуточных патогенетических звеньев во взаимосвязи с другими регуляторными молекулами, и как потенциальный диагностический маркер ТО.

Фибронектин за счет своих специфических центров связывания с тромбоцитами и коллагеном способствует уплотнению тромба и образованию фибриновых мости-

ков [10]. Не менее важной является опсонизирующая функция фибронектина, обеспечивающая защиту сосудистой стенки от повреждающего действия таких соединений, как продукты деградации и лизиса фибринового тромба, а также других токсических метаболитов, образующихся вследствие гипоксии и некроза тканей [11].

Рост фибринового тромба ограничивается плазмином, образующимся из своего предшественника – плазминогена. Показано, что при высоком уровне последнего наблюдается меньшее повреждение гематоэнцефалического барьера у больных с ИИ [12]. Плазминоген активируется тканевым активатором плазминогена (t-PA), который находится в неактивном состоянии в комплексе со своим ингибитором (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1) [13], а также урокиназой, реализующей свою функцию на поверхности клеток [14]. Нарушение равновесия между активностью t-PA и PAI-1 в сторону преобладания действия PAI-1 сопряжено с нарушениями фибринолиза и тромботическими событиями [15]. Клинический интерес представляет определение концентрации комплекса t-PA/PAI-1, уровень которого прямо взаимосвязан с уровнем свободного PAI-1 [16].

Важным механизмом по предотвращению избыточного антифибринолитического эффекта PAI-1 является его способность спонтанно переходить из своей активной конформации в латентную с периодом полураспада около 1 ч [17]. Но появились данные об участии витронектина в модулировании этого перехода за счет увеличения периода полураспада в несколько раз, что свидетельствует о важном участии витронектина в регуляции баланса между фибринолитическим и антифибринолитическим звеньями гемостаза [18].

Компенсаторной реакцией на повышение концентрации плазмينا и активацию фибринолиза является ингибирование плазмينا за счет его связывания с $\alpha 2$ -антиплазмином и образованием комплекса «плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмин» (РАР-комплекс) [19].

Маркером лизиса сформировавшегося фибринового тромба является D-димер. Его высокий уровень взаимосвязан с высокой летальностью, тяжестью состояния, плохим функциональным восстановлением [20, 21].

Предшествующими нашей работе исследованиями показано влияние на гемостатический баланс ингибитора протеина С (PCI), который обладает разнонаправленным действием на систему гемостаза, подавляя активность не только важнейшего компонента антикоагулянтного звена антикоагулянта протеина С, но также активность t-PA, тромбина и факторов свертывания [22]. В свою очередь активация протеина С многократно ускоряется за счет его кофактора тромбомодулина, который связывает тромбин, выключая его из каскада свертывания [23]. В литературе описано повышение уровня тромбомодулина

Информация об авторах / Information about the authors

Лянг Ольга Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН, зав. отд.-нием клинической лабораторной диагностики ФГБУ ФЦМН. ORCID: 0000-0002-1023-5490

Жирова Ирина Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Ивойлов Олег Олегович – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-4684-8440

Olga V. Lyang. ORCID: 0000-0002-1023-5490

Irina A. Zhironova. ORCID: 0000-0002-6621-2052

Oleg O. Ivoylov. ORCID: 0000-0002-4684-8440

при ИИ, наиболее выраженного при кардиоэмболическом варианте [24].

Таким образом, все перечисленные метаболиты играют свои роли в патофизиологии тромбозов, но ассоциация этих факторов с ТО при ИИ не изучена. Взаимосвязи их в патогенезе развития ТО, а равно и возможности диагностического применения, неизвестны.

Цель исследования – изучение профиля биохимических маркеров системы гемостаза для уточнения их роли и взаимоотношений в патогенезе развития ТО ИИ и связанной с этим оценки возможностей диагностического применения.

Материалы и методы

В исследование включены 302 пациента, поступившие в стационар в первые 24 ч от начала развития ИИ, подтвержденного методами нейровизуализации, без острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации. Из исследования исключались пациенты с геморрагическим инсультом, транзиторными ишемическими атаками, обострением острых и хронических заболеваний.

Средний возраст пациентов составил 68,5 (66,9–70,1) года, доля мужчин составила 54,3% (95% доверительный интервал – ДИ 48,7–59,9, $n=164$), женщин – 45,7% (95% ДИ 40,1–51,3, $n=138$). Средний объем очага поражения по данным компьютерной томографии головного мозга – 13,9 (Q 2,80–48,8) см³, средний балл по шкале NIHSS – 11,0 (Q 6,0–20,0). По патогенетическому варианту распределение следующее: атеротромботический вариант – 93 (28,5%, 95% ДИ 23,5–33,7%), кардиоэмболический – 85 (27,5%, 95% ДИ 22,6–32,7%), остальные варианты – 136 (44%, 95% ДИ 38,5–50,0%) пациентов.

Сопутствующая патология представлена артериальной гипертензией у 252 (83,4%, 79–87,4%), нарушениями сердечного ритма – 194 (64,2%, 58,8–69,5%), ишемической болезнью сердца – 106 (35,1%, 29,8–40,6%), хронической сердечной недостаточностью – 73 (24,2%, 19,5–29,2%), сахарным диабетом – 66 (21,9%, 17,4–26,7%), заболеваниями периферических сосудов – 29 (9,6%, 6,5–13,2%) пациентов.

Стандартное обследование проводилось всем пациентам при поступлении в стационар и включало в себя компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковые исследования брахиоцефальных сосудов и сердца. Также всем пациентам проводилась унифицированная базисная терапия в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи. Реперфузионная терапия в виде тромболитической и/или тромбэкстракции назначалась по показаниям: 112 (37,1%, 95% ДИ 31,7–42,6) и 28 (9,27%, 95% ДИ 6,25–12,8) пациентам соответственно.

Лабораторные исследования помимо стандартных клинических тестов включали в себя определение следующих специфических маркеров активации системы гемостаза: гомоцистеин (Axis), PCI (Technoclone), тромбомодулин (Diacclone), плазминоген (Technoclone), t-PA (Technoclone), урокиназа (Technoclone), PAI-1 (Technoclone), комплекс t-PA/PAI-1 (Technoclone), витронектин (Technoclone), PAR-комплекс (Technoclone), D-димер (Technoclone), фибронектин (Technoclone).

Взятие венозной крови проводили в течение первых суток от начала развития инсульта, в том числе в случае проведения тромболитической терапии или тромбэкстракции до указанных процедур. Полученную после центрифугирования сыворотку/плазму аликвотировали и замораживали при -70°C. Перечисленные маркеры активации

системы гемостаза определяли методом иммуноферментного анализа, на микропланшетном спектрофотометре ASYS ExpertPlus.

ТО – ТЭЛА и тромбоз глубоких вен фиксировались за весь острый период ИИ в течение 21 сут [1]. Период наблюдения составил 25,5 (4,1–26,9) сут.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS и Excel. Описательная статистика представлена в виде среднего значения (M) и 95% ДИ (2,5–97,5%) при нормальном распределении или в виде медианы (Md) и значений 25% нижнего и 75% верхнего квартилей с использованием знака Q (Q 25–75%) при ненормальном распределении. Нормальным принималось распределение, у которого отличие от теоретически нормального по критерию Колмогорова–Смирнова более 0,05. ДИ для долей рассчитывались методом Уилсона [25, 26]. Аналитическая статистика выполнялась с использованием t -теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (хи-квадрат) или критерия суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни. Значение вероятности (p) менее 0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость. Анализ рисков с расчетом отношения шансов (ОШ), дополнительных рисков и характеристик качественных или пороговых критических значений количественных переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) проводились с использованием таблицы сопряженности [27]. Оценка значимости количественного теста и выбор точек деления осуществлялись по рабочей характеристической кривой (ROC-кривой). Для оценки значений площади под ROC-кривой использовалась следующая шкала: 0,9–1,0 – отличная значимость, 0,8–0,9 – очень хорошая, 0,7–0,8 – хорошая, 0,6–0,7 – средняя, 0,5–0,6 – неудовлетворительная [28].

Результаты

ТО в остром периоде ИИ наблюдались у 32 (10,6%, 95% ДИ 7,37–14,3) пациентов, из них ТЭЛА отмечалась у 27 (8,94%, 95% ДИ 5,98–12,4) пациентов, тромбоз глубоких вен – у 5 (1,66%, 95% ДИ 0,47–3,47) пациентов. Медиана развития ТО составила 7 (95% ДИ 4,92–9,1) дней. Летальные исходы наблюдались в группе пациентов с наличием ТО в 30 (93,8%, 95% ДИ 82,4–100) случаях, в группе с отсутствием ТО – в 37 (13,7%, 95% ДИ 9,86–18,1) случаях, $p<0,001$.

Наиболее часто ТО встречались у пациентов, которым проводилась тромбэкстракция, – 6 пациентов (21,4% общего числа пациентов с тромбэкстракцией, 95% ДИ 8,37–38,2). У пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия или стандартная терапия, частота ТО отмечалась в 2 раза реже – у 12 (10,7%, 95% ДИ 5,63–17,2) и 16 (9,88%, 95% ДИ 5,74–15,0) пациентов ($p=0,822$), при сравнении с группой тромбэкстракции различия статистически незначимы не только по ДИ, но и по статистическим критериям, составляя $p=0,13$ и $0,078$ соответственно. Следует отметить, что проведение тромболитической терапии не сказалось на количестве ТО по сравнению с группой стандартной терапии и что в целом большинство ТО пришлось на острый период ИИ.

Лабораторные показатели, исследованные в работе, имели ненормальное распределение данных, их значения между группами тромболитической терапии, стандартной терапии и тромбэкстракции исходно не различались.

Таблица 1. Описательная статистика исследуемых лабораторных показателей**Table 1. Descriptive statistics of the studied laboratory parameters**

Показатель	Медиана	Процентили				Референтный интервал
		2,5	25	75	97,5	
Гомоцистеин, мкмоль/л	19	8,0	15	25	47	3–16
Фибронектин, мкг/мл	74	14	50	96	154	70–148
Тромбомодулин, нг/мл	4,2	1,4	3,1	4,9	6,5	2,4–7,9
PCI, мкг/мл	91	13	61	123	281	<4
РАI-1, нг/мл	52	7,3	28	107	311	7–43
t-РА, нг/мл	8,7	1,0	4,2	18,3	101	2–8
Комплекс t-РА/РАI-1, нг/мл	10	1,6	4,7	21	59	7–20
Витронектин, мкг/мл	117	56	93	164	263	250–450
Урокиназа, нг/мл	0,5	0,0	0,2	0,9	4,9	1,2–2,4
Плазминоген, мкг/мл	58	14	39	75	124	60–250
РАР-комплекс, нг/мл	810	48	447	1 331	1541	<514
D-димер, нг/мл	226	6,5	80	966	4931	<250

Таблица 2. Меры центральной тенденции в группах с отсутствием и наличием ТО у пациентов с ИИ**Table 2. Measures of central tendency in groups with no and presence of thrombotic complications (TC) in patients with ischemic stroke**

Показатели	ТО						p
	нет			да			
	медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	медиана	25-й процентиль	75-й процентиль	
Гомоцистеин, мкмоль/л	18,6	14,6	24,7	18,7	14,1	29,9	0,884
Фибронектин, мкг/мл	77,0	51,4	95,0	45,8	30,0	70,8	0,017
Тромбомодулин, нг/мл	4,22	3,0	4,86	4,44	3,9	4,57	0,708
PCI, мкг/мл	84,3	52,4	116,4	17,1	11,3	86,2	0,067
РАI-1, нг/мл	61,6	29,4	115,5	91,8	45,0	122,0	0,198
t-РА, нг/мл	9,53	4,60	19,2	8,60	5,78	22,1	0,959
Комплекс t-РА/РАI-1, нг/мл	10,0	8,0	16,7	22,5	15,0	50	0,029
Витронектин, мкг/мл	101,0	87,9	131,0	98,0	71,5	146,81	0,613
Урокиназа, нг/мл	0,76	0	0,9	0,35	0	0,73	0,295
Плазминоген, мкг/мл	60,5	42,2	72,6	53,7	38,4	78,9	0,121
РАР-комплекс, нг/мл	1072	514,1	1460	430,9	248,6	613,1	0,143
D-димер, нг/мл	241	94,3	1023	261,0	66,1	2122	0,991

Меры центральной тенденции для всей выборки пациентов выше верхнего значения референтного интервала по следующим показателям: гомоцистеин, РАI-1, t-РА, PCI, РАР-комплекс (табл. 1).

При этом значимость различий исследуемых лабораторных показателей относительно отсутствия и наличия ТО по статистическим критериям выявлена лишь для фибронектина и комплекса t-РА/РАI-1, чьи меры центральной тенденции не выходили за пределы референтных интервалов, соответственно: 77 (Q 51,4–95,0) мкг/мл и 45,8 (Q 30,0–70,8) мкг/мл при $p=0,003$; 10,0 (Q 8,0–16,7) нг/мл и 22,5 (Q 15,0–50,0) нг/мл при $p=0,029$. Дополнительное сравнение не по статистическим критериям, а по межквартильному размаху уровня фибронектина и комплекса

t-РА/РАI-1 в группах с наличием и отсутствием ТО не выявило статистически значимых различий (табл. 2).

В соответствии с результатами ROC-анализа фибронектин и комплекс t-РА/РАI-1 оказались хорошими классификаторами. Причем если рост характеристической кривой комплекса t-РА/РАI-1 над диагональной линией характеристического квадрата традиционно, как для большинства лабораторных показателей, сочетается с повышением его концентрации при наличии осложнений (ТО), то повышение концентрации и рост характеристической кривой фибронектина сочетается с отсутствием ТО.

Площадь под ROC-кривой для комплекса t-РА/РАI-1 при развитии ТО составила 0,772 (95% ДИ 0,566–0,978, $p=0,029$). Рассчитанное по характеристической кривой по-

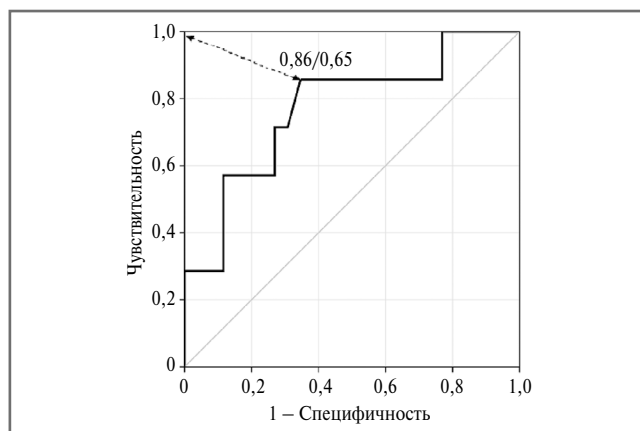


Рис. 1. Характеристическая кривая концентрации комплекса t-PA/PAI-1 в прогнозе развития ТО.

Fig. 1. Characteristic curve of the concentration of the t-PA/PAI-1 complex in the prognosis of the development of TC.

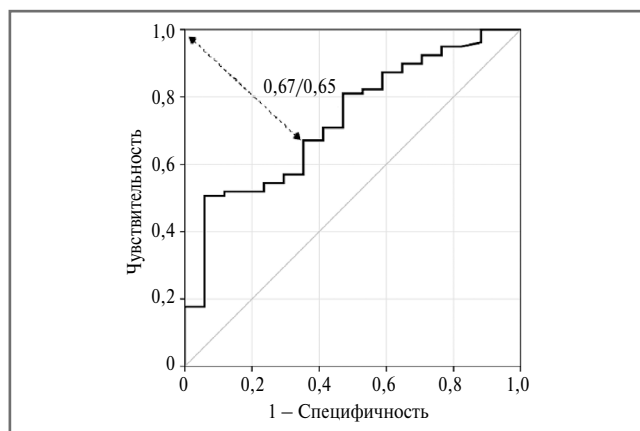


Рис. 2. Характеристическая кривая концентрации фибронектина в прогнозе отсутствия ТО.

Fig. 2. Characteristic curve of fibronectin concentration in the prognosis of the absence of TC.

пороговое значение находилось в референтных пределах и составило 14 нг/мл с чувствительностью 85% и специфичностью 65% (рис. 1).

Риск развития ТО при концентрации комплекса t-PA/PAI-1 более 14 нг/мл, рассчитанный по таблице сопряженности, составил по ОШ 11,3 (95% ДИ 1,18–109,3, $p=0,03$). Прогностическая ценность положительного результата комплекса t-PA/PAI-1 составила всего 32%, однако прогностическая ценность отрицательного результата достаточно высока – 93%.

Площадь под ROC-кривой при отсутствии ТО для фибронектина составила 0,756 (95% ДИ 0,642–0,870, $p=0,001$). Обращает на себя внимание, что пороговое значение по координатам характеристической кривой ниже референтного значения и составило 61 мкг/мл с чувствительностью 67% и специфичностью 65% (рис. 2).

Вероятность отсутствия ТО при концентрации фибронектина более 61 мкг/мл, рассчитанная по таблице сопряженности, составила по ОШ 4,4 (95% ДИ 1,5–12,9, $p=0,011$). Прогностическая ценность положительного результата

концентрации фибронектина в прогнозе отсутствия ТО также оказалась низкой и составила 26%, но прогностическая ценность отрицательного результата – 93%.

Совместное использование тестов на фибронектин и комплекс t-PA/PAI-1 резко увеличило диагностическую значимость показателей при наличии ТО: площадь под кривой составила 1,000 с $p<0,001$.

Обсуждение

Актуальность изучения клинической значимости биохимических маркеров ТО в остром периоде ИИ не вызывает сомнений – в нашем исследовании вероятность развития летального исхода при наличии ТО по отношению рисков в обследованной выборке увеличивалась в 6,84 (95% ДИ 3,74–12,5, $p<0,001$) раза.

Результаты проведенного исследования панели специфических белков, участвующих в патогенетических процессах, сопровождающих некроз ткани мозга при ИИ, продемонстрировали, что из всего выбранного перечня наиболее значимы концентрация фибронектина, имеющая обратную взаимосвязь с наличием ТО ($r=-0,271$, $p=0,016$), и концентрация комплекса t-PA/PAI-1, взаимосвязанная с наличием ТО напрямую ($r=+0,350$, $p=0,042$).

При концентрации фибронектина выше порогового значения тест среднечувствителен и среднеспецифичен в диагностике при подтверждении отсутствия ТО, но в прогнозе намного более важен оказался результат ниже порогового значения, который с большей точностью свидетельствует о высокой вероятности развития ТО.

В свою очередь при концентрации комплекса t-PA/PAI-1 выше порогового значения тест высокочувствителен в диагностике при наличии ТО, а в прогнозе важен результат ниже порогового значения, который с большей точностью свидетельствует о высокой вероятности того, что ТО не разовьются.

Воспалительный процесс активирует секрецию фибронектина клетками, в том числе эндотелиальными, а его биологические эффекты опосредуются фибрином с последующим образованием нерастворимых фибронектиновых волокон [10, 11]. Рабочая альтернативная гипотеза заключалась в том, что ТО сопровождаются более выраженным воспалением и гиперкоагуляцией и, как следствие, более высокой концентрацией фибронектина. Однако в своем исследовании мы не получили подтверждения этой гипотезы, но такая ассоциация выявлена у пациентов без ТО: коэффициент корреляции фибронектина с t-PA составил 0,468 ($p=0,003$, статистически значимая средней силы положительная взаимосвязь), коэффициент корреляции фибронектина с PCI составил -0,459 ($p=0,004$, статистически значимая средней силы отрицательная взаимосвязь), коэффициент корреляции t-PA с PCI составил -0,394 ($p=0,014$, статистически значимая средней силы отрицательная взаимосвязь); табл. 3.

Таким образом, при отсутствии ТО снижение активности PCI сопровождается повышением концентрации t-PA, активирующего фибринолиз, что вполне логично с учетом их функциональной взаимосвязи. Но в то же время с той же точки зрения нелогично выглядит выявленная обратная взаимосвязь PCI и прямая t-PA с концентрацией фибронектина. Мы предполагаем, что повышение концентрации фибронектина в конкретном случае обусловлено преимущественно не тем, что он является непосредственным участником процессов свертывания крови. Эти процессы менее выражены в группе с отсутствием ТО, так как активность PCI в данной группе снижается, а активность фибринолиза возрастает по

Таблица 3. Взаимосвязь концентрации фибронектина с концентрациями t-PA и PCI у больных с ИИ**Table 3. Interrelation of fibronectin concentration with concentrations of t-PA and PCI in patients with ischemic stroke**

Группа пациентов	Коэффициент корреляции			
	переменные	фибронектин	t-PA	PCI
Отсутствие ТО	Фибронектин	–	0,468 ^{p0,003}	-0,459 ^{p0,004}
	t-PA	0,468 ^{p0,003}	–	-0,394 ^{p0,014}
	PCI	-0,459 ^{p0,004}	-0,394 ^{p0,014}	–
Наличие ТО	Фибронектин	–	-0,293 ^{p0,383}	0,229 ^{p0,337}
	t-PA	-0,293 ^{p0,383}	–	-0,229 ^{p0,337}
	PCI	0,229 ^{p0,337}	-0,229 ^{p0,337}	–
Полная выборка	Фибронектин	–	0,389 ^{p0,008}	-0,282 ^{p0,061}
	t-PA	0,389 ^{p0,008}	–	-0,315 ^{p0,035}
	PCI	-0,282 ^{p0,061}	-0,315 ^{p0,035}	–

мере повышения концентрации фибронектина. Вероятнее всего, фибронектин играет роль прежде всего белка-опсонина, участвующего в процессах ликвидации дериватов фибрина, и повышение концентрации фибронектина имеет компенсаторную природу в ответ на активацию фибринолиза.

Такое предположение объясняет риск развития ТО при низких концентрациях фибронектина – снижается защита сосудистой стенки от повреждающего действия пристеночного фибринолиза и образующихся при ишемии токсических продуктов распада тканей, что создает порочный круг постоянной и даже нарастающей стимуляции гемостаза.

Более высокий уровень комплекса t-PA/PAI-1, отражающего уровень свободного t-PA, в группе с ТО, казалось бы, не подтверждает ведущую роль PAI-1 в развитии тромбозов [12]. Но в проведенном нами исследовании сдвиг в сторону связанного t-PA относительно несвязанной формы (комплекс t-PA/PAI-1/t-PA) наблюдался в группе именно с наличием ТО, составив, соответственно, 1,05 и 2,61 раза. Отношения несвязанных форм PAI-1 и t-PA (PAI-1/t-PA) были больше в сторону PAI-1 тоже в группе с наличием ТО и составили, соответственно, 6,46 и 10,7 раза. Однако в отношениях несвязанной формы PAI-1 и комплекса t-PA/PAI-1 (PAI-1/комплекс t-PA/PAI-1) был сдвиг в сторону PAI-1 в группе с отсутствием ТО, составив, соответственно, 6,16 и 4,08 раза, что вынуждает предположить в группе с отсутствием ТО более эффективную или достаточную нейтрализацию несвязанного PAI-1 за счет описанного в литературе регуляторного механизма спонтанного перехода PAI-1 в латентную конформацию [14].

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании панели специфических белков, связанных с инфарктом мозга, наиболее значимыми маркерами ТО выявлены фибронектин и комплекс t-PA/PAI-1.

Патогенетическая роль указанных маркеров может заключаться в том, что при ТО наблюдается неэффективность или недостаточность механизма перевода несвязанного PAI-1 в латентное состояние на фоне активного использования и последующего истощения фибронектина, что в конечном итоге завершается тромбозом, обусловленным прежде всего нарушением процессов активации фибринолитического звена гемостаза и накоплением неопсонированных соединений, повреждающих сосудистую стенку.

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

ДИ – доверительный интервал
ИИ – ишемический инсульт
ОШ – отношение шансов
ТО – тромботические осложнения
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа
РАР-комплекс – комплекс плазмин-α2-антиплазмин
PCI – ингибитор протеина С
t-PA – тканевой активатор плазминогена

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инсульт: Руководство для врачей. Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. М.: МИА, 2014 [Insult: Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. LV Stakhovskoi, SV Kotova. Moscow: MIA, 2014 (in Russian)].
2. Парфенов В.А. Венозные тромбозноэмболические осложнения при ишемическом инсульте и их профилактика. *Неврологический журнал*. 2012;5:4-9 [Parfenov VA. Venous thromboembolic complications in ischemic stroke and their prevention. *Neurological journal*. 2012;5:4-9 (in Russian)].
3. Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю., и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбозноэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. *Анестезиология и реаниматология*. 2015;5:54-9 [Ryabinkina YuV, Gnedovskaya EV, Maksimova MYu, et al. Stroke: Incidence and risk factors for venous thromboembolic complications in intensive care unit. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2015;5(5):54-59 (in Russian)].
4. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, Castro R. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4):867. DOI:10.3390/ijms20040867
5. Huimin F, Hao X, Yang S, et al. Study on the incidence and risk factor of silent cerebrovascular disease in young adults with first-ever stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2018;48:e13311. DOI:10.1097/MD.00000000000013311
6. Liu J, Quan J, Li Y, et al. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome A STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;40:e12626. DOI:10.1097/MD.00000000000012626
7. Fan YL, Zhan R, Dong YF, et al. Significant interaction of hypertension and homocysteine on neurological severity in first-ever ischemic stroke patients. *J Am Soc Hypertens*. 2018;7:534-41. DOI:10.1016/j.jash.2018.03.011
8. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: A randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2008;299:2027036. DOI:10.1001/jama.299.17.2027
9. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyrus D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;17(8):CD006612. DOI:10.1002/14651858.CD006612.pub5
10. Cho X, Degen JL, Collier BS, et al. Fibrin but not adsorbed fibrinogen supports fibronectin assembly by spread platelets. Effects of the interaction of alphaIIb beta3 with the C terminus of the fibrinogen gamma-chain. *Biol Chem*. 2005;9:280-5. DOI:10.1074/jbc.M506289200
11. Березовская Г.А., Карпенко М.А., Петрищев Н.Н. Фибронектин – фактор риска или защиты после интракоронарного стентирования? *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2013;12(4):12-9 [Berezovskaya GA, Karpenko MA, Petrishchev NN. Fibronectin – a risk factor or protection after intracoronary stenting? *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2013;12(4):12-9 (in Russian)].
12. Singh S, Hwang AK, Wang D, Reed GL. Physiologic variations in blood plasminogen levels affect outcomes after acute cerebral thromboembolism in mice: a pathophysiologic role for microvascular thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2016;9:1822-32. DOI:10.1111/jth.13390
13. Bachmann F, Kruithof EKO. Tissue plasminogen activator: Chemical and physiological aspects. *Sem Thromb Haemostas*. 1984;10:6-17. DOI:10.1055/s-2007-1004403
14. Ткачук В.А., Плеханова О.С., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В. Роль мультидоменной структуры урокиназы в регуляции роста и ремоделирования сосудов. *Український біохімічний журнал*. 2013;6:18-45 [Tkachuk VA, Plekhanova OS, Beloglazova IB, Parfenova EV. The role of the multidomain structure of urokinase in the regulation of growth and vascular remodeling. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2013;6:18-45 (in Russian)].
15. Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2018;16:12. DOI:10.1186/s12959-018-0166-4
16. Ozolina A, Strike E, Jaunalksne I, et al. PAI-1 and t-PA/PAI-1 complex potential markers of fibrinolytic bleeding after cardiac surgery employing cardiopulmonary bypass. *BMC Anesthesiol*. 2012;30:12-27. DOI:10.1186/1471-2253-12-27
17. Yildiz SY, Kuru P, Oner E, Agirbasli M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:858293. DOI:10.1155/2014/858293
18. Guruswamy R, El Ali A. Complex Roles of Microglial Cells in Ischemic Stroke Pathobiology: New Insights and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2017;3:496. DOI:10.3390/ijms18030496
19. Feinberg WM, Macy E, Cornell ES, et al. Plasmin-alpha2-antiplasmin complex in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Thromb Haemost*. 1999;1:100-3.
20. Shapir L, Gross B. Dynamic changes of D-dimer following stroke. *Harefuah*. 2017;5:302-6.
21. Li J, Gu C, Li D, et al. Effects of serum N-terminal pro B-type natriuretic peptide & D-dimer levels on patients with acute ischemic stroke. *Pak J Med Sci*. 2018;4:994-8. DOI:10.12669/pjms.344.15432
22. Yang H, Geiger M. Cell penetrating SERPINA5 (Protein C inhibitor, PCI): More questions than answers. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;62:187-93. DOI:10.1016/j.semcdb.2016.10.007
23. Olivot JM, Labreuche J, Broucker T De, et al. Thrombomodulin gene polymorphisms in brain infarction and mortality after stroke. *J Neurol*. 2008;4:514-9. DOI:10.1007/s00415-008-0725-x
24. Dharmasaroja P, Dharmasaroja PA, Sobhon P. Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;3:289-93. DOI:10.1177/1076029611432744
25. Brown LD, Cai TT, Dasgupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*. 2001;2:101-33.
26. Garcia-Perez MA. On the confidence interval for the binomial parameter. *Quality and Quantity*. 2005;39:467-81.
27. Altman DJ, Gore SM, Gardner MJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;6376:1489-93. DOI:10.1136/bmj.287.6385.132-b
28. Ланг Т.А., Сесик М. Описание статистики в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011 [Lang TA, Sedic M. Opisaniye statistiki v meditsine. Rukovodstvo dlia avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2011 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022



OMNIDOCUTOR.RU

Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертонией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра)

Е.В. Ошепкова, А.В. Аксенова[✉], А.А. Орловский, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение клинической характеристики и эффективности лечения больных артериальной гипертонией (АГ) с хронической болезнью почек, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе данных регистра АГ ($n=43\ 133$; 2005–2019 гг.). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI, структура почек и наличие альбинурии не оценивались. Анализ был выполнен в программе SPSS (версия 22; SPSS Inc).

Результаты. Креатинин в сыворотке крови был определен только у 60% больных АГ, 23,6% из них имели снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м². Частота заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом 2-го типа у больных АГ выражено возрастала по мере снижения расчетной СКФ (группы 1–4): распространенность ишемической болезни сердца увеличилась в 1,8 раза (до 72,5%), инфаркта миокарда – в 1,7 раза (до 20,6%), хронической сердечной недостаточности – в 2 раза (до 84,0%), фибрилляции предсердий – в 10 раз (до 18,3%), инсульта в анамнезе – в 3,7 раза (до 15,3%) и сахарного диабета 2-го типа – в 2,4 раза (до 32,8%). Достижение целевых значений было недостаточным: систолическое артериальное давление – менее 50% больных, триглицериды – менее 7%, холестерин липопротеинов низкой плотности у больных высокого и очень высокого риска ССЗ – менее 13%.

Заключение. Проведение у больных АГ своевременной оценки функции почек, медикаментозной терапии и мероприятий по изменению образа жизни может предотвратить выраженное поражение почек, развитие ССЗ, хронической почечной недостаточности и снизить смертность.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, возраст, факторы риска, артериальное давление, курение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия, регистр артериальной гипертонии, резистентная артериальная гипертония

Для цитирования: Ошепкова Е.В., Аксенова А.В., Орловский А.А., Чазова И.Е. Хроническая болезнь почек у амбулаторных больных артериальной гипертонией: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным национального регистра). Терапевтический архив. 2022;94(7):810–815. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201744

ORIGINAL ARTICLE

Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry)

Elena V. Oschepkova, Anna V. Aksenova[✉], Alexey A. Orlovsky, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate the clinical characteristics and quality of treatment (according to the national guidelines) of patients with arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease observed in primary health care.

Materials and methods. The study was carried out on the basis of the AH registry data ($n=43\ 133$; 2005–2019 years). Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI formula; renal structure and albuminuria were not evaluated. The analysis was performed using the SPSS software (version 22; SPSS Inc).

Results. The creatinine level was assessed in 60% of patients, 23.6% of them had decreased eGFR <60 ml/min/1.73 m². The incidence of comorbid CVD and type 2 diabetes in patients with hypertension increased markedly with a decrease in eGFR (1–4 groups): the incidence of coronary artery disease increased 1.8 times (up to 72.5%), myocardial infarction 1.7 times (up to 20.6%), chronic heart failure – 2 times (up to 84.0%), atrial fibrillation – 10 times (up to 18.3%), history of stroke – 3.7 times (up to 15.3%) and type 2 diabetes 2.4 times (up to 32.8%). Achievement of target goals of CV risk factors was not enough: systolic BP – less than 50% of patients, triglycerides – less than 7%, LDL-C in high and very high CVD risk patients – less than 13%.

Conclusion. Conducting timely assessment of renal function, drug therapy and lifestyle changes in patients with AH and decreased renal functional could prevent severe kidney damage, the development of CV complications, chronic renal failure and reduce mortality

Keywords: arterial hypertension, myocardial infarction, acute coronary syndrome, age, risk factors, blood pressure, smoking, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, arterial hypertension registry, resistant arterial hypertension

For citation: Oschepkova EV, Aksenova AV, Orlovsky AA, Chazova IE. Chronic kidney disease in outpatients with arterial hypertension: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national registry). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):810–815. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201744

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аксенова Анна Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертензии. 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. ORCID: 0000-0003-4534-9890

Орловский Алексей Александрович – статистик, редактор научно-организационного отд. ORCID: 0000-0002-0794-4683

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе, рук. отд. гипертензии. ORCID: 0000-0002-9822-4357

[✉]Anna V. Aksenova. E-mail: aksenovaannav@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8048-4882

Elena V. Oschepkova. ORCID: 0000-0003-4534-9890

Alexey A. Orlovsky. ORCID: 0000-0002-0794-4683

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

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). ХБП диагностируется при наличии структурного повреждения и/или снижения функции, оцениваемого по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), существующего более 3 мес вследствие воздействия ренальных и/или экстраренальных повреждающих факторов [1]. ХБП – надпочечное понятие, которое рассматривается в рамках синдрома и отражает прогрессирующий характер хронических заболеваний почек, в основе которого лежат механизмы формирования нефросклероза. Существует тесная взаимосвязь между структурно-функциональным состоянием почек как регуляторным органом жизненно важных процессов в организме (выделительная функция, регуляция объема и состава жидких сред организма и др.) и уровнем артериального давления (АД). Почкам принадлежит ведущая роль в долговременной и быстрой регуляции АД, которая осуществляется рядом механизмов: выделение ионов натрия и воды, образование ренина, простагландинов и других биологически активных веществ. АГ способствует развитию и прогрессированию ХБП, являясь одновременно ее причиной и следствием [2]. Ведущий специалист в области изучения гипертонической болезни (ГБ) академик Г.Ф. Ланг обосновал независимость возникновения ГБ от изменений почек и развитие артериологического почечного артериол и нефросклероза как вторичного явления по отношению к ГБ. В развитие этой гипотезы академик А.Л. Мясников с сотрудниками показали, что при доброкачественном течении ГБ в почках развиваются гиперпластические изменения, гиалиноз в приводящих артериолах, утолщение капилляров клубочка с последующим развитием некроза и рубцового сморщивания (первично сморщенная почка) [3]. При АГ происходит констрикция приводящей и отводящей артериол почечного клубочка, в которых расположены рецепторы к ангиотензину II, что, в свою очередь, приводит к повышению внутриклубочкового давления. Почка из органа физиологической регуляции АД становится механизмом прогрессирования АГ через запуск ряда патологических реакций. В механизмах прогрессирования АГ играют роль уменьшение количества нефронов, активация симпатoadренальной системы, выработка ренина, повышение уровня ангиотензина II и альдостерона, снижение экскреции, увеличение реабсорбции анионов натрия и, соответственно, увеличение уровня натрия и объема жидкости в организме, вазоконстрикция, активация процессов неспецифического воспаления и перекисного окисления, дисфункция эндотелия, жесткость артерий [4].

ХБП классифицируется на 5 стадий в соответствии с рекомендациями KDIGO [5], использующими пороговые значения СКФ. ХБП повышает риск развития и прогрессирования фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На ранних стадиях ХБП часто протекает бессимптомно, точные данные о ее распространенности отсутствуют. По данным одного из последних крупных метаанализов, в котором проанализированы результаты наблюдательных исследований, выполненных в разных странах, распространенность ХБП I–V стадий в среднем составила 13,4%, а III–V стадий – 10,6% [6].

АГ и ХБП – независимые факторы риска развития ССЗ, а их сочетание значительно повышает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. Наблюдается высокая распространенность АГ во многих странах. В исследовании ЭССЕ-РФ в выборке населения в возрасте 25–64 года распространенность АГ среди мужчин составила 47%, среди женщин – 40%. По данным этого же исследования, у рес-

пондентов с АГ снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² встречалось в 2 раза чаще, чем у лиц с нормальным АД [8].

Цель исследования – изучение клинической характеристики и достижения целевого АД у больных АГ с ХБП, наблюдающихся в первичном звене здравоохранения.

Материалы и методы

Исследование проведено с использованием данных регистра АГ, методика которого описана ранее [9]. Изучена выборка, включавшая 43 133 больных АГ, наблюдавшихся в первичном звене здравоохранения в период с 2005 по 2019 г. Из амбулаторных карт в аналитическую систему регистра АГ вносили данные осмотра, анамнеза, показателей АД, проводимой терапии, анализов крови, мочи, инструментальных методов обследования, а также сопутствующие заболевания и факторы риска. Проведен анализ показателей АД, измеренного в медицинском учреждении (клиническое АД), частоты сокращения сердца (ЧСС), наличия и выраженности ожирения по формуле индекса массы тела (кг/рост в м²), равного ≥ 30 кг/м², концентрации креатинина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. Для клинической характеристики больных АГ с ХБП в качестве категориальных переменных оценивалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенных инсульта и инфаркта миокарда (ИМ), подтвержденного электрокардиографическими критериями, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, сахарного диабета (СД) I и 2-го типов. В данном исследовании наличие ХБП оценивалось по функциональному состоянию на основании СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI [10]. Структура почек и наличие альбуминурии в работе не оценивались. СКФ на уровне 90 мл/мин/1,73 м² принята в качестве нижней границы нормы; СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² соответствует значимому снижению функции почек (III стадия ХБП) и ассоциирована с повышением риска развития фатальных и нефатальных ССЗ [10, 11]. ХБП III стадии включена в стратификацию степени сердечно-сосудистого риска как поражение органа-мишени и характеризует II, бессимптомную стадию ГБ. При СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (IV и V стадии ХБП) диагностируется почечное заболевание осложненной стадии ГБ [12]. Учитывая ограничения метода регистра, в данной статье условно приняты обозначения «сохранный функция почек» для СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² и «сниженная функция почек» – для СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м².

Описательный анализ, оценки частот, средних значений, стандартных отклонений и межквартильного размаха выполнены для характеристики изучаемой популяции в отношении исследуемых переменных. Хи-квадрат (χ^2) Пирсона использовался для проверки связи между категориальными переменными. Сравнение между исследуемыми группами проводилось путем сравнения частот в соответствующих категориях, вычислялись отношения шансов с доверительными интервалами внутри каждой группы, по которым также производилось сравнение. В непрерывных переменных нормальность распределения проверялась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова, за которым следовали параметрический (*t* Стьюдента) или непараметрический (Манна–Уитни) в соответствии с результатом теста нормальности. Для всех проведенных тестов был установлен уровень значимости 95%. Различия переменных с $p < 0,05$ считались значимыми. Все анализы выполнены в программе SPSS (статистический пакет для социальных наук, версия 22; SPSS Inc.). Данные представлены в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей.

Таблица 1. Частота определения уровня креатинина и частота сниженной функции почек (рСКФ<60 мл/мин/1,73 м²) у больных АГ в 2012–2019 гг.**Table 1.** The frequency of determining the level of creatinine and the frequency of reduced kidney function (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) in patients with hypertension in 2012–2019

Год включения в регистр	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число включенных больных, <i>n</i>	1491	7713	7134	3920	2172	1488	3706	1480
Определение креатинина, %	59,8	61,7	56,3	56,4	56,3	52,8	61,6	60,0
Частота сниженной функции почек, СКД-EPI<60 мл/мин/1,73 м ² , %	23,0	26,9	17,9	25,4	26,7	29,8	29,7	26,5
СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	74,3	71,2	76,0	71,2	71,6	69,6	70,2	72,1
Me [Q25; Q75]	[60,9; 89,9]	[58,8; 85,5]	[64,1; 91,2]	[59,7; 85,0]	[58,8; 86,2]	[58,0; 85,0]	[57,2; 85,0]	[58,8; 86,8]

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от рСКФ почек (мл/мин/1,73 м²)**Table 2.** Characteristics of patients depending on the glomerular filtration rate of the kidneys (ml/min/1.73 m²)

	рСКФ≥90	90≥рСКФ>60	60≥рСКФ>30	30≥рСКФ>15	рСКФ<15	<i>p</i>
Мужской пол, % (<i>n/N</i>)	67,5 (3852/5707)	38,7 (5360/13849)	19,5 (1143/5862)	32,1 (42/131)	39,1 (18/46)	0,000 (χ ² Пирсона)
Возраст, лет, Me [25; 75] (<i>N</i>)	56,0 [48,0; 61,0] (5707)	61,0 [54,0; 69,0] (13 849)	68,0 [60,0; 74,0] (5862)	72,0 [63,0; 79,0] (131)	58,0 [49,3; 66,0] (46)	0,000 Краскела–Уоллиса
САД, мм рт. ст., Me [25; 75] (<i>N</i>)	140,0 [130,0; 145,0] (5602)	140,0 [130,0; 150,0] (13 614)	140,0 [130,0; 150,0] (5725)	140,0 [130,0; 150,0] (128)	140,0 [130,0; 150,0] (43)	0,000
ДАД, мм рт. ст., Me [25; 75] (<i>N</i>)	80,0 [80,0; 90,0] (5601)	80,0 [80,0; 90,0] (13 606)	80,0 [80,0; 90,0] (5725)	80,0 [80,0; 90,0] (128)	90,0 [80,0; 90,0] (43)	0,000
ЧСС, уд/мин, Me [25; 75] (<i>N</i>)	71,0 [66,0; 76,0] (2947)	70,0 [66,0; 76,0] (6179)	70,0 [66,0; 78,0] (2796)	74,0 [66,0; 80,0] (95)	75,0 [72,0; 79,0] (27)	0,009
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me [25; 75] (<i>N</i>)	2,6 [2,0; 3,4] (1828)	2,8 [2,0; 3,6] (3911)	2,9 [2,2; 3,6] (1448)	2,9 [2,3; 3,7] (46)	3,6 [2,8; 3,9] (9)	0,000
ТГ, ммоль/л, Me [25; 75] (<i>N</i>)	3,1 [2,3; 4,2] (2568)	3,2 [2,3; 4,1] (6706)	3,4 [2,5; 4,5] (2584)	2,8 [2,3; 4,2] (60)	3,8 [2,3; 5,7] (20)	0,000
Частота ожирения (ИМТ>30), ммоль/л, % (<i>n/N</i>)	33,5 (1236/3690)	39,2 (3253/8298)	44,4 (1586/3573)	45,8 (38/83)	37,5 (12/32)	0,000
Никогда не курили, % (<i>n/N</i>)	46,5 (2037/4382)	70,1 (7155/10 207)	84,1 (3522/4188)	68,7 (46/67)	65,4 (17/26)	0,000
Прекратили курить, % (<i>n/N</i>)	14,2 (622/4382)	10,5 (1071/10 207)	5,8 (243/4188)	17,9 (12/67)	11,5 (3/26)	0,000
Курят, % (<i>n/N</i>)	39,3 (1722/4382)	19,4 (1980/10 207)	10,1 (422/4188)	13,4 (9/67)	23,1 (6/26)	0,000

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

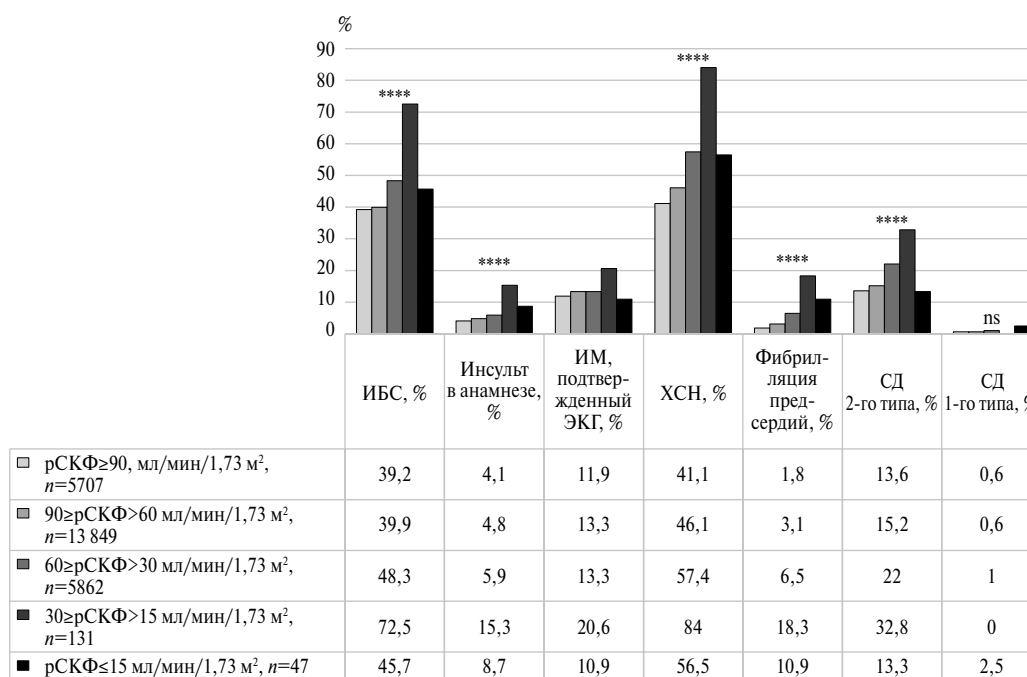
Результаты и обсуждение

Медиана возраста больных составила 60,6 [54; 69] года, систолического и диастолического АД (САД и ДАД) – 140 [130; 150] и 80 [80; 90] мм рт. ст. соответственно. Функция почек (ФП) рассчитывалась по формулам MDRD и СКД-EPI, но при использовании формулы MDRD отмечались смещение среднего значения относительно медианы и большая дисперсия значений, в связи с чем для дальнейшего анализа использовалась только формула СКД-EPI.

Частота определения креатинина в сыворотке крови у больных АГ в среднем составила 59,5% (26 063/43 133). Полученные данные свидетельствуют о том, что у более чем

1/2 амбулаторно наблюдавшихся больных АГ отсутствовали данные о креатинине в амбулаторных картах, и, соответственно, врачами недооценивалась ФП. Показано, что недостаточно определять уровень креатинина для оценки ФП, необходимо проводить расчет СКФ по существующим формулам [13]. Так, у лиц пожилого и старческого возраста ФП может быть снижена даже при нормальном значении креатинина, например на верхней границе условной нормы.

Проведена оценка частоты определения креатинина в сыворотке крови за период 2012–2019 гг. (табл. 1). Наиболее часто он определялся в 2013 г. (у 61,7% больных), меньше – в 2017 г. (у 52,8% больных). СКФ рас-



Примечание. Значимость различий определялась при использовании критерия χ^2 Пирсона; **** $p < 0,0001$; ns – $p > 0,05$.

Рис. 1. Частота ССЗ, инсульта (в анамнезе) и СД у больных АГ в зависимости от рСКФ почек.

Fig. 1. The frequency of cardiovascular diseases, stroke (history) and diabetes mellitus in patients with hypertension, depending on the calculated glomerular filtration rate of the kidneys.

считана у больных АГ с имеющимися данными о креатинине. Медиана СКФ была максимальной в 2014 г. – 76,0 [64,1; 91,2] мл/мин/1,73 м², минимальной – в 2017 г. – 69,6 [58,0; 85,0] мл/мин/1,73 м². Выявлена большая распространенность ХБП в изучаемой выборке больных АГ. В среднем у 23,6% больных АГ наблюдалось снижение ФП (СКФ<60 мл/мин/1,73 м²) и представлена ХБП IIIа–V стадий, т.е. у каждого 4-го больного АГ отмечалась ХБП со сниженной функцией. Полученные данные согласуются с данными литературы о том, что врачи не всегда у амбулаторных больных АГ своевременно выявляют нарушение ФП [14].

Проведен анализ представленности различных стадий ХБП. В соответствии с классификацией ХБП все больные АГ были разделены на 5 групп в зависимости от величины СКФ. У 22,2% больных СКФ была ≥90 мл/мин/1,73 м² (n=5689), эти больные составили 1-ю группу; у 54,1% (138 479) пациентов СКФ была в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² (II стадия ХБП) – 2-я группа, у 22,9% (5882) СКФ составила 30–59 мл/мин/1,73 м² (III стадия ХБП) – 3-я группа, у 0,5% (n=131) СКФ была в пределах 15–29 мл/мин/1,73 м² (IV стадия ХБП) – 4-я группа и у 0,2% (46) больных СКФ была <15 мл/мин/1,73 м² (V стадия ХБП) – 5-я группа (табл. 2). Таким образом, больные со сниженной ФП вошли в 3-5-ю группы.

Клиническая характеристика больных АГ с различной функцией почек

В 1-й группе больных АГ с нормальной ФП преобладали мужчины, в остальных группах – женщины (см. табл. 2, рис. 1). По мере снижения величины СКФ в 1–4-й группах отмечалось повышение возраста с 56 лет в 1-й группе до 72 лет в 4-й группе. ЧСС была более высокой в 4 и 5-й группах больных и составила 74,0 [66,0; 80,0] и 75,0 [72,0; 79,0]

в минуту. Частота ожирения увеличивалась с 33,5% в 1-й группе до 45,8% в 4-й группе больных, частота курения уменьшалась с 39,3 и 19,4% (1 и 2-я группы) до 10,1 и 13,4% (3 и 4-я группы). Частота ССЗ (ИМ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий), перенесенного инсульта и СД была статистически значимо выше у больных АГ с ХБП III–IV стадий (3 и 4-я группы), чем у больных с нормальной ФП (1–2-я группы); см. рис. 1. Наиболее выраженные различия по наличию ССЗ были между 1 и 4-й группами. Больные АГ с ХБП IV стадии (4-я группа) характеризовались наиболее неблагоприятным профилем по ССЗ и частоте перенесенного инсульта в сравнении с больными АГ с нормальной ФП (1-я группа). У этих больных в 1,8–2,0 раза чаще диагностирована ИБС (72,5 и 39,2%) и ХСН (84,0 и 41,1%); в 10 раз чаще – фибрилляция предсердий (18,3 и 1,8%). Кроме того, у них более отягощенный анамнез по ИМ (20,6 и 11,9%) и инсульту (15,3 и 4,1%). Также в 2,4 раза чаще встречался СД 2-го типа (32,8 и 13,6%) в сравнении с больными АГ 1-й группы.

Больные АГ с ХБП V стадии (почечная недостаточность) составили малочисленную 5-ю группу (см. табл. 2, рис. 1). Отличительными особенностями этих больных были более молодой возраст (58,0 [49,3; 66,0] года), более высокое ДАД – 90,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст. против 80,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст. в других группах, а также более высокие показатели холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 3,6 [2,8; 3,9] ммоль/л и ТГ – 3,8 [2,3; 5,7] ммоль/л. По частоте заболеваемости ССЗ больные этой группы были сопоставимы с больными 4-й группы. Частота СД 1-го типа у них составила 2,5%, в то время как это заболевание в других группах встречалось только в 1% случаев. Малочисленность этой группы в изучаемой выборке амбулаторных больных АГ, по-видимому, может

Таблица 3. Достижение целевого АД и показателей липидного обмена у больных АГ в зависимости от функции почек
Table 3. Achieving target blood pressure and lipid metabolism in hypertensive patients depending on kidney function

	pСКФ, мл/мин/1,73 м²					p χ² Пирсона
	≥90	90≥pСКФ>60	60≥pСКФ>30	30≥pСКФ>15	pСКФ≤15	
Достижение целевого АД						
САД <140 мм рт. ст., % (n/N)	48,8 (2733/5602)	43,8 (5964/614)	37,0 (2118/5725)	46,9 (60/128)	39,5 (17/43)	0,000
САД <130 мм рт. ст., % (n/N)	22,7 (1272/5602)	18,1 (2464/13 614)	15,5 (887/5725)	24,2 (31/128)	18,6 (8/43)	0,000
ДАД <90 мм рт. ст., % (n/N)	62,3 (3489/5601)	61,1 (8313/13 606)	56,1 (3212/5725)	60,2 (77/128)	48,8 (21/43)	0,000
ДАД <80 мм рт. ст., % (n/N)	13,6 (3489/5601)	12,4 (1687/13 606)	13,1 (750/5725)	22,7 (29/128)	18,6 (8/43)	0,001
Достижение целевых значений показателей липидного обмена						
ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л, % (n/N)	13,7 (250/1828)	11,4 (446/3911)	12,9 (187/1448)	6,5 (3/46)	11,1 (1/9)	0,041
ТГ <1,7, ммоль/л, % (n/N)	6,8 (175/2568)	5,7 (382/6706)	5,9 (152/2584)	3,3 (2/60)	5,0 (1/20)	0,155

быть объяснена преимущественным наблюдением за этими больными нефрологами.

Значительные различия в частоте ССЗ между больными с сохранной и сниженной ФП, выявленные в данном исследовании, подтверждают роль ХБП в развитии осложнений АГ при снижении ее функции, начиная с величины СКФ≤60 мл/мин/1,73 м². В ряде исследований показано, что у больных АГ с ХБП III и IV стадий значительно возрастает риск развития фатальных и нефатальных ССЗ, и эти больные подчас не доживают до стадии хронической почечной недостаточности и погибают от ССЗ и cerebrovasкулярных заболеваний [15]. Это определяет необходимость более тщательной оценки ФП у больных АГ, особенно пожилого и старческого возраста, а при выявлении сниженной функции – проведение соответствующего лечения, направленного на улучшение ее функции и профилактику ССЗ [13].

Достижение целевого АД играет ключевую роль в улучшении прогноза больных АГ с ХБП. У больных с нормальной ФП целевое значение САД (<140 мм рт. ст.) определялось в 48,8% случаев, со сниженной ФП (3-я группа) – в 37,0%, в 4-й – в 46,9% и в 5-й – в 39,5% случаев. Таким образом, целевое значение САД достигнуто менее чем у 1/2 больных всей выборки. Целевое значение ДАД (<90 мм рт. ст.) у больных с сохранной ФП в среднем составляло 62,3%, со сниженной ФП – от 60,2 до 48,8% (табл. 3). Согласно рекомендациям нефрологов при хорошей переносимости снижения АД больным АГ с ХБП показано дополнительное снижение САД<130 мм рт. ст. и ДАД<80 мм рт. ст. [16]. Достижение этих целевых показателей САД наблюдалось у менее 22,7% больных с сохранной ФП и у 15,5–24,2% пациентов со сниженной ФП, а показателей ДАД – у 13,6 и 13,1–22,7% соответственно (см. табл. 3). Таким образом, у больных АГ со сниженной ФП по критериям РМОАГ целевой уровень САД и ДАД не достигался более чем в 50% случаев. Следовательно, эти

больные остаются в зоне высокого риска развития сердечно-сосудистых и cerebrovasкулярных осложнений [13].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, целевого АД не достигали 22,5% респондентов с АГ и сниженной ФП [8]. Различия могут быть объяснены разными изучаемыми возрастными выборками. Результаты, полученные в данном исследовании, сопоставимы с данными ряда международных исследований.

Коррекция нарушений липидного обмена, которые усугубляются при ХБП у больных АГ, позволяет снизить риск сердечно-сосудистых и атеротромботических cerebrovasкулярных осложнений и улучшить прогноз заболевания [17]. Оценка гиполипидемической терапии выявила более частое назначение статинов у больных АГ со сниженной ФП – ХБП III стадии (37,9%) и особенно с IV стадией (53,4%), чем у больных АГ с нормальной ФП (~37%). Более частое назначение статинов у больных АГ с ХБП IV стадии, скорее всего, связано с наличием ССЗ у этих больных. Вместе с тем частота назначения гиполипидемической терапии и достижение целевых показателей у больных АГ со сниженной ФП оставались неудовлетворительными. Целевой уровень ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л регистрировался у менее 13% больных АГ с СКФ<60 мл/мин/1,73 м². Достижение целевых значений ТГ во всех группах больных АГ было еще более низким – менее 7%. Следует сказать, что у больных в основном определялись общий холестерин и ТГ, особенно наблюдавшихся в более ранние годы.

Закключение

В выборке 43 133 больных АГ, медиана возраста которых составила 60,6 [54; 69] года, прошедших обследование и лечение в первичном звене здравоохранения в период с 2005 по 2019 г., имело место недостаточное обследование ФП, креатинин был определен только у 59,5% больных. Среди этих больных выявлена высокая частота сниженной ФП (в 23,6% случаев). У больных АГ со сниженной ФП

(ХБП III–IV стадии) статистически значимо чаще встречаются факторы риска, ССЗ и СД 2-го типа. Целевого уровня АД достигали в процессе лечения менее чем 50% больных АГ с ХБП, что подчеркивает необходимость более тщательного контроля АД. У больных АГ с ХБП недостаточно применяется гипопиридемия терапия и наблюдается низкий процент достижения ХС ЛПНП. Проведение эффективной антигипертензивной, гипопиридемия терапии и коррекция других факторов риска у больных АГ с ХБП будут способствовать снижению риска развития ССЗ и замедлять темп прогрессирования почечной недостаточности.

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.

Соответствие принципам этики. Информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по вопросам этики Института клинической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол №237 от 28.05.2018).

Ethics approval. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol No. 237 from 28.05.2018).

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ФП – функция почек
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. Nationalnye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsiipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. *Nefrologia*. 2012;16(1):89–115 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of Hypertensive Renal Damage. *Hypertension*. 2004;44(5):595–601. DOI:10.1161/01.HYP.0000145180.38707.84
- Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954 [Miasnikov A.L. Gipertonicheskaya bolezn'. Moscow: Medgiz, 1954 (in Russian)].
- Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):120–31. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.12.044
- Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl. 1).
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Remuzzi G, ed. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI:10.1371/journal.pone.0158765
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382:339–52.
- Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В., и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭСЦЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19–24 [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):19–24 (in Russian)].
- Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., и др. Структура первичных элементов базы данных российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Кардио-ИТ*. 2014;1:0202 [Oshchepkova EV, Dovgalevsky PY, Gridnev VI, et al. Key data elements and definitions of the Russian registry of patients with arterial hypertension, coronary artery disease and chronic heart failure. *Cardio-IT*. 2014;1(2):0202 (in Russian)]. DOI:10.15275/cardioit.2014.0202
- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17–28. DOI:10.1038/ki.2010.483
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31 [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
- Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf?ysclid=l5cj42wk1d714808532>. Ссылка активна на 07.07.2022 [Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsiipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. *Klinicheskie rekomendatsii*. 2021. Available at: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf?ysclid=l5cj42wk1d714808532>. Accessed: 07.07.2022 (in Russian)].
- Norton JM, Grunwald L, Banaag A, et al. CKD Prevalence in the Military Health System: Coded Versus Uncoded CKD. *Kidney Med*. 2021;3(4):586–95.e1. DOI:10.1016/j.xkme.2021.03.015
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med*. 2004;164(6):659. DOI:10.1001/archinte.164.6.659
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1–87. DOI:10.1016/j.kint.2020.11.003
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–350. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.003

Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.12.2021



OMNIDOCTOR.RU

Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом

М.В. Зыков^{✉1-3}, Н.В. Дьяченко^{1,3}, Р.М. Валиева¹, В.В. Кашталап^{1,4}, О.Л. Барбараш^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

³ГБУЗ «Городская больница №4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Оценить возможности совместного со шкалой GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) использования индексов коморбидности для оценки риска госпитальной летальности при остром коронарном синдроме (ОКС).

Материалы и методы. В регистровое исследование включены 2305 пациентов с ОКС. Частота выполнения коронарной ангиографии составила 54,0%, чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) – 26,9%. Госпитальная летальность при ОКС составила 4,8%, при инфаркте миокарда – 9,4%. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по системе CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индексу коморбидности Charlson (Charlson Comorbidity Index – CCI) и шкале хронических заболеваний (Chronic Disease Score – CDS), рассчитан балл по GRACE ACS Risk Score, проведена оценка коморбидности по собственной шкале, основанной на суммировании 9 заболеваний (сахарного диабета, фибрилляции предсердий, перенесенного инсульта, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении, анемии, хронической болезни почек).

Результаты. Установлено, что индексы CDS и CIRS не связаны с риском госпитальной летальности. При CCI≥3 частота летальных исходов возрастала с 4,1 до 6,1% ($\chi^2=4,12$, $p=0,042$). С нарастанием тяжести коморбидности от минимальной (не более 1 заболевания) до выраженной (4 и более заболеваний) по собственной шкале госпитальная летальность возрастала с 1,2 до 7,4% ($\chi^2=23,8$, $p<0,0001$). В отличие от других шкал коморбидности собственная модель эффективнее оценивает госпитальный прогноз как в группе консервативного лечения ($\chi^2=8,0$, $p=0,018$), так и в группе ЧКВ ($\chi^2=28,5$, $p=0,00001$). Именно в подгруппе ЧКВ факторы коморбидности, вошедшие в собственную модель, позволили повысить значение площади под ROC-кривой шкалы GRACE с 0,80 (0,74–0,87) до 0,90 (0,85–0,95).

Заключение. CCI и собственная модель коморбидности (но не CDS и CIRS) связаны с риском госпитальной летальности. Модель оценки коморбидности по 9-балльной системе (но не CCI, CDS и CIRS) позволяет существенно улучшить прогностическую значимость шкалы GRACE.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коморбидность, шкала GRACE, госпитальный прогноз

Для цитирования: Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Валиева Р.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2022;94(7):816–821. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201742

Введение

В условиях возрастающей смертности от болезней системы кровообращения [1] остается крайне актуальным поиск эффективных методов стратификации риска у больных с развившимся острым коронарным синдромом (ОКС), поскольку это позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия и улучшить прогноз в дальнейшем. В настоящее время имеется множество способов оценки риска раннего и отдаленного неблагоприятного исхода для больных с ОКС. В России и Европе популярной является шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [2–4], которая, однако, не всегда обладает хорошей предсказательной способностью, например для пациентов молодого возраста и пожилых больных [5], что побудило исследователей к многочисленным попыткам по ее улучшению [6–8].

Следует отметить, что большинство имеющихся шкал практически не учитывает феномен коморбидности, хотя известна его высокая распространенность и негативная прогностическая значимость, в том числе и при ОКС [9]. Для оценки коморбидности предложен ряд шкал (индексов), которые до настоящего времени не нашли широкого применения в практической медицине. Наиболее популярным из них является индекс коморбидности Charlson [10].

Цель исследования – оценить возможности совместного со шкалой GRACE использования различных индексов (шкал) коморбидности – CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), CCI (Charlson Comorbidity Index) и CDS (Chronic Disease Score) – для оценки риска госпитальной летальности при ОКС.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Зыков Михаил Валерьевич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. нейрососудистой патологии отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ, доц. каф. медицинской реабилитации ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, врач-кардиолог отд-ния кардиологии №1 ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи». Тел.: +7(918)306-29-59; e-mail: mvz83@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0954-9270

Дьяченко Никита Валерьевич – прикрепленный соискатель ФГБНУ НИИ КПССЗ, врач-кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург отд-ния рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи». ORCID: 0000-0002-1627-0545

Валиева Руфана Мамед оглы – аспирант, врач-кардиолог ФГБНУ НИИ КПССЗ. ORCID: 0000-0002-2848-6810

✉Mikhail V. Zykov. E-mail: mvz83@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0954-9270

Nikita V. Dyachenko. ORCID: 0000-0002-1627-0545

Rufana M. Velieva. ORCID: 0000-0002-2848-6810

Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome

Mikhail V. Zykov^{✉1-3}, Nikita V. Dyachenko^{1,3}, Rufana M. Velieva¹, Vasily V. Kashtalap^{1,4}, Olga L. Barbarash^{1,4}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

³City Hospital No. 4 Sochi, Sochi, Russia;

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To assess the possibilities of using comorbidity indices together with the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) scale to assess the risk of hospital mortality in acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. The registry study included 2,305 patients with ACS. The frequency of coronary angiography was 54.0%, percutaneous coronary intervention (PCI) – 26.9%. Hospital mortality with ACS was 4.8%, with myocardial infarction – 9.4%. All patients underwent a comorbidity assessment according to the CIRS system (Cumulative Illness Rating Scale), according to the CCI (Charlson Comorbidity Index) and the CDS (Chronic Disease Score) scale, according to their own scale, which is based on the summation of 9 diseases (diabetes mellitus, atrial fibrillation, stroke, arterial hypertension, obesity, peripheral atherosclerosis, thrombocytopenia, anemia, chronic kidney disease). All patients underwent a mortality risk assessment using the GRACE ACS Risk scale.

Results. It was found that the CDS and CIRS indices are not associated with the risk of hospital mortality. With CCI ≥ 3 , the frequency of death outcomes increased from 4.1 to 6.1% ($\chi^2=4.12$, $p=0.042$). With an increase in the severity of comorbidity from minimal (no more than 1 disease) to severe (4 or more diseases) according to its own scale, hospital mortality increased from 1.2 to 7.4% ($\chi^2=23.8$, $p<0.0001$). In contrast to other scales of comorbidity, our own model more efficiently estimates the hospital prognosis both in the conservative treatment group ($\chi^2=8.0$, $p=0.018$) and in the PCI group ($\chi^2=28.5$, $p=0.00001$). It was in the PCI subgroup that the comorbidity factors included in their own model made it possible to increase the area under the ROC curve of the GRACE scale from 0.80 (0.74–0.87) to 0.90 (0.85–0.95).

Conclusion. CCI and its own comorbidity model, but not CDS and CIRS, are associated with the risk of hospital mortality. The model for assessing comorbidity on a 9-point scale, but not CCI, CDS and CIRS, can significantly improve the predictive value of the GRACE scale.

Keywords: acute coronary syndrome, comorbidity, GRACE ACS risk score, hospital prognosis

For citation: Zykov MV, Dyachenko NV, Velieva RM, Kashtalap VV, Barbarash OL. Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):816–821. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201742

Материалы и методы

Участники исследования и условия проведения

Представленные ниже результаты основаны на данных регистра ОКС. В исследование включены 2305 пациентов, последовательно госпитализированных в стационар ГБУЗ «ГБ №4 г. Сочи» в 2016 и 2017 г. Включение больных в регистр на протяжении 2 лет было сплошным и осуществлялось в день выписки (смерти) при условии подтвержденного диагноза инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии. Частота ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) равнялась 30,4% ($n=701$). При ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST, $n=1604$) ИМ зарегистрирован в 29,7% случаев. Средний возраст пациентов составил 67,2 (66,7–67,7) года, большинство из них (60,4%) – мужчины. Острую сердечную недостаточность II–IV классов по Killip регистрировали у каждого 5-го больного с ИМ ($n=226$). Перенесенный ИМ до госпитализации в стационар зафиксирован в 27,4% случаев. Коронарная ангиография выполнена 54,0% пациентов, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – 26,9%. Госпитальная летальность при ОКС составила 4,8%, при ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST, $n=701$) – 10,7%, при ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST, $n=476$) – 7,6%.

Методы оценки целевых показателей

Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по системе CIRS [среднее значение составило 10,7 (10,6–10,8)], по CCI [среднее значение – 2,0 (1,9–2,1)] и шкале хронических заболеваний CDS [среднее значение – 2,9 (2,8–3,0)], а также рассчитан балл по шкале госпитальной летальности GRACE ACS Risk Model.

Для последующего анализа данных пациентов разделили, во-первых, по риску госпитальной летальности, оцененному по шкале GRACE ACS Risk Model (4 квартиля). В 1-й квартиль вошли пациенты с риском до 102 баллов, во 2-й – от 103 до 123 баллов, в 3-й – от 124 до 149 баллов, в 4-й – >150 баллов. Во-вторых, пациентов разделили по выраженности коморбидности в зависимости от числа сопутствующих 9 наиболее часто выявляемых заболеваний (сахарного диабета, фибрилляции предсердий, инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении, анемии, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле CKD-EPI, <60 мл/мин на 1,73 м²). В 1-ю группу коморбидности вошли пациенты, имеющие не более 1 заболевания ($n=487$), во 2-ю (умеренной коморбидности) – от 2 до 3 заболеваний ($n=1131$), в 3-ю (выраженной коморбидности) – >4 заболеваний ($n=687$).

Информация об авторах / Information about the authors

Каштап Василий Васильевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ, проф. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0003-3729-616X

Барбараш Ольга Леонидовна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Vasily V. Kashtalap. ORCID: 0000-0003-3729-616X

Olga L. Barbarash. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Таблица 1. Частота госпитальной летальности (*n*, %) в зависимости от степени тяжести коморбидности, оцененной по CCI и по собственной модели, у больных с ОКС (*n*=619) в зависимости от стратегии лечения**Table 1.** In-hospital mortality rate (*n*, %) depending on the severity of comorbidity, assessed by CCI and own model, in patients with acute coronary syndrome – ACS (*n*=619) depending on the treatment strategy

Группы	CCI			<i>p</i>	Собственная модель			<i>p</i>
	0	1–2	≥3		0–1	2–3	4–9	
Группа консервативного лечения (<i>n</i> =1686)	17 (6,0)	25 (3,5)	37 (5,4)	$\chi^2=4,3$, $p=0,12$	5 (2,0)	36 (4,3)	38 (6,3)	$\chi^2=8,0$, $p=0,018$
Группа ЧКВ (<i>n</i> =619)	6 (2,2)	15 (6,4)	11 (10,1)	$\chi^2=11,1$, $p=0,004$	1 (0,4)	18 (6,0)	13 (15,1)	$\chi^2=28,5$, $p=0,00001$
Общая выборка (<i>n</i> =2305)	23 (4,1)	40 (4,2)	48 (6,1)	$\chi^2=4,12$, $p=0,042$	6 (1,2)	54 (4,8)	51 (7,4)	$\chi^2=23,8$, $p=0,00001$

Таблица 2. Госпитальная летальность (*n*, %) в зависимости от степени риска по шкале GRACE и тяжести коморбидности у больных с ОКСпСТ, подвергшихся ЧКВ (*n*=423), и пациентов с консервативной стратегией лечения (*n*=278)**Table 2.** Hospital mortality (*n*, %) depending on the degree of risk according to the GRACE scale and the severity of comorbidity in patients with non-ST elevation ACS who underwent percutaneous coronary intervention (*n*=423) and patients with a conservative treatment strategy (*n*=278)

Квартили по шкале GRACE, баллы	Число заболеваний у больных с консервативной стратегией лечения			<i>p</i>	Число заболеваний у больных, подвергшихся ЧКВ			<i>p</i>
	0–1	2–3	4–9		0–1	2–3	4–9	
28–102	0	0	0	–	0	0	0	–
103–123	0	0	0	–	0	1 (3,9)	1 (11,1)	$\chi^2=3,6$, $p=0,16$
124–149	0	1 (3,1)	3 (20,0)	$\chi^2=6,2$, $p=0,04$	0	1 (1,3)	2 (16,7)	$\chi^2=15,1$, $p=0,0005$
150–304	3 (12,0)	20 (24,1)	21 (23,6)	$\chi^2=1,8$, $p=0,41$	0	13 (15,7)	9 (28,1)	$\chi^2=14,1$, $p=0,008$

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена при помощи программы SPSS Statistics v. 22.0.0.0 (IBM Corp., США). Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что только индекс CCI и собственная модель учета коморбидности (но не CDS и CIRS) связаны с риском госпитальной летальности (табл. 1). Так, при CCI ≥ 3 частота летальных исходов возрастала с 4,1 до 6,1% ($p=0,042$). При этом согласно данным, представленным в табл. 1, индекс Charlson позволяет достоверно оценить прогноз только в подгруппе ЧКВ, тогда как собственная модель, оценивающая выраженность коморбидности по 9 ранее описанным заболеваниям, эффективна и в группе консервативного лечения и значительно более сильная (значение χ^2 выше в 2,5 раза) в группе ЧКВ.

ROC-анализ показал, что наилучшей прогностической ценностью в отношении госпитальной летальности при ОКС обладает шкала GRACE [С-статистика составила 0,91 (0,89–0,94), $p < 0,00001$], тогда как для CCI, CDS и CIRS этот показатель не превышал 0,57. Для собственной модели, основанной на идентификации 9 факторов коморбидности, значение площади под ROC-кривой оказалось также низким в общей выборке – 0,64 (0,59–0,69) и значительно выше в подгруппе ЧКВ – 0,76 (0,71–0,84).

Факторы коморбидности, вошедшие в собственную 9-балльную шкалу, позволили существенно повысить предсказательную способность шкалы GRACE в подгруппе пациентов, подвергшихся ЧКВ: значение площади под ROC-кривой для шкал GRACE и GRACE+K9 составило 0,80 (0,74–0,87) и 0,90 (0,85–0,95) соответственно.

Как и следовало ожидать, шкала GRACE обладает лучшей прогностической способностью у пациентов с ОКСбпСТ в сравнении с ОКСпСТ. Значения площади под ROC-кривой составили 0,91 (0,88–0,95) и 0,71 (0,66–0,76) соответственно. Еще ниже оказалось значение С-статистики в подгруппе пациентов с ОКСпСТ и консервативным лечением, чем после ЧКВ: 0,65 (0,56–0,74) и 0,75 (0,65–0,85) соответственно. Именно в подгруппе ОКСпСТ и ЧКВ (*n*=423) при добавлении в уравнение регрессии Кокса к балльной шкале GRACE данных собственной модели, оценивающей коморбидность по 9 баллам, существенно повысились и значения χ^2 (с 41,3 до 52,2), и площади под ROC-кривой [до 0,87 (0,81–0,92)]. В подгруппе ОКСпСТ без ЧКВ (*n*=278) χ^2 в регрессии Кокса повысился лишь с 50,2 до 51,8, а С-статистика – только до 0,67 (0,58–0,75); **рис. 1**.

Статистически значимые и важные для практического использования данные получены в подгруппе ОКСпСТ и ЧКВ (табл. 2). Так, несмотря на высокий балл по шкале GRACE (≥150), отсутствие коморбидности ассоциируется с отсутствием какой-либо вероятности летального исхода. У пациентов с промежуточным зна-

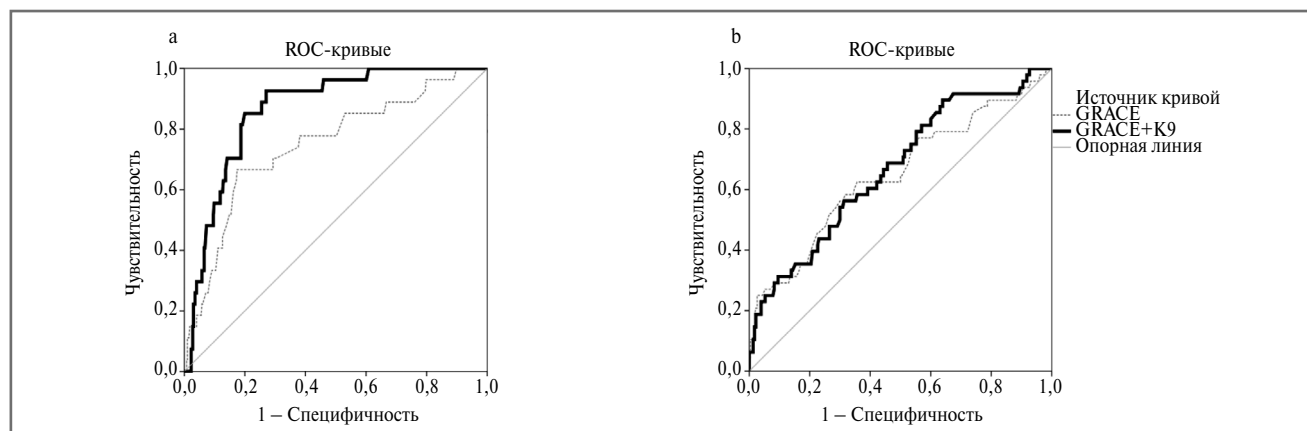


Рис. 1. ROC-кривые шкалы GRACE и объединенной шкалы GRACE с собственной моделью коморбидности (GRACE+K9) в отношении прогнозирования госпитальной летальности при ОКСнСТ в подгруппах ЧКВ (a) и консервативного лечения (b).

Fig. 1. ROS-curves of the GRACE scale and the combined GRACE scale with its own model of comorbidity (GRACE+K9) in relation to the prediction of hospital mortality in non-ST-segment elevation ACS in the subgroups of percutaneous coronary intervention (a) and conservative treatment (b).

чением баллов по шкале GRACE (103–149) идентификация коморбидности позволяет повысить вероятность прогнозирования неблагоприятного исхода после ЧКВ в подгруппе с ОКСнСТ.

Обсуждение

В настоящем исследовании только индекс коморбидности CCI и собственная модель оценки коморбидности (но не CDS и CIRS) ассоциировались с риском госпитальной летальности. В доступной литературе нами не найдено источников, в которых оценивалась бы прогностическая значимость шкал коморбидности CDS и CIRS у пациентов с ОКС. Однако имеется ряд исследований, анализирующих прогностическую силу CCI у пациентов с ОКС. Так, S. Erickson и соавт. показали, что шкала CCI достоверно предсказывает госпитальную смертность у пациентов после ОКС, однако проигрывает по мощности шкале GRACE. Добавление к шкале GRACE индекса коморбидности Charlson незначительно увеличивает площадь под ROC-кривой [11]. По данным D. Radovanovic и соавт., шкала CCI достоверно ассоциировалась с госпитальной летальностью. Однако площадь под ROC-кривой для CCI составляла лишь 0,67. Авторами установлено, что добавление к индексу CCI возраста увеличивало площадь под ROC-кривой до 0,76 [12]. P. Erne и соавт. также показали независимую прогностическую роль индекса коморбидности CCI в большой выборке пациентов, которая, однако, уступала по значимости острой сердечной недостаточности по Killip [13]. При количественной оценке коморбидности показано увеличение летальности на госпитальном этапе у больных с ИМ пропорционально увеличению числа заболеваний [14]. Интересными представляются результаты исследования S. Canivell и соавт. Авторами был выбран другой дизайн исследования для анализа вклада коморбидности в прогноз у пациентов после ОКС. Всех пациентов разделили на группы: без коморбидности, имеющих сердечно-сосудистую коморбидность, имеющих несердечно-сосудистую коморбидность и имеющих оба вида коморбидности. Число баллов по шкале GRACE, доля пациентов с ОКСнСТ и частота летальности достоверно увеличивались в вышеуказанном порядке упоминания групп [15].

Шкала GRACE, согласно собственным и другим данным, обладает высокой прогностической силой для госпитально-

го прогноза (С-статистика составила 0,91) и, соответственно, превосходит таковую для шкал коморбидности, как и в исследовании S. Erickson и соавт. [11]. Это обусловлено тем, что ни одна из существующих моделей коморбидности не учитывает характер течения ОКС (например, нарушения гемодинамики и ритма сердца, острую сердечную недостаточность, повышение активности кардиоспецифических ферментов и прочее), что, вероятно, является определяющим для госпитального прогноза.

При детальном анализе установлено, что наименьшую предсказательную силу шкала GRACE имеет у пациентов с ОКСнСТ, что нашло как подтверждение [16], так и опровержение [17] в литературных источниках. Существует метаанализ, в котором получены данные о равной площади под ROC-кривой шкалы GRACE для госпитального прогноза как у пациентов с ОКСнСТ, так и с ОКСбпСТ [18]. Добавление к шкале GRACE собственной модели коморбидности значительно улучшает предсказательную силу первой, в особенности у пациентов с ОКСнСТ, подвергшихся ЧКВ. Возможно, это обусловлено особой уязвимостью перед ранними осложнениями после ЧКВ у пациентов с ОКСнСТ ввиду неразвитого коллатерального кровоснабжения миокарда. Следует предположить, что тромбоз стента чаще развивается именно у коморбидных пациентов. Исследований, посвященных непосредственной оценке роли коморбидности в развитии ранних осложнений после ЧКВ, нами не найдено, однако не вызывает сомнений вклад отдельных ее компонентов (сахарного диабета, почечной дисфункции, систолической дисфункции миокарда).

Таким образом, негативное прогностическое влияние коморбидности на исход госпитализации после ОКС неоспоримо, но не является определяющим. Отметим, что неблагоприятный эффект ранее упомянутых компонентов коморбидности считается доказанным и описан в клинических рекомендациях [3, 4]. Тем не менее до сих пор отсутствовала комплексная оценка влияния нескольких заболеваний на течение ОКС. Худший краткосрочный прогноз у коморбидных пациентов может быть обусловлен несколькими причинами, это в том числе и «плохое» следование клиническим рекомендациям [19]. Выше уже упоминалось о связи риска тромбозов стента с рядом компонентов коморбидности [20]. Опубликова-

ны результаты исследования В. Hudzik и соавт. о повышении объема тромбоцитов с увеличением тяжести коморбидности [21], что ассоциируется со склонностью к гиперагрегации [22]. Авторы объясняют обнаруженную ассоциацию влиянием системного воспаления, поскольку была показана прямая связь концентрации цитокинов с выраженностью коморбидности [23, 24]. Воспаление может реализовывать свое негативное действие не только через тромбоциты, но и посредством дестабилизации атеросклеротических бляшек, что приводит к повторным сердечно-сосудистым катастрофам [25]. Имеются данные о том, что коморбидность инициирует воспаление в микрососудистом русле миокарда с последующим каскадом реакций и, как следствие, ведет к развитию сердечной недостаточности [26]. Этот механизм может играть большую роль и в постинфарктном ремоделировании миокарда.

Заключение

Коморбидность, оцениваемая по моделям CCI, CDS и CIRS, в отличие от шкалы GRACE ACS Risk Score, не является существенным фактором, предопределяющим госпитальный прогноз. Коморбидность, определяемая по собственной модели с идентификацией 9 факторов (но не CCI, CDS и CIRS), позволяет улучшить прогностическую значимость шкалы GRACE ACS Risk Score у пациентов с ОКСпST, подвергшихся ЧКВ.

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. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы ФГБНУ НИИ КПССЗ №0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири», № гос. регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Funding source. The study was carried out within the framework of the fundamental topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, No. 0419-2022-0002 "Development of innovative models for managing the risk of developing diseases of the circulatory system, taking into account comorbidity based on the study of fundamental, clinical, epidemiological mechanisms and organizational technologies of medical care in an industrial region of Siberia", state no. registration 122012000364-5 dated 01.20.2022.

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

CCI – Charlson Comorbidity Index

CDS – Chronic Disease Score

CIRS – Cumulative Illness Rating Scale

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российский статистический ежегодник. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат, 2021. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejagodnik_2021.pdf. Ссылка активна на 07.07.2022 [Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. 2021. Statisticheskii sbornik. Moscow: ROSSTAT, 2021. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejagodnik_2021.pdf. Accessed: 07.07.2022 (in Russian)].
2. Алиева М.Г. Стратификация риска, регистры и прогностические шкалы при остром коронарном синдроме. *Юг России: экология, развитие*. 2017;12(3):159-65 [Alieva MG. Risk stratification, registers and prognostic scales in acute coronary syndrome. *South of Russia: Ecology, Development*. 2017;12(3):159-65 (in Russian)]. DOI:10.18470/1992-1098-2017-3-159-165
3. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(19):1925
5. Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, et al. Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005958. DOI:10.1161/JAHA.117.005958
6. Liu XJ, Wan ZF, Zhao N, et al. Adjustment of the GRACE score by HemoglobinA1c enables a more accurate prediction of long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome without diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:110. DOI:10.1186/s12933-015-0274-4
7. Bai XF, Zhang YP, Zhou J, et al. Combination of the CYP2C19 metabolizer and the GRACE risk score better predicts the long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2018;170:142-7. DOI:10.1016/j.thromres.2018.08.016
8. Widera C, Pencina MJ, Meisner A, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1095-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehr444

9. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., и др. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;2:59-65 [Zykov MV, Kashtalap VV, Bykova IS, et al. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologicheskii vestnik*. 2018;2:59-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/cardiobulletin201813259
10. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):5-56 [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkova VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6):5-56 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
11. Erickson SR, Cole E, Kline-Rogers E, Eagle KA. The Addition of the Charlson Comorbidity Index to the GRACE Risk Prediction Index Improves Prediction of Outcomes in Acute Coronary Syndrome. *Popul Health Manag*. 2014;17(1):54-9. DOI:10.1089/pop.2012.0117
12. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart*. 2014;100(4):288-94. DOI:10.1136/heartjnl-2013-304588
13. Erne P, Gutzwiller F, Urban P, et al. Characteristics and Outcome in Acute Coronary Syndrome Patients with and without Established Modifiable Cardiovascular Risk Factors: Insights from the Nationwide AMIS Plus Registry 1997–2010. *Cardiology*. 2012;121(4):228-36. DOI:10.1159/000337324
14. Tisminetzky M, Gurwitz JH, Miozzo R, et al. Impact of cardiac and noncardiac-related conditions on adverse outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Comorb*. 2019;9:2235042X19852499. DOI:10.1177/2235042X19852499
15. Canivell S, Muller O, Gencer B, et al. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195174. DOI:10.1371/journal.pone.0195174
16. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53. DOI:10.1001/archinte.163.19.2345
17. Chen YH, Huang SS, Lin SJ. TIMI and GRACE Risk Scores Predict Both Short-Term and Long-Term Outcomes in Chinese Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin*. 2018;34(1):4-12. DOI:10.6515/ACS.201801_34(1).20170730B
18. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: A meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*. 2012;33(3):507-14. DOI:10.1016/j.cct.2012.01.001
19. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «РЕКОРД-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(2):75-82 [Erlikh AD, Barbarash OL, Kashtalap VV, Gratsiansky NA. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECoRd-3 registry data). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-75-82
20. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3320-31. DOI:10.1093/eurheartj/ehv511
21. Hudzik B, Korzonek-Szlacheta I, Szkodziński J, et al. Association between multimorbidity and mean platelet volume in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Acta Diabetol*. 2018;55(2):175-83. DOI:10.1007/s00592-017-1079-6
22. Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1009-17. DOI:10.3904/kjim.2016.078
23. Fabbri E, An Y, Zoli M, et al. Aging and the burden of multimorbidity: associations with inflammatory and anabolic hormonal biomarkers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):63-70. DOI:10.1093/gerona/glu127
24. Ferreira GD, Simões JA, Senaratna C, et al. Physiological markers and multimorbidity: A systematic review. *J Comorb*. 2018;8(1):2235042X18806986. DOI:10.1177/2235042X18806986
25. Castellon X, Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Aging Dis*. 2016;7(1):81-9. DOI:10.14336/AD.2015.0803
26. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092

Статья поступила в редакцию/The article received: 19.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Госпитальные исходы коронарного шунтирования у больных со стабильной стенокардией с предшествующим чрескожным коронарным вмешательством

А.В. Кремнева[✉], С.Н. Суплотов, О.В. Абатурова, Н.Ю. Стогний, С.В. Шалаев

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Оценка частоты госпитальных сердечно-сосудистых событий в группах больных со стабильной стенокардией, перенесших до коронарного шунтирования (КШ) плановые чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием артерий либо не имевших предшествующей реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. Обследованы 120 больных со стабильной стенокардией, перенесших плановое КШ, из них мужчин – 80,8%. Средний возраст – 58±7,6, длительность ишемической болезни сердца – 6±5,7 года. Ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ) 77,5% лиц. Артериальная гипертензия имела у 92,5%, сахарный диабет – у 12,5% больных. Многососудистое коронарное поражение выявлено у 72,5% пациентов, 28 (23,4%) больных ранее перенесли ЧКВ со стентированием артерий. Срок от ЧКВ до КШ составил 20±32,6 мес. Операция КШ в условиях искусственного кровообращения выполнена у 88,3%, на работающем сердце – у 11,7% больных. Число дистальных анастомозов составляло от 1 до 4.

Результаты. Между группами больных, перенесших до КШ ЧКВ и без таковых, не выявлено различий по клинико-ангиографическим показателям, фармакотерапии, характеристикам операции. Между анализируемыми группами больных не обнаружено различий в частоте случаев сердечной смерти (0 и 1,1%; $p=0,58$), нефатального ИМ (3,6 и 9,8%; $p=0,29$), инсульта (0 и 1,1%; $p=0,58$), острой сердечной недостаточности (17,3 и 34,8%; $p=0,06$), числу пациентов с вновь возникшими пароксизмами фибрилляции предсердий (28,6 и 17,4%; $p=0,19$), доле лиц с рестернотомиями (3,6 и 3,3%; $p=0,94$) и желудочно-кишечными кровотечениями (3,6 и 4,3%; $p=0,86$).

Заключение. Плановые ЧКВ со стентированием артерий, предшествующие КШ, не оказывают влияния на частоту послеоперационных госпитальных сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, сердечно-сосудистые события

Для цитирования: Кремнева А.В., Суплотов С.Н., Абатурова О.В., Стогний Н.Ю., Шалаев С.В. Госпитальные исходы коронарного шунтирования у больных со стабильной стенокардией с предшествующим чрескожным коронарным вмешательством. Терапевтический архив. 2022;94(7):822–826. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201740

ORIGINAL ARTICLE

Hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with previous percutaneous coronary intervention

Lyudmila V. Kremneva[✉], Sergey N. Suplotov, Olga V. Abaturova, Nikita Iu. Stognii, Sergei V. Shalaev

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the frequency hospital cardiovascular events in groups of patients with stable angina who underwent percutaneous coronary interventions (PCI) with stenting of the arteries before coronary bypass surgery, or who did not have previous myocardial revascularization.

Materials and methods. The 120 patients with stable angina who underwent routine coronary artery bypass grafting were examined. Group composition: Men 80.8%, age – 58±7.6, duration of coronary heart disease – 6±5.7 years, history of myocardial infarction (MI) 77.5%. Arterial hypertension was present in 92.5%, diabetes mellitus in 12.5% of patients. Multivessel coronary artery disease in 72.5% of patients. 28 (23.4%) patients had previously undergone PCI with stenting of the coronary arteries. The period from PCI to coronary bypass surgery was 20±32.6 months. Coronary bypass surgery on-pump was performed in 88.3%, coronary bypass surgery on off-pump in 11.7%. The number of distal anastomoses ranged from 1 to 4.

Results. There were no differences in clinical and angiographic indicators, pharmacotherapy, and operation characteristics between the groups of patients who were subjected to or did not have PCI before coronary bypass surgery. There were no differences between the analyzed groups of patients in the frequency of cardiac death (0 and 1.1%, $p=0.58$), non-fatal MI (3.6% and 9.8%, $p=0.29$), stroke (0 and 1.1%, $p=0.58$), acute heart failure (11.7% and 34.8%, $p=0.06$), the number of patients with paroxysms of atrial fibrillation (28.6% and 17.4%, $p=0.94$), the proportion of patients with re sternotomies (3.6% and 3.3%, $p=0.94$) and gastrointestinal bleeding (3.6% and 4.3%, $p=0.86$).

Conclusion. PCI with coronary artery stenting, prior to coronary bypass surgery, does not affect the frequency of post-operative hospital cardiovascular and hemorrhagic complications.

Keywords: coronary bypass surgery, percutaneous coronary intervention, cardiovascular events

For citation: Kremneva LV, Suplotov SN, Abaturova OV, Stognii NI, Shalaev SV. Hospital outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with coronary heart disease with previous percutaneous coronary intervention. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):822–826. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201740

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кремнева Людмила Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР. Тел.: +7(982)903-92-02; e-mail: KremnevaLV01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6331-1218

Суплотов Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР. ORCID: 0000-0002-1736-4084

[✉]Lyudmila V. Kremneva. E-mail: KremnevaLV01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6331-1218

Sergey N. Suplotov. ORCID: 0000-0002-1736-4084

При недостаточной эффективности медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) используют различные методы реваскуляризации миокарда: чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), стентирование коронарных артерий (СКА), коронарное шунтирование (КШ). К настоящему времени накоплен определенный опыт выполнения КШ у пациентов, ранее перенесших ЧКВ и/или СКА. Однако до настоящего времени остается недостаточно ясным, оказывают ли неблагоприятное влияние на ближайшие и отдаленные исходы КШ ранее выполненные ЧКВ и СКА. Результаты ранее проведенных исследований противоречивы [1–3].

Цель исследования – оценка частоты послеоперационных госпитальных сердечно-сосудистых событий (ССС) в группах больных со стабильной стенокардией (СС), перенесших до КШ плановое ЧКВ с СКА и не имевших такового.

Материалы и методы

В исследование включены больные с СС с показаниями к КШ, последние определяли в соответствии с рекомендациями ESC/EACTS, 2014 [4]. Критериями исключения являлись: возраст пациентов старше 75 лет, инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 1 мес, инсульт – менее 2 мес, необходимость в экстренном КШ, пороки сердца, постоянная и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (пФП), острые хронические воспалительные заболевания и их осложнения, тяжелые болезни печени, почек, терминальная хроническая сердечная недостаточность, онкологическая патология. Исходно пациентам проведено обследование, включавшее электро-, эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных и почечных артерий, артерий и вен нижних конечностей, коронарографию по методу M. Judkins (1967 г.) на ангиографической установке Philips Polidiagnost C (Нидерланды). При ЧКВ выполняли предилатацию участка стеноза, у части пациентов выполнено прямое СКА. После ЧКВ оценивали остаточный стеноз и коронарный кровоток по классификации TIMI [5]. Ангиографическим критерием успеха ЧКВ являлся остаточный стеноз артерии менее 10% и кровоток TIMI III. У всех пациентов, перенесших ЧКВ с СКА, учитывали число ранее проведенных вмешательств, количество имплантированных стентов, характеристики стентов (гомометаллические, стенты с лекарственным покрытием).

Оценивали следующие госпитальные осложнения: случаи сердечной смерти, нефатального интраоперационного ИМ (иИМ), инсульта, впервые возникших пФП, потребности в применении адреналина для стабилизации гемодинамики и в установке контрпульсатора (их расценивали как проявления острой сердечной недостаточности – ОСН), а также число рестернотомий в связи с кровотечением из зоны вмешательства и количество кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Также иИМ диагностировали с учетом рекомендаций 2018 г. [6].

У всех пациентов до включения в исследование получено письменное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет».

В исследование включены 120 больных с СС, перенесших плановое КШ, мужчин – 97 (80,8%), женщин – 23 (19,2%) в возрасте 58±7,6 года с длительностью ИБС 6±5,7 года. II функциональный класс (ФК) стенокардии имели 20 (16,7%), III ФК – 87 (72,5%), IV ФК – 13 (10,8%) пациентов. Ранее перенесли ИМ 93 (77,5%) пациента. Хроническая сердечная недостаточность I ФК (согласно классификации NYHA) зарегистрирована у 1 (8%), II ФК – у 64 (53,3%), III ФК – у 55 (45,8%) больных, фракция выброса левого желудочка по Simpson составила 60±9,4%. Артериальная гипертензия выявлена у 111 (92,5%), ожирение – у 39 (32,5%), сахарный диабет 2-го типа – у 15 (12,5%) лиц, курили 36 (30%) человек. Однососудистое коронарное поражение имело у 5 (4,2%), двухсосудистое – у 28 (23,3%), многососудистое – у 87 (72,5%), стеноз ствола левой коронарной артерии >50% – у 23 (16,1%) человек.

Всего 28 (23,4%) больных ранее перенесли плановое ЧКВ с СКА. Стентирование передней межжелудочковой артерии выполнено у 9 (32,1%), огибающей артерии – 4 (14,3%), ветви тупого края – 3 (10,7%), правой коронарной артерии – 11 (39,3%), диагональной ветви – 1 (3,6%) человека. Имплантировано гомометаллических стентов – 2 (7,1%), в остальных случаях – 26 (92,9%) – стенты с антипролиферативным покрытием (преимущественно стенты Everolimus и Sirolimus). Диаметр стента составил 13,2±0,38 мм, давление имплантации – 13,6±3,8 атмосфер. Одновременная имплантация 2 и более стентов имела место у 5 (17,8%), неоднократное СКА – у 8 (28,6%) больных. Всего 12 (42,8%) из 28 человек имели рестеноз в стенте более 50% просвета сосуда по данным повторной коронарографии, у 16 (57,2%) лиц зарегистрированы «новые» стенозы либо нарастание степени ранее имевшегося стеноза. Срок от выполнения ЧКВ с СКА до КШ составил 20±32,6 мес, продолжительность двойной антиагрегативной терапии – 6,1±4,4 мес.

Перед КШ получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II – 60 (50%), β-блокаторы – 118 (98,3%), антагонисты кальция – 16 (13,3%), статины – 84 (70%), пролонгированные нитраты – 75 (62,5%) пациентов. Диуретики отменены как минимум за 3, а дезагреганты – за 5 дней до операции.

КШ выполняли через срединную стернотомию. КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) выполнено у 106 (88,3%), на работающем сердце – у 14 (11,7%) человек. Длительность ИК составила 91±23,9 мин, окклюзии аорты – 46±15,1 мин, количество дистальных анастомозов – от 1 до 4. Во время КШ эндартерэктомию выполнили 4 (3,3%) больным, экстракции стентов не проводили.

Информация об авторах / Information about the authors

Абатурова Ольга Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи. ORCID: 0000-0002-9426-9734

Стогний Никита Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи. ORCID: 0000-0003-3210-8174

Шалаев Сергей Васильевич – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи. ORCID: 0000-0003-2724-4016

Olga V. Abaturova. ORCID: 0000-0002-9426-9734

Nikita Iu. Stognii. ORCID: 0000-0003-3210-8174

Sergei V. Shalaev. ORCID: 0000-0003-2724-4016

Таблица 1. Характеристики и исходная терапия больных ИБС, перенесших КШ, с предшествующим ЧКВ с СКА или без такового**Table 1.** Characteristics and initial therapy of coronary artery disease patients undergoing coronary artery bypass grafting with prior percutaneous coronary intervention with or without arterial stenting at 2 months

Характеристики	Группы больных		P
	с ЧКВ и СКА, n=28, M+SD	без ЧКВ и СКА, n=92, M+SD	
Возраст, лет	60+7,2	58+7,6	0,168
Мужчин/женщин, n (%)	20 (71,4)/8 (28,6)	77 (83,7)/15 (16,3)	0,151
Длительность ИБС, лет	5,0+4,1	6,3+6,1	0,302
ФК стенокардии, n (%)	II – 7 (25), III – 16 (57), IV – 5 (18)	II – 13 (14,1), III – 71 (77,2), IV – 8 (8,6)	0,650
ИМ в анамнезе, n (%)	19 (67,9)	74 (80,4)	0,166
Фракция выброса левого желудочка, n (%)	60+8,6	59+9,7	0,739
Артериальная гипертензия, n (%)	28 (100)	83 (90,2)	0,870
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (10,7)	12 (13)	0,870
Количество артерий со стенозами >50%, n (%)	1–2 (7,1) 2–7 (25) 3–21 (67,9)	1–3 (3,3) 2–21 (22,8) 3–70 (73,9)	0,890
Фармакотерапия: β-блокаторы; ИАПФ и сартаны; антагонисты кальция; статины, n (%)	28 (100); 16 (57,1); 4 (14,8); 22 (78,5)	90 (97,8); 44 (47,8); 12 (13); 62 (67,4)	0,436; 0,392; 0,504; 0,866
Характеристики КШ: в условиях ИК, n (%); длительность ИК, мин; число анастомозов, ед.; эндартерэктомии, n (%)	24 (92,3); 91+32,6; 2,6+0,74; 1 (3,6)	82 (89,1); 91+21,7; 2,9+0,86; 3 (3,3)	0,639; 0,984; 0,116; 0,884

Статистическая обработка материалов проведена с использованием пакета программ SPSS. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение или в виде медианы (Me) и значений 25–75-го перцентиля в зависимости от вида распределения данных. Для оценки нормальности распределения выборки использовали критерий Колмогорова–Смирнова, достоверности различий между группами – t -критерий Стьюдента, критерии Манна–Уитни, метод сравнения процентов. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Среди 120 больных с СС с показаниями к КШ ранее выполнено ЧКВ с СКА 28 (23,3%) лицам, из них вмешательство проведено 2 раза у 5, 3 раза – у 3 пациентов.

После КШ зарегистрированы следующие госпитальные ССС: случаи сердечной смерти – 1 (0,8%), мозгового инсульта – 1 (0,8%), нефатального иИМ – 10 (8,3%), установки контрпульсатора – 4 (3,3%), потребности в инотропной терапии адреналином – 36 (30%), рестернотомий по поводу кровотечений в зоне вмешательства – 4 (3,3%), ЖКК – 5 (4,2%), вновь возникшие пФП имелись у 24 (20%) больных. Комбинированный показатель частоты случаев сердечной смерти, иИМ, мозгового инсульта составил 11 (9,2%), частоты всех осложнений (сердечной смерти, мозгового инсульта, иИМ, пФП, ОСН) – 42 (35%).

Нами проведен анализ сопоставимости групп больных, имевших до КШ ЧКВ с СКА и без такового, по клиническим характеристикам, фармакотерапии, показателям оперативного вмешательства (табл. 1). Из табл. 1 следует, что между анализируемыми группами больных не имелось статистически значимых различий по клиническим, ангио-

графическим характеристикам, проводимой фармакотерапии, показателям КШ.

Частота осложнений после КШ в группах больных с предшествующим ЧКВ с СКА и без такового представлена в табл. 2. Из табл. 2 следует, что частота отдельных госпитальных осложнений после КШ – случаев сердечной смерти, нефатального иИМ, мозгового инсульта, пФП, ОСН, рестернотомий, ЖКК статистически значимо не различалась между группами больных с ЧКВ с СКА в анамнезе и без такового. Между анализируемыми группами пациентов не было различий в числе лиц, принимавших оральные антикоагулянты в связи с вновь возникшими пФП, – 8 (28,6%) и 16 (17,4%) соответственно, $p = 0,195$. Между группами больных, имевших ЧКВ с СКА в анамнезе и без такового, не выявлено статистически значимых различий в частоте комбинированных показателей осложнений: сердечной смерти, нефатального иИМ, мозгового инсульта; а также сердечной смерти, нефатального иИМ, мозгового инсульта, ОСН, числу лиц с вновь возникшими пФП.

Обсуждение

В связи с широким использованием коронарной ангиопластики в лечении больных с СС существенную долю пациентов с показаниями к КШ составляют лица, ранее перенесшие СКА, – от 12–15 до 70% [3, 7, 8]. В нашей работе до хирургической реваскуляризации миокарда ЧКВ с СКА было выполнено у 23,4% больных.

В ряде случаев при КШ у больных с предшествующими ЧКВ и СКА приходится выполнять эндартерэктомию и экстракцию стента. В литературе имеются данные о том, что у таких пациентов имеются технические сложности при наложении дистального анастомоза шунта к коронарной артерии и при выполнении эндартерэктомии, за счет чего могут существенно увеличиваться длительность ИК и вре-

Таблица 2. Госпитальные осложнения после КШ в группах больных с предшествующим ЧКВ с СКА или без такового
Table 2. Hospital complications after coronary artery bypass grafting in groups of patients with previous percutaneous coronary intervention with or without arterial stenting

Осложнения	Группы больных		P
	с ЧКВ и СКА, n=28, M+SD	без ЧКВ и СКА, n=92, M+SD	
Сердечная смерть, n (%)	–	1 (1,1)	0,583
Нефатальный ИИМ, n (%)	1 (3,6)	9 (9,8)	0,298
Число больных с вновь возникшими ПФП, n (%)	8 (28,6)	16 (17,4)	0,195
Мозговой инсульт, n (%)	–	1 (1,1)	0,583
Установка			
контрпульсатора, n (%)	1 (3,6)	3 (3,3)	0,884
ОСН, n (%)	4 (17,3)	32 (34,8)	0,064
Рестернотомия, n (%)	1 (3,6)	3 (3,3)	0,937
ЖКК, n (%)	1 (3,6)	4 (4,3)	0,859
Сердечная смерть + нефатальный ИИМ + мозговой инсульт, n (%)	2 (7,1)	9 (9,8)	0,675
Сердечная смерть + нефатальный ИИМ + ПФП + мозговой инсульт + ОСН, n (%)	6 (21,4)	36 (39,1)	0,135

мья ишемии миокарда [9, 10]. Указанные сложности характерны преимущественно для больных с многократными эндоваскулярными вмешательствами в анамнезе. Наличие в коронарном сосуде нескольких стентов, особенно в дистальной части артерии, ухудшает состояние дистального русла, затрудняет выполнение анастомоза шунта к коронарной артерии, что может приводить к несостоятельности шунта и неадекватной перфузии миокарда. Кроме того, как эндартерэктомия, так и экстракция стента приводят к образованию тромбогенной поверхности, что существенно повышает риск развития послеоперационного тромбоза шунта, ИИМ, сердечной смерти [9, 10]. В нашем исследовании между группами пациентов с предшествующим ЧКВ с СКА и без такового не обнаружено различий в характеристиках КШ: продолжительности ИК, частоте эндартерэктомий, числе дистальных анастомозов, что, вероятно, обусловлено небольшим числом больных, имевших многократные СКА в анамнезе. Следует отметить также, что у наших пациентов не выполнялась экстракция стентов.

В литературе приводятся противоречивые данные о частоте госпитальных осложнений КШ среди пациентов с предшествующей коронарной ангиопластикой. Так, в исследованиях [1, 11] не выявлено различий в госпитальной летальности и в частоте ССС после КШ между группами пациентов с предшествующим ЧКВ и без такового. Вместе с тем другие авторы указывают на более высокие показатели госпитальной смертности и частоты ССС среди пациентов с предшествующим ЧКВ с СКА [12–14]. Согласно результатам нашего исследования, между группами больных, перенесших до КШ ЧКВ и СКА и не имевших коронарной ангиопластики, не выявлено статистически значимых различий в частоте госпитальных ССС: количестве случаев сердечной смерти, нефатального ИИМ, мозгового инсульта, ПФП, ОСН, а также комбинированных показателей ССС.

По данным литературы, повышенный риск госпитальных ССС после КШ регистрировался преимущественно среди пациентов, ранее перенесших многократные СКА [13, 15]. Неблагоприятные исходы КШ в группе лиц

с предшествующим многократным СКА имеют многофакторный характер. Кроме технических трудностей при проведении КШ имеют место сложности достижения полной реваскуляризации миокарда, проблемы сохраняющейся после СКА дисфункции эндотелия и активного внутрисосудистого воспаления, что обуславливает дисфункцию имплантированных шунтов и повышенный риск их тромбоза.

В ряде работ зарегистрирована более высокая частота геморрагических осложнений и рестернотомий после КШ в группе больных с предшествующим СКА, что связывают с проводимой до операции двойной антитромбоцитарной терапией [8, 15]. В нашем исследовании частота ЖКК и рестернотомий для достижения гемостаза не различалась после КШ между группами пациентов, имевших предшествующее СКА и без такового. Указанный факт, вероятно, связан с отменой антитромбоцитарных препаратов у наших больных как минимум за 5 дней до вмешательства.

Заключение

Итак, согласно результатам проведенного исследования, у больных, перенесших ЧКВ с СКА до КШ, по сравнению с группой лиц без предшествующего вмешательства не выявлено после хирургической реваскуляризации миокарда повышенной частоты госпитальных ССС и геморрагических осложнений.

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

ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

иИМ – интраоперационный инфаркт миокарда

ИК – искусственное кровообращение

КШ – коронарное шунтирование

ОСН – острая сердечная недостаточность

пФП – пароксизм фибрилляции предсердий

СКА – стентирование коронарных артерий

СС – стабильная стенокардия

ССС – сердечно-сосудистые события

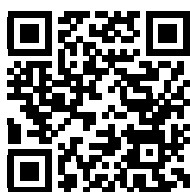
ФК – функциональный класс

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hadadzadeh M, Mirahmadi M, Mirzaei M, et al. Comparison of short-term results between patients undergoing coronary artery bypass graft with a stent-placement history and patients undergoing primary coronary artery surgery. *J Tehran Univ Heart Cent.* 2019;14(2):53-8. DOI:10.18502/jthc.v14i2.1371
- Stevens L-M, Khairy P, Agnihotri AK. Coronary Artery Bypass Grafting After Recent or Remote Percutaneous Coronary Intervention in the Commonwealth of Massachusetts. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):460-7. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.901637
- Biancari F, Mariscalco G, Rubino AS, et al. The effect of prior percutaneous coronary intervention on the immediate and late outcome after coronary artery bypass grafting: systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Vessel.* 2014;6(4):244-52.
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда. 2014. *Российский кардиологический журнал.* 2015;2:5-81 [ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. 2014. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;2:5-81 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-2-5-81
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619. DOI:10.1093/eurheartj/ehu278
- Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990;82(4):1193-202. DOI:10.1161/01.CIR.82.4.1193
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462
- Hassan A, Buth KJ, Baskett RJF, et al. The association between prior percutaneous coronary intervention and short-term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2005;150(5):1026-31. DOI:10.1016/j.ahj.2005.03.035
- Gurbuz AT, Sasmazel A, Cui H, et al. Previous percutaneous coronary intervention may increase symptom recurrence and adverse cardiac events following surgical revascularization. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2006;6(2):148-52.
- Емельянов А.В. Эффективность тактики микрохирургического коронарного шунтирования у пациентов с рецидивом стенокардии после стентирования коронарных артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. Режим доступа: <http://cardioweb.ru/files/autoref/205/autoref.pdf>. Ссылка активна на 07.07.2022 [Emel'ianov AV. Effektivnost' taktiki mikrokhirurgicheskogo koronarnogo shuntirovaniia u patsientov s retsidivom stenokardii posle stentirovaniia koronarnykh arterii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian)]. Available at: <http://cardioweb.ru/files/autoref/205/autoref.pdf>. Accessed: 07.07.2022.
- Yap CH, Yan BP, Akowuah E, et al. Does prior percutaneous coronary intervention adversely affect early and midterm survival after coronary artery surgery? *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(8):758-64. DOI:10.1016/j.jcin.2009.04.018
- Eifert S, Mair H, Boulesteix AL, et al. Mid-term outcomes of patients with PCI prior to CABG in comparison to patients with primary CABG. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:495-501. DOI:10.2147/vhrm.s8560
- Sakaguchi G, Shimamoto T, Komiya T. Impact of repeated percutaneous coronary intervention on long-term survival after subsequent coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6(1):107. DOI:10.1186/1749-8090-6-107
- Lisboa LAF, Mejia OA, Dallon LA, et al. Intervenção Coronariana Percutânea prévia como fator de risco para Revascularização Miocárdica. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(1):586-95. DOI:10.1590/S0066-782X2012005000057
- Ирасханов А.К. Коронарное шунтирование у больных после транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. Режим доступа: <http://www.dissercat.com/content/aortokoronarnoe-shuntirovanie--u-bolnykh-posle-translyuminalnoi-ballonnoi-angioplastiki-i-ste>. Ссылка активна на 07.07.2022 [Iraskhanov AK. Koronarnoe shuntirovanie u bol'nykh posle translyuminal'noi ballonnoi angioplastiki i stentirovaniia koronarnykh arterii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2013. Available at: <http://www.dissercat.com/content/aortokoronarnoe-shuntirovanie--u-bolnykh-posle-translyuminalnoi-ballonnoi-angioplastiki-i-ste>. Accessed: 07.07.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2022



OMNIDOCTOR.RU

Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT)

В.В. Птушкин¹⁻³, М.А. Кунст^{4,5}, Т.А. Митина⁶, Т.С. Константинова⁷, Н.Н. Рачкова⁸, Т.В. Шелехова⁹, И.В. Елыкомов¹⁰, Г.Б. Кучма¹¹, К.О. Фаризова¹², О.Ю. Виноградова^{1,3}, Е.А. Никитин^{3,13}, Е.Д. Пашанов¹⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁷ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

⁸ГБУЗ «Брянская областная больница №1», Брянск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;

¹⁰ГБУЗ «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия;

¹¹ГБУЗ «Областная клиническая больница», Оренбург, Россия;

¹²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

¹³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

¹⁴Медицинский отдел, компания Janssen, подразделение фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Первичная цель промежуточного анализа исследования MULTISPECT заключалась в оценке непосредственной эффективности и показателей долгосрочной эффективности в когортах первичных и предлеченных пациентов с множественной миеломой (ММ), получающих лечение в условиях реальной клинической практики в различных регионах Российской Федерации. Вторичные цели: основные характеристики пациентов; анализ наиболее часто применяющихся схем терапии 1-й и последующих линий и последовательности их смены; влияние факторов неблагоприятного прогноза на результаты лечения. Дополнительные цели включали оценку влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ММ у пациентов.

Материалы и методы. Исследование наблюдательное ретроспективно-проспективное многоцентровое когортное. Для его проведения использована структурированная база данных пациентов с ММ, предоставленная врачами-гематологами аффилированных для проведения исследования центров.

Результаты. В исследование включены 1294 пациента (когорта 1 – 806, когорта 2 – 488). В обеих когортах пациенты возрастной группы 60–69 лет составили большинство. Использовались 3 линии терапии (Л1, Л2, Л3) для когорты 1; в когорте 2 у 2 больных применялась еще и 4-я линия терапии. Анализ режимов терапии проведен у 290 (22,41%) из всех пациентов исследования. Ответы на терапию удалось проанализировать у 214 пациентов когорты 1 и у 109 – когорты 2. Аутологичные и аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток выполнялись ограниченной доле пациентов обеих когорт. На момент выполнения анализа и представления его результатов статус пациентов: живы 96% больных – когорта 1 и 89% – когорта 2. Режимы терапии в обеих когортах отличались вариативностью. Определены наиболее часто используемые режимы в каждой из линий терапии. Наиболее применяемая схема терапии у пациентов с ММ обеих когорт – VCD-режим. Вторым по частоте применения в когорте 1 стал Rd-режим и Rd-режим в когорте 2. У пациентов обеих когорт чаще всего применялись схемы терапии, включающие бортезомиб.

Заключение. Разнообразие режимов терапии, используемых для лечения ММ в реальной клинической практике, может быть обусловлено факторами доступности новых препаратов и обновленными рекомендациями по лечению заболевания. В дальнейшем, в рамках данного исследования, планируется провести более детальный анализ влияния тех или иных режимов терапии в 1-й и последующих линиях на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость при ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полная ремиссия, строгая полная ремиссия, очень хорошая частичная ремиссия, частичная ремиссия

Для цитирования: Птушкин В.В., Кунст М.А., Митина Т.А., Константинова Т.С., Рачкова Н.Н., Шелехова Т.В., Елыкомов И.В., Кучма Г.Б., Фаризова К.О., Виноградова О.Ю., Никитин Е.А., Пашанов Е.Д. Множественная миелома: ответ на лечение и выживаемость пациентов по данным промежуточного анализа российского наблюдательного ретроспективно-проспективного многоцентрового когортного исследования (MULTISPECT). Терапевтический архив. 2022;94(7):827–835. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201718

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Птушкин Вадим Вадимович** – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. инновационных методов лечения подростков и взрослых ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», зам. глав. врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», гл. внештат. специалист-гематолог Департамента здравоохранения г. Москвы. Тел.: +7(903)199-51-69; e-mail: vadimvadim@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9368-6050

Кунст Михаил Александрович – зав. отд.-нием гематологии ГБУЗ РКБ, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0002-9721-8262

Митина Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., зав. отд.-нием клинической гематологии и иммунотерапии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». ORCID: 0000-0001-7493-0030

✉ **Vadim V. Ptushkin.** E-mail: vadimvadim@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9368-6050

Michail A. Kunst. ORCID: 0000-0002-9721-8262

Tatiana A. Mitina. ORCID: 0000-0001-7493-0030

Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT)

Vadim V. Ptushkin^{1,2,3}, Michail A. Kunst^{4,5}, Tatiana A. Mitina⁶, Tatiana S. Konstantinova⁷, Natalia N. Rachkova⁸, Tatiana V. Shelekhova⁹, Ilya V. Elykomov¹⁰, Galina B. Kuchma¹¹, Kiriena O. Farizova¹², Olga Yu. Vinogradova^{1,3}, Eugene A. Nikitin^{3,13}, Evgeny D. Pashanov¹⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia;

³Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁶Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁷Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg, Russia;

⁸Bryansk Regional Hospital №1, Bryansk, Russia;

⁹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia;

¹¹Regional Clinic Hospital, Orenburg, Russia;

¹²Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

¹³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

¹⁴Janssen, pharmaceutical companies of Johnson & Johnson, Medical Department, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The primary objective of the interim analysis of the MULTISPECT study was to evaluate the short-term efficacy of the treatment and long-term outcomes in cohorts of primary and pretreated patients with multiple myeloma (MM) receiving treatment in actual clinical practice in various regions of the Russian Federation. Secondary objectives were a description of the main characteristics of patients; analysis of the most commonly used therapy regimens of the 1st and later lines and the sequence of their changes; evaluation of the response to therapy. Additional objectives included evaluation of the effect of the new COVID-19 coronavirus infection on the course of MM in patients.

Materials and methods. The study is an observational retrospective-prospective multicenter cohort study. For its implementation, a structured database of patients with MM was used, provided by hematologists of the centers affiliated for the study.

Results. The study included 1,294 patients (cohort 1 – 806, cohort 2 – 488). In both cohorts, patients aged 60–69 years were in the majority. 3 lines of therapy (L1, L2, L3) were used for cohort 1; in cohort 2, the 4th line of therapy was also used in 2 patients. The therapy regimens were analyzed for 290 (22.41%) of all patients in the study. Responses to therapy were analyzed for 214 patients of cohort 1 and 109 patients of cohort 2. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantations were carried out for a limited proportion of patients in both cohorts. At the end of the study and upon presentation of its results, the status of patients was the following: 96% of patients in cohort 1 and 89% in cohort 2 were alive. The therapy regimens in both cohorts were characterized by variability. The most commonly used regimens in each of the lines of therapy have been identified. The most used therapy regimen in patients with MM of both cohorts was the VCD-regime. Rd-regime in cohort 1 and RD-regime in cohort 2 were the second most frequent used regimens. In patients of both cohorts, the therapy regimens including Bortezomib were most often used.

Conclusion. The variety of therapy regimens used to treat MM in actual clinical practice may be due to the factors of availability of new medicines and updated recommendations for the treatment of the disease. Further, in the context of this study, a more detailed analysis of the efficacy of certain therapy regimens in the 1st and later lines on progression free survival and overall survival of MM patients should be carried out.

Keywords: multiple myeloma overall survival, progression-free survival, autologous hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, complete remission, partial remission, stabilization or progression

For citation: Ptushkin VV, Kunst MA, Mitina TA, Konstantinova TS, Rachkova NN, Shelekhova TV, Elykomov IV, Kuchma GB, Farizova KO, Vinogradova OYu, Nikitin EA, Pashanov ED. Multiple myeloma: response to treatment and survival of patients according to the interim analysis of the Russian observational, retrospective-prospective, multicenter cohort study (MULTISPECT). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):827–835. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201718

Информация об авторах / Information about the authors

Константинова Татьяна Семеновна – канд. мед. наук, врач-гематолог высшей категории, зав. отд-нием ГБУЗ СО «СОКБ №1». ORCID: 0000-0003-4687-0784

Tatiana S. Konstantinova. ORCID: 0000-0003-4687-0784

Рачкова Наталья Николаевна – гл. внештатный специалист, зам. глав. врача по мед. части, гематолог ГБУЗ «БООБ №1». ORCID: 0000-0002-9945-6993

Natalia N. Rachkova. ORCID: 0000-0002-9945-6993

Шелехова Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, проф., глав. врач Клиники гематологии и профпатологии ФГБУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского». ORCID: 0000-0002-4737-7695

Tatiana V. Shelekhova. ORCID: 0000-0002-4737-7695

Елыкомов Илья Валерьевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием КГБУЗ КГБ, гл. гематолог края. ORCID: 0000-0002-0406-9828

Ilya V. Elykomov. ORCID: 0000-0002-0406-9828

Кучма Галина Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, врач-гематолог ГБУЗ ОКБ. ORCID: 0000-0002-2063-8859

Galina B. Kuchma. ORCID: 0000-0002-2063-8859

Фаризова Кириена Олеговна – врач-гематолог отд-ния гематологии ГБУЗ ЧОКБ. ORCID: 0000-0002-7016-0750

Kiriena O. Farizova. ORCID: 0000-0002-7016-0750

Виноградова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. Московским городским гематологическим центром ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», врач-гематолог. ORCID: 0000-0002-3669-0141

Olga Yu. Vinogradova. ORCID: 0000-0002-3669-0141

Введение

Множественная миелома (ММ) представляет собой В-клеточное клональное новообразование с морфологическим субстратом в виде плазматических клеток. Особенностью нозологии является значительная распространенность и высокая агрессивность течения. Среди всех новообразований на заболеваемость ММ приходится около 0,8–1% случаев, смертельные исходы составляют 0,9–2% [1, 2]. Заболеваемость (частота диагностики новых случаев ММ) в промышленно развитых странах регистрируется на уровне 6,6 на 100 тыс. населения в год [3]. В Российской Федерации отмечены достаточно высокие показатели заболеваемости ММ и наблюдается тенденция к их увеличению, что во многом связано с улучшением результатов терапии и продлением жизни пациентов после постановки диагноза [4–6].

В последние годы часто удается изменить негативный прогноз ММ благодаря ранней диагностике и применению инновационных таргетных антимиеломных препаратов [5, 7]. В то же время почти у всех пациентов в разные сроки от начала лечения наблюдаются рецидивы заболевания, что делает необходимым поиск новых препаратов, преодолевающих механизмы резистентности опухоли. Немаловажное значение имеет понимание причин прогрессии опухоли, детальное изучение биологических особенностей первичной опухоли и последующих клонов с целью назначения пациенту индивидуальной комбинации лекарственной терапии с учетом его клинического статуса.

Результаты последних исследований демонстрируют широкий спектр терапевтических возможностей с применением новых препаратов и методов (CART-T терапия) в различных схемах и режимах. Однако в реальной клинической практике ситуация иная. Нередко высокая коморбидность пациентов, доступность трансплантационных центров, риски инфицирования SARS-CoV-2 и другие факторы, в том числе и недостаток информации об оптимальной лечебной тактике для пациентов с ММ разных возрастных групп, определяют выбор терапевтических режимов.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у онкологических пациентов определяет более тяжелое течение и худший прогноз. В связи с этим проспективный сбор и анализ данных о наличии текущей/перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с ММ востребованы и представляют определенный научный интерес.

Таким образом, проведение наблюдательного ретроспективно-проспективного исследования ответа на лечение и выживаемости пациентов с ММ представляется весьма актуальным [8, 9].

Материалы и методы

Исследование MULTISPECT является наблюдательным ретроспективно-проспективным многоцентровым когортным исследованием, которое проводится с целью сбора и анализа факторов, влияющих на показатели выживаемости пациентов с ММ, получающих различные схемы тера-

пии ММ в условиях повседневной клинической практики. В исследование включаются пациенты в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным в соответствии с классификацией IMWG диагнозом ММ, проживающие в различных регионах РФ, которым требовалось проведение системной терапии (когорта 1 – первичные пациенты или когорта 2 – предлеченные пациенты), и имеющие не более 2 линий лечения с любым числом курсов проведенной терапии до момента второго рецидива/прогрессии заболевания. Период наблюдения начат с апреля 2020 по декабрь 2023 г. Ретроспективный этап проводится врачом аффилированного исследовательского центра в формате «одномоментного среза» данных из медицинских карт пациентов. Проспективный этап включает регистрацию данных во время визитов или обследования/лечения госпитализированного пациента или во время телефонных контактов с пациентами. Для когорты предлеченных пациентов вносились данные о лекарственных препаратах, применяемых в предыдущих линиях и курсах терапии, и об исходах терапии. В рамках исследования проводится цитогенетическое исследование с целью стратификации риска ММ. Данное исследование носит неинтервенционный характер, поэтому все вопросы, связанные с терапией, решаются лечащим врачом. Трехлетний период наблюдения и документирования данных определяется моментом смерти пациента или моментом потери контакта с пациентом. В течение этого периода оценивают состояние пациента по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), в индивидуальные регистрационные карты вносят данные о схемах лечения, клинико-лабораторных показателях, течении заболевания и статусе ремиссии. Выгрузка данных проводится каждые 3 мес.

Цели и оценки исследования

Первичной целью исследования является оценка показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования в когортах первичных и предлеченных пациентов с применением методов структурного прогнозирования для получения статистически значимых результатов. Вторичные цели включают анализ наиболее часто используемых схем терапии 1-й и последующих линий; оценку последовательности смены схем терапии; оценку ответов на лечение: строгая полная ремиссия (ПР), ПР, очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация заболевания (СЗ) или прогрессирование.

Дополнительные цели включают оценку влияния новой коронавирусной инфекции COVID-19 на течение ММ у пациентов и оценку состояния в соответствии со шкалой ECOG.

Сбор данных

С апреля 2020 по декабрь 2021 г. в лечебных центрах регионов России проведен сбор данных 1294 пациентов с ММ, получавших лечение. Выбор центров проводился на основании анализа эпидемиологических данных. При выборе пациентов учитывался ряд факторов, включая лечебное учреждение и географический регион России. Одним

Информация об авторах / Information about the authors

Никитин Евгений Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии Московского городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», зав. каф. гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Пашанов Евгений Данилович – д-р мед. наук, рук. терапевтического направления Гематология/Онкология компании Janssen. ORCID: 0000-0003-0080-3367

Eugene A. Nikitin. ORCID: 0000-0002-2490-1263

Evgeny D. Pashanov. ORCID: 0000-0003-0080-3367

из критериев при выборе центра являлось получаемое лечение, поскольку анализ схем и режимов терапии должен был отражать современную терапию, включающую в том числе схемы с бортезомибом. Важными факторами выбора стали линия терапии, оценка состояния пациента по критериям шкалы ECOG и возможность выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Ретроспективно проводился сбор данных из медицинской документации пациентов с ММ. Проспективный этап включал наблюдение как пациентов из ретроспективной части, так и вновь набранных пациентов для когорт 1 и 2. Документирование данных проводилось каждые 3 мес, включая фиксацию ответов на терапию. На всех визитах собиралась информация о статусе пациентов в отношении результатов диагностики на SARS-CoV-2, в случае выявления COVID-19 собиралась информация о тяжести течения инфекции.

Статистический анализ

Проводился анализ данных в полной выборке пациентов. Ретроспективно проводился анализ режимов терапии и ответов на терапию в формате «одномоментного среза» данных из медицинских карт пациентов. Также проводился анализ этих показателей в проспективной фазе исследования. При анализе времени до события (смерть или момент потери контакта с пациентом) объем и структура выборки могли меняться. Конечные временные точки при завершении исследования и документирования данных определялись моментом наступления события. Для анализа использовались описательные методы исследования цензурированных выборок, в частности, для оценки выживаемости пациентов применялся метод Каплана–Мейера (для любого момента времени в течение всего периода наблюдения), основанный на предположениях о влиянии цензурированности данных на результат. Анализ выживаемости на линиях терапии при использовании разных режимов терапии проводился методом пропорциональных рисков Кокса. Режим терапии ММ определялся как 1 или более противоопухолевый препарат, глюкокортикоид или другой препарат, назначаемые с целью редукции опухоли. Линия терапии определялась как 1 цикл запланированного режима терапии ММ. Линия терапии могла включать 1 запланированный цикл монотерапии или комбинированной терапии или последовательность комбинированной терапии, вводимой в соответствии с запланированным планом лечения. Лечение в каждой линии терапии определялось как режим терапии, получаемый в цикле 1 этой линии. Путем использования описанных статистических методов проведена валидная обработка большого количества данных и получены значимые показатели по исследованию.

Результаты Пациенты

В период с апреля 2020 по декабрь 2021 г. в исследование включены 1294 пациента: когорта 1 – 806 (62,28%) и когорта 2 – 488 (37,71%). В когорте 1 мужчины составили 352 (44%), женщины – 454 (56%); в когорте 2 – мужчины 204 (42%), женщины – 284 (58%); **рис. 1, 2.**

На момент включения в исследование наибольшую долю когорт 1 и 2 суммарно составили пациенты возрастных групп 50–59, 60–69 и 70+ лет: 739 (91,68%) – когорта 1 и 461 (94,46%) – когорта 2 (**рис. 3**).

В обеих когортах большинство составили пациенты возрастной группы 60–69 лет: когорта 1 – 368 (46%), ко-



Рис. 1. Распределение пациентов когорты 1 по полу.

Fig. 1. Distribution of patients in cohort 1 by sex.



Рис. 2. Распределение пациентов когорты 2 по полу.

Fig. 2. Distribution of patients in cohort 2 by sex.

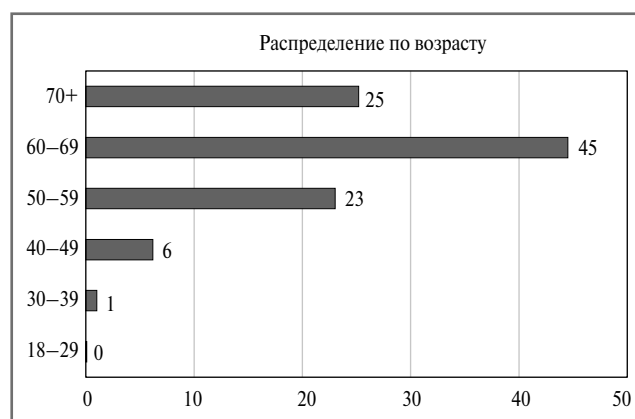


Рис. 3. Суммарное распределение пациентов когорт 1 и 2 по возрасту на дату включения в исследование (%).

Fig. 3. The total distribution of patients in cohorts 1 and 2 by age at the date of inclusion in the study (%).

горта 2 – 208 (43%). В то же время пациенты в возрасте 40–49 лет, в особенности в когорте 1 – первичные, составили 55 (7%), в когорте 2 – предлеченные – 25 (5%). Эти показатели подтверждают данные ранее проведенных эпидемиологических исследований о более частой заболеваемости ММ среди лиц пожилого возраста и тенденции уменьшения возраста дебюта заболевания (**рис. 4, 5**).

Уровень функционального состояния (способность себя обслуживать, способность выполнять повседневную деятельность, степень физической активности) у значительной части пациентов когорты 1 оценивался в 1 и 2 балла: 337 (42%) и 336 (42%) соответственно. Более тяжелый соматический статус (3 балла) отмечался в когорте 1 у 121 (15%) пациента и самый тяжелый – у 12 (1%); **рис. 6.**



Рис. 4. Распределение по возрасту пациентов когорты 1 на дату включения в исследование (%).

Fig. 4. Age distribution of cohort 1 patients at enrollment date (%).

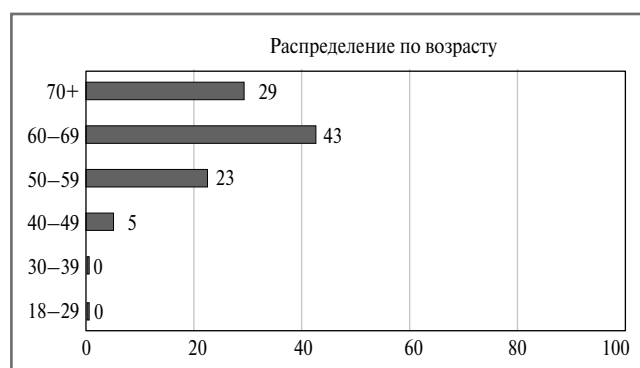


Рис. 5. Распределение по возрасту пациентов когорты 2 на дату включения в исследование (%).

Fig. 5. Age distribution of patients in cohort 2 at the date of inclusion in the study (%).

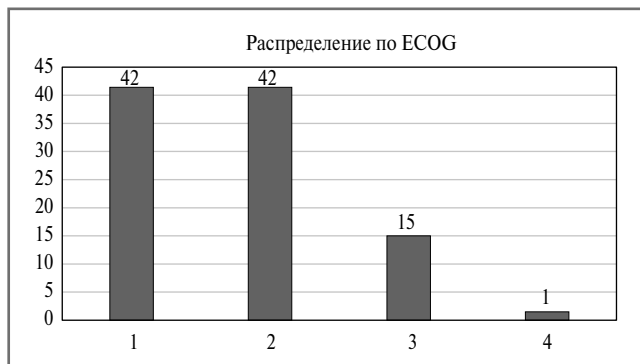


Рис. 6. Распределение пациентов когорты 1 по шкале ECOG в баллах на момент включения в исследование (%).

Fig. 6. Distribution of patients in cohort 1 according to the ECOG scale in points at the time of inclusion in the study (%).

В когорте 2 у 280 (57%) пациентов статус состояния соответствовал 2 баллам, у 160 (33%) – 1 баллу, у 48 (10%) – 3 баллам (**рис. 7**).

В соответствии с целями исследования у пациентов обеих когорт во время каждого визита собиралась информация о результатах диагностики на SARS-CoV-2 и тяжести течения в случае его диагностики. Из 1294 включенных в исследование пациентов SARS-CoV-2 диагностирован у 82 (6,5%); из них первичных – 52 (63%); предлеченных – 30 (37%); **рис. 8**.

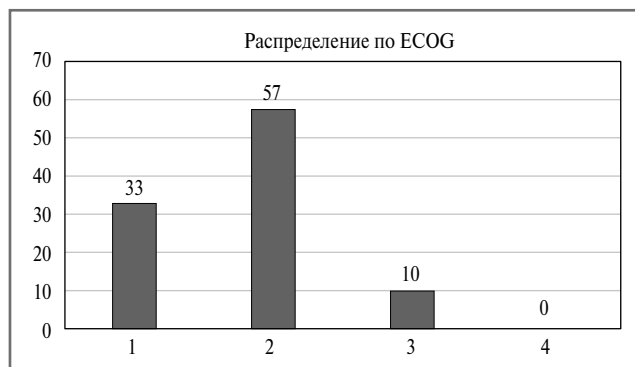


Рис. 7. Распределение пациентов когорты 2 по шкале ECOG в баллах на момент включения в исследование (%).

Fig. 7. Distribution of patients in cohort 2 according to the ECOG scale in points at the time of inclusion in the study (%).

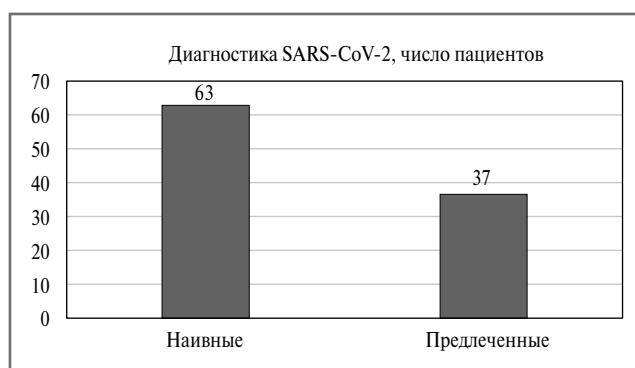


Рис. 8. Количество случаев SARS-CoV-2, выявленных у пациентов обеих когорт (%).

Fig. 8. Number of SARS-CoV-2 cases detected in patients in both cohorts (%).

Показатели выживаемости пациентов данной группы в связи с коротким периодом наблюдения не представлены.

У 18 (35%) пациентов из 52 когорты 1 (первичные пациенты) с диагностированным SARS-CoV-2 проведена 1 линия терапии.

Терапия ММ

Из 1294 пациентов исследования оценка терапии выполнялась у 290 (22,41%), из них в когорте 1 – у 187 (14,45%) и в когорте 2 – у 103 (7,95%). Такая выборка пациентов продиктована необходимостью получения корректных данных по линиям терапии, предоставлением данных в определенной последовательности согласно дате начала лечения. Три линии терапии получали первичные пациенты когорты 1, в частности, терапия 1-й линии применялась у 118 (54%); 2-й – у 59 (27%); 3-й – у 10 (19%) пациентов. Предлеченным пациентам когорты 2 в 35 (34%) случаях назначалась терапия 1-й линии рецидива; в 46 (45%) – 2-я линия терапии рецидива и в 20 (19%) – 3-я линия терапии рецидива, **табл. 1**.

Для лечения 187 первичных пациентов на всех линиях терапии применяли 24 разных режима терапии. Для лечения 103 предлеченных пациентов применяли 33 режима терапии. Режим терапии VCD оказался наиболее используемым у пациентов обеих когорт: 81 (43,3%) – когорта 1, 22 (21,2%) – когорта 2. Вторым по частоте применения в когорте 1 стали режим Rd – 24 (12,8%), в когорте 2 – режим RD – 19 (18,4%). В когорте 1 также часто применяли: RD – 19 (10,1%); VBMCP

Таблица 1. Распределение пациентов когорты 1 и 2 по линиям терапии**Table 1. Distribution of patients in cohorts 1 and 2 by treatment line**

Когорта 1 – первичные пациенты			Когорта 2 – предлеченные пациенты		
распреде- ление по лини- ям терапии	абс.	%	распреде- ление по лини- ям терапии	абс.	%
1-я линия	118	54	1-я линия рецидива	35	34
2-я линия	59	27	2-я линия рецидива	46	45
3-я линия	10	19	3-я линия рецидива	20	19
			4-я линия рецидива	2	2
ВСЕГО	187	100	ВСЕГО	103	100

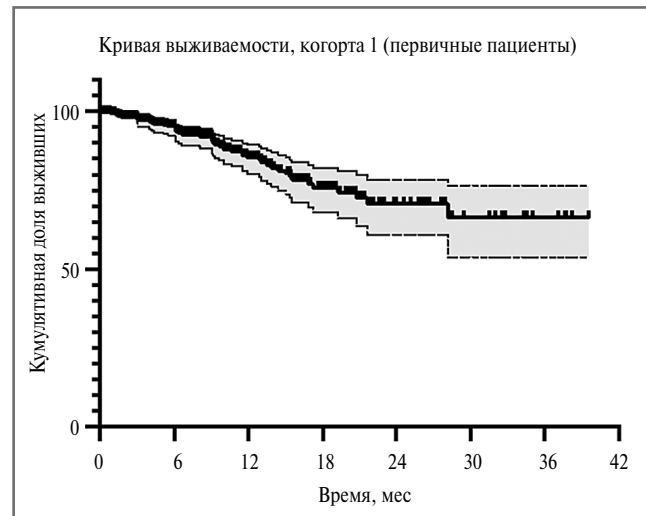
Таблица 2. Наиболее часто используемые режимы 1, 2 и 3-й линий (Л1, Л2, Л3) терапии у пациентов когорты 1 и 2**Table 2. The most commonly used 1st, 2nd, and 3rd-line (L1, L2, L3) regimens of therapy in patients in cohorts 1 and 2**

КОГОРТА 1 – первичные пациенты			КОГОРТА 2 – предлеченные пациенты		
основные режимы терапии линий – Л1, Л2, Л3	абс.	%	основные режимы терапии линий – Л1, Л2, Л3	абс.	%
VCD	81	43,3	VCD	22	21,3
Rd	24	12,8	RD	19	18,4
RD	19	10,1	VMCP	14	13,6
VBMCP (M2)	13	6,9	VD	11	10,7
VMCP	9	4,8	прочие	9	8,7
VMP	9	4,8	Даратумумаб (монотерапия)	8	7,7
Dara-Rd	5	2,6	Rd	7	6,8
			MP	4	3,9

(M2) – 13 (6,9%); VMCP – 9 (4,8%); VMP – 9 (4,8%) и Dara-Rd – 5 (2,6%). В когорте 2: VMCP – 14 (13,6%); VD – 11 (10,7%); Rd – 7 (6,8%); даратумумаб в монотерапии – 8 (7,7%); MP – 4 (3,9%) и прочие режимы – 9 (8,7%); табл. 2.

В общей сложности режимы терапии, включающие бортезомиб, использованы в лечении 102 (54,5%) из 187 пациентов когорты 1 и 47 (45,6%) из 103 больных когорты 2. Обобщенные данные используемых режимов терапии трех линий (Л1, Л2, Л3) для обеих когорт пациентов представлены в табл. 3.

В когорте 1 у абсолютного большинства пациентов в 1-й линии применялся режим VCD ($n=78$); во 2-й линии – Rd ($n=18$) и RD ($n=16$); в 3-й линии – PAD ($n=2$), RD ($n=2$) и VCD ($n=2$). В когорте 2 в 1-й линии чаще других использовались режимы VCD ($n=13$) и VD ($n=8$); во 2-й линии – RD ($n=17$),

**Рис. 9. Количество выполненных аутоТГСК (%) у пациентов когорты 1, имеющих оценки от 1 до 4 по шкале ECOG.****Fig. 9. Number of autologous hematopoietic stem cell transplants performed (%) in cohort 1 patients with ECOG scores of 1 to 4.****Рис. 10. Количество выполненных аутоТГСК (%) у пациентов когорты 2, имеющих оценки от 1 до 4 по шкале ECOG.****Fig. 10. Number of autologous hematopoietic stem cell transplants performed (%) in cohort 2 patients with ECOG scores of 1 to 4.****Рис. 11. Показатели выживаемости пациентов когорты 1 (первичные пациенты).****Fig. 11. Survival rates of patients in cohort 1 (primary patients).**

VMCP ($n=14$), VCD ($n=8$); в 3-й линии 7 пациентам проводилась монотерапия даратумумабом и 5 пациентам – режим Rd.

Ответ на терапию

Предоставленные данные позволили провести анализ ответа на терапию у 214 пациентов когорты 1 и у 109 – когорты 2, при этом такой анализ не проводился у 47 (22%) и 20 (18%) больных когорт 1 и 2. В когорте 1 наиболее частым ответом на лечение стали достижение ОХЧР – 60 (28%) пациентов и ЧР – 52 (24%); С3 – 32 (15%). В когорте 2 С3 достигнута у 30 (28%) больных; ОХЧР –

Таблица 3. Обзор основных режимов терапии линий (Л1, Л2, Л3) у пациентов когорты 1 и 2
Table 3. Review of the main line therapy regimens (L1, L2, L3) in patients of cohorts 1 and 2

Когорта 1 – первичные пациенты					Когорта 2 – предлеченные пациенты				
Основные режимы терапии для 1 и 2-й когорты	Л1	Л2	Л3	Всего	Основные режимы терапии для 1 и 2-й когорты	Л1	Л2	Л3	Всего
VCD	78	1	2	81	VCD	13	8	1	22
Rd	4	18	2	24	RD	1	17	1	19
RD	2	16	1	19	VMCP	0	14	0	14
VBMCP (M2)	8	5	0	13	VD	8	2	1	11
VMCP	0	9	0	9	Даратумумаб (монотерапия)	1	0	7	8
VMP	9	0	0	9	Прочие	6	0	2	8
Dara-Rd	0	4	1	5	Rd	0	2	5	7
Даратумумаб (монотерапия)	0	3	1	4	MP	2	0	2	4
VCD (пациенты >75 лет)	4	0	0	4	BP	0	2	1	3
PAD	1	0	2	3	VCP	2	0	0	2
VD	3	0	0	3	VBAP	0	1	0	1
Дополнительные режимы	9	3	1	13	Дополнительные режимы	2	0	0	2
Всего	118	59	10	187		35	46	20	103

Таблица 4. Ответы на терапию у пациентов когорты 1 и 2
Table 4. Responses to therapy in patients in cohorts 1 and 2

Частота достижения противоопухолевого ответа (на дату последнего визита)	Когорта 1		Когорта 2	
	абс.	%	абс.	%
Строгая ПР	0	0	0	0
ПР	13	6	5	5
ОХЧР	60	28	22	20
ЧР	52	24	21	19
СЗ	32	15	30	28
ПЗ	10	5	11	10
Не проводилась	47	22	20	18
Всего	214	100	109	100

22 (20%) и ЧР – 21 (19%). ПР достигнута у 13 (6%) и 5 (5%) пациентов когорты 1 и 2 соответственно. Прогрессия заболевания (ПЗ) отмечалась у 10 (5%) пациентов когорты 1 и у 11 (10%) – когорты 2 (табл. 4).

Проведение ТГСК

В анализ о частоте выполненных ТГСК вошли данные по 245 и 115 пациентам из обеих когорт. АллоТГСК выполнена 1 (0,41%) пациенту из 245 в когорте 1 и 1 (0,87%) пациенту из 115 в когорте 2. Пациентам старше 65 лет обеих когорт аллоТГСК не выполнялись.

АутоТГСК в когорте 1 в возрасте до 65 лет выполнены у 17 (7%) из 245 пациентов. При этом 6 (35%) пациентов имели оценку 1 балл по шкале ECOG; 8 (47%) – 2 балла, 2 (12%) – 3 балла и 1 (6%) – 4 балла (рис. 9).

АутоТГСК в когорте 2 в возрасте до 65 лет выполнены у 23 (20%) из 115 пациентов. Из них 11 (48%) имели оценку 1 балл по шкале ECOG и 10 (52%) – 2 балла (рис. 10).



Рис. 12. Показатели выживаемости пациентов когорты 2 (предлеченные пациенты).
Fig. 12. Survival rates of patients in cohort 2 (pretreated patients).

Из когорты 1 (первичные) 2 пациента – кандидаты на аутоТГСК – получали режим терапии VCD.

В соответствии с целями исследования рассчитывались показатели выживаемости для 806 пациентов когорты 1 и 488 – когорты 2 с использованием метода Каплана–Мейера (рис. 11, 12). Для этого на каждом визите определялся статус пациента (выбыл, подвержен риску, погиб). Выживаемость рассчитывалась от даты установления диагноза до последнего визита или смерти.

Также проведен анализ выживаемости в зависимости от цитогенетических данных, наличия или отсутствия мягкотканых компонентов (плазмочитом), а также выбора терапии 1-й линии.

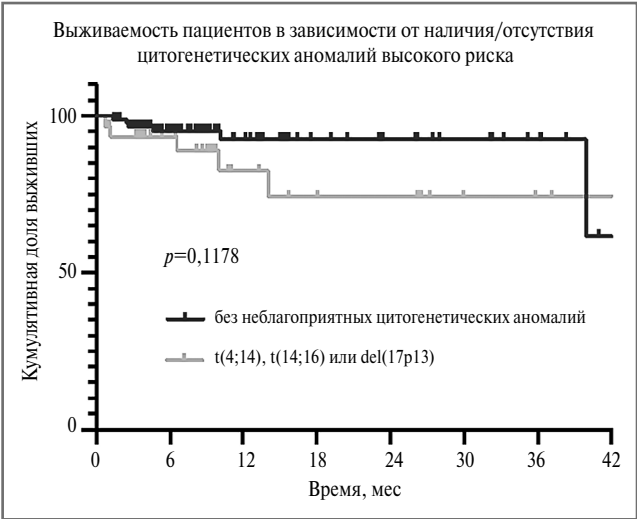


Рис. 13. Выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия цитогенетических аномалий высокого риска.
Fig. 13. Survival of patients depending on the presence or absence of high-risk cytogenetic abnormalities.

У 193 (15%) из 1294 пациентов, включенных в данный анализ, проводились цитогенетические исследования. Критериями цитогенетических аномалий высокого риска являлись: делеция 17p, транслокация 4;14, транслокация 14;16. Цитогенетические аномалии высокого риска выявлены у 30 (16%) из 193 пациентов. При медиане срока наблюдения за пациентами 9,2 мес (0,7–41) достоверных различий не выявлено (**рис. 13**).

В качестве критерия негативного прогноза также рассматривалось наличие мягкотканых компонентов миеломы – дистантных плазмочитом, не связанных с костной тканью, и всех плазмочитом. Они выявлены у 398 (31%) из 1294 пациентов, при этом у 23 (6%) из 398 – дистантные. У 551 (68%) из 806 пациентов когорты 1 и у 342 (70%) пациентов из когорты 2 мягкотканые компоненты не выявлены. Несмотря на устойчивый тренд, достоверных различий в ОВ в зависимости от наличия или отсутствия мягкотканых очагов не выявлено (**рис. 14**).

На момент окончания данного этапа исследования и представления результатов статус определен у 806 пациентов когорты 1 и у 487 – когорты 2. Большинство пациентов живы: 712 (88%) из когорты 1 и 427 (88%) из когорты 2 (**табл. 5**).

С учетом того, что медиана наблюдения крайне невелика для оценки показателей ОВ при данной нозологии, необходимо продолжение наблюдения для получения definitivoных результатов.

Закключение

В ходе данного ретроспективно-проспективного исследования выполнен сравнительный анализ данных медицинской документации двух когорт пациентов: первичных, которые ранее лечения не получали, и предлеченных, которым уже проводилась терапия ММ. Результаты промежуточного анализа показали, каким режимам терапии специалисты отдавали предпочтение или какое лечение они вынуждены применять в условиях рутинной клинической практики регионов России. Важное значение для использования того или иного режима терапии имел, по всей видимости, фактор доступности инновационных тар-

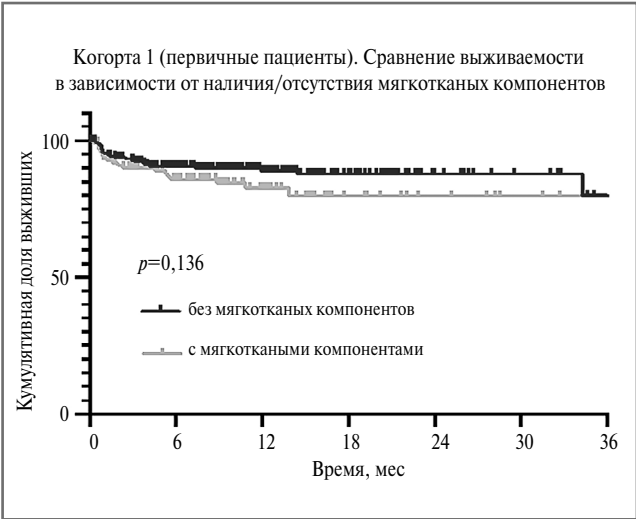


Рис. 14. Показатели выживаемости пациентов когорты 1 с подтвержденным наличием или отсутствием мягкотканых компонентов.
Fig. 14. Survival rates of patients in cohort 1 with confirmed presence or absence of soft tissue components.

Таблица 5. Статус пациентов когорты 1 и 2 на момент окончания этапа исследования
Table 5. Status of patients in cohorts 1 and 2 at the end of the study phase

Статус	Когорта 1		Когорта 2	
	абс.	%	абс.	%
Жив	712	88	427	88
Погиб	22	3	29	6
Выбыл из исследования	72	9	31	7
Всего	806	100	487	100

гетных препаратов, прописанных в отечественных и международных рекомендациях по лечению ММ. Проводимое исследование можно рассматривать как очередной шаг к улучшению лечения и увеличению продолжительности жизни пациентов с ММ.

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 Janssen, подразделения фармацевтических товаров ООО «Джонсон & Джонсон». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Janssen, the pharmaceuticals division of Johnson & Johnson. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ММ – множественная миелома
ОВ – общая выживаемость

ОХЧР – очень хорошая частичная ремиссия
ПР – полная ремиссия
СЗ – стабилизация заболевания
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ЧР – частичная ремиссия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Виноградова О.Ю., Птушкин В.В., Черников М.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы в городе Москва. *Терапевтический архив*. 2019;91(7):83-92 [Vinogradova OY, Ptushkin VV, Chernikov MV, et al. Epidemiology of multiple myeloma in city Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(7):83-92 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.07.000305
2. Bethesda MD. SEER Lifetime Risk (Percent) of Being Diagnosed with Cancer by Site and Race/Ethnicity: Both Sexes, 18 SEER Areas, 2012-2014 (Table 1.15) National Cancer Institute. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/topic_lifetime_risk.pdf. Accessed: 05.01.2018.
3. Cancer Statistics: Myeloma. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Accessed: 03.03.2017.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIt radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
5. Кокушкин К.А., Давыдовская М.В., Курносова Т.И., и др. Медицинская методология оказания медицинской помощи пациентам, страдающим множественной миеломой (клинико-диагностический алгоритм). М., 2018; с. 79 [Kokushkin KA, Davydovskaia MV, Kurnosova TI, et al. Meditsinskaya metodologiya okazaniia meditsinskoj pomoshchi patsientam, stradauiushchim mnozhestvennoi mielomoi (kliniko-diagnosticheskii algoritm). M., 2018; s. 79 (in Russian)].
6. Лучинин А.С., Семочкин С.В., Минаева Н.В., и др. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. *Онкогематология*. 2017;12(3):50-6 [Luchinin AS, Semochkin SV, Minaeva NV, et al. Epidemiology of multiple myeloma according to the Kirov region population registers. *Oncohematology*. 2017;12(3):50-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56
7. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17:592-606. DOI:10.1634/theoncologist.2011-0391
8. Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, et al. Analysis of real-world data on overall survival in MM patients with 3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist*. 2016;21:1-7. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0104
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). Утв. Минздравом России [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (12.27.2021) (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Синдром отмены после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом

Е.Ю. Челышева, А.Н. Петрова[✉], О.А. Шухов, А.В. Быкова, И.С. Немченко, М.А. Гурьянова, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина

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

Аннотация

Обоснование. Синдром отмены (СО) после прекращения приема ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) у пациентов с хроническим миелодным лейкозом (ХМЛ) описан в исследованиях ремиссии без лечения (РБЛ). Патологические механизмы и факторы развития СО точно не установлены.

Цель. Определить клинические особенности СО и факторы его развития у больных ХМЛ после отмены терапии ИТК в российской когорте пациентов.

Материалы и методы. Анализ выполнен в группе 183 больных ХМЛ со стабильным большим молекулярным ответом (БМО). СО определяли как впервые возникший после отмены ИТК скелетно-мышечный болевой синдром или увеличение степени выраженности ранее имевшихся симптомов.

Результаты. Выживаемость без потери БМО через 36 мес после отмены ИТК составила 49 и 43% в проспективной и ретроспективной группах пациентов соответственно ($p=0,96$) при медиане (Me) наблюдения 33 (от 1 до 136) мес. СО наблюдался у 49 (27%) больных: 1–2-й степени – у 45 (92%) человек, 3-й степени – у 4 (8%) пациентов. Me времени до появления СО составила 2 (от 1 до 7) мес, Me длительности СО – 5 (от 1 до 35) мес. После возобновления терапии в связи с молекулярным рецидивом СО полностью разрешился у 14 из 15 пациентов в течение 1–3 мес, выраженность проявлений уменьшилась у 1 пациента. СО полностью разрешился у 31 из 34 пациентов с продолжением наблюдения в РБЛ; у 3 больных уменьшилась выраженность его симптомов. СО купировался самостоятельно либо на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов у 14 (45%) и 17 (55%) пациентов соответственно. У больных с СО статистически значимо чаще отмечены более старший возраст ($p<0,0001$), длительный срок терапии ИТК ($p<0,0001$) и наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата ($p=0,022$). Развитие СО не зарегистрировано у беременных пациенток ($p<0,001$). Выживаемость без потери БМО к 12 мес без терапии составила 66 и 42% в группах больных с наличием СО и без него соответственно ($p=0,095$).

Заключение. Доля больных ХМЛ с СО после отмены ИТК составила 27%, что сопоставимо с данными других исследователей по наблюдению в РБЛ. Более длительный период терапии ИТК, старший возраст и наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата ассоциированы с развитием СО. Впервые отмечено, что развитие СО не характерно для пациенток с беременностью. Взаимосвязи между развитием СО и молекулярными рецидивами не установлено.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, большой молекулярный ответ, ремиссия без лечения, синдром отмены

Для цитирования: Челышева Е.Ю., Петрова А.Н., Шухов О.А., Быкова А.В., Немченко И.С., Гурьянова М.А., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. Синдром отмены после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом. Терапевтический архив. 2022;94(7):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201747

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Петрова Анна Николаевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. Тел.: +7(917)519-32-66; e-mail: ap996@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5730-2593

✉ **Anna N. Petrova.** E-mail: ap996@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5730-2593

Челышева Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-6423-1789

Ekaterina Yu. Chelysheva. ORCID: 0000-0001-6423-1789

Шухов Олег Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-5393-0816

Oleg A. Shukhov. ORCID: 0000-0001-5393-0816

Быкова Анастасия Витальевна – врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии миелолипролиферативных заболеваний. ORCID: 0000-0002-3123-8316

Anastasiia V. Bykova. ORCID: 0000-0002-3123-8316

Немченко Ирина Семеновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9178-1428

Irina S. Nemchenko. ORCID: 0000-0001-9178-1428

Гурьянова Маргарита Анатольевна – врач-гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9984-389X

Margarita A. Gurianova. ORCID: 0000-0001-9984-389X

Цыба Николай Николаевич – д-р мед. наук, аналитик отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-7816-808X

Nikolay N. Tsyba. ORCID: 0000-0001-7816-808X

Туркина Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. клинко-диагностическим отделением гематологии миелолипролиферативных заболеваний, вед. науч. сотр. отд. диагностики и лечения гематологических заболеваний. ORCID: 0000-0001-9947-2371

Anna G. Turkina. ORCID: 0000-0001-9947-2371

Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia

Ekaterina Yu. Chelysheva, Anna N. Petrova[✉], Oleg A. Shukhov, Anastasiia V. Bykova, Irina S. Nemchenko, Margarita A. Gurianova, Nikolay N. Tsyba, Anna G. Turkina

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Withdrawal syndrome (WS) – a musculoskeletal pain after discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) – has been described in the treatment-free remission (TFR) studies. The pathophysiological mechanisms and predisposing factors of WS have not been well established.

Aim. Our aim was to evaluate clinical features and factors associated with WS in the Russian cohort of CML patients who discontinued TKI therapy.

Materials and methods. WS was evaluated in total of 183 CML patients with chronic phase and sustained deep molecular response (DMR). WS was defined as a musculoskeletal pain newly observed after TKI cessation or as a worsening of previously observed symptoms.

Results. DMR loss free survival at 36 months was 49% and 43% in prospective and retrospective groups respectively ($p=0.96$) with median (Me) time of observation 33 months (range 1–136). WS was observed in 49 (27%) patients: grade 1–2 was in 45 (92%) patients, grade 3 – in 4 (8%) patients. Me time to WS occurrence was 2 months (range 1–7), Me duration of WS was 5 months (range 1–35). WS was resolved in 14 of 15 patients with molecular relapse after 1–3 months of TKI re-initiation and was decreased in 1 patient. WS was completely resolved in 31 of 34 patients who continued remained in TFR and decreased in 3 patients. WS was resolved spontaneously or with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in 14 (45%) and 17 (55%) patients accordingly. Older age ($p<0.0001$), longer duration of TKI therapy ($p<0.0001$) and presence of locomotion system diseases ($p=0.022$) were observed in patients with WS. No WS was observed in pregnant patients ($p<0.001$). Survival without DMR loss at 12 months after TKI stop was 66 and 42% in patients with and without WS accordingly ($p=0.095$).

Conclusion. The rate of WS was 27% that is in a good concordance with the data of the other TFR studies. A longer period of TKI exposure, older age and the history of locomotion system diseases were associated with the development of the WS. We found for the first time that WS was not observed in patients with pregnancy. There was no association of WS development and the rate of molecular relapses.

Keywords: chronic myeloid leukemia, deep molecular response, treatment free remission, withdrawal syndrome

For citation: Chelysheva EYu, Petrova AN, Shukhov OA, Bykova AV, Nemchenko IS, Gurianova MA, Tsyba NN, Turkina AG. Withdrawal syndrome after tyrosine kinase inhibitors discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):836–843. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201747

Введение

Продолжительность жизни пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) значительно выросла после внедрения в клиническую практику лечения ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) [1, 2]. Почти у 40% больных ХМЛ возможно достижение и поддержание в течение длительного времени большого молекулярного ответа (БМО) [3].

В ряде клинических исследований установлено, что в 40–60% случаев больные ХМЛ со стабильным БМО могут сохранять так называемую ремиссию без лечения (РБЛ) после прекращения терапии ИТК [4–11]. Примерно у 1/2 пациентов после отмены ИТК развивается молекулярный рецидив (МР) [12–14]. Критерием МР в современных исследованиях является потеря БМО (превышение уровня белка с повышенной тирозинкиназной активностью, продукта гена *BCR::ABL1*, $BCR::ABL1 > 0,1\%$) [15]. У 98% больных БМО восстанавливается после возобновления терапии ИТК [16], что служит показателем безопасности наблюдения в РБЛ. В российском проспективном исследовании RU-SKI вероятность восстановления БМО и БМО4 (определяется как соотношение $BCR::ABL1/ABL \leq 0,01$ и $> 0,0032\%$ или как неопределяемый уровень $BCR::ABL1$ при количестве $ABL \geq 1,0 \times 10^4$) к 3 годам наблюдения составила 100% [11].

Предполагается, что прекращение терапии приведет к исчезновению нежелательных явлений (НЯ) ИТК, и действительно, большинство НЯ, связанных с лечением, регрессирует после отмены ИТК [17]. Однако примерно у 1/3 пациентов после отмены лечения наблюдается болевой синдром в суставах, мышцах и костях, а в некоторых случаях – кожный зуд [18]. Перечисленные симптомы впервые описаны J. Richter и соавт. в 2014 г. и в настоящее время рассматриваются как синдром отмены (СО) терапии ИТК [19]. По результатам метаанализа 10 исследований по отмене ИТК взвешенная средняя частота СО составляет 27% [16].

СО чаще всего возникает в течение первых недель после прекращения лечения, может сохраняться на протяжении нескольких месяцев, исчезает самостоятельно либо после назначения анальгетиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); в редких случаях требуется назначение преднизолона [18, 19]. Развитие СО описано как после применения иматиниба [20–22], так и после лечения ИТК II поколения (ИТК2) [7, 8, 22, 23]. Таким образом, это НЯ характерно для всего класса препаратов. Согласно данным J. Richter и соавт., проявления СО быстро купировались после возобновления приема ИТК [19].

Точные патофизиологические механизмы развития СО не установлены. Предположительно, его возникновение связано с *BCR::ABL1*-независимыми эффектами ИТК, включающими в себя ингибирование сигнального пути *c-kit* и α - и β -PDGF рецепторов [24, 25].

Высказывались предположения о возможном противовоспалительном эффекте ИТК, который элиминируется после их отмены, что приводит к развитию мышечно-скелетной боли [22]. Однако взаимосвязь развития СО с повышением активности воспалительных маркеров и креатинфосфокиназы, а также с наличием электролитных нарушений не подтверждена [19–21].

В исследовании ENESTfreedom отмечено более частое появление мышечно-скелетного болевого синдрома у женщин [7], а японской группой исследователей показана взаимосвязь синдрома СО с низкой массой тела [21]. В исследованиях STIM2 и EURO-SKI описана взаимосвязь с длительностью предшествующей терапии ИТК и наличием заболеваний опорно-двигательного аппарата в анамнезе [22]. В корейском исследовании KID фактором развития СО оказался более длительный срок терапии иматинибом [20]. В исследовании KID сообщалось, что пациенты с СО имели большую вероятность сохранения РБЛ по сравнению с больными без СО (79,5% vs 49,5%; $p=0,003$) [20],

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 183 больных ХМЛ на момент отмены ИТК**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of 183 patients with chronic myeloid leukemia (CML) at the time of discontinuation of tyrosine kinase inhibitors (TKI)

	Все пациенты	ИГ	ПГ
Всего больных, абс. (%)	183 (100)	74 (100)	109 (100)
Пол (мужчины/женщины), абс.	71/112	24/50	51/58
Возраст [Me (диапазон)], годы	43 (21–86)	39 (22–76)	44 (21–86)
<i>Риск по Sokal* на момент постановки диагноза, абс. (%):</i>			
Низкий	108 (59)	44 (59)	64 (59)
Промежуточный	44 (24)	17 (23)	27 (25)
Высокий	22 (12)	10 (14)	12 (11)
Нет данных	9 (5)	3 (4)	6 (5)
Общий срок терапии ИТК [Me (диапазон)], годы	7 (0,5–18)	6 (0,5–13,3)	7 (3–18)
Длительность БМО [Me (диапазон)], годы	3,6 (0,1–10,8)	3 (0,1–9,8)	3,6 (1–10,8)
<i>Терапия перед прекращением лечения, абс. (%):</i>			
Иматиниб	123 (67)	48 (65)	75 (69)
ИТК2	60 (33)	26 (35)	34 (31)
Нилотиниб	47 (26)	16 (22)	31 (28)
Дазатиниб	12 (6,5)	9 (12)	3 (3)
Бозутиниб	1 (0,5)	1 (1)	0 (0)
Беременность, абс. (%)	34 (19)	24 (32)	10 (9)

*Индекс Sokal позволяет прогнозировать выживаемость при ХМЛ на основе клинической и лабораторной оценки. Показатель используется для прогнозирования исхода при постановке диагноза ХМЛ перед началом лечения.

однако эти данные не подтверждены другими исследователями [22, 26].

Таким образом, получены противоречивые данные о клинических и биологических факторах, которые могут быть взаимосвязаны с развитием СО – нового НЯ, возникающего после прекращения терапии ИТК у больных ХМЛ. Механизмы развития СО продолжают оставаться предметом изучения.

Цель исследования – определить клинические особенности СО и факторов его развития у больных ХМЛ после прекращения терапии ИТК в российской когорте пациентов. Дополнительной задачей стала оценка взаимосвязи СО и вероятности развития МР после отмены ИТК.

Материалы и методы

Участники исследования

Отмена ИТК и наблюдение в РБЛ выполнены у 183 больных ХМЛ с БМО: 109 пациентов из проспективной группы (ПГ) – участников исследования RU-SKI 2015–2019 гг., и 74 пациентов из исторической группы (ИГ) – с отменой ИТК вне исследований в 2005–2016 гг. (табл. 1).

Дизайн исследования и критерии соответствия

Проспективное исследование RU-SKI проводилось на основе модифицированного протокола международного многоцентрового исследования EURO-SKI [6].

Основные критерии включения пациентов в ПГ:

- 1) хроническая фаза ХМЛ;
- 2) терапия ИТК > 3 лет;

3) БМО > 2 лет, которому соответствовал как минимум БМО4 с уровнем BCR::ABL1 ≤ 0,01% по стандартной международной шкале (International Scale – IS).

После отмены ИТК уровень BCR::ABL1 оценивали 1 раз в месяц на протяжении первых 6 мес, далее каждые 2 мес с 6 до 12 мес и каждые 3 мес после 12 мес. МР, при котором возобновляли прием ИТК, считали однократную потерю БМО (BCR::ABL1 > 0,1%).

Критерии включения пациентов в ИГ:

- 1) хроническая фаза ХМЛ;
- 2) терапия любыми ИТК;
- 3) длительность БМО (как минимум МО4) > 1 года.

После отмены ИТК рекомендовали регулярный молекулярный мониторинг уровня BCR::ABL1 1 раз в 4–6 нед. Критерием МР являлась потеря БМО. В отдельных случаях выполнялось возобновление терапии без потери БМО (по решению врача и пациента).

Среди всех 183 больных ХМЛ с отменой ИТК имелись 34 беременные пациентки, у которых допускалось возобновление терапии при потере БМО2 (BCR::ABL1 > 1%).

Методы оценки целевых показателей

СО определяли как впервые возникший скелетно-мышечный болевой синдром или нарастание выраженности симптоматики сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата на 1-м году наблюдения после отмены ИТК. Степень выраженности симптомов определяли по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, v. 4) [27].

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», №105 от 29.04.2015. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

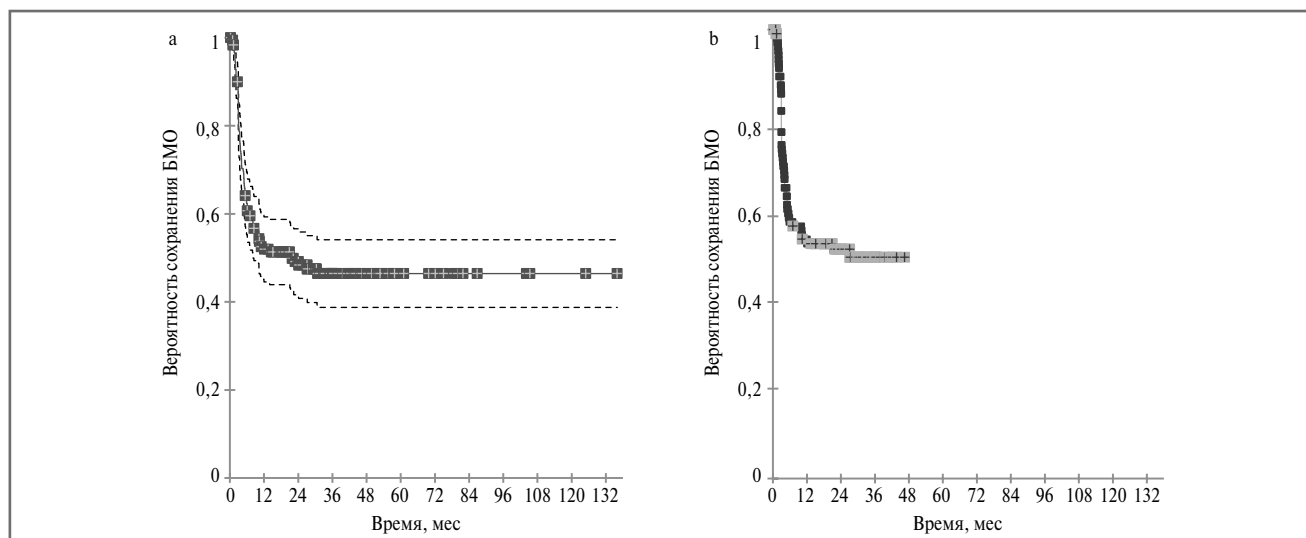


Рис. 1. Выживаемость без потери БМО у больных ХМЛ после отмены ИТК: а – во всей когорте больных; б – в ИГ и ПГ.

Fig. 1. Survival without loss of a large molecular response in patients with CML after discontinuation of TKI: a – in the entire cohort of patients; b – in the historical group and prospective group.

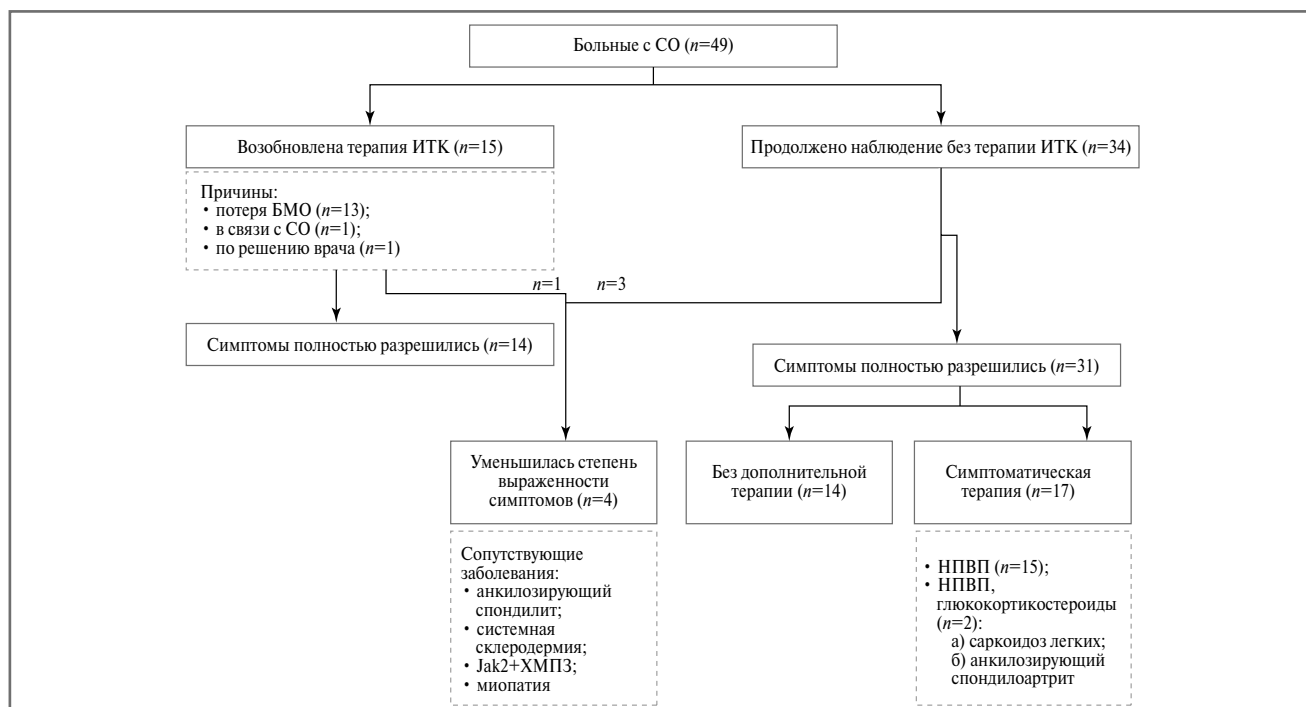


Рис. 2. Исходы наблюдения при синдроме отмены ИТК у 49 больных ХМЛ.

Примечание. ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание.

Fig. 2. Observation outcomes in TKI withdrawal syndrome in 49 patients with CML.

Статистический анализ

Применяли методы описательной статистики, частотного анализа. Выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с использованием логрангового теста для категориальных и целочисленных факторов при сравнительном анализе. Для сравнения групп использовали тест Манна–Уитни, U-тест и критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи СО и развития МР выполняли лэнд-марк-анализ.

Результаты

Медиана (*Me*) наблюдения после отмены ИТК во всей когорте больных составила 33 (от 1 до 136) мес. У 92 (50%) пациентов произошла потеря БМО. *Me* срока до потери БМО оказалась равна 4 (от 1 до 31) мес.

Выживаемость без потери БМО во всей группе ($n=183$) через 12 и 36 мес после отмены ИТК составила 53 (95% доверительный интервал – ДИ 38–54) и 46% (95% ДИ 38–54) соответственно (рис. 1, а), без значимых различий в ИГ и ПГ (рис. 1, б).

Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов с и без СО (n=183)**Table 2. Comparison of characteristics of patients with and without withdrawal syndrome (n=183)**

Характеристика	Пациенты с СО (n=49)	Пациенты без СО (n=134)	p
Срок терапии ИТК [Ме (диапазон)], мес	119 (40–218)	72 (6–181)	<0,0001
Возраст [Ме (диапазон)], годы	53 (24–80)	37 (21–86)	<0,0001
Заболевания опорно-двигательного аппарата, абс. (%)	18 (37)	27 (20)	0,022
Беременность, абс. (%)	0 (0)	34 (25)	<0,001
Женский пол, абс. (%)	28 (57)	84 (63)	0,496
Группа высокого риска по Sokal, абс. (%)	3 (6)	19 (14)	0,138
Препарат ИТК, абс. (%):			
Иматиниб	37 (76)	86 (64)	0,149
Нилотиниб	11 (22)	36 (27)	0,545
Дазатиниб	1 (2)	11 (8)	0,136
Бозутиниб	0 (0)	1 (1)	0,545

Прием ИТК возобновили у 100 (55%) больных (включая 8 человек без потери БМО в ИГ). После возобновления терапии ИТК БМО восстановился у 90 (98%) пациентов, Ме срока восстановления составила 3 (от 1 до 49) мес. Прогрессии ХМЛ после отмены ИТК не отмечалось.

СО после отмены ИТК наблюдался у 49 (27%) больных. Клиническими проявлениями СО были артралгии у 37 (76%) больных, миалгии – у 17 (35%), оссалгии – у 4 (8%). У 16 (33%) пациентов зарегистрировано сочетание вышеперечисленных симптомов. У 35 (71%) пациентов указанная симптоматика впервые возникла после отмены ИТК; у 14 (29%) наблюдалось усиление выраженности ранее наблюдавшихся симптомов сопутствующих заболеваний опорно-двигательной системы.

Болевой синдром 1–2-й степени наблюдали у 45 (92%) пациентов, 3-й степени – у 4 (8%) человек. Ме срока развития СО составила 2 (от 1 до 7) мес, Ме длительности клинических проявлений СО – 5 (от 1 до 35) мес.

Среди всех случаев СО в ПГ у большинства (66%) пациентов болевой синдром затрагивал несколько групп суставов (как крупных, так и мелких), при этом у 17 (41%) человек имело место последовательное их вовлечение в патологический процесс. У 14 (34%) пациентов зафиксировано изолированное симметричное поражение 1 группы суставов. В единичных случаях наблюдали поражение только 1 сустава (в анамнезе отмечались травма или заболевание этого сустава).

Прием ИТК возобновлен у 15 (31%) из 49 пациентов с СО (рис. 2): у 13 человек – в связи с потерей БМО, у 1 – по решению врача. У 1 пациентки в возрасте 79 лет (остеоартроз в анамнезе) прием иматиниба в сниженной дозе 200 мг возобновлен только в связи с СО (артралгии 3-й степени), несмотря на сохранение БМО, и болевой синдром купировался без какой-либо дополнительной терапии.

У 14 больных СО разрешился в течение 1–3 мес после возобновления терапии, у 1 пациентки (с миопатией неуточненного генеза в анамнезе) уменьшилась интенсивность миалгий.

СО полностью регрессировал у 31 из 34 больных, которые продолжили наблюдение в РБЛ. У 3 пациентов постепенно уменьшилась интенсивность болевого синдрома до 1-й степени (см. рис. 2), у этих пациентов в анамнезе имелась сопутствующая патология: анкилозирующий спондилит, системная склеродермия, второе миелопролиферативное (Jak2-позитивное) заболевание.

У 14 (45%) из 31 больных СО разрешился без какой-либо терапии; 17 (55%) пациентам проводилась симптоматическая терапия НПВП (см. рис. 2). При этом 2 из этих 17 больных также получали кратковременные курсы терапии глюкокортикостероидами (по причине анкилозирующего спондилита и саркоидоза легких).

При сравнении характеристик пациентов (табл. 2) у больных с СО статистически значимо чаще регистрировали старший возраст ($p<0,0001$), более длительный срок терапии ИТК ($p<0,0001$) и заболевания опорно-двигательного аппарата в анамнезе ($p=0,022$). Среди пациенток с беременностью случаев развития СО не зафиксировано ($p<0,001$). Значимых различий по другим характеристикам (пол, группа высокого риска по Sokal, препарат ИТК) не установлено.

МР отмечен у 13 (27%) пациентов с СО и у 79 (59%) больных без СО. Поскольку оба события возникали в динамике уже после отмены ИТК, для максимально корректной оценки их взаимосвязи в ПГ нами выполнен лэндмарк-анализ. Учитывая, что Ме срока развития СО и потери БМО составляла 2 и 4 мес соответственно, выбран 2-месячный лэндмарк. В анализ включены пациенты, которые к 2 мес отмены ИТК не потеряли БМО ($n=86$). У больных с наличием СО ($n=27$) выживаемость без потери БМО через 12 мес после отмены ИТК составила 66% по сравнению с 42% у пациентов без СО ($n=59$), однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,095$; рис. 3).

Обсуждение

Выживаемость без потери БМО после отмены ИТК в нашем исследовании в целом соответствует результатам других аналогичных исследований [4, 6–10]. Особенностью проанализированной нами группы больных являлась гетерогенность клинических характеристик, длительный период наблюдения и участие пациенток с ХМЛ и беременностью. Важно отметить, что у всех больных с МР после возобновления терапии ИТК был восстановлен БМО.

Доля больных с СО в нашем исследовании составила 27 и 42% при учете только данных ПГ [28]. Имеющиеся различия могут быть в первую очередь связаны с разной методикой регистрации СО: проспективный сбор информации, вероятно, позволил точнее установить наличие СО.

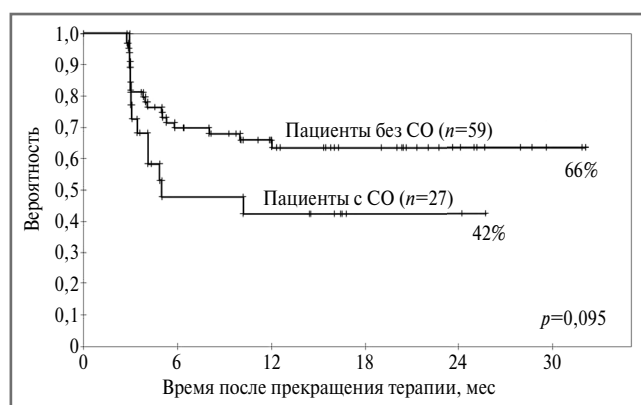


Рис. 3. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК в зависимости от наличия СО (лэндмарк-анализ на сроке 2 мес).

Fig. 3. Survival without loss of a large molecular response after discontinuation of therapy with TKI, depending on the presence of withdrawal syndrome (landmark analysis for a period of 2 months).

Полученные результаты сопоставимы с данными большинства других исследователей. Так, в метаанализе 10 исследований по отмене ИТК СО отмечен у 27% больных ХМЛ [16], в исследованиях ENESTfreedom и ENESTor – у 40 и 53% пациентов соответственно [7, 8]. Предположительно различия в частоте развития СО могут быть связаны с разными клиническими характеристиками пациентов в разных исследованиях.

Остается неясным влияние конкретного ИТК на вероятность развития СО. Описано, что СО чаще встречался у пациентов после отмены ИТК2 по сравнению с иматинибом [22]. В то же время в 2 исследованиях по отмене нилотиниба (STAT2) и дазатиниба (DASFREE) отмечена наименьшая из зафиксированных в настоящее время частота встречаемости СО: 14,1 и 9,5% соответственно [23, 26]. Мы не установили взаимосвязи СО с каким-либо ИТК, что, возможно, связано с небольшим числом пациентов, получавших терапию ИТК2.

Симптомы и продолжительность СО в нашем исследовании сопоставимы с описанными ранее [18], однако нами не зарегистрировано случаев кожного зуда, который в отдельных исследованиях расценивали как проявление СО [20].

Развитие СО оказалось обратимым и хорошо контролируемым явлением, что совпадает с результатами других исследователей [14, 19]. Почти у 50% пациентов СО разрешился без какой-либо терапии. Симптоматическое применение НПВП также имело положительный эффект. Возобновление терапии ИТК в связи с СО потребовалось только 1 (2%) пациентке, оказалось достаточно 1/2 стандартной дозы иматиниба (200 мг).

У больных с развитием СО зарегистрирован статистически значимо более длительный срок терапии ИТК ($p < 0,0001$), аналогичный факт установлен и в других исследованиях – STIM2, EURO-SKI, KID [20, 22]. Предположительно при длительном приеме ИТК на фоне отсутствия значительного количества опухолевого субстрата BCR::ABL1 тирозинкиназы связывание лекарственной молекулы ИТК может происходить преимущественно с другими белками-мишенями, что является основой так называемого нецелевого (off-target) действия. Воздействие ИТК на BCR::ABL1-независимые сигнальные пути (c-kit,

PDGFR), а также изменение соотношения остеобластов и остеокластов обсуждаются в литературе как возможные механизмы, лежащие в основе патогенеза СО [12, 18, 26]. С этих позиций длительная терапия ИТК могла вызвать более серьезные нарушения метаболизма костной ткани и стать предпосылкой для развития СО.

При исследовании свойств мультипотентных мезенхимных стволовых клеток у больных с СО установлено снижение их общей суммарной клеточной продукции, а также выявлена сниженная экспрессия генов *FGFR2* и *MMP2* [28]. Возможно, эти изменения могут влиять на регенераторную способность соединительной ткани, являясь потенциальным механизмом развития СО.

Другими факторами, ассоциированными с развитием СО в нашем исследовании, оказались старший возраст больных ($p < 0,0001$) и заболевания опорно-двигательного аппарата в анамнезе ($p = 0,022$). Французскими исследователями также описано более частое появление СО у пациентов с заболеваниями опорно-двигательной системы [22]. В ряде публикаций обсуждалось, что прекращение приема ИТК может способствовать клинической манифестации скрыто протекавших заболеваний в связи с элиминацией их предполагаемого противовоспалительного действия. Остается открытым вопрос о развитии СО как прямого следствия отмены ИТК либо о совпадении обострения хронической патологии с прекращением лечения. В любом случае пациенты с заболеваниями опорно-двигательной системы, а также аутоиммунными заболеваниями, протекающими с артралгиями, требуют особого внимания при отмене терапии ИТК.

В нашем исследовании впервые установлено, что развитие СО не характерно для пациенток с беременностью ($p < 0,001$), аналогичных сведений в литературе мы не обнаружили. Четкие объяснения этого явления привести сложно, учитывая отсутствие однозначного понимания патофизиологических механизмов развития СО в целом. Данное наблюдение требует более детального изучения в дальнейшем.

В отдельных исследованиях указано, что у больных с СО реже развивался МР [20]. В нашем исследовании для корректной оценки такой взаимосвязи проведен лэндмарк-анализ на сроке 2 мес после отмены ИТК. Установлена тенденция к более низкой выживаемости без потери БМО после отмены терапии у пациентов с СО [29], однако различия не были значимы. Эти данные также нуждаются в дополнительном изучении на больших когортах больных.

В настоящее время подход по наблюдению больных ХМЛ в РБЛ включен в международные клинические руководства и в российские клинические рекомендации [15, 30, 31], информация о СО доводится до сведения врачей-гематологов при проведении обучающих мероприятий (лекции, семинары).

Заключение

Число пациентов со стабильным глубоким МО будет постепенно увеличиваться, и примерно у 30% пациентов может развиться СО в случае отмены ИТК. В связи с этим необходимо информировать пациентов и врачей об особенностях развития СО, предрасполагающих факторах и способах коррекции для того, чтобы понимать риски наблюдения без терапии ИТК в каждом конкретном случае. Ожидается, что дальнейшие исследования позволят точнее определить биологические и патофизиологические аспекты развития СО.

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.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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 был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», №105 от 29.04.2015. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia, Protocol No. 105 of 09.04.2015. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

БМО – большой молекулярный ответ (соотношение BCR::ABL1/ABL $\leq 0,1\%$ и $\geq 0,01\%$)

БМО4 – соотношение BCR::ABL1/ABL $\leq 0,01$ и $>0,0032\%$ или неопределяемый уровень BCR::ABL1 при количестве ABL $\geq 1,0 \times 10^4$

ДИ – доверительный интервал

ИГ – историческая группа

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназы II поколения

Me – медиана

МО – молекулярный ответ

МР – молекулярный рецидив

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ – нежелательные явления

ПГ – проспективная группа

РБЛ – ремиссия без лечения

СО – синдром отмены

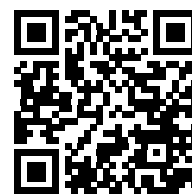
ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol.* 2015;2(5):e186-93. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00048-4
- Bower H, Björkholm M, Dickman PW, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-7. DOI:10.1200/jco.2015.66.2866
- Туркина А.Г., Новицкая Н.В., Голенков А.К., и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):390-401 [Turkina AG, Novickaja NV, Golenkov AK, et al. Chronic Myeloid Leukemia Patient Registry in the Russian Federation: From Observational Studies to the Efficacy Evaluation in Clinical Practice. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(3):390-401 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-390-401
- Mahon F, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1029-35. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70233-3
- Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood.* 2013;122(4):515-22. DOI:10.1182/blood-2013-02-483750
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):747-57. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30192-x
- Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia.* 2017;31(7):1525-31. DOI:10.1038/leu.2017.63
- Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med.* 2018;168(7):461-70. DOI:10.7326/m17-1094
- Imagawa J, Tanaka H, Okada M, et al. Discontinuation of dasatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained deep molecular response for longer than 1 year (DADI trial): a multicentre phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(12):e528-35. DOI:10.1016/S2352-3026(15)00196-9
- Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood.* 2017;129(7):846-54. DOI:10.1182/blood-2016-09-742205
- Туркина А.Г., Петрова А.Н., Челышева Е.Ю., и др. Результаты проспективного исследования по наблюдению больных хроническим миелолейкозом после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназы. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(4):370-85 [Turkina AG, Petrova AN, Chelysheva EYu, et al. A prospective study of the monitoring of patients with chronic myeloid leukemia upon withdrawal of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(4):370-85 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-4-370-385
- Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood.* 2016;128(1):17-23. DOI:10.1182/blood-2016-01-694265
- Laneuville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(3):15. DOI:10.1007/s11864-018-0532-2
- Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;108(4):355-64. DOI:10.1007/s12185-017-2295-0
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84. DOI:10.1038/s41375-020-0776-2
- Chen KK, Du TF, Xiong PS, et al. Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia With Losing Major Molecular Response as a Definition for Molecular Relapse: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:372. DOI:10.3389/fonc.2019.00372
- Park JS, Lee SE, Jeong SH, et al. Change of health-related profiles after Imatinib cessation in chronic phase chronic myeloid leukemia patients. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(2):341-7. DOI:10.3109/10428194.2015.1049166
- Kota V, Atallah E. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Cessation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019;19(8):480-7. DOI:10.1016/j.clml.2019.05.007
- Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Discontinuation of Imatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome? *J Clin Oncol.* 2014;32(25):2821-3. DOI:10.1200/jco.2014.55.6910

20. Lee SE, Choi SY, Song HY, et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016;101(6):717-23. DOI:10.3324/haematol.2015.139899
21. Katagiri S, Tauchi T, Ando K, et al. Low body weight and body mass index may be associated with musculoskeletal pain following imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*. 2017;7:33-5. DOI:10.1016/j.lrr.2017.04.002
22. Berger MG, Pereira B, Rousselot P, et al. Longer treatment duration and history of osteoarticular symptoms predispose to tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):337-46. DOI:10.1111/bjh.16083
23. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2019;61(3):650-9. DOI:10.1080/10428194.2019.1675879
24. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295(1):139-45.
25. Galimberti S, Fontanelli G, Barsotti S, et al. Increased values of the circulating PDGF β sustains the "withdrawal syndrome" after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients affected by chronic myeloid leukemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;55(3):211-2. DOI:10.1016/j.bcmd.2015.06.010
26. Takahashi N, Nishiwaki K, Nakaseko C, et al. Treatment-free remission after two-year consolidation therapy with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia: STAT2 trial in Japan. *Haematologica*. 2018;103(11):1835-42. DOI:10.3324/haematol.2018.194894
27. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, 2009. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Accessed: 11.07.2022.
28. Petinati NA, Petrova AN, Chelysheva EY, et al. Multipotent Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia before Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bull Exp Biol Med*. 2019;167(4):580-3. DOI:10.1007/s10517-019-04575-0
29. Petrova A, Chelysheva E, Shukhov O, et al. Withdrawal Syndrome After Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in the Russian Prospective Study RU-SKI. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(5):267-71. DOI:10.1016/j.clml.2019.12.019
30. Radich JB, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-35. DOI:10.6004/jnccn.2018.0071
31. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/120>. Ссылка активна на 11.07.2022 [Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/120>. Accessed: 11.07.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа

Ж.Д. Кобалава, А.А. Лапшин[✉], В.В. Толкачева, С.А. Галочкин

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить частоту дефицита железа (ДЖ) у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН), выявляемого по критерию международных клинических рекомендаций, – ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом (КНТЖ) <20% (критерий А) и по валидированному по данным биопсии костного мозга критерию – КНТЖ<20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л (критерий Б); оценить клинические ассоциации ДЖ, диагностированного на основании разных критериев ДЖ, на уровне мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимой изоформы ST2 (sST2), С-реактивного белка (СРБ), оценить распределение пациентов с различными функциональными классами (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) между изучаемыми группами.

Материалы и методы. В исследование включены 223 пациента (медиана возраста 73 [65; 82] года, 58% – мужчины), госпитализированных по поводу декомпенсации СН. Всем пациентам проводили стандартное физическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования, включая определение показателей феррокинетики: сывороточное железо, трансферрин, ферритин, а также NT-proBNP, sST2, СРБ. КНТЖ рассчитывался по формуле: сывороточное железо / трансферрин × 3,98. ФК СН по NYHA определяли в соответствии с набранными баллами по шкале ШОКС. Всем пациентам проводилась эхокардиография для оценки фракции выброса левого желудочка.

Результаты. По критерию А ДЖ выявлен у 89% (n=199) пациентов. Достоверных отличий между уровнями СРБ, NT-proBNP и sST2 у пациентов с ДЖ и без ДЖ не выявлено. По критерию Б ДЖ выявлен у 70% (n=156) пациентов. В группе ДЖ выявлены достоверно более высокие уровни СРБ (15,1 мг/л против 6,2 мг/л, p<0,001), NT-proBNP (5422 пг/мл против 2380 пг/мл, p<0,001) и sST2 (59,6 нг/мл против 42 нг/мл, p=0,02) по сравнению с группой без ДЖ. Назначение железа карбоксимальтозата (ЖКМ) внутривенно по действующим клиническим рекомендациям (диагностика ДЖ по критерию А) показано 57% пациентов, включенных в настоящее исследование. Оба критерия сформировали группы с ДЖ, в которых пациенты имели более высокие ФК NYHA по сравнению с группами без ДЖ. По действующим клиническим рекомендациям ДЖ должен быть оценен по методу 1. Более 1/2 пациентов (57%, n=127) имеют показания к ЖКМ внутривенно для снижения риска повторных госпитализаций.

Заключение. Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН остается высокой и варьирует от 70 до 89% в зависимости от использованных диагностических критериев ДЖ. Внутривенный ЖКМ должен быть назначен 57% (n=127) пациентов. Валидированный по сравнению с «золотым стандартом» диагностики критерий Б в отличие от критерия А позволяет сформировать группы пациентов с ДЖ и без ДЖ с достоверно различными уровнями СРБ, NT-proBNP и sST2.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дефицит железа, NT-proBNP, sST2, С-реактивный белок

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Лапшин А.А., Толкачева В.В., Галочкин С.А. Распространенность и клинические ассоциации дефицита железа у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью в зависимости от используемых диагностических критериев дефицита железа. Терапевтический архив. 2022;94(7):844–849. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201716

Введение

Частота сердечной недостаточности (СН) в Российской Федерации составляет 8,2%, при этом отмечается неуклонный рост заболеваемости СН, а возраст пациентов становится моложе [1]. Одной из актуальных проблем пациентов с СН является дефицит железа (ДЖ). Установлено, что ДЖ у пациентов с СН ухудшает клинические исходы и качество жизни [2].

Диагностика ДЖ является непростой задачей для врача [3, 4]. В когорте пациентов с СН использовались разные критерии ДЖ [5, 6]. В основе этих критериев лежит исследование биоптата костного мозга либо сывороточных показателей феррокинетики (ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом – КНТЖ, сывороточное железо) с разными пороговыми значениями и с комбинациями различных маркеров.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лапшин Артем Алексеевич** – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института. Тел.: +7(999)000-50-69; e-mail: lapshin_aa@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-4308-4764

Кобалава Жанна Давидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Толкачева Вероника Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института. ORCID: 0000-0001-6847-8797

Галочкин Святослав Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института. ORCID: 0000-0001-7370-8606

✉ **Artem A. Lapshin.** E-mail: lapshin_aa@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-4308-4764

Zhanna D. Kobalava. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Veronika V. Tolкачева. ORCID: 0000-0001-6847-8797

Svyatoslav A. Galochkin. ORCID: 0000-0001-7370-8606

Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency

Zhanna D. Kobalava, Artem A. Lapshin[✉], Veronika V. Tolkacheva, Svyatoslav A. Galochkin

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the frequency of iron deficiency (ID) in patients with decompensated heart failure (HF), defined by international guideline criterion – ferritin <100 ng/ml or ferritin from 100 to 299 ng/ml with TSAT<20% (criterion A) and by bone marrow biopsy criterion – TSAT<19.8% and serum iron <13 µmol/l (criterion B); to evaluate the effect of ID, diagnosed on the basis of different ID criteria, on NT-pro-BNP, sST2, CRP levels and New York Heart Association (NYHA) functional classes (FC) distribution between groups with ID and without ID.

Materials and methods. The study included 223 patients (median age 73 [65; 82] years, 58% males) who were hospitalized to V.V. Vinogradov Moscow City Clinical Hospital No. 64 with decompensated HF. All patients underwent a standard physiological examination, laboratory and instrumental studies, including determination of NT-proBNP, sST2, CRP, and ferrokinetic parameters (serum iron, transferrin, ferritin). TSAT was calculated as: serum iron / transferrin × 3.98. NYHA FC was determined according to Heart Failure Severity Rating Scale score. All patients underwent echocardiography to assess the ejection fraction of the left ventricle.

Results. According to criterion A ID was detected in 89% (n=199) of patients. There were no significant differences between levels of CRP, NT-proBNP and sST2. According to criterion B ID was detected in 70% (n=156) of patients. In the ID group, higher levels of CRP (15.1 mg/l vs 6.2 mg/l, $p<0.001$), NT-proBNP (5422 pg/ml vs 2380 pg/ml, $p<0.001$) and sST2 (59.6 ng/ml vs 42 ng/ml, $p=0.02$) were detected. Intravenous FCM admission according to current international guidelines (diagnosis of ID according to criterion A) is recommended to 57% of patients included in this study. Both methods formed groups with ID, in which patients had higher NYHA FC compared to groups without ID. According to current clinical guidelines, iron deficiency should be assessed according to method 1. More than half of patients (57, n=127) have indications for intravenous FCM to reduce risk of HF hospitalizations.

Conclusion. The frequency of ID in patients with decompensated heart failure varies from 70 to 89% depending on the criterion used to diagnose ID, but in any case, remains high. Intravenous FCM should be prescribed in 57% (n=127) of patients. Criterion B, validated against the gold standard of diagnostics, unlike criterion A, makes it possible to form groups of patients with ID and without ID, significantly differing in CRP, NT-proBNP, and sST2 levels.

Keywords: acute decompensated heart failure, iron deficiency, NT-proBNP, CRP, sST2

For citation: Kobalava ZhD, Lapshin AA, Tolkacheva VV, Galochkin SA. Prevalence and clinical associations of iron deficiency in patients with decompensated heart failure, depending on the diagnostic criteria used for iron deficiency. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):844–849. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201716

В первом клиническом исследовании безопасности и эффективности железа карбоксималтозата (ЖКМ) у пациентов с хронической СН (FAIR-HF) ДЖ диагностировали при уровне ферритина <100 нг/мл или при уровне ферритина от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ<20%. Данный критерий разработан, опираясь на клинические рекомендации The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) по лечению анемии при хронической болезни почек [7]. Показано, что группа пациентов, сформированная по этому критерию, получает пользу от назначения ЖКМ [8]. В дальнейшем этот критерий вошел в клинические рекомендации по СН различных кардиологических обществ и ассоциаций [9–12]. Однако он так и не валидирован при помощи метода «золотого стандарта» – биопсии костного мозга.

Исследование, проведенное среди пациентов с СН, показало, что КНТЖ<20% или сывороточное железо <13 мкмоль/л при сравнении с результатами биопсии костного мозга демонстрируют истощенные запасы железа с чувствительностью 94% и специфичностью 84% [13]. Также установлено, что чувствительность и специфичность выявления ДЖ по критерию клинических рекомендаций ниже и составляет 82 и 72% соответственно. Примечательно, что уровень КНТЖ>20% свидетельствовал о нормальных запасах железа в костном мозге, а уровень ферритина <100 нг/мл не гарантировал их истощения. Минусом критерия клинических рекомендаций является то, что он не требует оценки КНТЖ при уровне ферритина <100 нг/мл, что приводит к формированию группы пациентов со сниженным ферритином и нормальным (>20%) КНТЖ. Позднее в литературе это состояние названо изолированной гипоферритинемией (ИГФ). Также критерий клинических рекомендаций причисляет пациентов с ферритином >300 нг/мл при любом, даже низком КНТЖ к группе без ДЖ.

Анализ выживаемости пациентов с СН и ДЖ показал, что уровень КНТЖ<20%, а не ферритин является главным прогностическим маркером в этой когорте пациентов [14]. Выявлено, что пациенты с ИГФ имеют прогноз, достоверно не отличающийся от прогноза пациентов без ДЖ. Много-

центровое исследование, проведенное в Великобритании, подтвердило эти данные. Установлено, что прогноз пациентов достоверно ухудшает снижение КНТЖ ниже 20% и/или повышение уровня ферритина выше 300 нг/мл. Пациенты с уровнем ферритина ниже 30 нг/мл и КНТЖ>20% имели прогноз лучше, чем пациенты с более высоким ферритином и КНТЖ>20% [15].

Цель исследования – сравнение частоты ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН, выявляемого по критерию международных клинических рекомендаций: ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ<20% (критерий А) и по валидированному по данным биопсии костного мозга критерию: КНТЖ<20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л (критерий Б); оценка влияния ДЖ, диагностированного на основании разных критериев ДЖ, на уровни мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), растворимой isoформы ST2 (sST2), С-реактивного белка (СРБ), анализ распределения пациентов с различными функциональными классами (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) между изучаемыми группами.

Материалы и методы

В исследование включены 223 пациента (медиана возраста 73 [65; 82] года), госпитализированные по поводу декомпенсации СН в период с октября 2020 по апрель 2021 г. Включались пациенты с любой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и повышенными мозговыми натрийуретическими пептидами (>125 пг/мл у пациентов с синусовым ритмом и >600 пг/мл у пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий).

В исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом; с онкологическими заболеваниями; пациентов, принимавших препараты железа за 3 мес до включения в настоящее исследование; с острым гепатитом; проходящих гемодиализ; беременных женщин; пациентов с пневмонией любой этиологии, включая острую инфекцию SARS-CoV-2.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

Параметры	Значение (n=223)
Пол, м/ж, абс. (%)	129/94 (58/42%)
Возраст, лет – Me (IQR)	73 (65; 82)
Курение, абс. (%)	36 (16)
ФВЛЖ, % – Me (IQR), абс. (%):	44 (30; 55)
≤40	97 (44)
41–49	56 (25)
≥50	70 (31)
АГ, абс. (%)	196 (88)
САД/ДАД, мм рт. ст. – Me (IQR)	128 (114; 149)/74 (65; 85)
ЧСС, уд/мин – Me (IQR)	87 (71; 109)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	121 (54)
Инфаркт миокарда, абс. (%)	89 (40)
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	136 (61)
Сахарный диабет, абс. (%)	71 (32)
СКФ<60, мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	82 (37)
Анемия, абс. (%)	102 (46)
Повторная госпитализация с ОДСН за последние 6 мес, абс. (%)	64 (29)

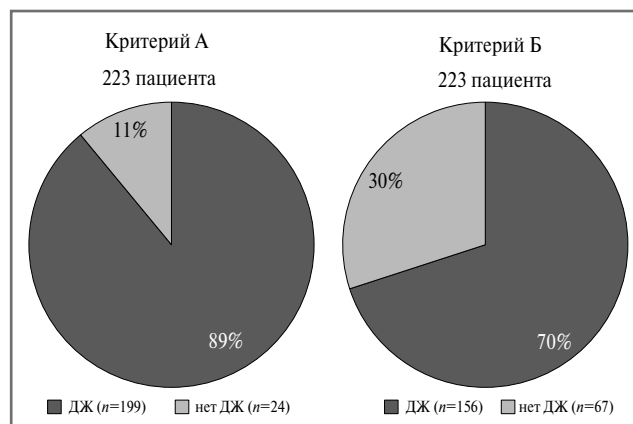
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений; здесь и далее в табл. 2, 3: Me – медиана, IQR – межквартильный размах.

Всем пациентам проводили стандартное физическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования, включая определение NT-proBNP, sST2, СРБ и показателей феррокинетики (сывороточное железо, трансферрин, ферритин). КНТЖ рассчитывался по формуле: сывороточное железо / трансферрин × 3,98. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Всем пациентам проводилась эхокардиография.

Определение NT-proBNP в плазме крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA с использованием тест систем NT-proBNP-ИФА-БЕСТ, набор реагентов А-9102 (Россия, ЗАО «Вектор-Бест»). Определение sST2 в плазме крови проводилось методом ИФА ELISA с использованием тест-систем Aspect PLUS sST2 (США, Critical Diagnostics).

Наличие ДЖ выявлялось по двум методикам: по критерию клинических рекомендаций: ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ<20% (критерий А) и по валидированному по данным биопсии костного мозга критерию: КНТЖ<20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л (критерий Б).

Фенотип СН определяли в соответствии с ФВЛЖ (≤40% – низкая, 41–49% – слегка сниженная, ≥50% – сохранная). Для оценки степени тяжести пациентов использовалась шкала оценки клинического состояния пациента с СН (ШОКС). ФК СН по NYHA определяли в соответствии с набранными баллами по шкале ШОКС.

**Рис. 1.** Частота дефицита железа.**Fig. 1.** Frequency of iron deficiency.

При статистической обработке данных использовалась программа IBM SPSS Statistics 26.0. Для оценки значимости различий между группами в случае нормального распределения использовался *t*-критерий Стьюдента, приведены средние значения и величины среднеквадратичных ошибок среднего ($m \pm SE$); если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, приведены медианы и квартили – Me (IQR). Для оценки значимости различий между качественными признаками построены таблицы сопряженности и рассчитан χ^2 Пирсона. При корреляционном анализе рассчитан коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Среди 223 пациентов преобладали мужчины (58%). Большинство имели в анамнезе артериальную гипертензию – АГ (88%), ишемическую болезнь сердца – 54% пациентов (40% пациентов перенесли инфаркт миокарда), 16% пациентов, со слов, курят или курили в прошлом. Фибрилляция предсердий зарегистрирована у 61% пациентов; 32% пациентов имели в анамнезе сахарный диабет 2-го типа. У 46% пациентов – анемия по критериям Всемирной организации здравоохранения (гемоглобин <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² на момент госпитализации выявлена у 37% пациентов. Большинство пациентов имели низкую ФВ (44%), сохранную ФВ – 31% пациентов, и слегка сниженную ФВ имели 25% пациентов (см. табл. 1).

По критерию А ДЖ выявлен у 89% ($n=199$) пациентов (рис. 1). При этом ИГФ встречалась у 14% ($n=31$) пациентов. Пациенты в группах с ДЖ и без ДЖ ожидаемо значительно отличались по показателям феррокинетики, уровню гемоглобина и не отличались по уровню эритроцитов. Достоверных отличий между уровнями СРБ, NT-proBNP и sST2 не выявлено. Имели I ФК по NYHA 25% пациентов без ДЖ, тогда как более тяжелые ФК чаще встречались у пациентов с ДЖ. Таким образом, при использовании критерия А в группу с ДЖ попадали клинически более тяжелые пациенты (табл. 2).

По критерию Б ДЖ выявлен у 70% ($n=156$) пациентов (см. рис. 1). Пациенты в исследуемых группах достоверно отличались по уровням гемоглобина, КНТЖ, сывороточного железа и не отличались по уровням эри-

Таблица 2. Показатели феррокинетики и тяжести СН – критерий А: ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ<20%

Table 2. Markers of ferrokinetics and severity of heart failure (HF) – Criterion A: ferritin <100 ng/mL or ferritin 100 to 299 ng/mL with TSAT<20%

Показатель, Me (IQR)	С ДЖ (n=199)	Без ДЖ (n=24)	p (U)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4 (3,9; 4,7)	4,2 (3,8; 5)	0,52
Гемоглобин, г/л	124 (112; 137)	130 (122; 154)	0,04
КНТЖ, %	11,7 (7; 16,4)	23,9 (20,4; 33,4)	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	8,3 (5,4; 12,2)	15,5 (10,9; 21,8)	<0,001
Трансферрин, г/л	2,9 (2,5; 3,3)	2,1 (1,9; 2,8)	<0,001
Ферритин, нг/мл	52,4 (32,3; 94,6)	240,1 (137,7; 460,6)	<0,001
СРБ, мг/л	10,4 (5,3; 22,3)	9,6 (5,8; 26,4)	0,92
NT-proBNP, пг/мл	4182 (2039; 10 268)	2317 (798; 6898)	0,07
sST2, нг/мл	54,7 (35,1; 97,9)	52,1 (34,7; 109,9)	0,94
ФК NYHA	p=0,018 (χ²)		
I	9% (n=18)	25% (n=6)	
II	39% (n=77)	29% (n=7)	
III	35% (n=69)	29% (n=7)	
IV	18% (n=35)	17% (n=4)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: U – непараметрический критерий Манна–Уитни, χ² – критерий согласия хи-квадрат Пирсона.

троцитов, трансферрина и ферритина. В группе ДЖ выявлены достоверно более высокие уровни СРБ (15,1 мг/л против 6,2 мг/л, $p<0,001$), NT-proBNP (5422 пг/мл против 2380 пг/мл, $p<0,001$) и sST2 (59,6 нг/мл против 42 нг/мл, $p=0,02$); табл. 3. Эти показатели свидетельствуют о более тяжелом течении СН и худшем прогнозе в группе пациентов с ДЖ. Имели I ФК по NYHA 21% пациентов без ДЖ, тогда как среди пациентов с ДЖ – лишь 6%; III и IV ФК NYHA встречались чаще у пациентов с выявленным по критерию Б ДЖ (37% против 28% и 19% против 13%). Следовательно, при использовании критерия Б в группу с ДЖ также попадали клинически более тяжелые пациенты.

Выявлены значимые корреляционные связи между КНТЖ и NT-proBNP ($r=-0,257$, $p<0,001$), КНТЖ и sST2 ($r=-0,251$, $p=0,001$), КНТЖ и СРБ ($r=-0,286$, $p=0,001$), а также между уровнями сывороточного железа и NT-proBNP ($r=-0,78$, $p<0,001$), sST2 ($r=-0,271$, $p=0,001$) и СРБ ($r=-0,339$, $p=0,001$). Выявлены корреляционные связи между дистанцией теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и уровнями трансферрина ($r=-0,184$, $p=0,026$) и ферритина ($r=0,254$, $p=0,002$), между уровнями трансферрина и показателями ФВЛЖ ($r=-0,184$, $p=0,033$), между уровнями ферритина и СРБ ($r=0,177$, $p=0,043$); табл. 4.

Таблица 3. Показатели феррокинетики и тяжести СН – критерий Б: КНТЖ<20% и сывороточное железо <13 мкмоль/л

Table 3. Markers of ferrokinetics and severity of HF – Criterion B: TSAT<20% and serum iron <13 μmol/l

Показатель, Me (IQR)	С ДЖ (n=156)	Без ДЖ (n=67)	p (U)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4 (3,9; 4,7)	4,3 (3,9; 4,8)	0,93
Гемоглобин, г/л	122 (110; 135)	130 (119; 145)	<0,001
КНТЖ, %	9,2 (5,8; 13,7)	23,5 (19,6; 31,3)	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,9 (5; 9,7)	17,7 (13,8; 23)	<0,001
Трансферрин, г/л	2,9 (2,5; 3,3)	2,6 (2,2; 3,1)	0,02
Ферритин, нг/мл	58,6 (31,5; 107,6)	67,8 (39,4; 137,2)	0,14
СРБ, мг/л	15,1 (6,6; 26,9)	6,2 (4,2; 11,1)	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	5422 (2381; 11 511)	2380 (1032; 5351)	<0,001
sST2, нг/мл	59,6 (38,3; 101,5)	42 (33,6; 73)	0,02
ФК NYHA	p=0,019 (χ²)		
I	6% (n=10)	21% (n=14)	
II	38% (n=59)	37% (n=25)	
III	37% (n=57)	28% (n=19)	
IV	19% (n=30)	13% (n=9)	

В соответствии с действующими международными клиническими рекомендациями назначение внутривенного ЖКМ показано пациентам с декомпенсацией СН и ФВЛЖ<50% и лабораторно подтвержденным ДЖ по методу 1 (ферритин <100 нг/мл или ферритин от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ<20%) [9, 16]. Как показало крупное клиническое исследование AFFIRM-АНЕ, это снижает риск повторных госпитализаций [17]. По данным нашего исследования, ЖКМ должен быть назначен 57% (n=127) пациентов.

Обсуждение

Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН остается высокой и варьирует в зависимости от примененного критерия ДЖ (от 70 до 89%). По действующим клиническим рекомендациям ДЖ должен быть оценен по методу 1. Более 1/2 пациентов (57%, n=127) имеют показания к ЖКМ внутривенно.

Выявлены клинические ассоциации между маркерами воспаления, тяжести СН и ДЖ. Валидированный по сравнению с «золотым стандартом» диагностики критерий Б в отличие от критерия А позволяет сформировать группы пациентов с ДЖ и без ДЖ, достоверно отличающиеся

Таблица 4. Корреляционные связи между показателями обмена железа и параметрами, характеризующими тяжесть СН
Table 4. Correlations between indicators of iron metabolism and parameters characterizing the severity of HF

	КНТЖ, %	Железо, мкмоль/л	Трансферрин, г/л	Ферритин, нг/мл
Т6МХ, м	$r=0,19, p=0,021$	NS	$r=-0,184, p=0,026$	$r=0,254, p=0,002$
ФВЛЖ, %	$r=0,133, p=0,047$	NS	$r=-0,143, p=0,033$	NS
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	NS	NS	NS	NS
NT-proBNP, пг/мл	$r=-0,257, p<0,001$	$r=-0,278, p<0,001$	NS	NS
sST2, нг/мл	$r=-0,251, p=0,001$	$r=-0,271, p=0,001$	NS	NS
СРБ, мг/л	$r=-0,286, p=0,001$	$r=-0,339, p<0,001$	NS	$r=0,177, p=0,043$

Примечание. NS – not significant (данные статистически недостоверны).

по уровням трех показателей: СРБ, NT-proBNP и sST2. При использовании обоих критериев в группах с ДЖ оказываются клинически (ФК NYHA) более тяжелые пациенты по сравнению с группами без ДЖ.

Критерий А позволяет выявить пациентов, введение ЖКМ которым, по данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, способно улучшить качество жизни и прогноз, уменьшить симптомы СН [13, 14]. Согласно критериям международных клинических рекомендаций ЖКМ показан пациентам, госпитализированным с декомпенсацией СН и ФВЛЖ < 50% для снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН. В нашем исследовании под эти параметры подходят 57% ($n=127$) больных. Однако, по мнению некоторых исследователей, у пациентов с ИГФ введение ЖКМ не окажет влияния на прогноз [13, 15, 18].

Нами не выявлено достоверных различий в уровнях СРБ, NT-proBNP и sST2 между группами с ДЖ и без него по критерию А. Это может свидетельствовать об отсутствии различий в тяжести течения СН и об отсутствии достоверных различий в отношении прогноза пациентов в изучаемых группах.

Следует отметить, что чувствительность ферритина в определении ДЖ низкая из-за целого ряда условий, которые могут привести к увеличению уровня данного маркера [19]. Ранее D. Okonko и соавт. изучили статус железа на основе циркулирующих маркеров у 157 пациентов с СН и выявили сниженный КНТЖ у 43% пациентов с нормальными значениями ферритина. Сделан вывод, что при СН в силу многих причин чаще разрушаются различные отдельные клетки, а каждая клетка организма – это депо ферритина, что делает его менее надежным маркером статуса железа [20].

Критерий Б валидирован по сравнению с «золотым стандартом» диагностики (биопсия костного мозга). Между сформированными по критерию Б группами с ДЖ и без выявлены достоверные различия в уровнях СРБ, NT-proBNP и sST2. Это может свидетельствовать о включении в группу ДЖ более тяжелых пациентов, у которых можно ожидать более выраженные положительные эффек-

ты применения ЖКМ. При этом необходимо установить, не исключает ли метод 2 пациентов, которые могли получить положительный эффект от назначения ЖКМ.

Заключение

Частота ДЖ у пациентов с декомпенсацией СН остается высокой и варьирует от 70 до 89% в зависимости от использованных диагностических критериев ДЖ. Внутривенный ЖКМ должен быть назначен 57% ($n=127$) пациентов. Валидированный по сравнению с «золотым стандартом» диагностики критерий Б в отличие от критерия А позволяет сформировать группы пациентов с ДЖ и без ДЖ с достоверно различными уровнями СРБ, NT-proBNP и sST2.

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.

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.

Список сокращений

ДЖ – дефицит железа
 ЖКМ – железа карбоксималтозат
 ИГФ – изолированная гипоферритинемия
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СН – сердечная недостаточность
 СРБ – С-реактивный белок

Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ФК – функциональный класс
 ШОКС – шкала оценки клинического состояния
 NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид
 NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
 sST2 – растворимая изоформа ST2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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, Belenkov 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. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail*. 2011;17(11):899-906. DOI:10.1016/j.cardfail.2011.08.003
- Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.034
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2232-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi388
- Казанцева Т.А., Раджан Р., Ефремовцева М.А., и др. Анемия и хроническая сердечная недостаточность. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(4):116-23 [Kazantseva TA, Radjan R, Efremovtseva MA, et al. Anaemia and chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(4):116-23 (in Russian)].
- Раджеш Р., Гаскина А.А., Виллевалде С.В., Кобалава Ж.Д. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(4):12-6 [Radzhesh R, Gaskina AA, Villeval'de SV, Kobalava ZhD. *Klinicheskie assotsiatsii anemii u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu*. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018;27(4):12-6 (in Russian)].
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kid Dis*. 2006;47(5 Suppl. 3):S11-145. DOI:10.1053/j.ajkd.2006.03.010
- Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(11):1084-91. DOI:10.1093/eurjhf/hfp140
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.025
- Мареев Ю.В., Гиляревский С.Р., Беграмбекова Ю.Л., и др. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2021;61(4):73-8 [Mareev YuV, Gilarevsky SR, Begrambekova YuL, et al. Expert consensus regarding treatment of iron deficiency in stable and decompensated patients with heart failure. *Kardiologiya*. 2021;61(4):73-8 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1639
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo (RKO). *Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'*. *Klinicheskie rekomendatsii* 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004519. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519
- Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, et al. Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;243:360-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.04.110
- Campodonico J, Nicoli F, Motta I, et al. Prognostic role of transferrin saturation in heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;zwaa112. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa112
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published online ahead of print, 2022 Apr 1]. *Circulation*. 2022;101161CIR0000000000001063. DOI:10.1161/CIR.0000000000001063
- Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-904. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32339-4
- Martens P, Grote Beverborg N, van der Meer P. Iron deficiency in heart failure-time to redefine. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;zwaa119. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa119
- Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2014;2014:210-5. DOI:10.1182/asheducation-2014.1.210
- Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1241-51. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.040

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

С.К. Зырянов^{✉1}, И.Н. Дьяков^{2,3}, З.Р. Айсанов⁴

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

³АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) на бюджет при его применении в качестве поддерживающей терапии в реальной клинической практике в сравнении со стандартной терапией при бронхиальной астме (БА) различной степени тяжести: для БА легкого течения – с салбутамолом по требованию, для БА среднетяжелого и тяжелого течения – с препаратом салметерол + флутиказон и салбутамолом по требованию.

Материалы и методы. Построена статическая математическая модель для оценки влияния лекарственного препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) в лечении БА на бюджет при внедрении его в клиническую практику с точки зрения государства. Демографические данные взяты из официальных данных Федеральной службы государственной статистики. Прямые медицинские затраты включали расходы на лекарственные средства, затраты на госпитализацию пациентов, сопряженную с развитием обострений БА, и затраты на плановые амбулаторные визиты. Косвенные затраты учитывали потерю ВВП в связи с госпитализацией пациентов на фоне обострений БА. Односторонний анализ чувствительности провели для подтверждения надежности результатов исследования.

Результаты. Оценка прямых затрат при лечении БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения показала, что постепенное увеличение доли пациентов, получающих препарат будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза), в 1, 2, 3-й год приема до 5,5, 7,7 и 9,7% соответственно, привело к возрастанию затрат на фармакотерапию за это время на 1,7 млрд руб., при том что прямые нелекарственные затраты, связанные с лечением осложнений, развившихся на фоне лечения БА, уменьшились на 8,3 млрд руб. Таким образом, снижение суммарных прямых затрат составило 6,7 млрд руб. Косвенные затраты при этом сократились на 6,0 млрд руб. Общее снижение всех затрат (прямых и косвенных) при переключении пациентов на будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) составило 12,5 млрд руб. Кроме того, препарат будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) помог снизить число обострений: в 1-й год – на 3137, во 2-й – на 4393 и в 3-й – на 5534 случая. Суммарно за 3 года было предотвращено 13 064 обострения БА. **Заключение.** Увеличение доли пациентов с БА различной степени тяжести, получающих терапию с препаратом будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза), позволит снизить финансовую нагрузку как на систему здравоохранения, так и на бюджетную систему государства в целом.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, бронхиальная астма, легкая, среднетяжелая, тяжелая, будесонид/формотерол, салбутамолом, салметерол/флутиказон

Для цитирования: Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Айсанов З.Р. Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Терапевтический архив. 2022;94(7):850–858. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201715

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний системы органов дыхания. Это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, респираторными симптомами, такими как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Согласно данным Глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease Study) на 2016 г. во

всем мире 339 млн человек страдали БА [1, 2]. По данным Глобального альянса против хронических респираторных заболеваний (Global Alliance against Chronic Respiratory Disease), распространенность астмы в России составляет 6–8%, при этом астма признана самым встречаемым хроническим заболеванием у детей и составляет около 12% [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. в России зарегистрировано 2023 летальных исхода, ассоциированных с БА, что составило 0,12% от всех смертей [4]. Кроме того, вероятность возникновения респираторных, иммунных, гематологических или психических

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зырянов Сергей Кенсаринович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: zryanov_sk@rudn.university; ORCID: 0000-0002-6348-6867

Дьяков Илья Николаевич – канд. биол. наук, зав. лаб. биосинтеза иммуноглобулинов ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова», ген. дир. АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики».
ORCID: 0000-0001-5384-9866

Айсанов Заурбек Рамазанович – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
ORCID: 0000-0002-4044-674X

[✉]Sergey K. Zryanov. ORCID: 0000-0002-6348-6867

Ilya N. Dyakov. ORCID: 0000-0001-5384-9866

Zaurbek R. Aisanov. ORCID: 0000-0002-4044-674X

Pharmacoeconomics analysis of using a fixed combination of budesonide/formoterol in patients with asthma in the health care system of the Russian Federation

Sergey K. Zyryanov^{✉1}, Ilya N. Dyakov^{2,3}, Zaurbek R. Aisanov⁴

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

³Scientific and Practical Centre for Rational Pharmaceutical Management and Pharmacoeconomics Problems, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the budgetary impact of using budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) as maintenance therapy in real clinical practice compared with standard therapy for asthma of varying severity: for mild asthma with on-demand salbutamol; for moderate and severe asthma – with the drug salmeterol + fluticasone and salbutamol on demand.

Materials and methods. A static mathematical model was built to assess the impact on the budget when introducing the drug budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) in the treatment of asthma into clinical practice from the point of view of the state. Demographic data was taken from the official data of the Federal State Statistics Service. Direct medical costs included the cost of medicines, the cost of hospitalization of patients associated with the development of asthma exacerbations, and the cost of scheduled outpatient visits. Indirect costs considered the loss of GDP due to hospitalization of patients against the background of asthma exacerbations. A one-way sensitivity analysis was performed to confirm the robustness of the study results.

Results. Assessment of direct costs in the treatment of mild, moderate and severe asthma showed that a gradual increase in the proportion of patients receiving the drug budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) over the years to 5.5, 7.7 and 9.7% accordingly, led to an increase in the cost of pharmacotherapy over 3 years by 1.7 billion rubles, while direct non-drug costs associated with the treatment of complications that developed during the treatment of asthma decreased by 8.3 billion rubles. Thus, the reduction in total direct costs amounted to RUB 6.7 billion. At the same time, indirect costs decreased by 6.0 billion rubles. The total reduction in all costs (direct and indirect) when switching patients to budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) amounted to 12.5 billion rubles. In addition, the use of the drug budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) resulted in a decrease in the number of exacerbations: in the first year by 3137, in the second by 4393 and in the third by 5534 cases. A total of 13 064 asthma exacerbations were prevented over 3 years.

Conclusion. Increasing the proportion of patients with asthma of varying severity receiving therapy with budesonide + formoterol (Symbicort® Turbuhaler®) will reduce the financial burden on both the healthcare system and the budgetary system.

Keywords: pharmacoeconomics, budget impact analysis, asthma, mild asthma, moderate to severe asthma, budesonide/formoterol, salbutamol, salmeterol/fluticasone

For citation: Zyryanov SK, Dyakov IN, Aisanov ZR. Pharmacoeconomics analysis of using a fixed combination of budesonide/formoterol in patients with asthma in the health care system of the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(7):850–858. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201715

расстройств у детей с БА на 50% выше, чем в среднем по популяции [5].

БА – хроническое заболевание, которое может характеризоваться легким, среднетяжелым и тяжелым течением. Ключевым принципом лечения БА является достижение и поддержание контроля над ее клиническими проявлениями, а именно предотвращение обострений, так как именно они служат причиной прогрессирования заболевания, инвалидизации, а иногда смерти [1]. Для лечения БА используют 2 группы лекарственных средств: для купирования приступов (средства неотложной помощи) и для контроля течения заболевания (поддерживающая терапия). Лекарственные средства для неотложной помощи принимают по потребности, чтобы купировать обострение, их основным механизмом является быстрое устранение бронхоспазма. К ним относятся ингаляционные короткодействующие бета2-адреномиметики (КДБА), ингаляционные антихолинергические средства как самостоятельно, так и в комбинации с КДБА, ксантины и пероральные КДБА. Препараты поддерживающей терапии принимают на ежедневной основе, чтобы обеспечить длительный противовоспалительный эффект. К данной группе относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингаляционные длительно действующие бета2-адреномиметики (ДДБА), антихолинолитики длительного действия (ДДАХ) в комбинации с ИГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), теофиллин, а также моноклональные антитела (МАТ) [1, 6].

Согласно международным и российским рекомендациям терапия БА осуществляется ступенчато. Выделяют 5 ступеней по Global Initiative for Asthma, 2022 г. [6], причем I стадия характеризуется наименее интенсивной терапией,

а V связана с наибольшим объемом медицинской помощи. Если не удастся достигнуть контроля на одной из пяти стадий, переходят к следующей, постепенно наращивая объем терапии [1, 6]. В зависимости от объема терапии, соответствующего каждой ступени и необходимого для поддержания контроля, ретроспективно можно оценить степень тяжести течения заболевания (рис. 1).

Для 1-й ступени в качестве поддерживающей терапии предпочтительно применять будесонид + формотерол в фиксированной комбинации с дозировкой 160/4,5 мкг/доза или беклометазон + сальбутамол по потребности; в качестве альтернативной терапии используют низкие дозы ИГКС каждый раз при приеме КДБА. На 2-й ступени терапии БА необходимо ежедневно применять ИГКС в низких дозах или использовать только по потребности будесонид + формотерол в дозировке 160/4,5 мкг/доза или беклометазон + сальбутамол. В качестве альтернативной поддерживающей терапии могут быть использованы АЛТР и теофиллин в низких дозах [1, 6]. На 3, 4 и 5-й ступенях в качестве предпочтительной поддерживающей терапии применяют ИГКС/ДДБА в низкой, средней или высокой дозе соответственно [1, 6]. На 5-й ступени возможно присоединять к терапии ДДАХ или МАТ [1, 6].

Пациенты с легкой астмой достигают контроля заболевания на 1 и 2-й ступенях терапии, в то время как пациентам со среднетяжелой БА для контроля требуется терапия 3-й ступени. Пациентам с тяжелой астмой необходима терапия 4 или 5-й ступени, при этом они могут не достичь адекватного контроля заболевания [1, 6]. Для купирования симптомов предпочтительной терапией является ИГКС/формотерол. Если пациент со среднетяжелой или тяжелой

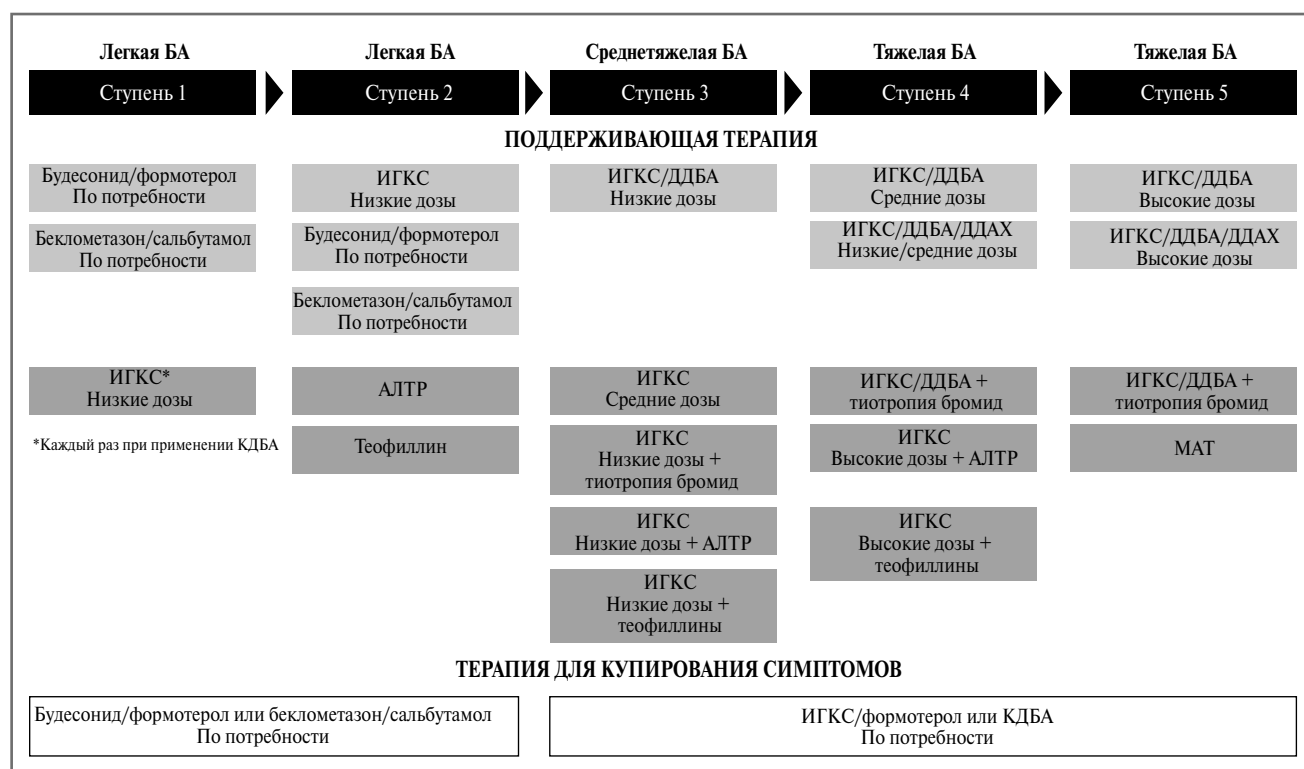


Рис. 1. Ступени терапии БА по Global Initiative for Asthma.

Fig. 1. Stages of therapy asthma according to Global Initiative for Asthma.

астмой получает для купирования симптомов фиксированные комбинации будесонид + формотерол или беклометазон + сальбутамол, эти же препараты должны быть назначены и для поддерживающей терапии, т.е. в режиме единого ингалятора с учетом возрастных ограничений. Альтернативой для купирования симптомов является КДБА [1, 6].

Обсервационное исследование, проведенное в 12 российских городах ($n=1000$), показало, что у 17% пациентов легкое течение заболевания, таким образом у оставшихся 83% – среднетяжелое и тяжелое [7]. Тем не менее доля пациентов с неконтролируемым течением относительно высокая – контроля заболевания удалось достичь только у 39% пациентов с легкой БА и у 21% с БА среднетяжелого течения [7].

Основой эффективного контроля БА любой степени тяжести является комбинированная терапия ИГКС-содержащими препаратами (ДДБА+ИГКС), при необходимости усиливается ДДАХ. При этом фиксированная комбинация 2 действующих веществ в одном ингаляторе позволяет снизить количество критических ошибок в технике ингаляции и добиться большей приверженности терапии. Фиксированные комбинации более эффективны, чем свободные комбинации монопрепаратов [8, 9]. Одним из таких средств, широко применяемых в российской практике, является Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза [будесонид+формотерол]. Препарат показан пациентам с БА для достижения общего контроля заболевания, включая профилактику и облегчение симптомов и снижение риска обострений*.

Цель исследования – оценить влияние препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер®

160/4,5 мкг/доза) на бюджет при применении его в качестве поддерживающей терапии в сравнении со стандартным лечением при БА различной степени тяжести: для БА легкого течения – с сальбутамолом по требованию, для БА среднетяжелого и тяжелого течения – с препаратом салметерол + флутиказон и сальбутамолом по требованию.

Материалы и методы

Размер целевой популяции определяли с учетом данных о распространенности заболевания и данных Федеральной службы государственной статистики РФ [10]. Согласно национальным статистическим данным в России насчитывается порядка 1 253 360 человек с БА на конец 2020 года [11]. Субанализ исследования SYGMA показал, что распространенность легкой астмы среди россиян составляет 24%. У 76% российских пациентов БА классифицирована как среднетяжелая и тяжелая [12]. Во время анализа учитывали, что все пациенты получают терапию и всем пациентам может быть назначен препарат будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза). В анализе сделано допущение, что потребность в медикаментозной терапии, учтенная при расчетах, покрывается за счет бюджетных средств. Горизонт анализа составил 3 года. Сделано допущение, что будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) будет постепенно заменять текущую практику у 5,5, 7,7 и 9,7% пациентов в 1, 2 и 3-й год соответственно.

Клинические данные для расчетов извлекали из двух рандомизированных клинических исследований. Для БА легкого течения данные по частоте тяжелых обострений и побочных эффектов для сравниваемых альтернатив извле-

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N013167/01 от 28.09.2011 (переоформлено 12.08.2021).

Таблица 1. Входные параметры модели для БА легкого течения**Table 1. Model input parameters for mild asthma**

Критерий	Значение	Ссылка на источник
Число пациентов с БА легкого течения	300 806	Расчет
Доля пациентов целевой популяции, обеспечиваемых за счет бюджетных средств	100%	Национальные данные
Число пациентов целевой популяции, обеспечиваемых за счет бюджетных средств	300 806	Расчет
Клинические характеристики		
Частота тяжелых обострений на фоне приема препарата будесонид + формотерол	5,6%	[13]
Частота тяжелых обострений на фоне лечения салбутамолом	12,0%	Допущение
Число тяжелых обострений в год на фоне приема комбинации будесонид + формотерол	0,07	[13]
Число тяжелых обострений в год на фоне лечения салбутамолом	0,2	Допущение
Медиана числа ингаляций препарата будесонид + формотерол в день	0,29	[15]
Медиана числа ингаляций салбутамола	0,32	[15]
Частота инфекций верхних отделов респираторного тракта при использовании препарата будесонид + формотерол	0,056	[13]
Вирусные инфекции верхних отделов респираторного тракта при использовании препарата будесонид + формотерол	0,059	[13]
Фарингит при использовании препарата будесонид + формотерол	0,026	[13]
Бронхит при использовании препарата будесонид + формотерол	0,026	[13]
Частота инфекций верхних отделов респираторного тракта (салбутамолом)	0,06	[13]
Вирусные инфекции верхних отделов респираторного тракта (салбутамолом)	0,062	[13]
Фарингит (салбутамолом)	0,027	[13]
Бронхит (салбутамолом)	0,032	[13]
Затраты		
Салбутамолом, ингалятор 100 мкг/доза, руб.	0,61	[16]
Будесонид + формотерол, 160/4,5 мкг, стоимость 1 дозы, руб.	17,23	[16]
Затраты на лечение тяжелого обострения (на 1 случай), руб.	26 923,49	[17]
Затраты на визиты врача, руб.	1 599,8	[17]
Затраты на вызов бригады скорой помощи, руб.	2 887,70	[17]

кали из исследования SYGMA 1, 2018 [13]. SYGMA 1 – двойное слепое исследование ($n=3849$), в котором пациентов с БА легкого течения старше 12 лет рандомизировали в группы, получавшие по требованию тербуталин (0,5 мг), будесонид + формотерол (200 мкг/6 мкг) либо будесонид дважды в день в дополнение к тербуталину по мере необходимости [13]. Исследование продолжалось 52 нед, и его основной целью была оценка преимуществ препарата будесонид + формотерол над тербуталином [13]. Годовая частота тяжелых обострений составила 0,07 у пациентов, получавших будесонид + формотерол, по сравнению с 0,2 у пациентов, принимавших тербуталин, и 0,09 у лиц, получавших поддерживающую терапию будесонидом в дополнение к тербуталину по требованию [13]. Данные по частоте тяжелых обострений на фоне терапии тербуталином экстраполировали для салбутамола на основании допущения об их сопоставимости.

Для БА среднетяжелого и тяжелого течения клинические данные извлекали из исследования С. Vogelmeier и соавт., 2005 [14]. Это рандомизированное открытое клиническое исследование ($n=2143$), в котором сравнивали будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) в качестве поддерживающей терапии и по требованию с терапией препаратами флутиказон + салбутамолом [14]. Дли-

тельность исследования составила 52 нед. Пациенты получали либо будесонид + формотерол в дозе 160/4,5 мкг 2 раза в день (по 2 ингаляции за прием) в качестве поддерживающей терапии, а также по требованию, либо салметерол + флутиказон по 50/250 мг 2 раза в день в качестве поддерживающей терапии и салбутамолом по требованию [14]. Титровать дозу разрешалось после 4 нед терапии на основании рекомендаций врача, чтобы отразить реальную клиническую практику [14]. Салметерол + флутиказон в результате титрования мог применяться либо в более низкой (50/100 мг 2 раза в день), либо в более высокой (50/500 мг 2 раза в день) дозе. При титрации дозы будесонид + формотерол суммарное число ингаляций в сутки может быть снижено с 4 до 2. Препарат будесонид + формотерол позволил снизить общее число тяжелых обострений до 255 по сравнению с 329 у пациентов, получавших салметерол + флутиказон [14]. При этом на фоне приема препарата будесонид + формотерол произошло снижение риска тяжелых обострений на 25% и увеличение времени до первого тяжелого обострения [14].

Параметры, использованные для расчетов, приведены в табл. 1, 2.

При оценке затрат учитывали прямые (стоимость лекарственных средств, затраты на купирование обострений,

Таблица 2. Входные параметры модели для БА среднетяжелого и тяжелого течения**Table 2. Model input asthma for moderate to severe and severe asthma**

Критерий	Значение	Ссылка на источник
Число пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения	952 554	Расчет
Доля пациентов целевой популяции, обеспечиваемых за счет бюджетных средств	100%	Национальные данные
Клинические характеристики		
Частота тяжелых обострений на фоне приема препарата будесонид + формотерол	0,15%	[14]
Частота тяжелых обострений на фоне приема комбинации салметерол + флутиказон	0,19%	[14]
Число тяжелых обострений в год на фоне приема препарата будесонид + формотерол	0,24	[14]
Число тяжелых обострений в год на фоне использования препарата салметерол + флутиказон	0,31	[14]
Средняя потребность в ингаляторах на 1 пациента в год (будесонид + формотерол)	12,7	[14]
Средняя потребность в ингаляторах на 1 пациента в год (салметерол + флутиказон)	16,6	[14]
Затраты		
Сальбутамол, ингалятор 100 мкг/доза, руб.	0,61	[16]
Будесонид + формотерол, 160/4,5 мкг, стоимость 1 дозы, руб.	17,23	[16]
Салметерол + флутиказон, 50/100 мкг, стоимость 1 дозы, руб.	16,75	[16]
Салметерол + флутиказон, 50/250 мкг, стоимость 1 дозы, руб.	23,75	[16]
Салметерол + флутиказон, 50/500 мкг, стоимость 1 дозы, руб.	34,48	[16]
Затраты на лечение тяжелого обострения (на 1 случай), руб.	26 923,49	[17]
Затраты на визиты врача, руб.	1 599,8	[18]
Затраты на вызов бригады скорой помощи, руб.	2 887,70	[18]

Таблица 3. Стоимость законченного случая для обострений и нежелательных явлений, учтенная при проведении анализа**Table 3. Cost for exacerbations and adverse events included in the analysis**

Клиническая ситуация	КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Тариф, руб.
Обострение БА	st23.005	Астма, взрослые	1,11	26 923,49
Инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, грибковый фарингит	st12.010	Респираторные инфекции верхних дыхательных путей с осложнениями, взрослые	0,35	8 489,39
Бронхит	st27.010	Бронхит необструктивный, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания	0,75	18 191,55

приводящих к госпитализации и временной потере трудоспособности, лечение побочных эффектов) и косвенные затраты. Стоимость лекарственной терапии рассчитывали исходя из потребности в препарате в течение 1 года и стоимости 1 дозы. Для подсчета затрат на лечение обострений количество затрат на 1 случай умножали на частоту возникновения обострений в год для каждой из групп сравнения. При оценке учитывали стоимость лечения следующих побочных эффектов: инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции верхних дыхательных путей, грибковый фарингит и бронхит [13]. Стоимость законченного случая рассчитывали исходя из размера базовой ставки для круглосуточных стационаров согласно Программе государственных гарантий на 2022 г. (которая составила 37 316,00 руб.), размера коэффициента приведения и коэффициента затратноемкости для соответствующего тарифа клинико-статистических групп (КСГ) по формуле:

Стоимость законченного случая =
 $= БС \times КП \times КД \times (КЗ \times КС \times КУС + КСЛП)$, где
 БС – базовая ставка согласно программе государственных гарантий;
 КЗ – коэффициент затратноемкости для тарифа КСГ;
 КП – коэффициент приведения (0,65 для круглосуточных стационаров).
 Коэффициенты, которые устанавливаются на региональном уровне и по умолчанию в формуле приняты за единицу:
 КД – коэффициент дифференциации;
 КС – коэффициент спецификации;
 КУС – коэффициент уровня оказания медицинской помощи;
 КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента, по умолчанию принят за ноль.
 Тарифы в соответствии с клинико-статистическими группами приведены в **табл. 3**.

Таблица 4. Стоимость препаратов, учтенная в анализе**Table 4. Drugs cost included in the analysis**

Международное непатентованное наименование	Торговое наименование	Лекарственная форма	Цена (с НДС и ОН), руб.
Будесонид + формотерол	Симбикорт® Турбухалер®	Порошок для ингаляций дозированный, 160 мкг+4,5 мкг/доза, 120 доз	2 068,07
Салметерол + флутиказон	Серетид	Аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг+50 мкг/доза, 120 доз	1 004,71
Салметерол + флутиказон	Серетид	Аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг+125 мкг/доза, 120 доз	1 425,16
Салметерол + флутиказон	Серетид	Аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг+250 мкг/доза, 120 доз	2 068,96
Сальбутамол*	Сальбутамол	Аэрозоль для ингаляций дозированный, 100 мкг/доза, 200 доз	121,98

*Медиана тендерных цен по данным Headway за 2021 г.

Стоимость лекарственных средств, учтенная в анализе, взята из реестра предельных отпускных цен с 10% НДС и 11,41% оптовой надбавки (ОН), средней по стране, и приведена в табл. 4 [16].

Косвенные затраты рассчитывали, перемножая количество дней с плохо контролируемой БА, которая приводит к временной потере трудоспособности согласно SYGMA 1 [13], на объем недополученного валового внутреннего продукта (ВВП) за 1 день и размер выплаты по листку временной нетрудоспособности. Расчет недополученного ВВП за 1 день и стоимости оплаты временной нетрудоспособности приведен ниже.

Для БА среднетяжелого и тяжелого течения использовали ту же методологию расчета затрат на лекарственные средства, тяжелые обострения, приводящие к госпитализации и ассоциированные с временной нетрудоспособностью и, соответственно, с косвенными затратами. Длительность временной нетрудоспособности при тяжелом обострении БА, приводящем к госпитализации, была принята равной 75 дням (среднее между 60 и 90 днями) [18].

Размер недополученного ВВП рассчитывали следующим образом. Согласно данным Росстата объем ВВП за 2021 г. составил 130 795,3 трлн руб. Число занятых на 1 января 2022 г. – 75 468,5 тыс. человек. Недополученный размер ВВП рассчитывали, деля ВВП за 1 год на число человек трудоспособного возраста и на 365 дней. Недополученный ВВП на 1 занятого составил 1 725 158 руб. за 1 год, или 4 726 руб за 1 день.

Средняя численная заработная плата за 2020 г. – 55 639 руб. Исходя из этого, стоимость оплаты временной нетрудоспособности составит 1 829,23 руб. в день. При оценке непрямых затрат сделано допущение, что среди целевой популяции доля экономически активных пациентов составит 50%.

Результаты

Учитывая численность популяции взрослых пациентов с БА различной степени тяжести в России (1 253 360 человек [10]) и долю БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения [13], рассчитан размер популяции для каждого из оцениваемых вариантов. Число пациентов с легким течением в популяции в рамках анализа составило 300 806 человек. Пациентов с БА тяжелого и среднетяжелого течения насчитывалось 952 554 человека. Согласно допущениям, описанным в разделе «Материалы и методы», все эти пациенты получа-

**Рис. 2. Суммарные (прямые и косвенные) затраты, ассоциированные со сравниваемыми практиками терапии.****Fig. 2. Summary (direct and indirect) costs.**

ют терапию за счет бюджетных средств и всем может быть назначен препарат будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза). Указанная численность пациентов с БА легкого и среднетяжелого или тяжелого течения принята за размер целевой популяции в проводимом анализе влияния на бюджет. Результаты, распределенные по типам затрат и тяжести течения БА, приведены в табл. 5.

Применение препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) более затратное, чем только короткодействующего бронходилататора, однако благодаря меньшему количеству обострений и ассоциированных с ними прямых нелекарственных затрат суммарные прямые и косвенные затраты при добавлении препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) снижаются. Постепенное увеличение его доли по годам до 5,5, 7,7 и 9,7% соответственно позволит снизить суммарные прямые затраты при лечении легкой БА на 4,32 млрд руб., косвенные затраты – на 2,2 млрд руб. Суммарные затраты (прямые и косвенные) при этом сократятся на 6,52 млрд руб.

При БА среднетяжелого и тяжелого течения отмечают более высокие лекарственные затраты на бронходилатационную терапию, чем при легком течении. При

Таблица 5. Затраты на лечение БА различной степени тяжести

Table 5. Costs of treating asthma with varying degrees of severity

Вид затрат/ период	БА легкого течения		БА среднетяжелого и тяжелого течения		БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения		Изменение нагрузки на бюджет при применении препарата Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.
	Без препарата Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	С препаратом Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	Без препарата Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	С препаратом Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	Без препарата Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	С препаратом Симбикорт® Турбухалер®, млн руб.	
Затраты на лекарственные препараты							
Год 1	21,4	50,4	17 801,1	18 198,0	17 822,5	18 248,5	426,0
Год 2	21,4	62,0	17 801,1	18 356,8	17 822,5	18 397,4	574,9
Год 3	21,4	72,6	17 801,1	18 501,1	17 822,5	18 573,7	751,2
Суммарно за 3 года	64,3	185,0	53 403,2	55 056,0	53 467,5	55 120,6	1 652,7
Прямые нелекарственные затраты							
Год 1	29 820,7	28 752,9	75 417,0	74 478,1	105 237,7	103 230,9	-2 006,8
Год 2	29 820,7	28 325,8	75 417,0	74 102,5	105 237,7	102 427,3	-2 810,5
Год 3	29 820,7	27 937,0	75 417,0	73 761,1	105 237,7	101 698,1	-3 539,7
Суммарно за 3 года	89 462,2	85 016,7	226 251,0	222 341,6	315 713,2	307 357,2	-8 355,5
Суммарные прямые затраты							
Год 1	29 842,2	28 803,3	93 218,1	92 676,1	123 060,2	121 479,4	-1 580,8
Год 2	29 842,2	28 387,7	93 218,1	92 459,3	123 060,2	120 846,7	-2 214,0
Год 3	29 842,2	28 010,0	93 218,1	92 262,2	123 060,2	120 272,5	-2 788,0
Суммарно за 3 года	89 526,5	85 201,0	279 654,2	277 397,5	369 180,7	362 477,6	-6 702,8
Косвенные затраты							
Год 1	14 790,0	14 261,2	72 594,0	71 692,5	87 384,0	85 953,7	-1 430,3
Год 2	14 790,0	14 049,7	72 594,0	71 331,8	87 384,0	85 381,5	-2 002,4
Год 3	14 790,0	13 857,4	72 594,0	71 004,0	87 384,0	84 861,4	-2 522,6
Суммарно за 3 года	44 369,9	42 168,4	217 782,1	214 028,3	262 152,0	256 196,7	-5 955,3
Суммарно прямые и косвенные затраты							
Год 1	44 632,1	43 064,5	165 812,1	164 368,5	210 444,2	207 432,0	-3 012,0
Год 2	44 632,1	42 437,5	165 812,1	163 791,1	210 444,2	206 228,6	-4 216,6
Год 3	44 632,1	41 867,5	165 812,1	163 266,2	210 444,2	205 133,0	-5 311,0
Суммарно за 3 года	133 896,4	127 369,5	497 436,3	491 425,8	631 332,6	618 674,5	-12 658,1

постепенном увеличении доли пациентов, получающих препарат будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза), до тех же значений, что и при БА легкого течения, суммарные прямые затраты на лечение пациентов с БА среднетяжелого и тяжелого течения снизятся на 0,8%, или 2,25 млрд руб., косвенные затраты – на 1,7%, или 3,75 млрд руб. Снижение суммарных затрат при этом составит 1,4%, или 6,01 млрд руб.

Оценка изменения нагрузки на бюджет при постепенном увеличении доли препарата будесонид + формо-

терол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) с 5,5% в 1-й год до 9,7% в 3-й год приведена в табл. 5. За счет большей эффективности в предотвращении развития обострений применение препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) позволит сократить как суммарные прямые, так и косвенные затраты, снижая нагрузку на систему здравоохранения и на бюджетную систему в целом. Наблюдаемое при этом увеличение лекарственных затрат за счет увеличения доли препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер®

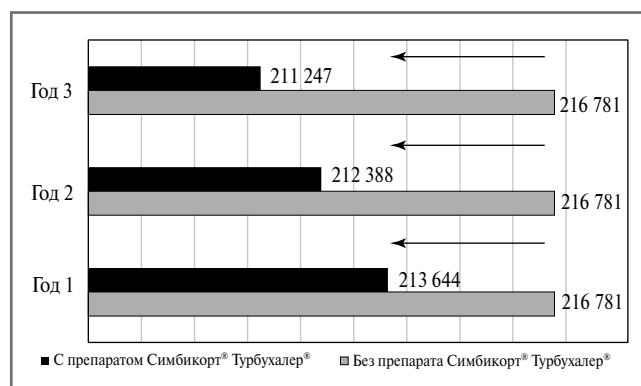


Рис. 3. Количество обострений БА при сравниваемых практиках лечения.

Fig. 3. Number of asthma exacerbations.

160/4,5 мкг/доза) полностью нивелируется снижением лекарственных прямых затрат, ассоциированных с лечением тяжелых обострений БА. Результаты также схематично представлены на **рис. 2**.

Как видно из **рис. 2**, применение препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза сопровождается более низкими затратами по сравнению с отсутствием препарата в клинической практике.

На **рис. 3** приведено количество случаев обострений, ожидаемое в общей популяции при применении рассматриваемых практик терапии. В **табл. 6** описано количество предотвращенных обострений по годам при увеличении доли препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) в указанном выше диапазоне для пациентов с различной тяжестью течения БА.

Полученные данные (**см. табл. 6**) свидетельствуют, что добавление препарата будесонид + формотерол к терапии и увеличение его доли по годам до 5,5, 7,7 и 9,7% соответственно позволит снизить количество обострений у всех пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА в 1-й год на 3137, во 2-й – на 4393 и в 3-й – на 5534 случая, что суммарно составит 13 064 обострения за 3 года.

Обсуждение

Подбор терапии БА, которая обеспечит адекватный контроль течения заболевания, лежит в основе эффективного лечения. Для этого необходима комбинированная терапия ИГКС-содержащими препаратами (ДДБА+ИГКС), при необходимости усиливаемая ДДАХ. При этом фиксированная комбинация двух действующих веществ в одном ингаляторе позволяет снизить количество критических ошибок в технике ингаляции и добиться большей приверженности терапии. В результате фиксированные комбинации более эффективны, чем свободные комбинации монопрепаратов [8, 9].

В исследовании проведен анализ влияния на бюджет препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) при его использовании в качестве поддерживающей терапии. В ходе работы постепенно увеличивалась доля пациентов, получающих данную фиксированную комбинацию. Из полученных данных видно, что увеличение лекарственных затрат, обусловленное применением препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза), полностью нивелируется за счет снижения прямых затрат, ассоциированных с лечением обострений БА.

Таблица 6. Количество предотвращенных обострений БА благодаря препарату будесонид + формотерол

Table 6. Number of asthma exacerbations averted due to the use of the budesonide + formoterol

Период	Легкое течение БА	Среднетяжелое и тяжелое течение БА	Суммарно
Год 1	1042	2095	3137
Год 2	1459	2934	4393
Год 3	1838	3696	5534
Суммарно за 3 года	4339	8725	13064

Заключение

Прямые медицинские затраты на фоне применения препарата будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза) ниже, чем в группе сравнения, в которой данное лекарственное средство не применяли. Снижение частоты обострений сопряжено с уменьшением косвенных затрат, что обуславливает дополнительную выгоду от применения фиксированной комбинации будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза). Таким образом, увеличение доли пациентов с БА различной степени тяжести, получающих терапию препаратом будесонид + формотерол (Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза), фармакоэкономически обосновано и целесообразно.

Проведенный анализ позволит принимать более взвешенные решения при выборе режимов терапии для пациентов, страдающих БА различной степени тяжести, учитывая не только клиническую, но и экономическую эффективность.

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. Статья подготовлена с использованием материалов научно-исследовательской работы, выполненной при финансовой поддержке компании «АстраЗенека», что не повлияло на результаты исследования, анализ и интерпретацию полученных данных, а также на принятие решения о публикации полученных результатов.

Funding source. The article was prepared using the materials of the research work was sponsored by AstraZeneca, that did not affect the results of the research, the analysis and interpretation of the data obtained, as well as the decision to publish the results.

Список сокращений

АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов
 БА – бронхиальная астма
 БС – базовая ставка
 ДДАХ – антихолинолитики длительного действия
 ДДБА – ингаляционные длительно действующие бета-2-адреномиметики
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 КД – коэффициент дифференциации
 КДБА – короткодействующие бета-2-адреномиметики

КЗ – коэффициент затратоемкости
 КП – коэффициент приведения
 КС – коэффициент спецификации
 КСГ – клинико-статистические группы
 КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента, по умолчанию принят за ноль
 КУС – коэффициент уровня оказания медицинской помощи
 МАТ – моноклональные антитела

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Российское респираторное общество. Министерство здравоохранения России, 2021. Режим доступа: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 01.11.2021 [Klinicheskie rekomendatsii. Bronhial'naia astma. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossii, 2021. Available at: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 01.11.2021 (in Russian)].
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*. 2017;390:1211–59.
3. WHO (2021, May 3). Asthma. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma/> Accessed: 01.11.2021.
4. GARD (2007). GARD in Russia. Available at: https://www.who.int/gard/news_events/GARD%20in%20Russia.pdf/ Accessed: 01.11.2021.
5. Gershon AS, Guan J, Wang C, et al. Describing and quantifying asthma comorbidity: a population study. *PLoS One*. 2012;7(5):e34967.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available at: www.ginasthma.org/ Accessed: 05.05.2021.
7. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011;(6):87–93 [Arkhipov VV, Grigoryeva EV, Gavrishina EV. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya*. 2011;(6):87–93 (in Russian)].
8. Faulds D, Hollingshead LM, Goa KL. *Formoterol Drugs*. 1991;42(1):115–37.
9. Price D, Chrystyn H, Kaplan A. Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: Aretrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):184–91.
10. Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/> Ссылка активна на 05.05.2021 [Ofitsial'nyi sait Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. Available at: <https://rosstat.gov.ru/> Accessed: 05.05.2021 (in Russian)].
11. Общая заболеваемость всего населения России в 2019 году. Астма, астматический статус [Official statistical data of Russia, The total incidence of the entire population of Russia in 2019 (in Russian)].
12. Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevsky A. SYmbicort given as needed in mild asthma (SYGMA study): a retrospective subanalysis of the Russian population. *J Asthma*. 2022;59(5):989–97.
13. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma, *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865–76.
14. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819–28.
15. O'Byrne PM, Fitzgerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide–formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):149–58.
16. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx/> Ссылка активна на 05.05.2021 [Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen. Available at <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx/> Accessed: 05.05.2021 (in Russian)].
17. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов» [Postanovlenie pravitel'stva RF ot 28 dekabria 2021 g. №2505. «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2022 god i na planovyi period 2023 i 2024 godov» (in Russian)].
18. Рекомендации для руководителей лечебно-профилактических учреждений и лечащих врачей, специалистов-врачей исполнительных органов фонда социального страхования Российской Федерации. Москва. 2000 [Rekomendatsii dlia rukovoditelei lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii i lechashchikh vrachei, spetsialistov-vrachei ispolnitel'nykh organov fonda sotsial'nogo strakhovaniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow. 2000 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии: от выживания к жизни

М.А. Виноградова^{✉1}, А.Д. Кулагин², Р.Г. Шмаков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) исторически является ситуацией высокого риска: сочетание хронического комплемент-опосредованного гемолиза, обусловленного самим заболеванием, с физиологической активацией системы комплемента во время беременности значительно ухудшало прогноз для жизни больных. Долгое время не существовало эффективных методов лечения ПНГ и беременность у больных представлялась чрезвычайно рискованной, так как значительно повышала риск жизнеугрожающих осложнений. Появление таргетной терапии экулизумабом перевернуло прогноз при данном заболевании: пациентки стали не только выживать, но и жить сопоставимо со здоровыми людьми. Проведен сравнительный анализ течения и исходов беременности у больных ПНГ, которые проходили терапию экулизумабом, и у больных вне таргетной терапии.

Цель. Оценка особенности течения и исходов беременности у больных ПНГ в зависимости от терапевтического подхода.

Материалы и методы. Проанализированы данные 57 беременностей у 49 женщин (31 применяла экулизумаб, 26 – вне таргетной терапии), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» или в других городах России с удаленным консультированием (23 клиники из 19 городов России).

Результаты. Высокая вероятность осложнений беременности и ее неблагоприятных исходов вне таргетной терапии свидетельствует о жизненной необходимости ее применения: все наблюдения сопровождались осложнениями различной степени выраженности. Течение беременности с применением экулизумаба в целом более благоприятное: зарегистрирована очевидно более высокая частота живорождения и меньшая вероятность осложнений. Не повышая частоту осложнений, экулизумаб значительно улучшает исходы беременности как для матери, так и для плода, и не оказывает негативного влияния на здоровье новорожденных.

Заключение. Экулизумаб позволяет не только повысить выживаемость больных ПНГ, но и всесторонне улучшить качество их жизни, включая возможность безопасного рождения детей.

Ключевые слова: беременность, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб

Для цитирования: Виноградова М.А., Кулагин А.Д., Шмаков Р.Г. Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии: от выживания к жизни. Терапевтический архив. 2022;94(7):859–864. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201714

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life

Maria A. Vinogradova^{✉1}, Alexander D. Kulagin², Roman G. Shmakov¹

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients has historically been a high-risk situation. The combination of chronic complement-mediated hemolysis caused by the disease and physiological activation of the complement system during pregnancy, significantly worsened the prognosis for the life. For a long time, there were no effective methods for the PNH treatment, and pregnancy in patients seemed to be extremely risky, as it significantly increased the risk of life-threatening complications. The advent of targeted therapy with eculizumab turned the prognosis of this disease upside down: patients began not only to survive, but also to live comparable to healthy people. A comparative analysis of the course and outcomes of pregnancy in patients with PNH treated with eculizumab and in patients without targeted therapy was carried out.

Aim. The study was to evaluate the course and outcomes of pregnancy in patients with PNH, depending on the therapeutic approach.

Materials and methods. We analyzed data from 57 pregnancies in 49 women (31 used eculizumab, 26 with supportive care only) observed at the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology or with remote consultation (23 clinics from 19 cities of Russia).

Results. The high probability of pregnancy complications and its adverse outcomes outside of targeted therapy indicates the vital need for its use: all observations were accompanied by complications of varying severity. The course of pregnancy with the eculizumab is generally more favorable: an apparently higher rate of live births and a lower likelihood of complications are registered. Without increasing the incidence of complications, eculizumab significantly improves pregnancy outcomes for both mother and fetus, and does not adversely affect the health of newborns.

Conclusion. Thus, eculizumab allows not only to increase the survival rate of patients with PNH, but also to comprehensively improve their quality of life, including the possibility of safe childbirth.

Keywords: pregnancy, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab

For citation: Vinogradova MA, Kulagin AD, Shmakov RG. Pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from survival to life. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):859–864. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201714

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Виноградова Мария Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Тел.: +7(916)121-51-18; e-mail: mary-grape@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9827-1922

✉ Maria A. Vinogradova. E-mail: mary-grape@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9827-1922

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – приобретенное клональное заболевание, при котором патологическая активность системы комплемента приводит к гемолизу и создает условия для тромбозов, легочной гипертензии, хронической болезни почек и тяжелой анемии. В отсутствие патогенетической терапии у больных прогрессируют обусловленные хроническим гемолизом симптомы, что значительно ухудшает их состояние и может привести к смерти. Блокада экулизумабом неконтролируемой активации на уровне компонента системы комплемента 5 позволяет предотвратить гемолиз и дальнейшие его осложнения. Появление подобной таргетной терапии кардинальным образом изменило прогноз для жизни больных: если ранее, несмотря на проведение симптоматической терапии с помощью гемотрансфузий, антикоагулянтов, препаратов железа и фолиевой кислоты, 35% пациенток с классической формой ПНГ погибали в течение первых 5 лет после постановки диагноза, а через 10 лет летальность достигала 50%, то, по современным данным, выживаемость пациенток на фоне терапии экулизумабом не отличается от общепопуляционной [1].

Терапия ПНГ экулизумабом позволяет не только повысить выживаемость, но и улучшить качество жизни, в частности помочь женщинам реализовать репродуктивную функцию и создать полноценную семью. Во всем мире история данного направления насчитывает менее 10 лет. По причине чрезвычайной редкости заболевания (1,3 случая на 1 млн человек в год; распространенность – 15,9 случая на 1 млн человек), а тем более беременности при нем, доказательная база крайне ограничена. Международные рекомендации на данную тему отсутствуют, опубликованы лишь результаты ретроспективных и наблюдательных исследований. Это затрудняет оценку уровня и доказательности рекомендаций для данной категории больных.

Сложность беременности при ПНГ обусловлена в первую очередь тем, что физиологическая активация системы комплемента, характерная для беременности, усугубляется патологической неконтролируемой активацией комплемента при ПНГ, что значительно повышает риск жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятных исходов. До применения таргетной терапии исходы беременности при ПНГ были крайне пессимистичными: частота вынашивания не превышала 50%, а материнская смертность во время беременности и в послеродовом периоде достигала 21%, преимущественно вследствие тромбозов и инфекционных осложнений [2]. Диагноз ПНГ устанавливается преимущественно у пациенток репродуктивного возраста, поэтому вопросы деторождения обсуждались и ранее, но ввиду очень высоких рисков беременности была фактически противопоказана в течение всей жизни больной, а при наступившей беременности рекомендовалось ее прерывание. Подобный подход содержал в себе ряд не только медицинских, но и этических проблем и при

этом далеко не всегда позволял предотвратить осложнения, которые после аборта могут быть не менее серьезными, чем при продолжении беременности.

Цель исследования – оценить особенности течения и исходов беременности у больных ПНГ в зависимости от терапевтического подхода. Провести оценку безопасности и эффективности экулизумаба у беременных с ПНГ.

Материалы и методы

Проанализированы данные 57 беременностей у 49 женщин в возрасте от 22 до 37 лет (медиана 32). В 31 случае во время беременности проводилась таргетная терапия экулизумабом, 26 пациенток наблюдались вне таргетной терапии. Все беременности одноплодные. Изучены данные собственного ведения больных и дистанционного консультирования на различных этапах беременности. Всего включены данные 23 клиник из 19 городов России.

Диагноз ПНГ устанавливали на основании выявления клона ПНГ при помощи проточной цитофлуориметрии (в анализ включены беременные с размером клона на гранулоцитах более 10%).

Первичные данные собирали с начала беременности и до 6 мес послеродового периода. Оценивали осложнения у матерей (материнская смертность, осложнения беременности, потребность в переливаниях крови, необходимая доза экулизумаба, тромботические события), у плода (гибель, фетоплацентарная недостаточность – ФПН, преждевременные роды), характеристики детей, родившихся у женщин, которые получали лечение экулизумабом во время беременности.

Результаты

Исходы беременности исследованы у больных ПНГ в возрасте от 22 до 37 лет (медиана 32) с продолжительностью заболевания от минимальной (дебют во время беременности) до 11,2 года. У 55,1% диагностирована классическая форма ПНГ, костномозговая недостаточность выявлялась на разных этапах наблюдения у 44,9% больных. Характеристика пациенток представлена в **табл. 1**.

Беременность вне таргетной терапии

Несмотря на известные риски осложнений при активном течении ПНГ без патогенетической терапии, часть пациенток настаивали на сохранении беременности.

Подобные беременности преимущественно анализировались с 1999 по 2012 г., когда не был доступен экулизумаб. Суммарно исследованы исходы 26 беременностей у 17 больных (**табл. 2**).

Чрезвычайно высокая вероятность осложнений свидетельствует о жизненной необходимости в альтернативном подходе к тактике ведения беременности у больных ПНГ: все наблюдения вне таргетной терапии сопровождались осложнениями различной степени выраженности, чаще всего прогрессировали клинко-лабораторные явления

Информация об авторах / Information about the authors

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., и. о. зав. каф. гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии фак-та послевузовского образования им. проф. Б.В. Афанасьева, дир. клиники «Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-9589-4136

Шмаков Роман Георгиевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-2206-1002

Alexander D. Kulagin. ORCID: 0000-0002-9589-4136

Roman G. Shmakov. ORCID: 0000-0002-2206-1002

гемолиза, обуславливающие необходимость интенсификации заместительной трансфузионной терапии и повышающие риск осложнений со стороны плода. К счастью, материнских смертей среди наших наблюдений не зафиксировано, но высокая частота гибели плода и таких жизнеугрожающих материнских осложнений, как преэклампсия (ПЭ) и гемолитический криз, диктуют необходимость исключения беременности при развернутой картине ПНГ.

Особенности исходов беременности у больных ПНГ вне таргетной терапии заключаются в высокой частоте репродуктивных потерь как на ранних, так и на поздних сроках гестации. Рождением живых детей завершилось лишь 30,8% беременностей. Обращает на себя внимание высокая частота не только ранних выкидышей, но и антенатальной гибели плода: из 6 потерь беременностей на сроке гестации более 10 нед 4 произошли после 30 нед на фоне подтвержденной ФПН. Из 8 беременностей с рождением живых детей 7 закончились преждевременными родами (на сроке 29–36 нед). Подавляющее большинство родоразрешений выполняли экстренно оперативным путем в связи с развитием ПЭ или ухудшением состояния плода. Нередко регистрировалась прогрессирующая ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода. В целом ведение беременности у больных ПНГ вне таргетного воздействия – чрезвычайно серьезная проблема с высоким риском осложнений, даже несмотря на самый широкий спектр поддерживающей терапии (трансфузии компонентов крови, стимуляторы эритропоэза, глюкокортикоидные гормоны, препараты железа, B_{12} , фолиевой кислоты, низкомолекулярные гепарины –НМГ).

Особенности новорожденных включали высокую частоту тяжелых сочетанных осложнений в 1-й месяц жизни, в первую очередь обусловленных недоношенностью (гипотрофия, инфекционные, тромбогеморрагические осложнения, анемия, открытое овальное окно и артериальный проток).

Беременность с применением терапии экулизумабом

Когда таргетная терапия в России только появилась, мы с осторожностью и строго по жизненным показаниям использовали данный терапевтический подход у беременных по причине недостатка данных о его безопасности. Однако высокая эффективность экулизумаба вне беременности внушала оптимизм. Наш опыт составляет 31 наблюдение беременности у 30 женщин, проходивших терапию экулизумабом в период с 2013 по 2019 г.

Экулизумаб назначали 28 больным ПНГ по показаниям, связанным с высокой активностью заболевания вне беременности (тромбозы в анамнезе, трансфузионная зависимость, лабораторные признаки активного гемолиза), а в 3 случаях – во время беременности (на сроке 23–32 нед). Назначению экулизумаба ввиду особенностей его действия во всех случаях предшествовала вакцинация противоменингококковой вакциной. Терапия стандартно включала 4-недельный индукционный курс (600 мг экулизумаба на 60,0 мл физраствора внутривенно капельно в течение 25–30 мин 1 раз в неделю), а с 5-й недели – 900 мг экулизумаба на 90,0 мл физраствора 1 раз в 2 нед. Данная схема является стандартной для лечения ПНГ и во время беременности корректируется только в случае недостаточной эффективности (развития «прорывного гемолиза», несмотря на терапию). В подобных случаях дозу экулизумаба повышали до 1200 мг 1 раз в 2 нед или сокращали интервал между введениями до 12–10 дней под контролем клинико-лабораторных признаков гемолиза. Коррекция дозы экулизумаба потребовалась в 11 наблюдениях, при-

Таблица 1. Характеристика больных (n=49)

Table 1. Characteristics of patients (n=49)

Параметры	Результат
<i>На момент наступления беременности</i>	
Возраст, медиана, лет	32 (22–37)
Размер клона на гранулоцитах, медиана, %	82 (17,3–99,4)
Гемоглобин, медиана, г/л	106 (82–137)
Гранулоциты, медиана, $\times 10^9/\text{л}$	2,3 (1,2–7,1)
Тромбоциты, медиана, $\times 10^9/\text{л}$	98 (75–290)
<i>Терапия</i>	
Экулизумаб	28/57 (49,1%)**
Циклоспорин	13/57 (22,8%)
<i>Анамнез ПНГ</i>	
Костномозговая недостаточность	22 (44,9%)
Тромбозы	9 (18,4%)
Хроническая болезнь почек	45
Продолжительность заболевания, медиана, лет	4,3 (0*–11,2)

*Дебют ПНГ во время беременности; **в анализ включены пациентки с повторными беременностями на фоне терапии.

чем у 1 больной беременность наступила на фоне увеличенной дозы (1200 мг 1 раз в 2 нед).

Эффект от терапии достигнут у всех больных: на момент наступления беременности клинические признаки гемолиза отсутствовали и уровень лактатдегидрогеназы оставался в пределах нормы. У 2 пациенток еще до зачатия отмечали явления Кумбс-позитивного С3b гемолиза. При этом исходно, несмотря на отсутствие полной ремиссии заболевания у большинства пациенток, зависимости от трансфузий компонентов крови не было. За время беременности необходимость в трансфузионной поддержке возникла у 5 больных (табл. 3).

Течение беременности с применением экулизумаба в целом более благоприятное: зарегистрирована очевидно более высокая частота живорождений и меньшая вероятность осложнений. Необходимо отметить, что нередко после 35 нед отмечали постепенное нарастание уровня ферментов в крови (лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), при этом эпизоды прорывного гемолиза регистрировали редко. Риск ПЭ оставался умеренно повышенным, но в сравнении с беременностями без терапии экулизумабом данное осложнение встречалось реже. У одной из обследованных беременных 1-я беременность велась вне специальной терапии и осложнилась развитием ПЭ, а 2-я проходила на фоне терапии экулизумабом, и данное осложнение не было зафиксировано. Рождением живых детей завершилось 90,3% беременностей, что значительно превышает данный показатель у больных вне таргетной терапии. Показатели преждевременных и экстренных родов также значительно более оптимистичные.

Тромбопрофилактику с помощью НМГ проводили во всех случаях, большинству больных назначали терапевтические дозы НМГ, в 6 наблюдениях – профилактические. У 1 пациентки во II триместре беременности возник острый аппендицит, аппендэктомия выполнена без осложнений. Важно отметить, что любое оперативное вмешательство,

Таблица 2. Особенности и исходы беременности у больных ПНГ вне таргетной терапии (n=26)**Table 2. Features and outcomes of pregnancy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria without targeted therapy (n=26)**

Параметры	Результат
Рождение ребенка:	8 (30,8%)
Преждевременные роды	7/8
Экстренное родоразрешение	6/8
Прерывание беременности:	18 (69,2%)
Самопроизвольное до 10 нед	7 (26,9%)
Самопроизвольное после 10 нед	6 (23,1%)
Искусственное	5 (19,2%)
Осложнения беременности:	13/14 (92,9%)*
ПЭ	6/13 (46,2%)
ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода	10/13 (76,9%)
Хроническая АГ	7/10
Материнская смертность	0
Осложнения заболевания во время беременности:	26 (100%)
Нарастание лабораторных признаков гемолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы)	26 (100%)
Повторные гемолитические кризы	11 (42,3%)
Повышение зависимости от трансфузий	23 (88,5%)
Усугубление цитопении	26 (100%)
Тромботические события	2 (7,7%)**

*Среди женщин со сроком гестации более 10 нед; **тромбопрофилактику с помощью НМГ во время беременности проводили 10 (38,5%) больным.

являясь очевидно комплемент-активирующим состоянием, наиболее безопасно выполнять непосредственно после введения препарата ингибитора комплемента. Данный подход распространяется и на планируемое родоразрешение.

Несмотря на очевидную настороженность в отношении тромботических осложнений, тромбозов во время беременности и после родов не наблюдалось. Обращали на себя внимание инфекционные осложнения, в том числе однократно отмечен послеродовый сепсис. Своевременная антибактериальная терапия широкого спектра действия позволила купировать осложнения и сохранить послеродовую матку как источник эндометрита и, как следствие, септического процесса. Значимых геморрагических осложнений не наблюдалось. Явления кровоточивости на фоне тромбоцитопении контролировали заместительной трансфузионной терапией с помощью тромбоконцентрата. Важно отметить, что введение свежесамороженной плазмы в целом ограничено у больных ПНГ ввиду повышенного риска тромботических событий.

Наличие костномозговой недостаточности у больных ПНГ не влияло на исходы беременности: усугубление цитопении ни в одном из клинических наблюдений не потребовало прерывания беременности, агрессивную иммуносупрессивную терапию по поводу тяжелой аплазии кроветворения в исследуемой группе больных не проводили. Частота осложнений беременности в целом ниже на фоне терапии экулизумабом.

Таблица 3. Особенности и исходы беременности у больных ПНГ, которые проходили таргетную терапию экулизумабом (n=31)**Table 3. Features and outcomes of pregnancy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who underwent targeted therapy with eculizumab (n=31)**

Параметры	Результат
Рождение живого ребенка:	29 (90,3%)
Преждевременные роды	4/29 (13,8%)
Экстренное родоразрешение	3/29 (10,3%)
Прерывание беременности:	3 (9,7%)
Самопроизвольное до 10 нед	1
Самопроизвольное после 10 нед	1
Искусственное	1
Осложнения беременности	
ПЭ	5
ФПН, в том числе с синдромом задержки развития плода	2
Хроническая АГ	1
Материнская смертность	0
Осложнения заболевания во время беременности:	
Нарастание лабораторных признаков гемолиза (повышение уровня лактатдегидрогеназы)	29
Повторные гемолитические кризы	3
Повышение зависимости от трансфузий	5
Усугубление цитопении	27
Тромботические события	0
Кумбс-позитивный гемолиз	2

Лишь в 1 наблюдении развилась тяжелая ФПН с синдромом задержки развития плода и прогрессивным ухудшением его состояния. В связи с явлениями гемолиза пациентке повысили дозу экулизумаба до 1200 мг 1 раз в 2 нед, однако состояние плода стабилизировать не удалось, что потребовало досрочного родоразрешения на сроке беременности 28 нед. Масса плода составила 660 г, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Состояние новорожденного было крайне тяжелое, диагностирован врожденный сепсис, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, и, несмотря на интенсивную терапию, через 1 сут и 12 ч наступила смерть. Это единственный случай гибели новорожденного в нашем исследовании. В целом состояние новорожденных удовлетворительное.

Анализируя состояние здоровья детей, рожденных больными ПНГ, можно констатировать, что в целом оно не отличается от общепопуляционного. В данной группе преобладали особенности, связанные с досрочным родоразрешением (низкая масса при рождении, гиперметропия). В 1 случае у ребенка в возрасте 1 года диагностирована опухоль мозга, по поводу которой провели химиолучевую терапию с эффектом, в настоящее время заболевание в ремиссии. Катамнез детей составляет от 0,5 года до 6 лет.

Обсуждение

Очевидно, что применение экулизумаба во время беременности улучшает исходы и снижает риск осложнений.

Подобные результаты наиболее вероятно обусловлены таргетной блокадой системного негативного влияния комплемент-опосредованного гемолиза [3].

Известно, что для нормальной беременности характерна физиологическая прогрессирующая активация системы свертывания крови, не приводящая к осложнениям вне дополнительных факторов риска. Но, как известно, хронический гемолиз при ПНГ является значимым тромбофилическим состоянием. Подобное двойное изменение баланса в системе гемостаза создает очевидный гиперкоагуляционный статус беременных с ПНГ и значительно повышает риск тромбозов как у матери, так и в системе плацента-плод [4, 5].

Согласно имеющимся литературным данным назначения стандартной тромбопрофилактики в данном случае недостаточно: тромботические осложнения способны развиваться у больных ПНГ даже на фоне гепаринотерапии. По словам L. Luzzatto, представившего данные о тромбозном риске при хроническом гемолизе, ПНГ – самое мощное из приобретенных тромбофилических состояний, известных медицине [1, 6].

Риск тромбозов различной локализации значительно превышает совокупный риск для всех наследственных тромбофилий даже вне беременности [2]. Именно поэтому беременность как самостоятельный фактор тромбозного риска является периодом жизни больной ПНГ, требующим тромбопрофилактики, причем как вторичной, так и первичной. Назначение НМГ (а именно эти препараты наиболее эффективны и безопасны для тромбопрофилактики во время беременности) требуется всем беременным с ПНГ в дополнение к экулизумабу [7]. Ограничение приема НМГ может быть обусловлено только выраженной тромбоцитопенией и развитием геморрагического синдрома.

Особый интерес представляет риск развития ПЭ. Известно, что это состояние представляет собой плацента-ассоциированное осложнение с развитием артериальной гипертензии (АГ), протеинурии и прогрессирующего ухудшения клинического состояния беременной, что делает необходимым досрочное экстренное родоразрешение. ПЭ – состояние, связанное с повышенной активностью системы комплемента, а, соответственно, при исходной комплемент-опосредованной патологии, такой как ПНГ, риск подобных осложнений возрастает. Нарушение инвазии трофобласта приводит к развитию ишемии плаценты и еще до клинической манифестации ПЭ может стать триггером для дополнительной активации системы комплемента. Клинически это проявляется в прогрессии гемолиза, что требует коррекции дозы экулизумаба. Согласно описаниям беременностей у больных ПНГ ПЭ развивалась в 8–66% случаев в зависимости от критериев диагностики. ФПН также является одной из причин неблагоприятных акушерских исходов [4, 8]. Основной механизм, по-видимому, обусловлен угнетением активности дыхательных ферментов и транспорта кислорода к плоду, т.е. ишемией плаценты.

Кроме анемии и активации системы комплемента при ПНГ на акушерские исходы влияет наличие хронической болезни почек (ХБП), даже при их сохраненной функции (ХБП 1-й степени). Предполагается, что ХБП есть у всех больных с ПНГ и именно ХБП является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов и гипертензивных осложнений, в том числе ПЭ [7, 9]. Поэтому помимо осторожности в отношении развития ПЭ необходима исходная оценка состояния функции почек, а

также своевременная диагностика и коррекция гипертензивных расстройств у беременных с ПНГ. Под клиническими признаками ХБП следует понимать любые изменения, выявляемые при клинико-лабораторном обследовании и отражающие патологический процесс в почечной ткани. К клиническим проявлениям также относят снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м², если оно выступает в роли единственного маркера ХБП. Клинические признаки ХБП выявляются у 64% больных ПНГ [2, 3, 7].

Частоту АГ в небеременной популяции больных с ПНГ отдельно не изучали. Однако в описаниях серий больных с поражением почек АГ представлена как симптом, встречающийся с вероятностью до 33% [10]. При появлении протеинурии более 0,3 г/сут в сочетании с АГ диагностируется ПЭ. Хроническая АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, острого нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки [11]. Кроме того, при хронической АГ выше риск возникновения прогрессирующего синдрома задержки развития плода и антенатальной гибели, именно поэтому коррекция АГ необходима с самых ранних сроков беременности.

В настоящее время для лечения АГ во время беременности применяют метилдопу, антагонист кальция нифедипин и β-адреноблокаторы. Все эти препараты могут и должны применяться в популяции больных ПНГ. Любопытно, что в обзоре R. Kelly, описавшем 75 беременностей, у 61 пациентки с ПНГ на фоне терапии экулизумабом среди причин преждевременных родов помимо ПЭ отдельно отмечена задержка роста и развития плода (7%) и необъяснимое падение уровня тромбоцитов (4%) [12]. В случае сочетания прогрессирующей тромбоцитопении с нарастанием печеночных трансаминаз встает вопрос о развитии тяжелого акушерского осложнения – HELLP-синдрома. Длительное время считалось, что гемолиз при ПНГ имеет четкие отличия от HELLP [5, 13], однако по мере увеличения количества наблюдений за ходом беременности у пациенток с ПНГ мы сталкиваемся со сложностью дифференциальной диагностики [14]. ПЭ характеризуется локальной дисрегуляцией системы комплемента в плаценте [9, 12]. Активация комплемента при HELLP-синдроме более выражена и носит системный характер. При этом интересным представляется тот факт, что, несмотря на повышенный риск ПЭ и высокую частоту гиперферментемии, достоверный HELLP-синдром крайне редко регистрируется у беременных с ПНГ.

В целом экулизумаб не только предотвращает тромботические осложнения во время беременности, но и снижает риск плацента-ассоциированных нарушений [15], а соответственно, способствует оптимизации исходов беременности как для матери, так и для плода.

Необходимо отметить, что женщины с ПНГ получали как оригинальный экулизумаб, так и российский биоаналог экулизумаба – препарат Элизария. Биоаналогичность данного препарата тщательно подтверждена [16–18], и при его назначении также не отмечалось значимых отличий в процессе терапии во время беременности.

Заключение

На основании полученных данных можно сделать заключение о возможности деторождения у больных ПНГ при соблюдении ряда условий. В течение всего репродуктивного периода жизни пациенток необходимо оценивать возможность безопасного планирования беременности на основании активности симптомов заболевания. Обязательной

оценке подлежат симптомы гемолиза и выраженность костномозговой недостаточности, а также анамнез тромбозов и функция почек. Прерывание незапланированной желанной беременности у больных ПНГ не рекомендовано в случае отсутствия выраженной костномозговой недостаточности и активного гемолиза. При наличии данных осложнений до планирования беременности необходима их коррекция.

В связи с высоким риском осложнений при отсутствии специальной терапии беременность является строгим показанием к назначению экулизумаба. Учитывая физиологические особенности беременности и патогенез ПНГ, при прогрессии лабораторных или клинических признаков гемолиза рекомендовано повышение его дозы.

Риск гипертензивных расстройств во время беременности, в том числе ПЭ, при ПНГ остается повышенным, даже если терапия экулизумабом начата до беременности. Это требует динамического контроля и своевременной коррекции выявленных изменений.

Таким образом, назначение экулизумаба позволяет не только повысить выживаемость больных ПНГ, но и всесторонне улучшить качество их жизни, включая возможность безопасного рождения детей, состояние здоровья которых не отличается от общепопуляционного.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
НМГ – низкомолекулярные гепарины
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Раскрытие интересов. М.А. Виноградова и А.Д. Кулагин участвуют в научно-образовательных проектах АО «ГЕНЕРИУМ». Р.Г. Шмаков декларирует отсутствие конфликта интересов.

Disclosure of interest. Vinogradova M.A. and Kulagin A.D. participate in scientific and educational projects of JSC "GENERIUM". Shmakov R.G. declares no conflict of interest.

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.

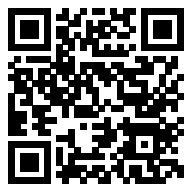
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ПЭ – преэклампсия
ХБП – хроническая болезнь почек
ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
- Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, Burrows EA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30(3):103-17. DOI:10.1159/000022532
- Hillmen P, Young NS, Schubert J. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43. DOI:10.1056/NEJMoa061648
- Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, et al. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010;47(7-8):1500-16. DOI:10.1016/j.molimm.2010.01.021
- Girardi G. Complement activation, a threat to pregnancy. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):103-11. DOI:10.1007/s00281-017-0645-x
- Luzzato L. Control of hemolysis in patients with PNH. *Blood*. 2021;138(20):1908-10. DOI:10.1182/blood.2021013169
- Brodsky RA. How I treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-9. DOI:10.1182/blood.2019003812
- Vinogradova MA, Kulagin AD, Shmakov RG, et al. The Pregnancy Course and Outcomes during Targeted Therapy of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2016;128(22):2397. DOI:10.1182/blood.V128.22.2397.2397
- de Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011;96(9):1276-83. DOI:10.3324/haematol.2010.037531
- Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 2016;103:703-12. DOI:10.1007/s12185-016-1946-x
- Al-Dosari YM, Al-Zahrani H, Al-Mohareb F, Hashmi S. Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Series with Review of the Literature. *Saudi J Med Med Sci*. 2021;9(2):178-89. DOI:10.4103/sjms.sjmms_4_20
- Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015;373(11):1032-9. DOI:10.1056/NEJMoa1502950
- Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-9. DOI:10.1002/ajh.21757
- Patel A, Unnikrishnan A, Murphy M, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pregnancy: A Dilemma in Treatment and Thromboprophylaxis. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:7289126. DOI:10.1155/2017/7289126
- Alashkar F, Saner FH, Vance C, et al. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:543372. DOI:10.3389/fmed.2020.543372
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818
- Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Randomized multicenter noninferiority phase III clinical trial of the first biosimilar of eculizumab. *Ann Hematol*. 2021;100(11):2689-98. DOI:10.1007/s00277-021-04624-7
- Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, et al. Phase III clinical trial of "Elizaria" and "Soliris" in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):3748. DOI:10.1182/blood-2019-125693

Статья поступила в редакцию /
The article received: 30.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

А.С. Белевский^{✉1}, Н.М. Ненашева², Н.Ю. Кравченко^{3,4}, Н.Н. Макарьянц⁵, Д.А. Кунцев³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Создание Российского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и получение данных о популяционных характеристиках пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА), о распространенности фенотипов ТБА, о результатах лечения и степени контроля заболевания.

Материалы и методы. Наблюдательное неинтервенционное исследование, заключающееся в анализе данных, полученных на основании регистрационных карт Российского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, сбор данных в которые осуществлялся на платформе Oracle XE. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Power BI, PSPP и электронных таблиц Microsoft Excel.

Результаты. В исследование включены 4376 взрослых пациентов (средний возраст 60,6±13,5 года, 65% женщины) с установленным диагнозом ТБА из 57 регионов России за период с июня 2018 по декабрь 2021 г. У 94,8% пациентов выявлено Т2-воспаление при определении эозинофилов крови и IgE сыворотки крови; 69% пациентов с ТБА соответствовали аллергическому фенотипу. 83,3% пациентов не имели контроля ТБА и у 53% отмечалось 1 и более обострений БА за год. При этом 8% пациентов получали системные глюкокортикостероиды на постоянной основе, тогда как биологические препараты – 10,6% всех пациентов.

Заключение. Подавляющее большинство взрослых пациентов с ТБА соответствуют Т2 фенотипу, имеют неконтролируемую БА с высокой частотой обострений и сниженной функцией легких. Отмечено более благоприятное течение заболевания у пациентов, получающих биологическую терапию, что требует соответствующих мер по увеличению возможности доступа к данному типу терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, регистр пациентов, биологическая терапия

Для цитирования: Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., Макарьянц Н.Н., Кунцев Д.А. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2022;94(7):865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713

ORIGINAL ARTICLE

Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR)

Andrey S. Belevskiy^{✉1}, Natalia M. Nenasheva², Natalia Yu. Kravchenko^{3,4}, Natalia N. Makar'iants⁵, Dmitry A. Kuntsev³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁴Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁵Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Creation of the "Russian register of patients with severe asthma" and obtaining data on the population characteristics of patients with severe asthma (SA), the prevalence of SA phenotypes, treatment outcomes and the degree of disease control.

Materials and methods. Observational non-interventional study, which consists in the data analysis obtained on the basis of registration cards of the Russian Register of Patients with Severe Bronchial Asthma, data collection in which was carried out on the Oracle XE platform. Statistical data processing was carried out using Power BI, PSPP and Microsoft Excel spreadsheets.

Results. The study included 4376 adult patients (mean age 60.6±13.5 years, 65% women) diagnosed with SA from 57 regions of Russia for the period from June 2018 to December 2021. T2 inflammation was detected in 94.8% of patients when determining blood eosinophils and IgE of blood serum; 69% of patients with SA corresponded to the allergic phenotype. 83.3% of patients had no control of BA and 53% had 1 or more exacerbations of BA per year. 8% of patients received systemic corticosteroids as a permanent therapy, while biologics – 10.6%.

Conclusion. The vast majority of adult patients with SA correspond to the T2 phenotype, have uncontrolled asthma with a high frequency of exacerbations and reduced lung function. A more favorable course of the disease was noted in patients receiving biological therapy, which requires appropriate measures to increase the possibility of access to this type of therapy.

Keywords: severe asthma, registry, biologic

For citation: Belevskiy AS, Nenasheva NM, Kravchenko NYu, Makar'iants NN, Kuntsev DA. Data from the Russian Severe Asthma Registry (RSAR). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Белевский Андрей Станиславович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», президент Российского респираторного общества, гл. внештат. специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы. Тел.: +7(495)965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6050-724X

[✉]**Andrey S. Belevskiy.** E-mail: pulmobas@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6050-724X

Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Natalia M. Nenasheva. ORCID: 0000-0002-3162-2510

Актуальность проблемы

Более 300 млн человек в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, имеют диагноз бронхиальной астмы (БА), при этом ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев смерти от этой болезни. Высокая распространенность как у детей, так и у взрослых, увеличение заболеваемости и затрат на лечение повышают бремя заболевания как для системы здравоохранения в целом, так и для общества и самих пациентов в частности [1, 2].

Ежегодно происходят разработка и обновление международных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА, при этом значительное внимание сфокусировано на пациентах с тяжелой БА (ТБА). ТБА – распространенное гетерогенное заболевание, наблюдаемое у 5–15% пациентов с БА [3–5]. Несмотря на относительно небольшую долю данной группы пациентов в общей структуре БА, на ее лечение приходится более 1/2 всех затрат на заболевание, что влечет высокую нагрузку на систему здравоохранения [6, 7].

Пациенты с ТБА, в том числе согласно определению, в качестве базисной терапии получают высокие дозы комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β -агонистов (ИГКС/ДДБА), М-холинолитики и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [1]. Несмотря на получаемую базисную терапию, у ряда больных ТБА не удается достичь контроля над заболеванием даже при корректном выборе терапии и подтвержденной высокой приверженности терапии. Как результат, часто пациенты начинают использовать системные глюкокортикостероиды (сГКС) во время обострения и затем в качестве базисной терапии, что значительно снижает качество жизни пациентов с сохраняющимся отсутствием контроля заболевания. В соответствии с современными рекомендациями в случае отсутствия контроля заболевания пациентам с ТБА рекомендуется применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в качестве дополнительной терапии: моноклональные антитела к иммуноглобулину Е (IgE), интерлейкину (ИЛ)-5, 4, 13, рецептору к ИЛ-5 [1, 8].

Кроме отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, а особенно когда речь идет о ТБА, существуют другие нерешенные вопросы, связанные с территориальными и регуляторными различиями в распространенности, подходах к лекарственному обеспечению пациентов. Это и стало причиной создания и введения Национального регистра по БА в России, инициированного Российским респираторным обществом (РРО) в марте 2018 г. Подобные наблюдательные мониторинговые программы позволяют получать данные о существующей клинической практике, а также анализировать результаты лечения и совершенствовать методы терапии.

Цели и задачи

Основная цель программы – создание единой базы данных пациентов с ТБА в Российской Федерации, получение и анализ актуальных эпидемиологических и клинических данных по ТБА. Ключевыми целями стали описание характеристик популяции пациентов с ТБА, а также их распределение на подгруппы (по возрасту, полу, тяжести заболевания, частоте обострений, различным сопутствующим заболеваниям). Дополнительно поставлена цель – определить распространенность фенотипов БА среди пациентов с ТБА и частоту применения ГИБП, а также сравнить группы пациентов, получающих и не получающих ГИБП.

Материалы и методы

Сбор данных в наблюдательной программе осуществлялся при помощи электронных индивидуальных регистрационных карт пациентов на платформе Oracle XE. Электронная индивидуальная карта пациента, к которой врач получал электронный удаленный онлайн-доступ (интернет-настройка, логин и пароль для входа), состояла из двух основных частей: «регистрационной», содержащей статичные показатели и заполняемой только при внесении данных пациента в регистр, и «мониторинговой», которая содержала мониторируемые показатели и заполнялась 1 раз в 6 мес, включая регистрационный визит. Вся полученная персональная и медицинская информация об участниках исследования собиралась и хранилась с соблюдением законодательства РФ об охране персональных и медицинских данных.

Все пациенты-кандидаты на включение в программу перед регистрацией в системе информировались о целях, задачах наблюдательной программы, операторах персональных данных и ответственных кураторах и подписывали информированное согласие на обработку и хранение персональных данных и медицинской информации в рамках реализации программы регистра.

В регистр включали пациентов, достигших 18-летнего возраста, с установленным диагнозом ТБА.

Правообладателем данных наблюдательной программы является Российское респираторное общество. В статье проанализированы данные электронных индивидуальных регистрационных карт пациентов, зарегистрированных в программе с июня 2018 по декабрь 2021 г., содержащие информацию последнего регистрационного визита. Для медико-статистического анализа использовали методы описательной статистики для малых выборок. Статистическую обработку данных проводили при помощи программ Power BI, PSPP и электронных таблиц Microsoft Excel. Для количественных параметров определяли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), межквартильный размах, 95% доверительный интервал, частоту, для качественных данных – частоту, показатель p .

Информация об авторах / Information about the authors

Кравченко Наталья Юрьевна – зав. организационно-методическим отд. по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ НИИОЗММ, рук. Научно-методического центра и мониторинга и контроля болезней органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0001-5228-7793

Макарянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. отд. дифференциальной диагностики и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-6390-8759

Кунцев Дмитрий Анатольевич – программист организационно-методического отд. по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0003-0099-8993

Natalia Yu. Kravchenko. ORCID: 0000-0001-5228-7793

Natalia N. Makar'iants. ORCID: 0000-0002-6390-8759

Dmitry A. Kuntsev. ORCID: 0000-0003-0099-8993

Результаты и обсуждение

За период с июня 2018 г. в регистр ТБА включены 4376 пациентов. В создании регистра и внесении данных по пациентам принимали участие 307 врачей из 57 регионов России (табл. 1). Наибольшее число врачей, зарегистрированных в регистре, – в Москве (45 врачей), Санкт-Петербурге (28 врачей) и Свердловской области (16 врачей).

Характеристика пациентов

Распределение по полу включенных пациентов неравномерно, 65% пациентов – женщины и 35% – мужчины. Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 13,5$ года (табл. 2).

Выполнена оценка возраста дебюта БА. Средний возраст начала заболевания составил $39,3 \pm 18,1$ года. При этом у большей части (82,7%) пациентов дебют заболевания состоялся во взрослом возрасте (старше 20 лет).

Продолжительность заболевания в среднем составила $20,7 \pm 13,6$ года. По данным регистра, 71,1% пациентов не курят и никогда не курили, 18,3% являются бывшими курильщиками, в настоящий момент курят 10,6% пациентов со средним стажем курения 35,6 года (30,8 пачка/лет). Среднее значение индекса массы тела для всех пациентов составило $28,6 \text{ кг/м}^2$ (среднеквадратичное отклонение $6,02 \text{ кг/м}^2$).

В рамках регистра проведен анализ анамнестических данных по определению сопутствующих патологий. ТБА крайне редко встречается изолированно, учитывая, как правило, длительный анамнез заболевания. Часто встречающаяся коморбидная патология утяжеляет общее состояние пациентов. Согласно данным регистра, которые соответствуют популяционным значениям, наиболее часто встречающиеся сопутствующие состояния – сердечно-сосудистые заболевания, такие как артериальная гипертензия (зарегистрированы у 1888 пациентов из 4021) и ишемическая болезнь сердца – у 566 пациентов (табл. 3). Учитывая аллергический генез, а также наличие эозинофильной дисфункции иммунной системы у многих пациентов с ТБА, прослеживается широкое вовлечение поражения верхних и нижних дыхательных путей, что подтверждает ключевую роль гиперпродукции IgE и T2-пути воспаления в развитии ТБА. Таким образом, по данным регистра, частота аллергического ринита составила 23%, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – 8,5%, а хронического риносинусита с полипами – 8,36%.

Для пациентов с ТБА крайне важно определение состояния контроля заболевания. Контроль над БА рассматривается как одна из главных целей и критерий эффективности терапии. По данным регистра, полный контроль БА отмечался лишь у 2,2% пациентов, в то время как отсутствие контроля – у 83,3%. Частичный контроль определен у 14,5% пациентов. При этом у более чем 1/2 (53%) пациентов отмечалось 1 и более обострений, в то время как у 47% – 2 и более обострений за год.

Функция внешнего дыхания

Для пациентов с БА показано рутинное обследование функции внешнего дыхания. Функцию внешнего дыхания, отражающую проходимость дыхательных путей, можно оценивать по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Выраженная бронхиальная обструкция, характерная для БА, проявляется ухудшением этих показателей, в особенности при тяжелой форме заболевания. ОФВ₁ – наиболее воспроизводимый, часто используемый и самый информативный показатель спирометрии, отражающий ОФВ₁ маневра форсированного выдоха, позволяющий су-

Таблица 1. Число врачей, принимающих участие в составлении Регистра в зависимости от региона

Table 1. Number of doctors participating in the compilation of the Register, depending on the region

Регион	Число зарегистрированных врачей в регионе
Москва	45
Санкт-Петербург	28
Свердловская область	16
Республика Карелия	11
Приморский край, Ростовская область, Татарстан, Тюменская область	9
Новосибирская область, Саха (Якутия)	8
Красноярский край, Ставропольский край, Хабаровский край	7
Амурская область, Кемеровская область, Псковская область, Самарская область, Челябинская область	6
Алтайский край, Архангельская область, Астраханская область, Башкортостан, Бурятия, Иркутская область, Калининградская область, Краснодарский край, Нижегородская область, Омская область, Пермский край, Томская область	5
Волгоградская область	4
Вологодская область, Ленинградская область, Саратовская область, Сахалинская область, Смоленская область, Ханты-Мансийский АО (Югра)	3
Московская область, Ярославская область	2
Белгородская область, Брянская область, Воронежская область, Еврейская АО, Забайкальский край, Калужская область, Кировская область, Коми, Крым, Курская область, Марий Эл, Ненецкий АО, Новгородская область, Оренбургская область, Рязанская область, Севастополь, Удмуртия, Хакасия	1
Всего	307

дить о проходимости дыхательных путей. Дополнительно в регистре анализировалась ФЖЕЛ – максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха, в дополнение для подтверждения обструктивного синдрома вычислялось соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. При обструктивных нарушениях отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ снижается (у здорового человека это соотношение

Таблица 2. Демографические характеристики пациентов с ТБА**Table 2.** Demographic characteristics of patients with severe asthma

Распределение по возрасту		
Возраст, лет	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>
18–20	13	8
21–50	299	516
51–80	1031	1930
80+	61	122
Распределение по возрасту дебюта заболевания		
Возраст дебюта, лет	Мужчины, <i>n</i>	Женщины, <i>n</i>
0–20	169	277
21–50	447	946
51–70	264	422
71–90	15	38
Статус курения		
	Пациенты, <i>n</i>	Индекс курения
Курят в настоящее время	410	30,8
Бывшие курильщики	710	24,7
Никогда не курили	2760	–
Индекс массы тела (среднее значение)		
	Мужчины, кг/м ²	Женщины, кг/м ²
	27	29,5

составляет 75–85%), поскольку ОФВ₁ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени.

В среднем значение ОФВ₁ до применения бронхолитика составило 55,3% от должного со средним приростом в 9,1% после применения бронхолитика. При этом значение отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ в среднем составило 63,4%, что ниже нормы и свидетельствует о преобладании персистирующей бронхиальной обструкции у исследуемой группы пациентов (табл. 4).

Объем терапии ТБА

По данным фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в рамках регистра, у большей части (85,5%) пациентов применялась комбинированная терапия ИГКС/ДДБА, что соответствует современным подходам к комплексной терапии БА в целях достижения контроля заболевания. Наиболее часто назначаемая фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА: будесонид + формотерол (табл. 5). Также стоит отметить высокую долю пациентов, использующих короткодействующие β-агонисты (КДБА) постоянно, – 35% пациентов. Применение КДБА свидетельствует о низком контроле заболевания, так как данная группа препаратов используется для быстрого купирования симптомов. При этом стоит отметить, что согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА чрезмерное использование КДБА является небезопасным, увеличивает риск обострений и ассоциировано с повышенным риском смерти по причине БА [8].

Таблица 3. Сопутствующие заболевания у пациентов с ТБА
Table 3. Concomitant diseases in patients with severe asthma

Заболевание	Число пациентов, абс. (%)
Атопический дерматит	50 (1,24)
Аллергический ринит	920 (22,88)
Неаллергический ринит	47 (1,17)
Хронический риносинусит без полипов	41 (1,02)
Хронический риносинусит с полипами	336 (8,36)
Полиартериит с поражением легких	261 (6,49)
ХОБЛ	340 (8,46)
Сахарный диабет	281 (6,99)
Артериальная гипертензия	1888 (46,95)
Ишемическая болезнь сердца	566 (14,08)
Хроническая сердечная недостаточность	265 (6,59)
Хроническая почечная недостаточность	21 (0,52)
Всего (<i>n</i>)	4021

Таблица 4. Показатели функции внешнего дыхания**Table 4.** Indicators of the function of external respiration

Показатель спирометрии	Среднее значение
ОФВ ₁ , % от должного	59,8±21,2
ФЖЕЛ, % от должного	74,4±20,2
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	67,6±18,2

Среди пациентов с ТБА отмечено применение сГКС как в пероральной, так и в инъекционной форме в 8% случаев (табл. 6). Несмотря на относительно низкую частоту применения сГКС по сравнению с международными данными, необходимо учитывать, что длительное применение сГКС ограничено развитием тяжелых побочных эффектов, включающих развитие остеопороза, спонтанных переломов, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, мышечной слабости, гипокалиемии, истончения кожи, угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что в результате несет огромное бремя для пациента, общества и для системы здравоохранения, в том числе с учетом затрат на лечение стероидно-опосредованных заболеваний [8, 9].

Данные регистра позволили произвести анализ частоты назначения ГИБП при ТБА. Стоит отметить, что частота применения ГИБП все еще остается низкой. Наиболее часто используемыми являются анти-IgE-препараты (омализумаб; 224 пациента), что, вероятнее всего, связано с его более ранним появлением в России. Включены 132 пациента на анти-ИЛ-4, ИЛ-13-терапии (дупилумаб), анти-ИЛ-5α-рецептор (бенрализумаб) – 56 пациентов, а также анти-ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб) у 38 и 13 пациентов соответственно. У пациентов, включенных в регистр, для которых есть данные о повторных визитах, информация о переключении между биологическими препаратами по причине неэффективности, в том числе за счет образования антител к моноклональному антителу, не зарегистрирована.

Биомаркеры и фенотипы ТБА

При анализе данных пациентов Регистра, которым выполнено определение уровня эозинофилов крови и IgE, у 94,8% пациентов определяется Т2-воспаление. Критерием Т2-воспаления считалось наличие одного из следующих условий: уровень эозинофилов крови 150 кл/мкл и выше, уровень IgE более 30 МЕ/мл. При этом у 69% пациентов регистра определялись положительные кожные пробы и/или повышенный уровень аллерген-специфического IgE к одному или более аллергенам. Среднее количество эозинофилов крови среди включенных пациентов с ТБА составило 231,4 кл/мкл. Наивысшее зафиксированное количество эозинофилов крови – 2733 кл/мкл. Средний уровень FeNO составил 35 ppb (выполнено только у 84 пациентов, включенных в регистр), а среднее значение общего IgE – 416,5 МЕ/мл. У 66,4% пациентов уровень IgE более 100 МЕ/мл, при этом пациентов с уровнем эозинофилов более 150 кл/мкл – 53,7%. Отсюда следует относительно высокая частота распространения перекрестного фенотипа, сочетающего повышенный уровень эозинофилов и высокий уровень IgE с аллергическим компонентом.

Проведен сравнительный анализ характеристик групп пациентов в зависимости от уровня эозинофилов и уровня IgE сыворотки крови. Пациенты распределены на 4 группы: 1-я группа: эозинофилы сыворотки крови (ЭОЗ) ≤ 150 кл/мкл, IgE ≤ 30 МЕ/мл, 2-я группа: ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, IgE ≤ 30 МЕ/мл, 3-я группа: ЭОЗ ≤ 150 кл/мкл, IgE ≥ 30 МЕ/мл, 4-я группа: ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл, IgE ≥ 30 МЕ/мл.

Данные сравнения характеристик представлены в табл. 7.

Значимых отличий по демографическим характеристикам не определено. Наблюдается тенденция более высоких значений отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с низким уровнем IgE и ЭОЗ, что может свидетельствовать о меньшей степени обструкции по сравнению с группой повышенных значений упомянутых маркеров. Кроме того, у данной группы пациентов реже встречаются такие коморбидные состояния, как хронический назальный полипоз, при этом регистрируется относительно часто наличие аллергического ринита, однако недостаточное количество выборки данной группы не позволяет сделать окончательных выводов.

Обсуждение

В создании Регистра участвовали врачи из большинства регионов России, что позволило проанализировать общероссийскую картину пациентов с ТБА.

Полученные данные продемонстрировали гетерогенность заболевания с дебютом и проявлением во взрослом возрасте. При анализе отмечена преобладающая доля Т2-воспаления с сопутствующим высоким уровнем эозинофилов крови.

Регистрируется большое количество наличия коморбидных состояний, в том числе с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей (аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами и без, ХОБЛ). Согласно данным спирометрии получено подтверждение выраженной степени снижения функции дыхания с преобладанием персистирующего бронхообструктивного синдрома.

Контроль заболевания как один из критериев успешного лечения БА у большинства пациентов низкий, несмотря на преобладающее применение базисной терапии, соответствующей международным и российским стандартам лечения ТБА. Вероятно, из-за низких показателей контроля БА наблюдается частое применение КДБА. Несмотря на полученный небольшой процент пациентов (8%), использующих сГКС постоянно, следует принять во внимание,

Таблица 5. Распределение препаратов базисной терапии

Table 5. Distribution of maintenance therapy drugs

Группа препаратов	Абс. (%)
ИГКС/ДДБА	3439 (85,5)
1. Будесонид + формотерол	1882 (54,7)
2. Салметерол + флутиказон	1190 (34,6)
3. Беклометазон + формотерол	242 (7,04)
4. Вилантерол + флутиказона фураат	116 (3,37)
5. Мометазон + формотерол	9 (0,26)
КДБА*	1388 (22,88)
ДДАХ	1013 (1,17)
АЛТП	496 (1,02)
ИГКС	285 (8,36)
ДДБА	55 (6,49)
Теofilлины	50 (8,46)
Антибиотики группы макролидов	20 (6,99)

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антагонисты мускариновых (холинергических) рецепторов, АЛТП – антилейкотриеновые препараты; *постоянное применение.

Таблица 6. Применение сГКС

Table 6. Application systemic glucocorticosteroids

Таблетированные ГКС, n	285
1. Преднизолон, %	64,2
2. Метилпреднизолон, %	26,3
3. Триамцинолон, %	8,8
4. Дексаметазон, %	0,7
Инъекционные ГКС, n	42
1. Дексаметазон, %	50
2. Преднизолон, %	50

вание, возможно, неучтенное периодическое применение пациентами сГКС, что также приводит к формированию осложнений, вызванных стероидной терапией. Для снижения вероятности развития подобных осложнений данной группы требуется максимально возможное снижение применения сГКС в любой форме.

Часть (10,6%) пациентов с ТБА применяют ГИБП в качестве дополнительной терапии, однако данный показатель все еще остается низким, что требует соответствующих мер по увеличению возможности доступа к данному типу терапии. Требуется определение барьеров применения ГИБП у данной группы пациентов с дальнейшим их разрешением.

На основании данных регистра проанализированы демографические и клинические характеристики бионаивных пациентов и пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию по поводу ТБА. Характеристики представлены в табл. 8.

Сравнение демографических и клинических характеристик пациентов, которым назначена биологическая терапия, и теми, кому не назначена биологическая терапия, выявило существенные различия по нескольким характеристикам, в то время как не отмечено значимого различия

Таблица 7. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от уровня IgE и ЭОЗ**Table 7. Comparative characteristics of patients depending on the level of IgE and serum eosinophils**

	ЭОЗ<150 кл/мкл, IgE<30 МЕ/мл	ЭОЗ≥150 кл/мкл, IgE<30 МЕ/мл	ЭОЗ<150 кл/мкл, IgE≥30 МЕ/мл	ЭОЗ≥150 кл/мкл, IgE≥30 МЕ/мл
Число пациентов, <i>n</i>	24	27	109	303
Средний возраст (δ), лет	56,5 (14,2)	58,6 (12,7)	57 (14,1)	56,8 (14,1)
Возраст начала заболевания (δ), лет	36,5 (12,4)	40,6 (12,9)	36 (18,2)	34,8 (18,4)
ОФВ ₁ (δ), %	61,4 (16,6)	53,3 (17,4)	55,7 (21,4)	58,2 (19,2)
ФЖЕЛ (δ), %	67,2 (16,2)	74,7 (24,4)	70,2 (22,3)	74,4 (21,5)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (δ)	82,3 (23,2)	60,7 (10,1)	65,7 (16,2)	65,5 (13,6)
Среднее значение IgE (δ), МЕ/мл	23,1 (6,7)	18,2 (7,1)	374,1 (393,6)	400,3 (489,3)
Среднее значение ЭОЗ (δ), кл/мкл	98,5 (35,4)	378,3 (199,3)	86,2 (39,2)	415,5 (290,5)
Неконтролируемая БА, абс. (%)	23 (95,9)	26 (96,3)	102 (93,5)	271 (89,4)
Частота коморбидных заболеваний				
Хронический назальный полипоз, абс. (%)	1 (4,1)	5 (18,5)	14 (12,8)	54 (17,8)
Атопический дерматит, абс. (%)	1 (4,1)	0 (0)	3 (2,7)	4 (1,3)
Аллергический ринит, абс. (%)	8 (33,3)	5 (18,5)	47 (43)	113 (37,3)
ХОБЛ, абс. (%)	1 (4,1)	1 (3,7)	2 (1,8)	21 (3,9)

Примечание. Здесь и далее в табл. 8: (δ) – среднеквадратичное отклонение.

Таблица 8. Сравнительная характеристика биоинаивных пациентов и пациентов, получающих ГИБП**Table 8. Comparative characteristics of bionative patients and patients receiving biologics**

Характеристики	Биоинаивные пациенты	Пациенты, получающие ГИБП
Пол, мужчины/женщины	1230/2275	175/303
Средний возраст, лет (δ)	61,8 (12,9)	51,6 (14,1)
Возраст начала заболевания, лет (δ)	40,1 (17,8)	28,9 (18,4)
ОФВ ₁ , % (δ):	56,9 (19,9)	80,1 (19,1)
• 50 и менее, % (<i>n</i>)	39,7 (1154)	42/415
• 51–65	28,19 (818)	10,12 (42)
• 66–80	18,95 (550)	13,49 (56)
• >80	13,06 (379)	66,26 (275)
ФЖЕЛ, % (δ)	72,6 (20,3)	87,0 (15,0)
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (δ)	65,4 (16,7)	83,4 (20,9)
Средняя частота обострений	0,62	0,33
Среднее значение IgE (δ), МЕ/мл	324,9 (441,7)	434,0 (408,7)
Среднее значение ЭОЗ (δ), кл/мкл	248,9 (229,5)	94,8 (194,8)
Хронический назальный полипоз, абс. (%)	279 (7,87)	57 (11,92)
Атопический дерматит, абс. (%)	39 (1,1)	11 (2,3)
Аллергический ринит, абс. (%)	821 (23,2)	99 (20,71)
ХОБЛ, абс. (%)	339 (9,56)	1 (0,2)

по распределению по полу. Средний возраст пациентов, не использующих биологическую терапию, превышал средний возраст использующих ГИБП более чем на 10 лет (61,8 года против 51,6 года).

Пациенты без опыта терапии ГИБП имели признаки более тяжелой обструкции дыхательных путей (ОФВ₁ 56,9% против 80,1%, $p<0,001$, ФЖЕЛ 72,6% против 87,0%,

$p<0,001$, ОФВ₁/ФЖЕЛ 65,4 против 83,4, $p<0,001$), что, вероятно, ассоциировано с положительным эффектом биологической терапии. Отмечается статистически значимое снижение частоты обострения при использовании ГИБП (0,62 против 0,33, $p<0,001$).

При анализе профиля пациентов отмечено статистически значимое снижение уровня эозинофилов крови у

пациентов, получавших терапию ГИБП (248,9 против 94,8, $p < 0,001$), что, вероятно, связано с применением препаратов группы анти ИЛ-5/ИЛ-5α-рецептор. Кроме того, отмечаются более низкие средние значения IgE в группе пациентов, получавших ГИБП (324,9 против 434,0, $p < 0,01$).

Дополнительные различия по анализируемым группам пациентов наблюдались по поводу сопутствующих заболеваний, в группе использующих биологическую терапию отмечено более частое распространение хронического риносинусита с полипами и ХОБЛ, в то время как atopический дерматит и аллергический ринит встречались в равной степени в обеих группах (см. табл. 8).

Таким образом, прослеживается статистически значимо меньшая выраженность обструктивного синдрома, частота обострений, что свидетельствует о положительной динамике в отношении лечения ТБА по сравнению с пациентами, не принимающими препараты биологической терапии.

Заключение

На основании анализа данных Российского регистра ТБА можно заключить, что подавляющее большинство взрослых пациентов с ТБА соответствуют Т2 фенотипу, имеют неконтролируемую БА с высокой частотой обострений, часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, сниженной функцией легких. Отмечено более благоприятное течение заболевания у пациентов, получающих биологическую терапию. Дальнейшие цели для улучшения лечения пациентов с ТБА состоят в продолжении применения терапии, согласно международным и российским клиническим рекомендациям, снижении частоты исполь-

зования сГКС и КДБА, улучшении доступа пациентов к терапии ГИБП с последующим улучшением контроля заболевания, снижении частоты обострений и улучшении качества жизни данной группы пациентов, что в итоге приведет к снижению бремени ТБА и оптимизации ресурсов системы здравоохранения.

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

БА – бронхиальная астма

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ДДБА – длительно действующие β-агонисты

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЛ – интерлейкин

КДБА – короткодействующие β-агонисты

ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду маневра форсированного выдоха

сГКС – системные глюкокортикостероиды

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭОЗ – эозинофилы сыворотки крови

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. (GINA 2021). Available at: <https://ginasthma.org>. Accessed: 14.04.2022.
2. 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
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43:343–73. DOI:10.1183/09031936.00202013
4. Hekking P-PW, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:896–902. DOI:10.1016/j.jaci.2014.08.042
5. von Bülow A, Backer V, Bodtger U, et al. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med*. 2018;145:41–7. DOI:10.1016/j.rmed.2018.10.020
6. Cruz AA, Bousquet PJ. The unbearable cost of severe asthma in underprivileged populations. *Allergy*. 2009;64(3):319–21. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02026
7. Polosa R. An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J*. 2008;38(3):190–8. DOI:10.1111/j.1445-5994.2007.01547.x
8. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» (утв. Минздравом России). ID: 359. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Ссылка активна на 14.04.2022 [Clinical recommendations “Bronchial asthma” (approved by the Ministry of Health of Russia). ID: 359. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Accessed: 14.04.2022 (in Russian)].

gov.ru/recommend/359_2. Ссылка активна на 14.04.2022 [Clinical recommendations “Bronchial asthma” (approved by the Ministry of Health of Russia). ID: 359. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2. Accessed: 14.04.2022 (in Russian)].

9. Демко И.В., Артюхов И.П., Петрова М.М. Бронхиальная астма: клинико-экономический аспект. *Врач*. 2007;5:74–6 [Demko IV, Artyukhov IP, Petrova MM. Bronchial asthma: clinical and economic aspect. *Doctor*. 2007;5:74–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19

А.В. Горелов¹, О.В. Калюжин², М.И. Багаева^{✉3}

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Особенностью новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является высокий риск развития гипервоспалительного ответа, или цитокинового шторма, который лежит в основе патогенеза ряда жизнеугрожающих состояний и определяет тяжесть течения и исход заболевания. Особенности патофизиологии COVID-19 обосновывают поиск эффективных препаратов, способных управлять реакцией гипервоспаления.

Цель. Изучение эффективности и безопасности препарата Атериксен® (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) в отношении достижения клинического улучшения симптомов у взрослых госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19.

Материалы и методы. Многоцентровое адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг, у пациентов с COVID-19. В анализ исследования вошли 116 пациентов, которых путем рандомизации распределили в 2 группы: 57 пациентов вошли в группу препарата Атериксен® и 59 – в группу плацебо.

Результаты и заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо и позволяют рассматривать его как перспективное средство патогенетической терапии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, упреждающая противовоспалительная терапия, Атериксен (XC221GI)

Для цитирования: Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(7):872–875. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201729

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19

Aleksandr V. Gorelov¹, Oleg V. Kalyuzhin², Madina I. Bagaeva^{✉3}

¹Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russia

Abstract

The specific feature of new coronavirus infection (COVID-19) is high risk of hyperinflammatory response or cytokine storm development, which underlies the pathogenesis of several life-threatening conditions and determine the disease outcomes. Pathophysiological features of COVID-19 justify the search of effective drugs capable to control the hyperinflammatory response.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of Aterixen® (1-[2-(1-Methylimidazol-4-yl)-ethyl]perhydroazin-2,6-dion) for achieving clinical improvement in adult patients hospitalized with moderate and severe COVID-19.

Materials and methods. Multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of Aterixen®, tablets, 100 mg, in patients with COVID-19. The study analysis included 116 patients who, by randomization, were divided into 2 groups: 57 patients were included in the Aterixen® drug group and 59 patients were in the placebo group.

Results and conclusion. Obtained results have shown high efficacy and statistically significant superiority of Aterixen® over placebo. Thus, it allows us to consider it as viable medication for COVID-19 pathogenetic therapy.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, preventive anti-inflammatory therapy, Aterixen (XC221GI)

For citation: Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Bagaeva MI. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):872–875. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201729

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Багаева Мадина Ибрагимовна** – медицинский советник АО «Валента Фарм». Тел.: +7(925)081-02-07; e-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Горелов Александр Васильевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-9257-0171

Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: 0000-0003-3628-2436

✉ **Madina I. Bagaeva.** E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Aleksandr V. Gorelov. ORCID: 0000-0001-9257-0171

Oleg V. Kalyuzhin. ORCID: 0000-0003-3628-2436

Введение

Основной особенностью новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является неконтролируемая активация иммунной системы с характерной дисрегуляцией синтеза про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов [1]. В результате чрезмерного высвобождения цитокинов и хемокинов развивается гиперовоспалительный ответ, или цитокиновый шторм, который лежит в основе патогенеза ряда системных жизнеугрожающих состояний: острый респираторный дистресс-синдром, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, полиорганная недостаточность и др. [2–5]. Таким образом, выраженность гиперовоспалительного ответа определяет тяжесть течения, скорость разрешения, исход и долгосрочные последствия перенесенного COVID-19.

Учитывая особенности патофизиологии COVID-19, совершенно очевидной является необходимость поиска новых эффективных препаратов, способных управлять реакцией гиперовоспаления.

Разрешенный для медицинского применения в 2022 г. лекарственный препарат Атериксен® обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным возможностью контролировать уровень ключевых медиаторов воспаления. В ряде исследований подтверждена способность препарата снижать выработку ключевых факторов гиперовоспалительного ответа при COVID-19: цитокинов IL6, IL8, а также хемокинов CXCL10, CXCL9 и CXCL11 [6].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата Атериксен®, таблетки, 100 мг (суточная доза 200 мг), в отношении достижения клинического улучшения симптомов у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой новой коронавирусной инфекции, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы

Многоцентровое адаптивное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности препарата Атериксен® (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил] пергидроазин-2,6-дион), таблетки, 100 мг, у пациентов с COVID-19 (идентификатор CT.gov NCT04487574) проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехстороннего соглашения по Надлежащей клинической практике и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Основными критериями включения/невключения являлись: письменное информированное согласие пациента; возраст от 18 до 75 лет включительно; диагноз COVID-19, поставленный на основании лабораторного подтверждения наличия вируса SARS-CoV-2, проведенного не ранее чем за 14 дней до госпитализации, и/или двусторонних изменений в легких, характерных для COVID-19, по данным компьютерной томографии (КТ); среднетяжелая или тяжелая форма заболевания при отсутствии показаний к искусственной вентиляции легких и/или высокопоточной оксигенации и/или экстракорпоральной мембранной оксигенации на момент скрининга и рандомизации; наличие показаний к кислородотерапии (оксигенация через носовую канюлю, простую маску для лица или другое подобное устройство доставки кислорода) с категорией 4 по шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); время от момента госпитализации до первого приема исследуемого препарата не более 48 ч; длительность заболевания не

более 7 сут от момента появления одного или нескольких симптомов до приема 1-й дозы препарата исследования; только для женщин: отрицательный результат теста на беременность; согласие на использование адекватных методов контрацепции на протяжении всего исследования; способность понять и соблюдать лечение и процедуры в рамках исследования. Действовали ограничения на применение пациентами следующих препаратов или методов лечения на протяжении всего исследования: прием средств для иммуносупрессивной терапии, любых противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов, за исключением указанных во Временных методических рекомендациях, заместительной почечной терапии (гемодиализ), системных глюкокортикостероидов, тоцилизумаба/сарилумаба, антиковидной плазмы крови, гомеопатических препаратов, вакцин против вирусных инфекций, экспериментальных препаратов и препаратов, не разрешенных для медицинского применения на территории РФ.

В качестве исследуемой терапии использовали препарат Атериксен®, таблетки 100 мг, по 1 таблетке 2 раза в день (утром и вечером) в течение 14 сут, или плацебо, соответствующее препарату Атериксен®, по той же схеме. И плацебо, и препарат исследования пациенты получали на фоне стандартной терапии, проводимой согласно Временным методическим рекомендациям [7]. Максимальная продолжительность лечения составила 14 дней, продолжительность периода последующего наблюдения – 14±1 день.

Также на протяжении всего исследования разрешалось применять лекарственные средства, которые пациент принимал до включения в исследование, в стабильной дозе.

Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов с наличием клинического улучшения к 10-му дню от начала терапии. Клиническим улучшением считали наличие всех нижеперечисленных факторов в течение 48 ч: температура тела $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ без приема нестероидных противовоспалительных препаратов и/или парацетамола, частота дыхательных движений (ЧДД) $\leq 22/\text{мин}$ без кислородотерапии, $\text{SpO}_2 \geq 95\%$ без кислородотерапии. Кроме того, оценивали статус пациента, необходимость в респираторной поддержке, клинические, лабораторные и инструментальные показатели улучшения состояния, проводили оценку по Национальной шкале ранней оценки состояния пациента (National Early Warning System – NEWS) [8], согласно которой более высокие баллы указывают на необходимость более тщательного наблюдения и возможную необходимость терапевтического вмешательства, а также с использованием шкалы ВОЗ. Другие лабораторные показатели, в частности результаты клинического анализа крови (с лейкоцитарной формулой) и биохимического анализа крови, определялись в рамках оценки безопасности.

Для оценки безопасности оценивали количество, частоту встречаемости и характеристики нежелательных явлений, зарегистрированных в течение исследования, и их связь с исследуемым препаратом.

Результаты

В исследование включили 118 пациентов, из них в анализ вошли 116 пациентов, так как 2 пациента отозвали свое согласие.

Пациентов путем рандомизации, которая проводилась по предварительно сгенерированной таблице при помощи системы конвертов, распределили в 2 группы: 57 пациентов вошли в группу препарата Атериксен® и 59 – в группу плацебо.

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов на скрининге (среднее $\pm$ стандартное отклонение)**Table 1. Demographic characteristics of patients at screening (mean $\pm$ standard deviation)**

Показатель	Атериксен® (n=57)	Плацебо (n=59)	p-value (ANOVA)
Возраст, лет	54,1 $\pm$ 11,61	53,1 $\pm$ 12,70	0,636
Масса тела, кг	80,2 $\pm$ 16,45	81,3 $\pm$ 15,74	0,701
Рост, м	1,7 $\pm$ 0,10	1,7 $\pm$ 0,09	0,777
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 $\pm$ 5,37	27,4 $\pm$ 4,35	0,900

Группы не отличались между собой по демографическим характеристикам (табл. 1).

В популяцию для анализа эффективности вошли все пациенты, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования и у них были достоверные данные хотя бы по одной точке эффективности (intention-to-treat population – ИТТ-популяция). Полученные результаты свидетельствовали о наличии эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0191$): у 43 (75,4%) пациентов в группе исследуемого препарата выявлено клиническое улучшение к 10-му дню, в то время как в группе плацебо их количество составило 34 (57,6%). При дополнительном анализе в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per-protocol population – РР-популяция), подтвердились результаты, полученные в ИТТ-популяции: клиническое улучшение к 10-му дню наблюдалось у 77,8% из группы исследуемого препарата и у 59,6% пациентов группы плацебо, и отмеченные различия были статистически значимыми ($p=0,0177$).

К 10-му дню выявили статистически значимые различия между группами во времени достижения $SpO_2 \geq 95\%$, а также превосходство препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0188$). Разница между группами составила почти сутки: $SpO_2 \geq 95\%$ в среднем достигалось за 2,3 $\pm$ 2,17 дня у пациентов из группы Атериксен® и за 3,3 $\pm$ 2,92 дня у пациентов из группы плацебо.

При оценке изменения температуры тела по сравнению с исходным значением примерно через 48–60 ч после начала приема исследуемого препарата наблюдали статистически значимые различия между группами по скорости снижения температуры тела. По сравнению с исходной температурой тела снижалась на -0,7 $\pm$ 0,66°C у пациентов из группы Атериксен® и на -0,4 $\pm$ 0,67°C у пациентов из группы плацебо к вечеру 2-го дня терапии ($p=0,0163$) и на -1,4 $\pm$ 0,67°C у пациентов из группы Атериксен® и на -1,1 $\pm$ 0,7°C у пациентов из группы плацебо утром на 3-й день терапии ($p=0,0235$). При оценке на 10-й день среднее время достижения температуры $\leq 37,5^\circ\text{C}$ составило 2,1 $\pm$ 1,92 дня в группе Атериксен® и 2,8 $\pm$ 2,41 дня в группе плацебо. Выявлено превосходство препарата Атериксен® над плацебо по данному параметру на 10-й день терапии ($p=0,0358$).

При оценке ЧДД и достижения картины КТ-1 не было зарегистрировано существенных различий между группами.

При оценке по шкале NEWS установили, что уже к вечеру 2-го дня терапии у пациентов из группы Атериксен® отмечали статистически значимо более выраженное сни-

жение суммы баллов по сравнению с пациентами из группы плацебо (-2,4 $\pm$ 2,15 балла против -1,1 $\pm$ 2,12 балла соответственно, $p=0,0039$). Ко 2–6-му дню терапии снижение оценки по шкале NEWS до 2 баллов и менее отметили у 51 (89,5%) пациента в группе Атериксен® и у 47 (79,7%) пациентов в группе плацебо ($p=0,0164$).

Время достижения категории 3 по шкале ВОЗ в группе Атериксен® было ниже (5,0 дня), чем в группе плацебо (5,4 дня), но статистически значимых различий между группами не выявлено.

В ходе исследования нежелательные явления были зафиксированы у 46 пациентов: у 28 пациентов в группе Атериксен® и у 18 пациентов в группе плацебо. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Заключение

Анализ эффективности по первичной конечной точке к 10-му дню в ИТТ-популяции продемонстрировал клиническое улучшение у 43 (75,4%) пациентов в группе исследуемого препарата и у 34 (57,6%) пациентов в группе плацебо. Анализ в РР-популяции продемонстрировал аналогичные результаты: клиническое улучшение к 10-му дню наблюдалось у 77,8 и 59,6% пациентов из группы исследуемого препарата и плацебо соответственно, и отмеченные различия были статистически значимыми. Таким образом, и основной, и дополнительный анализы по первичной конечной точке свидетельствовали о наличии эффективности и статистически значимом превосходстве препарата Атериксен® над плацебо ($p=0,0191$): доля пациентов, достигших клинического улучшения в группе Атериксен®, была в 1,3 раза больше по сравнению с группой плацебо.

При этом значение $SpO_2 \geq 95\%$ у пациентов из группы Атериксен® достигалось почти на сутки быстрее, чем у пациентов из группы плацебо. Аналогичным образом снижение температуры тела быстрее достигалось у пациентов из группы Атериксен® уже к вечеру 2-х суток по сравнению с пациентами группы плацебо. Оценка по шкале NEWS продемонстрировала уменьшение до 2 и менее баллов у 89,5% пациентов из группы Атериксен® и у 74,6% пациентов из группы плацебо к 6-му дню терапии.

Статистически значимых различий между группами в профиле безопасности не выявлено.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препарата Атериксен®, а также о его статистически значимом превосходстве над плацебо, что позволяет рассматривать препарат как перспективное средство патогенетической терапии COVID-19 у пациентов стационарного звена.

Благодарности. Авторы выражают благодарность медицинским центрам, принявшим участие в исследовании: СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия; СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия; МБУЗ «Центральная городская больница», Новошахтинск, Россия; ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2», Томск, Россия.

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 публи-

кации: 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. Работа финансировалась ООО «Валента-Интеллект» и ООО «PCB Терапевтикс».

Funding source. The work was funded by LLC "Valenta-Intellect" and LLC "RSV Therapeutics".

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

КТ – компьютерная томография

ЧДД – частота дыхательных движений

ИТТ-популяция – intention-to-treat population

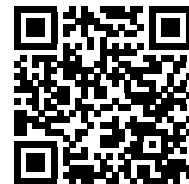
NEWS (National Early Warning System) – Национальная шкала ранней оценки состояния пациента

PP-популяция – per-protocol population

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. DOI:10.3389/fimmu.2020.01446
2. Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:570993. DOI:10.3389/fimmu.2020.570993
3. Павликова Е.П., Агапов М.А., Малахов П.С., и др. Эмфизема средостения – специфическое осложнение COVID-19 (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология.* 2021;17(2):4-15 [Pavlikova EP, Agapov MA, Malakhov PS, et al. Mediastinal Emphysema as a Specific Complication of COVID-19 (Case Report)]. *General Reanimatology.* 2021;17(2):4-15 (in Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2021-2-4-15
4. Pasirja R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107225. DOI:10.1016/j.intimp.2020.107225
5. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология.* 2021;42(2):175-88. DOI:10.33029/0206-4952-2021-42-2-175-188
6. Стукова М.А., Рыдловская А.В., Проскурина О.В., и др. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221GI в in vitro и in vivo моделях вирусного воспаления респираторного тракта. *Microbiology Independent Research Journal.* 2022;9(1):56-70 [Stukova MA, Rydlovskaya AV, Proskurina OV, et al. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221GI in models of the viral inflammation of the respiratory tract. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2022;9(1):56-70 (in Russian)]. DOI:10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70
7. Временные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, версия 9 от 26.10.2020 [Vremennye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniiu koronavirusnoi infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2, versiiia 9 ot 26.10.2020 (in Russian)].
8. National Early Warning Score (NEWS) 2. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>. Accessed: 20.01.2022.

Статья поступила в редакцию/The article received: 16.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией

А.И. Калинин^{✉1,2}, О.А. Духин^{1,2}, И.А. Молодцов¹, А.С. Анисимова², Д.А. Сокорев¹, А.К. Елизарова^{1,2},
О.А. Сапожникова¹, К.А. Глебова¹, С.С. Шахиджанов³, И.С. Спиридонов³, Ф.И. Атауллаханов^{3,4},
А.В. Шпектор², Е.Ю. Васильева^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

⁴Пенсильванский университет, Филадельфия, США

Аннотация

Цель. Анализ динамики разных этапов образования тромба и его лизиса у пациентов с различной тяжестью течения COVID-19.

Материалы и методы. Произведен анализ образцов 58 пациентов с COVID-19 (39 больных со средней тяжестью течения и 18 человек с тяжелым течением) и 47 здоровых добровольцев. Всем участникам проведены тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, импедансная агрегометрия, ротационная тромбоэластометрия и тест тромбоэластографии. Пациентам с COVID-19 также выполнено измерение антигена фактора фон Виллебранда (фФВ:Аг). Измерения проводили в динамике на 3 и 9-й день госпитализации.

Результаты. По сравнению с контрольной группой у пациентов с COVID-19 выявлены сниженные значения агрегации тромбоцитов и большие значения скорости роста сгустка, а также его размера и плотности. В 1-й день госпитализации не обнаружено различий в активности плазменного гемостаза и эндогенного фибринолиза между подгруппами пациентов. С течением заболевания скорость роста и размер тромба оказались выше в подгруппе тяжелого течения, даже несмотря на более высокие дозы антикоагулянтов у этой подгруппы больных. Зафиксирован рост агрегации тромбоцитов в ходе заболевания, особенно в подгруппе тяжелого течения. Различий в результатах теста ЭЗВД между подгруппами пациентов не зарегистрировано. Уровень фФВ:Аг был статистически значимо выше в подгруппе тяжелого течения.

Заключение. Показано, что плазменный гемостаз с последующей вторичной активацией тромбоцитов коррелирует с тяжестью течения заболевания COVID-19. У пациентов со средним и тяжелым течением коронавирусной инфекции имеется преимущественно локальная, нежели генерализованная эндотелиальная дисфункция.

Ключевые слова: COVID-19, тромбоциты, плазменный гемостаз, эндотелий

Для цитирования: Калинин А.И., Духин О.А., Молодцов И.А., Анисимова А.С., Сокорев Д.А., Елизарова А.К., Сапожникова О.А., Глебова К.А., Шахиджанов С.С., Спиридонов И.С., Атауллаханов Ф.И., Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Особенности гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией. Терапевтический архив. 2022;94(7):876–883. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201754

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Калинская Анна Ильинична** – канд. мед. наук, зав. отд.-ом неотложной кардиологии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского», доц. каф. кардиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)549-97-49; e-mail: kalinskaya.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2316-4238

Духин Олег Арменович – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского», аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2278-1154

Молодцов Иван Александрович – медицинский статистик ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0001-8154-9350

Анисимова Александра Сергеевна – врач-ординатор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1215-132X

Сокорев Денис Алексеевич – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0003-4887-2185

Елизарова Антонина Константиновна – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского», аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-8715-8916

Сапожникова Ольга Алексеевна – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0002-6520-5926

Глебова Ксения Алексеевна – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского». ORCID: 0000-0002-2559-9449

Шахиджанов Сослан Сергеевич – науч. сотр. лаб. биофизики ФГБУН «ЦТП ФХФ». ORCID: 0000-0002-5677-8052

Спиридонов Илья Сергеевич – вед. инженер отдела разработок ФГБУН «ЦТП ФХФ». ORCID: 0000-0001-7514-0559

Атауллаханов Фазил Иноятович – канд. физ.-мат. наук, д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН «ЦТП ФХФ», приглашенный проф. Пенсильванского университета; ORCID: 0000-0003-3403-181X

✉ **Anna I. Kalinskaya.** E-mail: kalinskaya.anna@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2316-4238

Oleg A. Dukhin. ORCID: 0000-0003-2278-1154

Ivan A. Molodtsov. ORCID: 0000-0001-8154-9350

Aleksandra S. Anisimova. ORCID: 0000-0002-1215-132X

Denis A. Sokorev. ORCID: 0000-0003-4887-2185

Antonina K. Elizarova. ORCID: 0000-0001-8715-8916

Olga A. Sapozhnikova. ORCID: 0000-0002-6520-5926

Kseniya A. Glebova. ORCID: 0000-0002-2559-9449

Soslan S. Shakhidzhanov. ORCID: 0000-0002-5677-8052

Ilya S. Spiridonov. ORCID: 0000-0001-7514-0559

Fazly I. Ataullakhanov. ORCID: 0000-0003-3403-181X

Peculiarities of hemostasis in patients with COVID-19

Anna I. Kalinskaya^{✉1,2}, Oleg A. Dukhin^{1,2}, Ivan A. Molodtsov¹, Aleksandra S. Anisimova², Denis A. Sokorev¹, Antonina K. Elizarova^{1,2}, Olga A. Sapozhnikova¹, Kseniya A. Glebova¹, Soslan S. Shakhidzhanov³, Ilia S. Spiridonov³, Fazly I. Ataullakhanov^{3,4}, Alexander V. Shpektor², Elena Yu. Vasilieva^{1,2}

¹Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia;

⁴University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Abstract

Aim. Analysis of the dynamics of different stages of clot formation and its lysis in patients with different COVID-19 severity.

Materials and methods. We prospectively included 58 patients with COVID-19 (39 patients with moderate disease severity and 18 patients with severe disease) and 47 healthy volunteers as a control group. All participants underwent the assessment of flow-mediated dilation (FMD) of brachial artery, impedance aggregometry, rotational thromboelastometry and thrombodynamics. Von Willebrand factor antigen (vWF:Ag) quantification was also performed in patients with COVID-19. Measurements were repeated on the 3rd and 9th day of hospitalization.

Results. Compared to the control group, patients with COVID-19 showed reduced values of platelet aggregation and greater values of the clot growth rate, as well as its size and density. On the first day of hospitalization, we found no differences in the activity of plasma hemostasis and endogenous fibrinolysis between subgroups of patients. With the progression of the disease, the growth rate and size of the clot were higher in the severe subgroup, even despite higher doses of anticoagulants in this subgroup. An increase in platelet aggregation was noted during the progression of the disease, especially in the severe subgroup. There were no differences in the results of the FMD test by subgroups of patients. The vWF:Ag level was significantly higher in the severe subgroup.

Conclusion. Thus, plasma hemostasis followed by secondary platelet activation correlates with the severity of COVID-19. Patients with moderate to severe coronavirus infection have predominantly local rather than generalized endothelial dysfunction.

Keywords: COVID-19, platelets, plasma hemostasis, endothelium

For citation: Kalinskaya AI, Dukhin OA, Molodtsov IA, Anisimova AS, Sokorev DA, Elizarova AK, Sapozhnikova OA, Glebova KA, Shakhidzhanov SS, Spiridonov IS, Ataullakhanov FI, Shpektor AV, Vasilieva EYu. Peculiarities of hemostasis in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2022;94(7):876–883. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201754

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 зачастую ассоциирована с тромботическими осложнениями [1]. Частота возникновения венозных тромбозов разнообразной локализации у госпитализированных с COVID-19 пациентов приблизительно составляет 15–35% [2]. Характерной особенностью этого заболевания является развитие микроангиопатии в виде деструктивного тромбоваскулита и микротромбозов капилляров легочного русла [3, 4].

К настоящему моменту точные патофизиологические механизмы развития COVID-19-индуцированной коагулопатии остаются невыясненными. В ряде кратких отчетов сообщалось о прямом поражении эндотелия вирусной инфекцией [5, 6], однако эти данные остаются противоречивыми. В целом повреждение эндотелия может привести, с одной стороны, к активации агрегации тромбоцитов посредством усиления выброса фактора фон Виллебранда (фФВ), а с другой, к активации плазменного гемостаза посредством высвобождения тканевого фактора [7, 8]. В настоящее время для лечения COVID-19-индуцированной коагулопатии используют терапию антикоагулянтами [9, 10], однако остается неясным, насколько отдельные факторы формирования тромба влияют на течение заболевания.

Цель исследования – оценить взаимосвязь различных факторов формирования тромба с тяжестью течения заболевания у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

Условия проведения

Исследование проводили на базе ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского» (Москва) в период с мая по июнь 2020 г.

Критерии соответствия

В исследование включены 58 пациентов с COVID-19 и 47 здоровых добровольцев, набранных в качестве контрольной группы.

Критерии включения:

- пациенты с высокой вероятностью COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), подтвержденной результатами полимеразной цепной реакции;
- среднее либо тяжелое течение заболевания (**табл. 1**);
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- прием антикоагулянтов в анамнезе;
- больные в критическом состоянии;
- несоблюдение протокола исследования.

Набор контрольной группы проводили до начала пандемии. В рамках настоящего исследования мы использовали группу, включенную ранее в наши работы по гемостазу [11, 12]. Критерии исключения для контрольной группы подразумевали наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инсульта, хронической обструктивной болезни

Информация об авторах / Information about the authors

Шпектор Александр Вадимович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук-ль Университетской клиники кардиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6190-6808

Васильева Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского», рук-ль лаб. атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-6310-7636

Alexander V. Shpektor. ORCID: 0000-0001-6190-6808

Elena Yu. Vasilieva. ORCID: 0000-0002-6310-7636

легких, тромбозов любой локализации, онкологических заболеваний, употребление антикоагулянтов или антиагрегантов, отсутствие активного воспалительного процесса на момент включения в исследование.

Клиническое обследование

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование. Здоровым добровольцам выполнены осмотр и анализы крови.

При поступлении (точка №1, T1) всем пациентам проведены:

- тест эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии для оценки функции эндотелия;
- импедансная агрегометрия;
- тромбодинамика и ротационная тромбоэластометрия;
- количественный анализ антигена фактора фон Виллебранда (фФВ:Аг).

Все исследования (кроме измерения фФВ:Аг) выполняли повторно на 3-й (точка №2, T2) и 9-й (точка №3, T3) дни госпитализации.

Тест ЭЗВД. С целью оценки функции эндотелия всем пациентам проведен тест ЭЗВД в соответствии со стандартной методикой [13].

Анализ образцов крови. Образцы получали до введения антикоагулянтов. Периферическую венозную кровь набирали в количестве 4,5 мл в пробирки, содержащие в качестве антикоагулянта 0,105 М цитрата натрия. В T2 и T3 взятие образцов производили не менее чем через 12 часов от последнего введения антикоагулянта. В случае постоянной инфузии нефракционированного гепарина взятие образцов осуществляли без четкой привязки ко времени. Промежуток между взятием крови и началом анализа составлял не более 15 мин.

Импедансная агрегометрия. Для проведения импедансной агрегометрии применяли анализатор Multiplate (Roche, Швейцария) [14]. В качестве активаторов тромбоцитов использовались арахидоновая кислота – ASA (20 мкг), аденозиндифосфат (АДФ, 20 мкг), пептид-6, активирующий рецептор тромбина (Thrombin Receptor-Activated Peptide – TRAP-6; 20 мкг) и ристоцетин (RISTO, 12 мкг).

Ротационная тромбоэластометрия. Исследование проводили на аппарате ROTEM (Roche, Швейцария) в режиме NATeM. Для анализа использовали следующие показатели: время свертывания (Clotting Time – CT, в секундах), время формирования тромба (Clot Formation Time – CFT, в секундах), размер тромба в разные промежутки времени (A5–A30, в мм), угол α (α , в градусах), максимальная плотность сгустка (Mean Clot Firmness – MCF, в мм), индекс лизиса тромба в разные промежутки времени (Li30, %; Li45, %; Li60, %), время начала лизиса (Lysis Onset Time – LOT, в секундах).

Тромбодинамика. Исследование выполняли на анализаторе «Тромбодинамика Т-2» (ООО «ТемаКор», Россия) по стандартной методике [15]. Анализировали следующие параметры: средняя скорость роста сгустка (V, мкм/мин), начальная и стационарная скорости роста тромба (Vi, мкм/мин; Vst, мкм/мин), размер сгустка (Clot Size – CS, мкм), плотность тромба (Density, усл. ед.), время появления спонтанных сгустков (Time of spontaneous clots onset – Tsp, в минутах). Для индукции лизиса добавляли стандартный активатор с урокиназой. В качестве параметров лизиса оценивали время начала лизиса (LOT, в минутах), скорость развития лизиса (Lysis Progression – LP, % лизиса исходного сгустка в минуту), время лизиса сгустка (Clot Lysis Time – CLT, в минутах) и ожидаемое время лизиса (Lysis Time Estimated – LTE, в минутах).

Таблица 1. Критерии определения тяжести течения заболевания у пациентов с COVID-19

Table 1. Criteria for determining the severity of the course of the disease in patients with COVID-19

Среднее течение	Тяжелое течение
Температура тела >37,5°C	Частота дыхательных движений >30 в минуту
Частота дыхательных движений 22–30 в минуту	SpO ₂ ≤ 93%
I или II стадии пневмонии по данным КТ	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт. ст.
	III или IV стадии пневмонии по данным КТ
Повышение концентрации С-реактивного белка ≥ 10 мг/л	Сниженный уровень сознания, ажитация
	Концентрация лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л

Количественный анализ фФВ:Аг производили с использованием системы латексного иммуноферментного анализа HemosIL (Werfen, США) по стандартной методике. В качестве анализатора использовали ACL TOP (Werfen, США).

Соответствие принципам этики

Протокол исследования был сформирован в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрен Московским городским независимым этическим комитетом (протокол №70, 11.05.2020). Каждый пациент подписал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования Python 3 и пакетов NumPy, SciPy и Pandas. Для сравнения распределения количественных показателей между независимыми выборками пациентов использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей между независимыми выборками пациентов применяли точный тест Фишера. Для оценки изменения количественных показателей у одного пациента между различными временными отметками использовали знаково-ранговый тест Уилкоксона. Уровень значимости α для значений p определен как 0,05. Для контроля ошибок I типа мы рассчитали значения q уровня ложных находок с помощью процедуры Бенджамин–Хохберга, при этом установлен порог в 0,1 для ограничения уровня ложноположительных результатов ниже 10%.

Результаты

Клиническая информация

1. Сравнение контрольной группы и пациентов с COVID-19.

Пациенты с COVID-19 достоверно чаще страдали артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой. В группе с COVID-19 отмечено повышение концентрации креатинина, общего холестерина, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), глюкозы и увеличение активности аспаратамиотрансферазы.

Таблица 2. Сравнение подгрупп пациентов**Table 2. Comparison of patient subgroups**

Характеристики	Контроль (n=47)	COVID-19 (n=58)	p
Возраст, годы	52,0 [33,0; 61,5]	56,0 [46,0; 65,0]	0,06
Мужской пол, %	40	39	1,00
Курение, %	13	7	0,34
Артериальная гипертензия, %	17	63	<0,01
Сахарный диабет, %	4	16	0,11
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	0	4	0,50
Креатинин, мкмоль/л	72,5 [64,8; 96,0]	103 [9,8; 122,25]	<0,01
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,7; 5,8]	4,365 [3,4; 4,6]	0,03
вч-СРБ, мг/л	0,7 [0,1; 1,7]	37,2 [17,2; 76,0]	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,5; 6,3]	6,25 [5,8; 7,48]	0,03
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	25,0 [20,0; 34,0]	47 [34,8; 72,25]	<0,01
Характеристики	Среднее течение (n=39)	Тяжелое течение (n=18)	p
Возраст, годы	55,0 [45,4; 65,0]	57,0 [52,5; 70,25]	0,17
Мужской пол, %	38	39	1,00
День заболевания в Т1, дни	7,3 [4,5; 9,0]	7,4 [6,0; 9,7]	0,16
Курение, %	5	11	0,59
Артериальная гипертензия, %	61	67	0,77
Креатинин, мкмоль/л	101 [90,3; 117,5]	101 [84,8; 120,25]	0,47
вч-СРБ, мг/л	25,65 [12,4; 50,35]	71,1 [29,9; 99,57]	<0,01
D-димер, нг/мл	337,0 [186,0; 558,0]	745,0 [376,0; 1502,0]	<0,01
Прокальцитонин, нг/мл	0,05 [0,0; 0,09]	0,2 [0,1; 0,32]	<0,01
КТ-стадия, n	КТ-1 – 14	КТ-1 – 0	<0,01
	КТ-2 – 17	КТ-2 – 6	
	КТ-3 – 7	КТ-3 – 12	
Необходимость в дыхательной поддержке, %	5	94	<0,01

2. Сравнение подгрупп пациентов.

В исследовании участвовали 58 пациентов с COVID-19: 39 – в подгруппе со средней тяжестью течения заболевания и 19 – в подгруппе с тяжелым течением. Между подгруппами не отмечено значимых различий по клинико-демографическим характеристикам (табл. 2). У пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрировано более значимое повышение маркеров системного воспаления (см. табл. 2).

Во время госпитализации все пациенты получали антикоагулянтную терапию; 7 пациентам (все из «тяжелой» подгруппы) потребовалась инвазивная или неинвазивная вентиляция легких, 2 из них умерли.

Тест ЭЗВД

1. Пациенты с COVID-19 имели сниженные значения ЭЗВД по сравнению с контрольной группой, средние значения оставались в пределах нормы: 9,2 [6,4; 15,1]% vs 7,14 [4,2; 11,1] % ($p=0,02$; рис. 1).

2. Между пациентами разных подгрупп значимых различий в результатах ЭЗВД не наблюдалось (см. рис. 1).

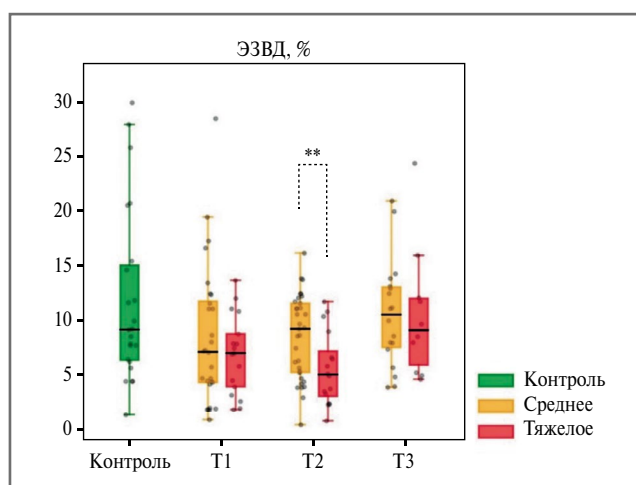


Рис. 1. Результаты теста ЭЗВД в 1, 2 и 3-й точках.

Примечание. Здесь и на рис. 2–4: * $p<0,05$, $q>0,1$; ** $p<0,05$, $q<0,1$.

Fig. 1. The results of the test for endothelium-dependent vasodilation at the 1st, 2nd and 3rd points.

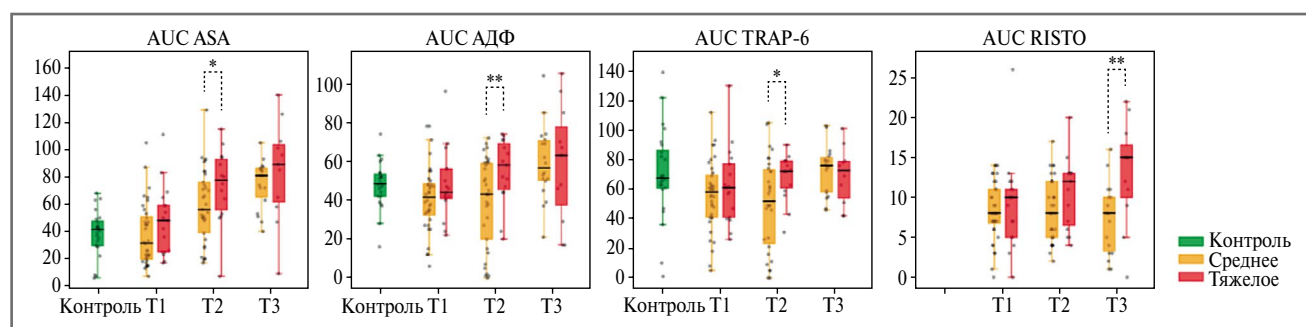


Рис. 2. Результаты исследования импедансной агрегометрии в 1, 2 и 3-й точках.

Fig. 2. The results of the study of impedance aggregometry at the 1st, 2nd and 3rd points.

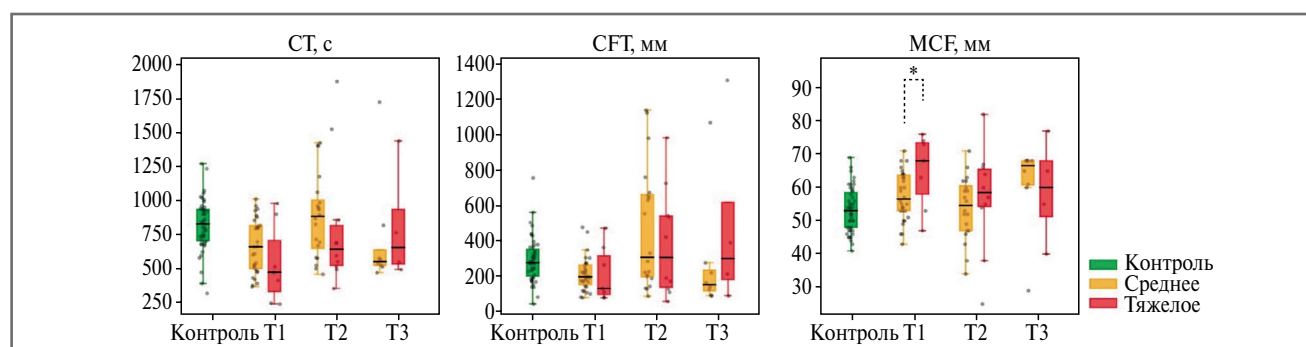


Рис. 3. Результаты исследования ротационной тромбоэластометрии во временных точках 1, 2 и 3.

Fig. 3. The results of the study of rotational thromboelastometry at time points 1, 2 and 3.

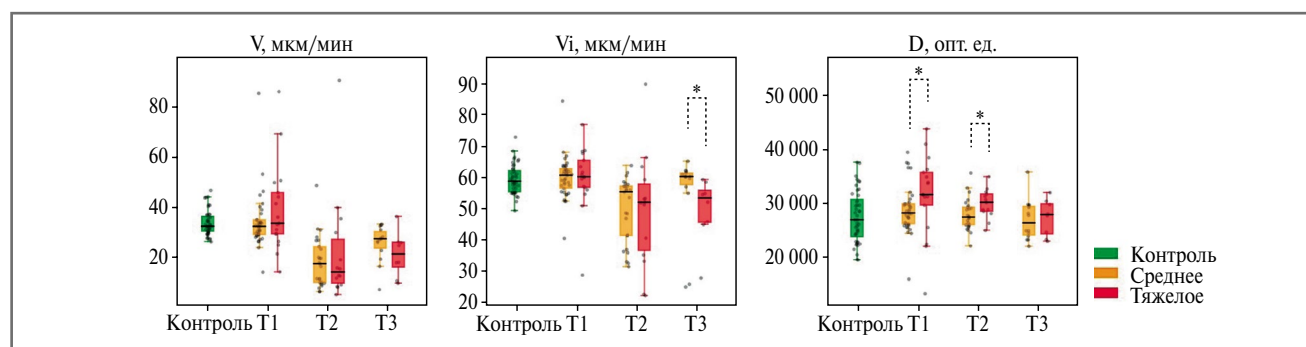


Рис. 4. Результаты исследования тромбодинамики во временных точках 1, 2 и 3.

Fig. 4. The results of the thrombodynamic study at time points 1, 2 and 3.

Агрегация тромбоцитов

1. У пациентов с COVID-19 зафиксированы более низкие значения агрегации, индуцированной АДФ (AUC АДФ составила 43,9 [34,0; 50,0] vs 48,5 [42,0; 53,3]; $p=0,04$) и TRAP-6 (AUC TRAP-6 составила 60,0 [41,0; 71,0] vs 67,5 [60,8; 86,3]; $p=0,05$) по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

2. Значимых различий между подгруппами в значениях индуцированной агрегации тромбоцитов в T1 не зарегистрировано. Показатели индуцированной агрегации находились на нижнем уровне референсных значений. В динамике наблюдали увеличение показателей агрегации, индуцированной ASA, АДФ и TRAP-6, в обеих подгруппах. Увеличение показателей агрегации, индуцированной АДФ, тромбином и RISTO, оказалось статистически зна-

чительно более выраженным в подгруппе с тяжелым течением (см. рис. 2).

Ротационная тромбоэластометрия

1. У пациентов с COVID-19 отмечался более быстрый рост тромба (CT, с, 638,5 [481,0; 848,5] vs 832,0 [709,0; 937,0]; $p<0,01$) и его больший размер (A30, мм, 59,0 [53,0; 64,0] vs 53,0 [47,0; 56,5]; $p<0,01$) в разных временных интервалах эксперимента, так же как и более раннее начало лизиса сгустка (LOT, с, 5108 [4655,5; 5214,5] vs 5674,0 [5090,0; 8093,0]; $p=0,05$), по сравнению с контрольной группой (рис. 3).

2. Между подгруппами пациентов не имелось значимой разницы в размере тромба и скорости его роста в разных временных интервалах исследования. В подгруппе средней

тяжести течения заболевания отмечалось значимое уменьшение размера и скорости роста сгустка в T2 по сравнению с T1. В группе тяжелого течения присутствовала только тенденция.

Тромбодинамика

1. У пациентов с COVID-19 зафиксирована большая оптическая плотность сгустка (D , опт. ед., 29 425,0 [26 724,0; 31 945,0] vs 26 913,0 [23 858,5; 30 786,8]; $p=0,01$) и более раннее появление спонтанных сгустков в плазме крови (T_{sp} , мин, 29,7 [19,0; 54,2] vs 55,5 [44,4; 85,7]; $p<0,01$) по сравнению с контрольной группой (рис. 4).

2. У подгруппы пациентов с тяжелым течением по сравнению с подгруппой пациентов с течением заболевания средней тяжести отмечалась большая оптическая плотность фибринового сгустка (D , опт. ед., 28 212,0 [26 229,0; 29 939,0] vs 31 630,0 [29 690,0; 35 770,0]; $p=0,02$), но различие не сохранилось статистически значимым после применения поправки на множественные сравнения ($FDR>0,1$). В обеих подгруппах в динамике показано уменьшение степени роста сгустков (размер и плотность). Однако этот эффект оказался более выраженным среди пациентов из группы средней тяжести течения заболевания.

Фибринолиз

1. У пациентов с COVID-19 имело место более раннее начало лизиса сгустка (LOT , мин, 30,5 [26,8; 38,5] vs 63,3 [42,6; 80,7]; $p<0,01$), а также большая скорость и эффективность лизиса (LP , % в минуту, 5,2 [3,1; 8,1] vs 2,0 [1,4; 3,4]; $p<0,01$).

2. Между разными подгруппами пациентов не обнаружено значимой разницы в параметрах фибринолиза как в T1, так и при дальнейших измерениях.

Обсуждение

Гиперкоагуляция описана при различных вирусных инфекциях: гриппе H1N1, лихорадке Эбола, СПИДе, гепатите С, цитомегаловирусной инфекции и др. [16–20]. Коронавирусная инфекция часто осложняется развитием коагулопатии, что приводит к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и различным тромбоэмболическим осложнениям [21, 22]. Более того, в посмертных исследованиях пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, в 87% случаев наблюдали тромбоцитарно-фибриновые тромбы в артериях малого калибра [23].

Процесс формирования тромба состоит из следующих основных этапов: повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, активация плазменных факторов свертывания и фибринолиз. Для изучения возможного вклада каждого компонента в процесс тромбообразования у пациентов с COVID-19 проводилась отдельная оценка каждого фактора и исследовалась их взаимосвязь с тяжестью течения заболевания.

Предположение, что повреждение эндотелия играет ведущую роль в коагулопатии, вызванной коронавирусной инфекцией, является достаточно рациональным. В серии работ описана возможная роль повреждения эндотелия и его дисфункции в прогрессировании коронавирусной инфекции [7, 24–26], что, в целом, может быть обусловлено прямым инфицированием эндотелия вирусом SARS-CoV-2 [6, 27]. Повреждение эндотелия также подтверждено прямым измерением эндотелиальных биомаркеров, таких как ффВ, ADAMTS 13 и т.д. [28–30].

В настоящей работе мы оценивали функцию эндотелия с помощью теста ЭЗВД, который широко используется в качестве предиктора нежелательных событий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [31, 32]. У 70% пациентов значения теста ЭЗВД находились в пределах нормальных значений, более того, у 24% пациентов отмечались значения ЭЗВД в 2–2,5 раза выше среднего значения у здоровых людей ($12,0\pm 3,2$) [33]. Известно, что острые воспалительные процессы влияют на эндотелиальную функцию [34]. Именно поэтому мы наблюдали снижение значений теста ЭЗВД на 3-й день нашего исследования, к 9-му же дню значения теста ЭЗВД восстанавливались. Однако следует отметить, что даже на 3-й день исследования значения теста оставались в пределах нормы.

Одним из важнейших регуляторов процессов гемостаза является ффВ. Серия работ показала повышение уровня ффВ у пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно в случае тяжелого ее течения [30, 35–37]. В настоящем исследовании мы также получили статистически значимое повышение содержания ффВ:Ag, наиболее выраженное среди более тяжелых пациентов. Таким образом, с одной стороны, мы видим признаки повреждения эндотелия в виде значимого повышения ффВ, с другой – отсутствие значимого снижения способности эндотелия выделять NO. Как же объяснить это противоречие? Вероятнее всего, у пациентов с коронавирусной инфекцией среднего и тяжелого течения имеется преимущественно локальное поражение эндотелия микроциркуляторного русла (предположительно, легких), что не отражается на его генерализованной функции.

Значимая активация тромбоцитов при коронавирусной инфекции продемонстрирована в серии работ [8, 38]. Недавний метаанализ, включивший 12 исследований, показал улучшение прогноза у пациентов, получавших лечение аспирином в случае тяжелого течения коронавирусной инфекции [39]. Однако ряд других авторов ставят под сомнение пользу от назначения аспирина, которая может быть нивелирована повышенным риском развития кровотечений [40, 41]. В нашем исследовании исходное снижение уровня агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой сопровождалось последующим увеличением реактивности тромбоцитов. Данный феномен оказался более выраженным среди пациентов с тяжелым течением заболевания, что соответствует данным литературы [8]. В настоящей работе мы впервые показали отсроченный характер активации тромбоцитов при коронавирусной инфекции.

Напротив, мы обнаружили, что активация плазменного звена коагуляции была более выражена у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой уже с самого начала заболевания. Более того, уровень активации коррелировал с тяжестью течения заболевания, особенно во время прогрессирования болезни. Важным является тот факт, что активация определялась несмотря на 100% применение антикоагулянтов у этих больных. Оптимальная антикоагулянтная терапия, в особенности у тяжелых пациентов, требует дальнейшего изучения.

Кроме того, мы показали, что процесс эндогенного фибринолиза оказался значительно более активным у больных с COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Однако мы не нашли различий в процессах эндогенного фибринолиза между подгруппами пациентов с тяжелым течением и средней тяжестью течения заболевания, за исключением повышенного уровня D-димера (особенно среди тяжелобольных пациентов), как и описано большинством других авторов [42, 43].

Заключение

Исследование показало ведущую роль плазменного звена гемостаза у пациентов с COVID-19-индуцированной коагулопатией. Активация тромбоцитов, по-видимому, носит вторичный характер и запускается после плазменного гемостаза. Плазменный гемостаз с последующей вторичной активацией тромбоцитов коррелируют с тяжестью течения заболевания COVID-19. У больных со средним и тяжелым течением коронавирусной инфекции имеется преимущественно локальная, нежели генерализованная эндотелиальная дисфункция.

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

АДФ – аденозиндифосфат
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
КТ – компьютерная томография
фФВ – фактор фон Виллебранда
фФВ:Аг – антиген фактора фон Виллебранда
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
А – размер тромба в разные промежутки времени
ASA – арахидоновая кислота
AUC – Area Under the Curve (площадь под кривой)
CFT – Clot Formation Time (время формирования тромба)
CLT – Clot Lysis Time (время лизиса сгустка)
CS – Clot Size (размер сгустка)
CT – Clotting Time (время свертывания)
D – Density (плотность тромба)
Li – индекс лизиса тромба в разные промежутки времени

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине №2312-44/22.

Funding source. The study was supported by a grant from the Government of Moscow for the implementation of a scientific and practical project in medicine No. 2312-44/22.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

LOT – Lysis Onset Time (время начала лизиса)
LP – Lysis Progression (скорость развития лизиса)
LTE – Lysis Time Estimated (ожидаемое время лизиса)
MCF – Mean Clot Firmness (максимальная плотность сгустка)
PaO₂/FiO₂ – индекс оксигенации
RISTO – ристоцетин
SpO₂ – насыщение крови кислородом
TRAP-6 – Thrombin Receptor-Activated Peptide-6 (пептид-6, активирующий рецептор тромбина)
Tsp – Time of spontaneous clots onset (время появления спонтанных сгустков)
V – средняя скорость роста сгустка
Vi – начальная скорость роста тромба
Vst – стационарная скорость роста тромба

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Jenner WJ, Gorog DA. Incidence of thrombotic complications in COVID-19: On behalf of ICODE: The International COVID-19 Thrombosis Biomarkers Colloquium. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(4):999-1006. DOI:10.1007/s11239-021-02475-7
- Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020;134(4):1275-84. DOI:10.1007/s00414-020-02317-w
- McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, et al. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(3):e224-33. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30420-3
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, et al. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-5. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30215-5
- Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 Patients. *Blood*. 2020;136(11):1317-29. DOI:10.1182/blood.2020007214
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810
- Калинская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(9):12-6 [Kalinskaya AI, Savvinova PP, Vasilieva EYu, Shpektor AV. The specifics of clotting and endogenous fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(9): 12-6 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-9-12-16
- Dukhin OA, Kalinskaya A, Uzhakhova H, et al. Clot formation and endogenous fibrinolysis in ACS patients compared to patients with a history of ST elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2020;315:e233. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.733
- Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound assessment of endothelial function: A technical guideline of the flow-mediated dilation test. *J Vis Exp*. 2016;(110):54011. DOI:10.3791/54011
- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-48. DOI:10.2147/VHRM.S44469
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics – A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199900. DOI:10.1371/journal.pone.0199900
- Funderburg NT, Lederman MM. Coagulation and morbidity in treated HIV infection. *Thromb Res*. 2014;133Suppl. 1(01):S21-4. DOI:10.1016/j.thromres.2014.03.012
- Yang J-R, Lo J, Ho Y-L, et al. Pandemic H1N1 and seasonal H3N2 influenza infection in the human population show different distributions of viral loads, which substantially affect the performance of rapid influenza tests. *Virus Res*. 2011;155(1):163-7. DOI:10.1016/j.virusres.2010.09.015

18. Wang CC, Chang CT, Lin CL, et al. Hepatitis C virus infection associated with an increased risk of deep vein thrombosis: A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1585. DOI:10.1097/MD.0000000000001585
19. Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, et al. Pathogenesis of Ebola Hemorrhagic Fever in Primate Models: Evidence that Hemorrhage Is Not a Direct Effect of Virus-Induced Cytolysis of Endothelial Cells. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2371-82. DOI:10.1016/S0002-9440(10)63592-4
20. Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR. Effects of human cytomegalovirus infection on the coagulation system. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):403-10. DOI:10.1160/TH04-08-0523
21. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
22. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42. DOI:10.1111/jth.14850
23. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30434-5
24. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-102. DOI:10.1007/s00134-020-06033-2
25. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-91. DOI:10.1038/s41577-020-0343-0. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020.
26. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Articles Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e575-82. DOI:10.1016/S2352-3026(20)30216-7
27. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/NEJMoa2015432
28. Mancini I, Baronciani L, Artoni A, et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):513-21. DOI:10.1111/jth.15191
29. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-84. DOI:10.1093/cvr/cvaa230
30. Ward SE, Curley GF, Lavin M, et al. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol*. 2021;192(4):714-9. DOI:10.1111/bjh.17273
31. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):162-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.08.051
32. Vasilieva E, Vorobyeva I, Lebedeva A, et al. Brachial Artery Flow-mediated Dilation in Patients with Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Am J Med*. 2011;124(12):1176-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.05.033
33. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013915. DOI:10.1161/JAHA.119.013915
34. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(10):803-15. DOI:10.1038/nri2171
35. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. DOI:10.1007/s00134-020-06062-x
36. Ladikou EE, Sivaloganathan H, Milne KM, et al. Von Willebrand factor (vWF): Marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clin Med (Lond)*. 2020;20(5):e178-82. DOI:10.7861/clinmed.2020-0346
37. Philippe A, Chocron R, Gendron N, et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;24(3):505-17. DOI:10.1007/s10456-020-09762-6
38. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1330-41. DOI:10.1182/blood.2020007252
39. Abdi M, Hosseini Z, Shirjan F, et al. Effect of Aspirin on the prevention of pro-thrombotic states in hospitalized COVID-19 patients: Systematic review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2022. DOI:10.2174/1871525720666220401102728
40. Zareef R, Diab M, Al Saleh T, et al. Aspirin in COVID-19: Pros and Cons. *Front Pharmacol*. 2022;13:849628. DOI:10.3389/fphar.2022.849628
41. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-51. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01825-0
42. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7. DOI:10.1111/jth.14768
43. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-8. DOI:10.1055/s-0040-1709650

Статья поступила в редакцию/The article received: 20.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Асептический абсцесс носовой перегородки у больных язвенным колитом: два клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение

И.Н. Полякова^{✉1}, А.П. Мирошниченко², М.И. Александрова², Р.И. Стрюк¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Язвенный колит (ЯК), помимо кишечных проявлений, может иметь различные внекишечные «маски», которые осложняют течение основного заболевания и затрудняют лечебно-диагностический процесс. Широкий спектр внекишечных проявлений обуславливает междисциплинарный характер проблемы ЯК, однако осведомленность практических врачей в данной области остается недостаточной. Мы наблюдали двух пациенток молодого возраста с необычным сочетанием атравматического абсцесса носовой перегородки (и гангренозной пиодермии у 1 больной) и ЯК. В обоих наблюдениях гнойный процесс носил асептический характер, развиваясь на фоне активной стадии ЯК и привел к перфорации *septum nasi*. Насколько нам известно, в литературе имеется лишь одно описание подобного случая.

Ключевые слова: абсцесс носовой перегородки, асептический абсцесс, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, внекишечные проявления, гангренозная пиодермия

Для цитирования: Полякова И.Н., Мирошниченко А.П., Александрова М.И., Стрюк Р.И. Асептический абсцесс носовой перегородки у больных язвенным колитом: два клинических наблюдения. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(7):884–890.

DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201736

CASE REPORT

Aseptic nasal septal abscess in patients with ulcerative colitis: two case reports. Case report

Irina N. Polyakova^{✉1}, Andrei P. Miroshnichenko², Mariia I. Aleksandrova², Raisa I. Stryuk¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Ulcerative colitis (UC) may be associated with different extra-intestinal manifestations (EIM), which are often difficult to diagnose and treat, and may complicate the course of the disease. EIM are a multidisciplinary problem encountered by doctors of various specializations. However, many incidences of EIM in patients with UC remain unknown. The coexistence of UC and aseptic nasal abscess (ANA) is uncommon. Here, we describe two cases of ANA in young female patients with UC. ANA run in parallel with intestinal disease activity and led to necrosis of the septal cartilage. Moreover, pyoderma gangrenosum was described in one of them. Aseptic abscess syndrome should be kept in mind when a microbial factor is not identified, the diagnosis is not clear or a patient is not improving on appropriate antibacterial therapy. ANA can present as a rare complication of UC.

Keywords: nasal septal abscess, aseptic abscess, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, extra-intestinal manifestations, pyoderma gangrenosum

For citation: Polyakova IN, Miroshnichenko AP, Aleksandrova MI, Stryuk RI. Aseptic nasal septal abscess in patients with ulcerative colitis: two case reports. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):884–890. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201736

Информация об авторах / Information about the authors

✉Полякова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)306-66-01; e-mail: medtrud.irina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1941-425X

Мирошниченко Андрей Петрович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием оториноларингологии ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева». ORCID: 0000-0001-5571-3241

Александрова Мария Ивановна – врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева»

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-2848-046X

✉Irina N. Polyakova. E-mail: medtrud.irina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1941-425X

Andrei P. Miroshnichenko. ORCID: 0000-0001-5571-3241

Mariia I. Aleksandrova

Raisa I. Stryuk. ORCID: 0000-0002-2848-046X

Введение

Абсцесс носовой перегородки – это ограниченная полость, заполненная гноем, которая располагается между хрящевой (чаще) или костной частью перегородки и их соединительнотканными оболочками – надхрящницей или надкостницей [1]. Это редкое, но опасное заболевание, которое может привести не только к косметической деформации носа, но и к потенциально опасным для жизни внутричерепным осложнениям (абсцесс головного мозга, менингит, тромбоз кавернозного синуса и др.) [2].

В большинстве случаев (75–85,7%) абсцесс формируется в результате нагноения посттравматической гематомы и основным патогеном является *Staphylococcus aureus*, иногда другие бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*) [1–3]. Реже абсцессы обусловлены иными причинами: синуситами, стоматологической патологией, фурункулами или рожистым воспалением носа, хирургическими вмешательствами на носовой перегородке [4], иммуносупрессивными состояниями на фоне злокачественных болезней крови [5, 6], ВИЧ-инфекции [7], сахарного диабета [8]. У иммунокомпрометированных больных гнойный процесс может быть вызван грибковой инфекцией [6]. Лечебная тактика при этом предполагает сочетание хирургического вмешательства и антимикробной терапии.

Гораздо менее известны и изучены стерильные асептические абсцессы (АА), которые впервые описаны М. Андре и соавт. в 1995 г. [9]. Мы наблюдали двух пациенток с АА носовой перегородки на фоне впервые диагностированного язвенного колита (ЯК). ЛОР-патология в обоих случаях доминировала в клинической картине и явилась причиной госпитализации. При анализе литературы в базе данных MEDLINE мы нашли лишь одно описание подобного случая [10]. Приводим наши клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Пациентка 38 лет госпитализирована в ЛОР-отделение с диагнозом «Абсцесс перегородки носа. Состояние после вскрытия абсцесса перегородки носа от 07.11.2020». При поступлении предъявляла жалобы на боли в области носа, слабость, головную боль, повышение температуры тела до 39,5°C.

Анамнез заболевания: в 2018 г. впервые без видимых причин периодически стали появляться жидкий стул, иногда с небольшой примесью крови и слизи до 3–4 раз в сутки, вздутие живота. За медицинской помощью не обращалась. На фоне беременности (2019 г.) стул нормализовался, однако после родов диарея с примесью крови возобновилась, появились тенезисы. К врачу не обращалась, так как хотела продолжить грудное вскармливание. За 10 дней до настоящей госпитализации повысилась температура до 39,5°C, появилась боль в носу, обратилась в медицинский центр, где диагностирован и вскрыт абсцесс перегородки носа. Амбулаторно получала лечение цефтриаксоном, Кетановом и ацетилсалициловой кислотой без эффекта, в связи с чем госпитализирована.

Анамнез жизни: росла и развивалась нормально. Перенесенные заболевания: хронический геморрой; хроническая герпетическая инфекция, лабиальная форма (редкие обострения); октябрь 2020 г. – COVID-19 (аносмия, компьютерная томография – КТ-1, амбулаторное лечение – цефтриаксон 2 г/сут). Травму носа отрицает. Наследственность: у отца сахарный диабет. Аллергоанамнез: атопическая форма бронхиальной астмы (сенсibilизация к

шерсти кролика). Акушерско-гинекологический анамнез: в течение 7 лет обследовалась по поводу бесплодия неясного генеза, не лечилась, забеременела самостоятельно и 6 мес назад через естественные родовые пути в срок родила здорового ребенка.

При поступлении: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост 181 см. Масса тела 60 кг. Индекс массы тела 18,3 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычного цвета и влажности. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы – без патологии. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Стул обычного цвета, кашицеобразный, с примесью крови и слизи до 6 раз в сутки.

Локальный статус: форма наружного носа не изменена. Область проекции околоносовых пазух визуально не изменена, безболезненна при пальпации и перкуссии. Слизистая носа гиперемирована, пастозна. Перегородка носа искривлена, в области перегородки имеются гиперемированный инфильтрат с признаками флюктуации, линейные incisio с установленными резиновыми дренажами, дренажи состоятельны. Выполнена тампонада полости носа.

В отделении проводилось лечение: левофлоксацин, ватные тампоны с мазью Левомеколь. На 2-е сутки от момента госпитализации появились боль и отечность в области левой стопы. В связи с нарастающими явлениями интоксикации проведена коррекция антибактериальной терапии (Меронем). Данные в пользу сепсиса не подтвердились. При колоноскопии выявлена картина субтотального ЯК, к лечению добавлен сульфасалазин. В дальнейшем отмечалось нарастание отека и болезненности при пальпации периартикулярных мягких тканей по тыльной поверхности левой стопы, с локальной гиперемией и гипертермией кожных покровов; диагностирована флегмона, и пациентка переведена в отделение гнойной хирургии для продолжения лечения.

Анализ крови: гемоглобин (Hb) – 99 г/л, эритроциты – $3,46 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 30,2%, MCV (средний объем эритроцитов) – 87 фл, MCH (содержание гемоглобина в эритроцитах) – 28,5 пг, тромбоциты – 576×10^9 /л, лейкоциты – $8,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 44,5%, лимфоциты – 39,7%, моноциты – 12,5%, эозинофилы – 2,2%, базофилы – 1,1%; С-реактивный белок (СРБ) – 199,51 (норма $\leq 5,00$) мг/л, фибриноген – 6,1 (норма 2,76–4,71) г/л, D-димер – 1196 (норма 0–243) нг/мл, РСТ (прокальцитонин) – 0 (норма $\leq 0,5$) нг/мл, общий белок – 66,6 (норма 57,0–82,0) г/л, ревматоидный фактор – 7,6 (норма $\leq 14,0$) МЕ/мл. В динамике: СРБ – 257,05 мг/л, общий белок – 52,4 г/л, альбумин – 21,5 (норма 35,0–52,0) г/л. Спиральная КТ придаточных пазух носа: КТ-признаки пристеночного утолщения слизистой основной пазухи. Рентгенография левой стопы в одной проекции: костно-травматических и деструктивных изменений не выявлено; вальгусная деформация I пальца; деформирующий артроз 1-го плюснефалангового сустава. Эзофагогастродуоденоскопия: атрофический гастрит; хроническая эрозия препилорического отдела желудка. Колоноскопия: при визуальном осмотре перианальной области изменений не выявлено. В области ануса определяются внутренние геморроидальные узлы, умеренно напряженные, без признаков воспаления, венозный сосудистый рисунок отсутствует. Слизистая матовая, сосудистый рисунок смазан, местами не визуализируется, определяются полигональные продольные крипто-абсцессы. Аппарат проведен до средней трети восходящей ободочной кишки. В просвете

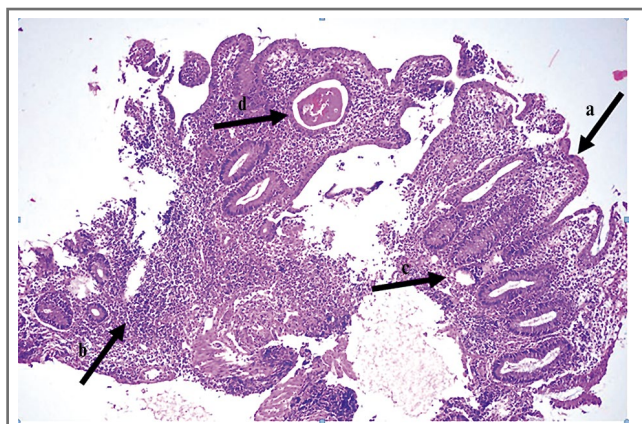


Рис. 1. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с очаговым некрозом поверхностного эпителия.

Покровный эпителий частично представлен незрелыми регенерирующими эпителиоцитами, лишенными муцина (a). Плотный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток, нейтрофильных лейкоцитов в пределах слизистой оболочки (b) и поверхностных отделах подслизистого слоя; наличие небольших эрозий между криптами (c). Железы с кистозным расширением (d) и наличием в просвете гомогенного содержимого с примесью лейкоцитов; формирование крипт-абсцессов. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

Fig. 1. A fragment of the mucous membrane of the large intestine with focal necrosis of the surface epithelium.

The integumentary epithelium is partly represented by immature regenerating epithelial cells lacking mucin (a). Dense infiltrate consisting of lymphocytes and plasma cells, neutrophilic leukocytes within the mucosa (b) and superficial submucosal layers; the presence of small erosions between the crypts (c). Glands with cystic enlargement (d) and the presence of homogeneous contents in the lumen with an admixture of leukocytes; formation of crypt abscesses. Stained with hematoxylin and eosin $\times 200$.

осмотренных отделов ободочной кишки – обильное количество промывной жидкости бурого цвета с фрагментами сгустков измененной крови. В проекции средней трети восходящей ободочной кишки и от уровня нижней трети сигмовидной кишки до средней трети нисходящей ободочной кишки определяется сегментарное поражение толстой кишки с циркулярным изменением слизистой на протяжении. Форма просвета на пораженных участках не соответствует осмотренным отделам, расправляется при инсuffляции, складки на пораженных участках местами отсутствуют, создавая вид трубки, местами выражено отежные, тонус кишки снижен. Перистальтика отсутствует. Слизистая отежна, инфильтрирована, имеет цвет различных оттенков красного и бурого, поверхность шероховатая, покрыта слизью, сосудистый рисунок не дифференцируется. В нижней трети нисходящей ободочной и сигмовидной кишки и видимой части восходящей ободочной кишки определяются множественные обширные изъязвления неправильной формы, площадь эрозированной поверхности увеличена за счет сливных язв и эрозий неправильной формы, напоминает «географическую карту» с вкраплениями «глыбок» грануляционной ткани и псевдополипов неправильной формы, размером 3–9 мм. Выполнена биопсия. Отмечается умеренная контактная кровоточивость. Заключение: субтотальный ЯК 3-й степени, выраженная степень

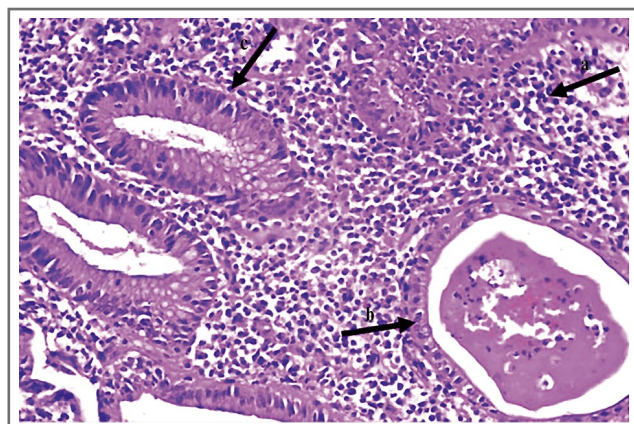


Рис. 2. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки при большом увеличении, с выраженной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией (a), отеком, железами толстой кишки с частичным нарушением архитектоники, некоторые из них с кистозным расширением, наличием в просвете гомогенного содержимого с примесью лейкоцитов (b), уменьшение числа бокаловидных клеток (c). Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$.

с выраженным нарушением архитектоники, некоторые из них с кистозным расширением, наличием в просвете гомогенного содержимого с примесью лейкоцитов (b), уменьшение числа бокаловидных клеток (c). Окраска гематоксилином и эозином $\times 400$.

Fig. 2. A fragment of the colonic mucosa at high magnification, with severe polymorphocellular inflammatory infiltration (a), edema, colonic glands with partial disruption of architectonics, some of them with cystic enlargement, the presence of homogeneous contents in the lumen with an admixture of leukocytes (b), a decrease in the number of goblet cells (c). Stained with hematoxylin and eosin $\times 400$.

активности (по D. Rachmilewitz); состоявшееся кишечное кровотечение; хронический внутренний геморрой вне обострения. При морфологическом исследовании биоптатов выявлены язвенные дефекты слизистой оболочки толстой кишки до мышечного слоя, смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация (рис. 1, 2). При посеве содержимого абсцесса носовой перегородки и раневого отделяемого из области флегмоны левой стопы роста микрофлоры не получено. Посев крови из вены: проба стерильна.

В отделении гнойной хирургии помимо перечисленной симптоматики выявлено болезненное уплотнение в нижней трети левого предплечья размером 2×3 см без гиперемии кожи с четкими контурами (флюктуация?); при ультразвуковом исследовании мягких тканей этой области получены признаки жидкостного образования с неоднородным густым содержимым. Ультразвуковое исследование селезенки: изменения структуры селезенки с наличием в ней небольших Эхо-негативных участков (скопления жидкости? септические очаги?). КТ с внутривенным контрастированием: гиподенсивные образования в селезенке (наиболее вероятно – кисты), субкапсулярно – небольшие отграниченные скопления с неоднородным содержимым. В анализах крови сохранялись анемия (Hb 72–82 г/л) и воспалительные сдвиги: лейкоциты – $11,3 \times 10^9$ /л, СРБ – 306,9 г/л. Уровень РСТ оставался в норме: 0,19–0,15 нг/мл. Повторные посевы крови и раневого отделяемого роста микрофлоры не выявили. В отделении продолжались антибактериальная терапия (линезолид, меропенем), местная обработка послеоперационной раны. Однако состояние больной ухудшалось за счет прогрессирования диареи, нарастания общей слабости. В анализе кала в динамике

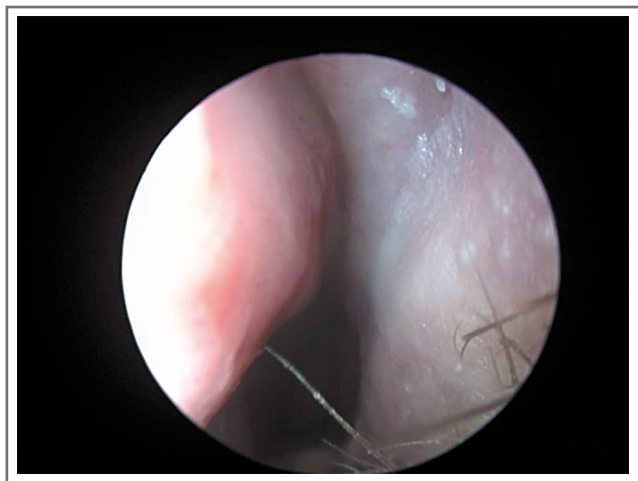


Рис. 3. Абсцесс перегородки носа.

Fig. 3. Abscess of the nasal septum.

обнаружены антигены токсинов А и В *Clostridium difficile*; назначен ванкомицин *per os*. С учетом ведущей симптоматики пациентка проконсультирована колопроктологом, диагностирована сверхтяжелая атака ЯК, рекомендована системная гормональная терапия (преднизолон 120 мг/сут). На 3-и сутки от начала приема глюкокортикостероидов (ГКС) отмечено клиничко-лабораторное улучшение: уменьшение общей слабости, появление аппетита, уменьшение кратности стула до 2–3 раз в сутки, нормализация уровня лейкоцитов, снижение СРБ до 37,9 г/л. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в специализированный стационар, где сформулирован окончательный диагноз: ЯК, тотальное поражение, острое течение, тяжелая атака. Внекишечные проявления (ВКП): гангренозная пиодермия – ГП нижних конечностей. Продолжалась системная и местная ГКС-терапия (парентерально, *per os*, микроклизмы). Ретроспективный анализ данных обследования показал, что уже через неделю от начала приема стероидов очаги в селезенке, а также инфильтрат в нижней трети левого предплечья полностью регрессировали. Однако активность колита сохранялась, и в качестве альтернативы хирургическому лечению начата терапия препаратом тофацитиниб 20 мг/сут (тофацитиниб, торговое название в Российской Федерации – Яквинус – селективный иммунодепрессант, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий также высокой активностью в отношении других киназ генома человека, что приводит к модулированию иммунного ответа и выраженному противовоспалительному эффекту. Основное показание – ревматоидный артрит). Через 2 мес от начала комбинированной противовоспалительной терапии (преднизолон, тофацитиниб, месалазин) достигнута ремиссия ЯК. Выписана с рекомендациями продолжить прием Метипреда 40 мг/сут с постепенным снижением вплоть до полной отмены, тофацитиниба 20 мг/сут со снижением до 10 мг/сут (постоянно), месалазина 4 г/сут (в течение года). В течение 3 мес после выписки из стационара сохраняется ремиссия. Установлена III общая группа инвалидности.

Клинический случай 2

Пациентка, 19 лет, поступила в стационар с диагнозом «Острый гайморит». Жалобы при поступлении на затрудненное носовое дыхание, выделения из носа, боль в области переносицы, повышение температуры тела до 38,2°C, частый жидкий стул, общую слабость, головокружение.

По данным анамнеза, считает себя больной около 2 нед, когда появились жидкий стул с примесью крови до 6 раз в сутки, боли в животе (перед дефекацией), повышение температуры тела 38,7°C. Одновременно возникли заложенность носа и ринорея с прозрачным отделяемым. В течение недели по назначению участкового терапевта принимала Смекту, Энтерофурил, Полисорб, Ингавирин, Супрастин, Терафлю без эффекта. В связи с сохраняющейся диареей госпитализирована в инфекционную больницу с диагнозом: кишечная инфекция неясной этиологии, синузит. Данные в пользу КИНЭ не подтвердились, и с диагнозом «Острый гайморит» переведена в ЛОР-отделение нашей клиники.

Анамнез жизни: в 10-летнем возрасте перенесла пневмонию. Травму носа отрицает. Наследственность: у отца – язвенная болезнь желудка, у брата – атопическая форма бронхиальной астмы. Аллергоанамнез не отягощен, непереносимость лекарственных препаратов отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, цикл нерегулярный. В возрасте 17 лет диагностировано преждевременное истощение яичников, вторичная дисменорея, назначена гормональная терапия (Дюфастон, Дивигель) с восстановлением цикла.

При поступлении: общее состояние – средней тяжести. Сознание ясное. Температура тела 37,6°C. Рост 148 см. Масса тела 48 кг. Индекс массы тела 21,9 кг/м². Кожные покровы бледные, обычной влажности, высыпаний нет. Со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы без патологии. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Стул жидкий с примесью крови до 4 раз в сутки.

Локальный статус: форма наружного носа не изменена. Область проекции околоносовых пазух визуально не изменена, безболезненна при пальпации и перкуссии. Слизистая носа гиперемирована, пастозна, слизистое отделяемое в носовых ходах. В области перегородки носа с 2 сторон имеется гиперемированный инфильтрат с признаками флюктуации (рис. 3). Носовое дыхание резко затруднено. Полость носа не обозрима.

С целью санации гнойного очага произведено вскрытие абсцесса перегородки носа, получено гнойное отделяемое 4 мл, установлен резиновый дренаж, тампонада носа с 2 сторон турундой с мазью Левомеколь. Проводилась антибактериальная терапия (цефотаксим + метронидазол).

С учетом сохраняющейся диареи с диагностической целью выполнена колоноскопия с биопсией слизистой оболочки, диагностирован ЯК, к лечению добавлен сульфасалазин.

Анализ крови: Hb – 108 г/л, эритроциты – 4,21×10¹²/л, гематокрит – 33,3%, MCV – 79 фл, MCH – 25,7 пг, тромбоциты – 478×10⁹/л, лейкоциты – 15,1×10⁹/л, нейтрофилы – 75,7%, лимфоциты – 10,6%, моноциты – 11,9%, эозинофилы – 1,0%, базофилы – 0,8%; СРБ – 172,83 мг/л, фибриноген – 7,56 г/л, РСТ – 0,5 нг/мл, общий белок – 43,1 г/л. Посев содержимого абсцесса носовой перегородки: рост *Staphylococcus epidermidis* в низком титре (по-видимому, контаминация материала при заборе пробы). Рентгенография придаточных пазух носа: лобные/гайморовы пазухи носа прозрачны. Видеоколоноскопия: слизистая оболочка в доступных осмотру отделах гиперемирована, отечна, с зернистой поверхностью, множественными эрозиями, покрытыми фибрином, вязкой слизью. Отмечается контактная кровоточивость. Выполнена биопсия. Заключение: эндоскопическая картина ЯК средней степени активности. Гистологическое заключение (рис. 4, 5): фрагменты

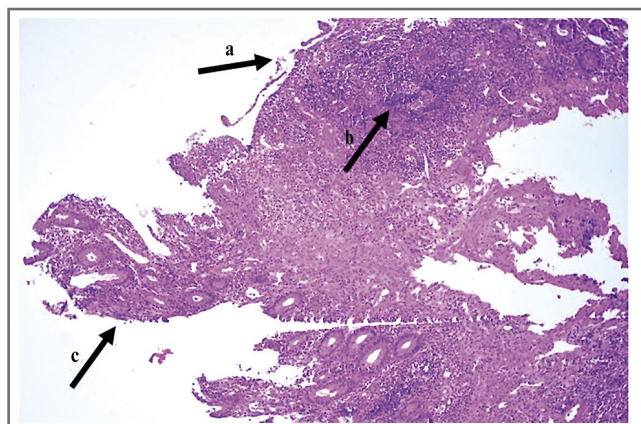


Рис. 4. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с очаговым некрозом поверхностного эпителия (a).

Край язвенного дефекта. Воспалительный инфильтрат проникает через мышечную пластинку в подслизистый слой, с участками формирования лимфоидных фолликулов без светлых центров (b). Формирование воспалительного полипа (c). Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

Fig. 4. Fragment of the colonic mucosa with focal necrosis of the surface epithelium (a). The edge of the ulcer. The inflammatory infiltrate penetrates through the muscularis lamina into the submucosal layer, with areas of lymphoid follicle formation without light centers (b). Formation of an inflammatory polyp (c). Stained with hematoxylin and eosin $\times 200$.

слизистой оболочки толстой кишки с очаговым некрозом поверхностного эпителия и инфильтрацией соединительнотканной стромы до собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками в умеренном количестве, местами с участками формирования небольших лимфоидных фолликулов.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, и она выписана под наблюдение специалистов по месту жительства. Через 3 мес – повторная госпитализация в связи с рецидивом ЯК; выявлено тотальное поражение толстой кишки, тяжелая атака. Начата системная терапия ГКС (преднизолон), коррекция водно-электролитных нарушений, переливание свежезамороженной плазмы, альбумина. На фоне лечения состояние стабилизировалось, выписана под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства с рекомендациями продолжить прием преднизолона 50 мг/сут (с постепенной полной отменой), Салофалька (таблетки, ректальные свечи).

Обсуждение

Главной особенностью представленных клинических наблюдений является необычное сочетание ЯК с абсцессом носовой перегородки. В обоих случаях гнойный процесс носил асептический характер, развился на фоне активной стадии ЯК и привел к перфорации *septum nasi*.

Синдром АА (САА) впервые описан М. Андре и соавт. в 1995 г. [9]: у 25-летнего пациента с неосложненным анамнезом выявлены абсцессы в селезенке, сопровождавшиеся болями в животе, похудением, лихорадкой и лейкоцитозом. В последующем отмечалось появление подобных очагов в других органах (печень, мезентериальные лимфоузлы, поджелудочная железа, легкие, головной мозг). При морфологическом исследовании содержимого абсцессов выявили

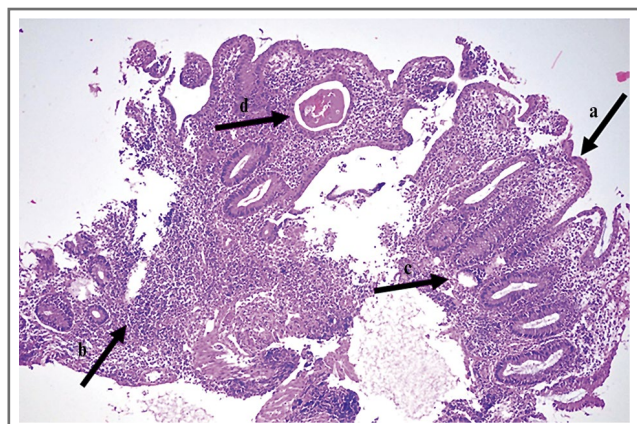


Рис. 5. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с очаговым некрозом поверхностного эпителия.

Покровный эпителий частично представлен незрелыми регенерирующими эпителиоцитами, лишенными муцина (a). Плотный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и плазматических клеток, нейтрофильных лейкоцитов в пределах слизистой оболочки (b) и поверхностных отделах подслизистого слоя; наличие небольших эрозий между криптами (c). Железы с кистозным расширением (d) и наличием в просвете гомогенного содержимого с примесью лейкоцитов; формирование крипт-абсцессов. Окраска гематоксилином и эозином $\times 200$.

Fig. 5. A fragment of the mucous membrane of the large intestine with focal necrosis of the surface epithelium.

The integumentary epithelium is partly represented by immature regenerating epithelial cells lacking mucin (a). Dense infiltrate consisting of lymphocytes and plasma cells, neutrophilic leukocytes within the mucosa (b) and superficial submucosal layers; the presence of small erosions between the crypts (c). Glands with cystic enlargement (d) and the presence of homogeneous contents in the lumen with an admixture of leukocytes; formation of crypt abscesses. Stained with hematoxylin and eosin $\times 200$.

нейтрофильный лейкоцитоз со скоплением гистиоцитов по границе абсцессов, при посеве гноя роста микрофлоры не получено. В крови отмечался высокий уровень интерлейкина-6. Эмпирическая терапия антибиотиками оказалась неэффективной, временное улучшение наступило после спленэктомии и последующего назначения высоких доз преднизолона. Через 3 года от начала заболевания у пациента манифестировала болезнь Крона.

Насколько нам известно, в литературе описано всего 64 случая САА, включая единственное сообщение об АА носовой перегородки у 34-летней пациентки с длительным течением ЯК [9]: развитие абсцесса у данной больной так же, как и в наших наблюдениях, произошло на фоне обострения кишечного процесса, посевы отделяемого из абсцесса роста микрофлоры не дали, антибактериальная терапия оказалась неэффективной, стабилизация состояния как со стороны ЛОР-органов, так и кишечника достигнута через 7 дней от начала лечения преднизолоном в дозировке 1 мг/кг в день.

В настоящее время САА рассматривается как редкое воспалительное заболевание неизвестной этиологии. Патогенез также не изучен, основное значение уделяется аутоиммунным нарушениям с активацией нейтрофилов, которым отводится основная роль в образовании гнойников, а так-

же генетической предрасположенности [11, 12]. Отмечена взаимосвязь между САА и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), рецидивирующим полихондритом и нейтрофильными дерматозами (ГП, синдром Свита), хотя описан и идиопатический вариант заболевания [11].

САА, как правило, возникает у молодых пациентов (в возрасте около 30 лет) без гендерных различий, чаще наблюдается интраабдоминальная локализация гнойных очагов с поражением селезенки, печени, внутрибрюшных лимфоузлов, поджелудочной железы. Значительно реже АА имеют экстраабдоминальную локализацию: легкие, головной мозг, кожа, мышцы, глотка, яички, периферические лимфоузлы [9, 13–15].

Патогномоничных критериев САА не установлено. Диагноз основывается на клинических проявлениях (лихорадка, боли, похудение), данных лучевой диагностики, воспалительных сдвигах в анализах крови и гистологической картине нейтрофильного воспаления, при исключении альтернативных заболеваний, прежде всего инфекционной природы [16].

В связи с асептическим характером данный процесс не поддается лечению антибактериальными препаратами, но быстро регрессирует при назначении системных ГКС.

Учитывая частую ассоциацию АА с ВЗК, они внесены в перечень ВКП, сформулированных в материалах Первого европейского консенсуса по ВКП [17]. В отечественных рекомендациях ассоциаций гастроэнтерологов и колопроктологов по ВЗК упоминание об этой патологии отсутствует [18, 19].

Возвращаясь к нашим наблюдениям, следует отметить, что в первом случае помимо абсцесса носовой перегородки выявлены очаги в селезенке и нижней трети правого предплечья, подозрительные на абсцессы. Учитывая, что эти проявления полностью регрессировали на фоне ГКС-терапии, можно предположить, что они также являлись признаками САА. Кроме того, у этой же больной диагностировано известное ВКП ВЗК – ГП, первоначально ошибочно расцененная как флегмона. ГП – это редкое воспалительное заболевание кожи из группы нейтрофильных дерматозов, этиопатогенез которого не изучен. Несмотря на название, ГП не является инфекционным процессом, а, как правило, связана с различными формами аутоиммунной патологии, особенно часто с ВЗК и ревматоидным артритом. Для лечения применяют ГКС и/или циклоспорин, описана эффективность некоторых биологических препаратов (в частности, антител к фактору некроза опухоли α) [20, 21].

Заключение

На практике диагностика АА вызывает затруднения: результаты микробиологического исследования недооцениваются, назначается неэффективная антибактериальная терапия, что приводит к прогрессированию заболевания, нежелательным побочным реакциям и неоправданным экономическим затратам. Наши наблюдения подтверждают возможность развития стерильных абсцессов перегородки носа и демонстрируют ассоциацию последних с активной стадией ЯК и ГП. Мы считаем, что представленные данные следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с нетипичным для абсцесса носовой перегородки анамнезом, отсутствием ожидаемого ответа на стандартную антибактериальную терапию, особенно при наличии ВЗК.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АА – асептический абсцесс
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ВКП – внекишечные проявления
ГКС – глюкокортикостероиды
ГП – гангренозная пиодермия
КТ – компьютерная томография
МСН – содержание гемоглобина в эритроцитах

САА – синдром асептического абсцесса
СРБ – С-реактивный белок
ЯК – язвенный колит
Hb – гемоглобин
MCV – средний объем эритроцитов
PCT – прокальцитонин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jalaludin MA. Nasal septal abscess-retrospective analysis of 14 cases from University Hospital, Kuala Lumpur, 1993.
- Ambrus PS, Peter SE, Roland D, et al. Management of nasal septal abscess. *Laryngoscope*. 1981;4(91):575-82. DOI:10.1288/00005537-198104000-00010
- Cheng LH, Wu PC, Shih CP, et al. Nasal septal abscess: a 10-year retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(2):417-20. DOI:10.1007/s00405-018-5212-0
- Cain J, Roy S. Nasal septal abscess. *Ear Nose Throat J*. 2011;4(90):144-7. DOI:10.1177/014556131109000403
- Hong CX, Husain S, Hamizan AKW, et al. Recurrent nasal septal hematoma and abscess: A rare manifestation of leukemia. *Clin Med Res*. 2021;1(19):35-8. DOI:10.3121/cmr.2020.1552
- Debnam JM, Gillenwater AM, Ginsberg LE. Nasal septal abscess in patients with immunosuppression. *Am J Neuroradiol*. 2007;10(28):1878-9. DOI:10.3174/ajnr.A0708
- Henry K, Sullivan C, Crossley K. Nasal Septal Abscess Due to *Staphylococcus aureus* in a Patient with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1988;2(10):428-30. DOI:10.1093/clinids/10.2.428

8. Dinesh R, Avatar S, Haron A, et al. Nasal septal abscess with uncontrolled diabetes mellitus: Case reports. *Med J Malaysia*. 2011;3(66):253-4
9. Andre M, Aumaitre O, Marcheix JC, et al. Aseptic systemic abscesses preceding diagnosis of Crohn's disease by three years. *Dig Dis Sci*. 1995;40(3):525-7. DOI:10.1007/BF02064360
10. Yilmaz B, Yüksel O, Çoban Ş, et al. Rare complication of ulcerative colitis: Aseptic nasal septal abscess. *Inflamm Bowel Dis*. 201;17:7. DOI:10.1002/ibd.21732
11. André M, Aumaitre O. Le syndrome des abcès aseptiques. *Rev Med Interne*. 2011;32(11):678-88. DOI:10.1016/j.revmed.2011.02.001
12. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Ceccherini I, et al. LPIN2 gene mutation in a patient with overlapping neutrophilic disease (pyoderma gangrenosum and aseptic abscess syndrome). *JAAD Case Rep*. 2018;4(2):120-2. DOI:10.1016/j.jdc.2017.08.020
13. André MFJ, Piette JC, Kémény JL, et al. Aseptic abscesses: A study of 30 patients with or without inflammatory bowel disease and review of the literature. *Medicine*. 2007;86(3):145-61. DOI:10.1097/md.0b013e18064f9f3
14. Agirgol S, Ustaoglu E, Demir FT, et al. Aseptic Abscess Syndrome with Severe Skin Involvement: Case Report. *Indian J Dermatol*. 2020;65(5):434-6. DOI:10.4103/ijd.IJD_259_18
15. Kukimoto N, Honda N, Yokogawa N, et al. Sterile subconjunctival abscess in an HLA-B51-positive patient with ulcerative colitis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021;22:101033. DOI:10.1016/j.ajoc.2021.101033
16. Fillman H, Riquelme P, Sullivan PD, et al. Aseptic abscess syndrome. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e236437. DOI:10.1136/bcr-2020-236437
17. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al. The first european evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(3):239-54. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjv213
18. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;1:48-65 [Ivashkin VT, Shelygin YA, Abdulganiyeva DI, et al. Guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of Coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis in adults. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;1:48-65 (in Russian)].
19. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология. Российская ассоциация колопроктологов*. 2019;18(4):7-36 [Ivashkin VT, Shelygin YA, Belousova EA, et al. Project: Clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia. Russian Association of Coloproctology*. 2019;18(4):7-36 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
20. Fletcher J, Alhusayen R, Alavi A. Recent advances in managing and understanding pyoderma gangrenosum. *F1000Research*. 2019;8:2092. DOI:10.12688/f1000research.19909.1
21. Maverakis E, Marzano A, Le S, et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):1-19. DOI:10.1038/s41572-020-0213-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Патоморфологическая и клиническая характеристика бластной опухоли из плазмцитоподобных дендритных клеток: описание 5 собственных наблюдений. Клиническое наблюдение

А.А. Шерстнев[✉], А.М. Ковригина, Т.И. Соловьева, Т.Н. Моисеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В работе обобщены данные по диагностике пяти случаев бластной опухоли из плазмцитоподобных дендритических клеток; представлены морфологическая картина, иммунофенотип и клинические проявления данной нозологии.

Ключевые слова: бластная опухоль из плазмцитоподобных дендритных клеток, диагностика, морфология, иммуногистохимия, кожа

Для цитирования: Шерстнев А.А., Ковригина А.М., Соловьева Т.И., Моисеева Т.Н. Патоморфологическая и клиническая характеристика бластной опухоли из плазмцитоподобных дендритных клеток: описание 5 собственных наблюдений. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(7):891–896. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201734

CASE REPORT

Pathomorphological and clinical characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Case report

Andrei A. Sherstnev[✉], Alla M. Kovrigina, Tatiana I. Solovyova, Tatiana N. Moiseeva

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

The paper reveals the 5 cases data about blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. The presented information demonstrates morphological, immunohistochemical data and clinical manifestations.

Keywords: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, diagnostics, histopathology, immunohistochemistry, skin

For citation: Sherstnev AA, Kovrigina AM, Solovyova TI, Moiseeva TN. Pathomorphological and clinical characteristics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):891–896. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201734

Введение

Бластная опухоль из плазмцитоподобных дендритных клеток (БОПДК) – редкий, клинически агрессивный вариант гемопоэтической опухоли, характеризующийся клональной пролиферацией предшественниц плазмцитоподобных дендритных клеток (ПДК), продуцирующих интерферон-1, участвующих в противовирусном иммунном ответе, иммунных реакциях на различные антигены (в том числе аутоантигены) и опосредующих врожденный и адаптивный иммунитет. Данное новообразование характеризуется высокой частотой поражения кожи, риском вовлечения костного мозга, лейкоемизации. Согласно опубликованным данным распространенность заболевания составляет около 0,44% среди всех гемобластозов, 0,7% – среди первичных кожных лимфом, а встречаемость лейкоемической формы – менее 1% среди всех острых лейкозов [1–3]. До настоящего времени этиологические факторы заболевания неизвестны, морфологическая диагностика трудна, а тактика лечения не разработана [4].

Проблема определения гистогенеза БОПДК существует на протяжении нескольких десятилетий. Первое описание данной патологии встречается в исследовании, опубликованном в 1994 г. M. Adachi и соавт., в котором БОПДК представлена как лимфоидная опухоль – CD56+ периферическая Т-клеточная лимфома [5]. По мере накопления новых данных о молекулярно-биологических и иммуногистохимических характеристиках опухоли постепенно формировалось и представление о ее клеточном происхождении (неопухолевом аналоге). Так, в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2001 г. эта опухоль получила название бластного НК-клеточного лейкоза/лимфомы и включена в раздел зрелых Т/НК-клеточных лимфом (синонимы: лимфобластный вариант НК-клеточной лимфомы, мономорфная НК-клеточная лимфома) [6]. В те годы полагали, что у НК- и Т-клеток общая НК/Т-клетка-предшественница, а данное новообразование имеет лимфоидную природу. Современные исследования свидетельствуют в пользу того,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шерстнев Андрей Алексеевич – аспирант патологоанатомического отделения, врач-стажер. Тел.: +7(926)045-79-59; e-mail: sherstnevandrejj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-4591

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отделением. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Соловьева Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, врач-гематолог. ORCID: 0000-0001-8246-6581

Моисеева Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром. ORCID: 0000-0001-9591-8508

[✉]Andrei A. Sherstnev. E-mail: sherstnevandrejj@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-4591

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Tatiana I. Solovyova. ORCID: 0000-0001-8246-6581

Tatiana N. Moiseeva. ORCID: 0000-0001-9591-8508

что НК-клетки происходят из собственной клетки-предшественницы и имеют отдельную (от миелоидной и лимфоидной) линию дифференцировки. В связи с обоснованием того, что клеткой-предшественницей БОПДК является активированная ПДК, в классификации ВОЗ 2008 г. данная патология включена в раздел «острых миелоидных лейкозов и связанных с ними опухолей из клеток-предшественниц». В настоящее время в новой редакции классификации ВОЗ 2017 г. новообразование рассматривается как отдельная нозология – БОПДК [1]. Вместе с тем не исключается двойное возникновение БОПДК как из предшественниц антигенпрезентирующих клеток, так и из коммитированной общей лимфоидной клетки-предшественницы.

ПДК развиваются из стволовых кроветворных клеток, являются основными интерферон-1-продуцирующими клетками и характеризуются двумя специфическими маркерами: CD303 (BDCA-2) и CD304 (BDCA-4) [7]. В покое состоянии (вне активации) ПДК имеют морфологию, напоминающую лимфоидную клетку [1]. В зрелом виде ПДК (составляют <1% мононуклеаров) циркулируют в крови, костном мозге, селезенке, тимусе, лимфатических узлах. Уровень пролиферации ПДК в лимфоидных органах очень низкий. При активации во время воспалительного, иммунного ответа ПДК мигрируют в паракортикальную зону лимфатических узлов или экстранодальную лимфоидную ткань, имеют морфологию лимфоплазматической клетки, в 1958 г. получившей название плазматической Т-клетки [8].

Основными рецепторами ПДК являются TLR7 и TLR9, они распознают, соответственно, вирусные РНК и ДНК, в ответ на которые вырабатывают огромное количество интерферона-1. С помощью этих рецепторов ПДК участвуют в реакциях врожденного иммунного ответа. ПДК также могут функционировать как антигенпрезентирующие клетки. Активация ПДК возможна и при помощи цитокина интерлейкина (ИЛ)-3. При активации ИЛ-3 ПДК дифференцируются в зрелые дендритные клетки, способные стимулировать CD4+ Т-лимфоциты к дифференцировке, запуская адаптивные (приобретенные) механизмы иммунного ответа [9]. Таким образом, ПДК играют ключевую роль связующего звена между реакциями врожденного и приобретенного (специфического) иммунитета, являющиеся особой популяцией клеток, обеспечивающей как немедленный ответ на вторжение инфекционного агента, так и запуск сигнального каскада реакций. В коже при травмах, солнечных ожогах пролиферация ПДК является проявлением компенсаторной регенераторной реакции.

По данным литературы, БОПДК чаще диагностируется в пожилом возрасте (медиана 60–70 лет), но может встречаться и в других возрастных группах, в том числе у детей [10], соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [1]. В ряде случаев (10–20%) БОПДК встречается у лиц, в анамнезе которых диагностированы другие опухоли гемопозитической природы: миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз. Ассоциация с миелодиспластическим синдромом, наблюдающаяся в ряде случаев, указывает на возможную связь патогенетических механизмов этих заболеваний [1, 6]. При исследовании трепанобиоптатов костного мозга при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, по нашим данным, могут встречаться скопления из ПДК реактивного характера. В подобных случаях в отличие от БОПДК ПДК CD56-негативны или слабо позитивны. По литературным данным, исключена связь с бактериальными и вирусными агентами, в том числе с вирусом Эпштейна–Барр [11].

Среди локализаций, характерных для БОПДК, по частоте встречаемости следует отметить кожу (90–100%),

Таблица 1. Спектр антител для иммуногистохимического исследования

Table 1. Spectrum of antibodies for immunohistochemical study

№	Название антител	Клон, производитель	Разведение
1	CD3	LN10, Leica	1:200
2	CD4	4B12, Leica Bond	RTU
3	CD20	L26, Leica	1:100
4	CD33	PWS44, Leica Bond	1:100
5	CD34	Qbend/10, Leica Bond	RTU
6	CD56	1B6, Leica	1:50
7	CD117	c-kit, Dako	1:30
8	CD123	BR4MS, Leica	1:20
9	TCL-1	MRQ-7, Cell Marque	1:120
10	MPO	Polyclonal, Dako	1:500
11	Lysozyme	Polyclonal, Dako	1:300
12	TdT	SEN28, Leica Bond	RTU
13	Ki-67	MIB-1, Dako	1:70

костный мозг (60–90%), лимфатические узлы (40–50%). При прогрессировании заболевания опухолевые клетки могут появляться в крови (лейкемия); при обследовании в анализах крови в подобных случаях выявляются анемия, тромбоцитопения, лейкопения. В большинстве случаев заболевание характеризуется агрессивным течением с быстрой трансформацией в лейкемическую фазу [1].

В рамках комплексной диагностики у 70% больных с БОПДК обнаруживаются сложные аномалии кариотипа, но отсутствуют специфические аберрации хромосом. Наиболее часто встречаются цитогенетические нарушения с вовлечением хромосом 4, 5, 6, 9, 12, 13 и 15. При NGS обнаружены точечные мутации в генах *TET2*, *NRAS*, *ATM*, *MET*, *KRAS*, *IDH2*, *KIT*, *APC*, *RBI*, *VHL*, *BRAF*, *MLH1*, *TP53*, *RET* [1].

С целью верификации диагноза необходимо проведение морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований. Дифференциальный диагноз следует проводить с В- и Т-клеточными лимфомами, острыми лейкозами, сопровождающимися кожными проявлениями (лейкемидами), системной красной волчанкой, меланомой.

Материалы и методы

В данной работе представлены описание и анализ 5 консультативных случаев БОПДК за период 2019–2020 гг. Пациенты проходили обследование в научно-поликлиническом отделении химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» (заведующая – кандидат медицинских наук Т.Н. Моисеева). Гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов кожи, лимфатических узлов, трепанобиоптатов костного мозга выполнены в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» (заведующий – доктор биологических наук А.М. Ковригина).

В табл. 1 приведены антитела, использованные при иммуногистохимическом исследовании.

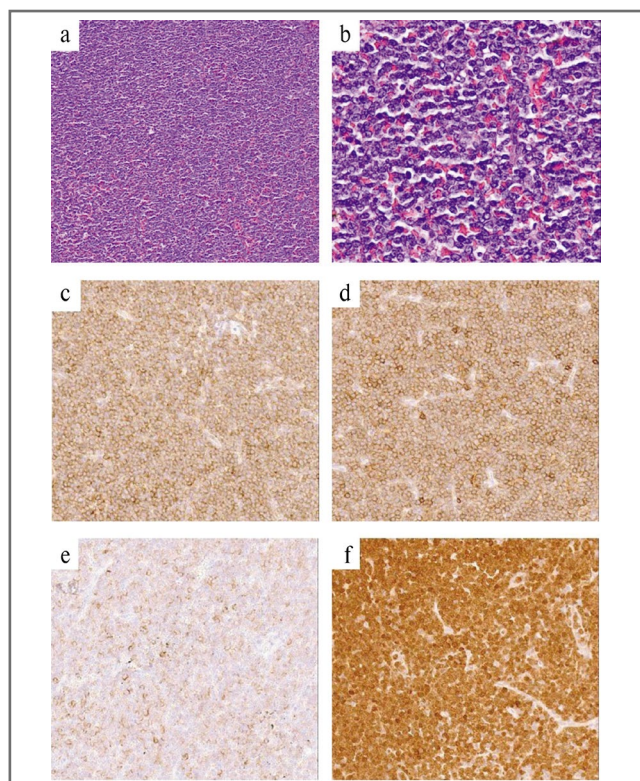


Рис. 1. Наблюдение 1. Биоптат лимфатического узла. БОПАК.

Fig. 1. Observation 1. Lymph node biopsy. Blast tumor of plasmacytoid dendritic cells.

Результаты

Наблюдение 1

Пациент Г., 75 лет, после укуса насекомого в мочеку левого уха отметил увеличение лимфатических узлов шеи. Впоследствии появились жалобы на снижение слуха, потливость, потерю массы тела на 10 кг. При дополнительном обследовании по данным ультразвукового исследования выявлены генерализованное увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов, гепатоспленомегалия (рис. 1).

Наблюдение 2

Пациентка А., 63 лет, в 2017 г. на поверхности правой голени отметила появление пятна красноватого цвета, на которое в течение 2 лет особого внимания не обращала в связи с отсутствием отрицательной динамики. В 2019 г. обнаружила второе подобное новообразование меньших размеров. При обследовании в миелограмме выявлено 30% бластных клеток. При пересмотре гистологических препаратов в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» установлена опухоль гемопоэтической природы. В связи с недостаточным количеством диагностического материала в целях морфологической верификации диагноза проведена повторная биопсия кожи с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (рис. 2).

Наблюдение 3

Пациент Ч., 65 лет, в 2018 г. заметил появление высыпаний на коже. При обследовании по месту жительства на основании биоптата кожи установлен диагноз анапластической крупноклеточной лимфомы, ALK-негативной, с поражением кожных покровов туловища. Проведено 6 кур-

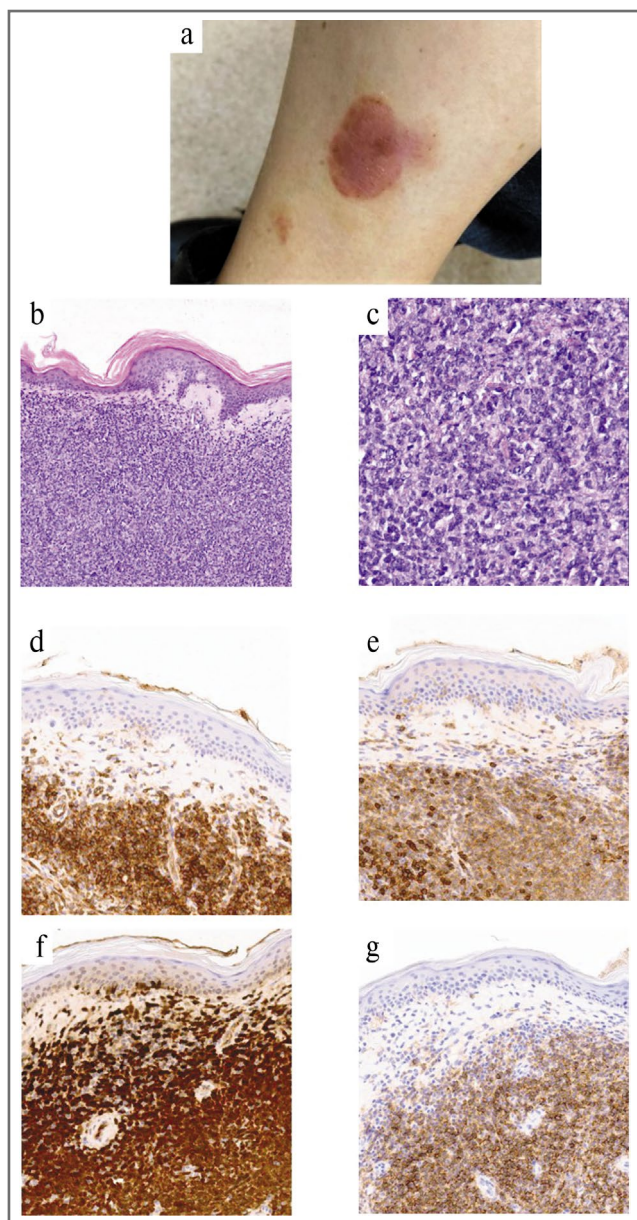


Рис. 2. Наблюдение 2. Поражение кожи при бластной опухоли из ПДК.

Fig. 2. Observation 2. Skin lesion in a blast tumor from plasmacytoid dendritic cells.

сов полихимиотерапии по программе СНОЕР с временным эффектом. Спустя несколько месяцев зарегистрирован рецидив заболевания в виде папулезной сыпи на коже туловища. Выполнена повторная биопсия кожи.

Наблюдение 4

Пациентка Б., 60 лет, в 2019 г. обратила внимание на новообразование синюшного цвета в височной области, диаметром до 3 см. В общем анализе крови выявлена анемия (гемоглобин – Hb 73 г/л), бластемия – 1%. Выполнена биопсия новообразования кожи.

Наблюдение 5

Пациент С., 71 год, в сентябре 2019 г. в области нижних конечностей отметил появление подкожных элементов,

Таблица 2. Клинико-лабораторные данные пациентов с БОПДК

Table 2. Clinical and laboratory data of patients with a blast tumor from plasmacytoid dendritic cells

	1	2	3	4	5
Пол	Мужской	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Возраст, годы	75	63	60	65	71
В-симптомы	Снижение массы тела, ночная потливость	–	–	Н/д	–
Поражение кожи	Гиперпигментация кожных покровов, наличие петехий на коже туловища	Пятна красно-бурого цвета в области правой голени	Новообразование на коже правой височной области справа	Сыпь на коже туловища	Множественные подкожные элементы в области верхних и нижних конечностей, туловища, головы
Внекожные поражения	–	–	–	Шейные лимфоузлы	Увеличение всех групп лимфоузлов, множественные очаги в селезенке
Поражение костного мозга	Н/д	-/+	–	+	+
Размеры селезенки, мм	135	110	Н/д	160	190
Общий анализ крови	Н/д	Нб 112 г/л; Эр. $4,6 \times 10^{12}/л$; Л. $4,1 \times 10^9/л$; Тр. $200 \times 10^9/л$	Нб 43 г/л; Эр. $2,2 \times 10^{12}/л$; Тр. $162 \times 10^9/л$	Нб 113 г/л; Эр. $4,5 \times 10^{12}/л$; Л. $1,67 \times 10^9/л$; Тр. $9 \times 10^9/л$	Нб 9,8 г/л; Эр. $3,7 \times 10^{12}/л$; Л. $306,4 \times 10^9/л$; Тр. $60,0 \times 10^9/л$
Миелограмма	Н/д	Бласты – 5,2%	Бласты – 1%	Н/д	Бласты – 92%
Кариотип	Н/д	Дериват (17;18) с потерей короткого плеча хромосомы 17 (с вероятной потерей гена <i>Trp53/17p13</i>) и хромосомы 18; делеций 6q; дериватом хромосомы 21; дериватом хромосомы 8?	46, XX, [20]	Н/д	Н/д

Примечание. Эр — эритроциты, Л — лейкоциты, Тр. — тромбоциты; *здесь и далее в табл. 3: н/д — нет данных.

возвышающихся над поверхностью. Консультирован ревматологом, дерматологом, терапевтом, однако диагноз оставался неуточненным. Объем поражения прогрессивно увеличивался: подкожные элементы распространялись на область живота, верхних конечностей, головы. Диагностировано увеличение паховых, подчелюстных лимфатических узлов. В анализах крови выявлялись анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз за счет лимфоцитоза и моноцитоза. В миелограмме – 92% бластов.

Обобщенные клинические данные представлены в табл. 2.

Анализируемую нами группу составили 5 пациентов с БОПДК в возрасте от 60 до 75 лет (медиана возраста 65 лет), среди них 3 мужчин и 2 женщины. В-симптомы наблюдались в 1 случае. Поражение кожных покровов обнаружено у всех пациентов в виде солитарных или множественных очагов по типу узлов, бляшек, пятен синюшного или бурого цвета. Поражение лимфатических узлов и костного мозга выявлено у 3 больных, увеличение размеров селезенки – в 2 случаях. Интересно, что динамика развития заболевания в представленных наблюдениях оказалась различной.

Диагноз установлен на различном материале: биоптаты лимфатических узлов, кожи, трепанобиоптаты костного мозга. Во всех случаях опухолевый субстрат характеризовался мономорфным инфильтратом из клеток среднего и крупного размера с бластной морфологией, напоминающих лимфобласты.

Важно отметить, что морфологическая картина при БОПДК в биоптатах различной локализации сходна и представлена диффузным инфильтратом из мономорфного среднего размера клеток с округло-овальной, неправильной формой ядра, слегка эксцентрически расположенным ядром – с «лимфоплазмитоидной морфологией». В 2 случаях в коже опухолевый инфильтрат отделен от эпидермиса зоной Грейнза. Отмечался периваскулярный характер роста, признаки ангиотропности отсутствовали.

При проведении иммуногистохимического исследования во всех случаях клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали: CD4, CD56, CD123, TCL-1. В 2 случаях CD33-позитивная реакция определялась в клетках мономорфного опухолевого инфильтрата. В 1 случае клетки диффузного опухолевого инфильтрата экспрессировали TdT.

Таблица 3. Экспрессия маркеров при БОПДК

Table 3. Expression of markers in blast tumors from plasmacytoid dendritic cells

Линейность маркера	Антитело	1	2	3	4	5
Т-клетки	CD4	+	+	+	+	+
	CD3	-	-	Н/д	-	-
	TCL-1	+	+	+	+	+
В-клетки	CD20	-	-	Н/д	-	Н/д
Маркер ПДК	CD123	+	+	+	+	+
Маркер NK-клеток	CD56	+	+	+	+	+
Маркеры клеток-предшественниц	TdT	+	-	-	-	-
	CD34	-	-	-	Н/д	-
Миелоидная	CD33	+	+	Н/д	Н/д	Н/д
	MPO	-	-	-	-	-
	Lysozyme	-	-	-	Н/д	Н/д
Прочие	CD117	-	-	Н/д	Н/д	Н/д
	Ki-67 (%)	40	20–25	40	20–40	Н/д

Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил от 20–25 до 40% позитивных клеток опухолевого инфильтрата.

Результаты иммуногистохимического исследования представлены в табл. 3.

Важным диагностическим маркером для БОПДК является CD123-рецептор α -цепи ИЛ-3, в норме ярко экспрессируется в ПЦК и базофилах, слабо – в стволовых клетках крови, моноцитах, эндотелиоцитах. ИЛ-3 – это плеотропный цитокин, функция которого заключается в стимуляции развития клеток гемопоэтической ткани (базофилов, нейтрофилов, дендритных клеток и др.). Экспрессия CD123 определяется при таких нозологиях, как БОПДК, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз. Благодаря своей специфичности для диагностики ряда заболеваний антитела к CD123 рассматриваются как перспективное направление в качестве таргетной терапии [12, 13].

TCL-1- (T-Cell Leukemia/Lymphoma 1A oncogene, *TCL1A* или *TCL1*) – Т-клеточный протоонкоген, экспрессирующийся незрелыми В- и Т-клетками, участвующий во многих сигнальных каскадах, в частности PI3K/AKT/mTOR, транскрипционный фактор, регулирующий транскрипционную активность TP63. В отличие от миелоидных опухолей и NK-клеточной лимфомы aberrantная экспрессия TCL-1 характерна для БОПДК (90% позитивных случаев).

В рамках характеристики иммунофенотипа важно подчеркнуть, что при БОПДК может в различной степени отмечаться экспрессия CD2, CD5, CD7, CD33, CD38, CD43, CD68, CD79a, CD117, BCL-2, BCL-6, MUM.1, IRF4, редко – S-100, но опухолевые клетки не экспрессируют линейно-рестриктированные антигены CD3 и миелопероксидазу.

При проведении генетического и полногеномного секвенирования при БОПДК чаще всего отмечены делеции 9q21.32 и 7p12.2, связанные с функцией генов *HNRNP* и *IKZF1*, которые влияют на подавление опухолевого роста. *HNRNP* кодирует ядерный рибонуклеопротеин, участвующий в синтезе и процессинге РНК, перестройке структуры хроматина, регуляции клеточного цикла. *IKZF1* в свою очередь кодирует транскрипционный фактор, имеющий важное значение в пролиферации и дифференцировке различных линий гемопоэза, в том числе и ПДК [14].

Одним из механизмов, контролирующих развитие ПДК из клеток-предшественниц, является транскрипционный фактор E-box – TCF4. TCF4 экспрессируется ПДК и сохраняет их идентичность. При отсутствии TCF4 ПДК трансдифференцируются в классические дендритоподобные клетки. В опухолевых клетках БОПДК TCF4-активированные гены экспрессируют высокий уровень таких протоонкогенов, как *BCL2*, *MYC*, *TCL1A*, *TCL2B*. Таким образом, отсутствие выраженной экспрессии TCF4 в других опухолях гематопоетической природы, находящихся в одном дифференциально диагностическом ряду с БОПДК, позволило выявить иммуногистохимический маркер, который обладает высокой специфической активностью к БОПДК [15].

В 2019 г. появились данные о «двойной» иммуногистохимической реакции при использовании антител CD123 и TCF4. Согласно данным работы N. Sukswai и соавт. чувствительность метода составляет 100%, специфичность – 99,8%. Особенность данного маркера заключается в том, что экспрессия антител к CD123 и TCF4 может наблюдаться и в других опухолях, в то время как при наличии «двойной» метки трудности дифференциальной диагностики будут нивелированы [15].

БОПДК характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом, медиана общей выживаемости составляет 10–19 мес. У большинства пациентов после окончания лечения быстро развиваются химиорезистентные рецидивы. После проведения трансплантации аллогенных/аутологичных стволовых клеток крови у лиц молодого возраста могут быть достигнуты длительные ремиссии (общая выживаемость до 2–4 лет) [1, 9].

Оптимальное стандартное лечение БОПДК в настоящее время не разработано в связи с малым числом пациентов и редкостью заболевания, что является основанием для дальнейших исследований по разработке эффективных лечебных программ с обоснованием целесообразности и возможности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с целью увеличения продолжительности полной ремиссии и жизни пациентов. Таргетная терапия с использованием анти-CD123 CAR Т-клеток, венетоклакса, ингибиторов иммунных контрольных точек [16, 17] является перспективным направлением в лечении БОПДК.

Закключение

Таким образом, БОПДК – крайне редкое опухолевое заболевание гемопоэтической природы, характеризующееся поражением кожи, частым вовлечением костного мозга, периферической крови и лимфатических узлов, имеющее неблагоприятный прогноз. В связи с агрессивным клиническим течением крайне важна своевременная диагностика данной опухоли. Морфологический диагноз сложен, так как опухолевые клетки могут напоминать лимфобласты. Обязательным является проведение иммуногистохимического исследования с использованием широкой панели антител, причем минимальная диагностически значимая панель должна включать антитела к CD4, CD56, CD123, TCL-1, TdT, CD33, Ki-67. БОПДК ассоциируется со сложным кариотипом, частыми делециями генов-супрессоров, различными соматическими мутациями. Современные молекулярно-генетические методы способствуют изучению биологических и патофизиологических особенностей опухоли и, как следствие, пересмотру терапевтических подходов.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт гематологии», Протокол №165, 30.06.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Research Center for Hematology, Protocol No. 165 of 06.30.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

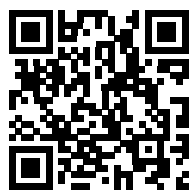
БОПДК – бластная опухоль из плазмцитоидных дендритных клеток
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИЛ – интерлейкин

ПДК – плазмцитоидные дендритные клетки
Hb – гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017; p. 173-8.
2. Bueno C, Almeida J, Lucio P, et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica*. 2004;89(1):58-69.
3. Wang H, Cao J, Hong X. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without cutaneous lesion at presentation: case report and literature review. *Acta Haematologica*. 2012;127(2):124-7. DOI:10.1159/000334703
4. Trotter AM, Cerquozzi S, Owen CJ. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: challenges and future prospects. *Blood Lymphat Cancer*. 2017;7:85-93. DOI:10.2147/BLC.TT.S132060
5. Adachi M, Maeda K, Takekawa M, et al. High expression of CD56 (N-CAM) in a patient with cutaneous CD4-positive lymphoma. *Am J Hematol*. 1994;47(4):278-82. DOI:10.1002/ajh.2830470406
6. Kazakov DV, Mentze T, Burg G, et al. Blastic natural killer-cell lymphoma of the skin associated with myelodysplastic syndrome or myelogenous leukaemia: a coincidence or more? *Br J Dermatol*. 2003;149:869-76. DOI:10.1046/j.1365-2133.2003.05639.x
7. Dzionek A, Inagaki Y, Okawa K, et al. Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions. *Hum Immunol*. 2002;63(12):1133-48. DOI:10.1016/s0198-8859(02)00752-8
8. Saadeh D, Kurban M, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cell role in cutaneous malignancies. *J Dermatol Sci*. 2016;83(1):3-9. DOI:10.1016/j.jdermsci.2016.05.008
9. Jegalian AG, Buxbaum NP, Facchetti F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica*. 2010;95(11):1873-9. DOI:10.3324/haematol.2010.026179
10. Nomburg J, Bullman S, Chung SS, et al. Comprehensive metagenomic analysis of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Adv*. 2020;4(6):1006-11. DOI:10.1182/bloodadvances.2019001260
11. Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies. *Biomark Res*. 2014;2(1):4. DOI:10.1186/2050-7771-2-4
12. Bôle-Richard E, Fredon M, Biichlé S, et al. CD28/4-1BB CD123 CAR T cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia*. 2020;34(12):3228-41. DOI:10.1038/s41375-020-0777-1
13. Torres ANB, Cats D, Mei H, et al. Whole-genome analysis uncovers recurrent IKZF1 inactivation and aberrant cell adhesion in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020;59(5):295-308. DOI:10.1002/gcc.22831
14. Ceribelli M, Hou ZE, Kelly PN, et al. A druggable TCF4- and BRD4-dependent transcriptional network sustains malignancy in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Cancer Cell*. 2016;30(5):764-78. DOI:10.1016/j.ccell.2016.10.002
15. Sukswai N, Aung PP, Yin CC, et al. Dual expression of TCF4 and CD123 is highly sensitive and specific for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(10):1429-37. DOI:10.1097/PAS.0000000000001316
16. Agha M, Monaghan S, Swerdlow S. Venetoclax in a Patient with a Blastic Plasmacytoid Dendritic-Cell Neoplasm. *New England J Med*. 2018;379(15):1479-81. DOI:10.1056/NEJMc1808354
17. Aung P, Sukswai N, Nejati R, et al. PD1/PD-L1 Expression in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Cancers*. 2019;11:695. DOI:10.3390/cancers11050695

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Болезнь Эрдгейма–Честера с поражением сердца: клиническое наблюдение

В.Д. Латышев^{✉1}, Е.А. Мершина², И.Э. Костина¹, В.Е. Синицын², Е.А. Лукина¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Болезнь Эрдгейма–Честера (БЭЧ) – редкое заболевание из группы нелангергансоклочных гистиоцитозов, характеризующееся наличием в различных органах и тканях патологических воспалительных инфильтратов, состоящих из макрофагов/моноцитов, реактивного микроокружения и полей фиброза. Поражение сердечно-сосудистой системы является одним из наиболее частых проявлений БЭЧ и может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений. Представляем описание клинического случая манифестации БЭЧ с поражением сердца у молодого пациента.

Ключевые слова: болезнь Эрдгейма–Честера, нелангергансоклочный гистиоцитоз, мутация BRAF V600E, траметиниб

Для цитирования: Латышев В.Д., Мершина Е.А., Костина И.Э., Синицын В.Е., Лукина Е.А. Болезнь Эрдгейма–Честера с поражением сердца: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2022;94(7):897–902. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201737

CASE REPORT

Erdheim–Chester disease with cardiac involvement. Case report

Vitalii D. Latyshev^{✉1}, Elena A. Merzhina², Irina E. Kostina¹, Valentin E. Sinitsyn², Elena A. Lukina¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans histiocytosis with multisystem inflammatory infiltrates consistent of monocytes/macrophages, reactive microenvironment and fibrotic fields. Cardiovascular involvement is one of the most frequent manifestations of ECD that can lead to life threatening complications. In this article we are reporting a clinical case of ECD with cardiac involvement in a young patient.

Keywords: Erdheim–Chester disease, non-Langerhans cell histiocytosis, mutation BRAF V600E, trametinib

For citation: Latyshev VD, Merzhina EA, Kostina IE, Sinitsyn VE, Lukina EA. Erdheim–Chester disease with cardiac involvement. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):897–902. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201737

Введение

Болезнь Эрдгейма–Честера (БЭЧ) – крайне редкое заболевание из группы нелангергансоклочных гистиоцитозов, характеризующееся наличием в различных органах и тканях патологических инфильтратов, состоящих из макрофагов/моноцитов и реактивного микроокружения с выраженным фибротическим компонентом.

Эпидемиологические данные достаточно скудны, а наиболее репрезентативная когорта ($n=165$) представлена французскими исследователями из Pitie-Salpêtrière

Hospital, по данным которых заболевание чаще встречается у мужчин (соотношение 3:1), средний возраст первых проявлений составляет 52 года [1–3].

Патогенез БЭЧ остается предметом активного изучения, однако с открытием часто встречающейся мутации V600E гена BRAF вектор исследований сместился в сторону молекулярно-генетических аспектов [4]. В настоящее время ведущая роль в патогенезе БЭЧ отводится активации сигнальных каскадов MAPK (Ras-Raf-MEK-ERK) и PI3K/AKT/mTOR [5, 6]. Согласно данной концепции макрофаги,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Латышев Виталий Дмитриевич** – врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(925)736-43-69; e-mail: LatyshevVD@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0643-8807

Мершина Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ. ORCID: 0000-0002-1266-4926

Костина Ирина Эдуардовна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, зав. отделением рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0003-4683-4118

Синицын Валентин Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, рук. отд. лучевой диагностики университетской клиники Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ. ORCID: 0000-0002-5649-2193

Лукина Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8774-850X

✉ **Vitalii D. Latyshev.** E-mail: LatyshevVD@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0643-8807

Elena A. Merzhina. ORCID: 0000-0002-1266-4926

Irina E. Kostina. ORCID: 0000-0003-4683-4118

Valentin E. Sinitsyn. ORCID: 0000-0002-5649-2193

Elena A. Lukina. ORCID: 0000-0002-8774-850X

несущие активирующую мутацию, синтезируют ряд профибротических и провоспалительных цитокинов и рекрутируют в очаг поражения клетки микроокружения [2].

Диагностика заболевания основывается на гистопатологическом исследовании (инфильтрация CD68+/CD1a пенстыми клетками) в сочетании с характерной рентгенологической картиной [7].

Характер течения заболевания варьирует от индолентных до жизнеугрожающих форм, а клинические проявления определяются прежде всего локализацией поражения [2]. Патологические инфильтраты при БЭЧ чаще всего имеют характерную, а в некоторых случаях даже патогномоничную локализацию. Так, наиболее часто встречается симметричное поражение крупных трубчатых костей по остеосклеротическому типу (85–95%), ретроперитонеальные инфильтраты с вовлечением паранефральной области по типу «волосатых почек» (65–75%), поражение центральной нервной системы (40%) [1, 3, 8].

Вовлечение сердечно-сосудистой системы (ССС) является одним из частых проявлений БЭЧ и встречается, по данным разных авторов, примерно в 1/2 случаев [3, 9]. Наиболее характерными локализациями инфильтрации при поражении сердца в рамках БЭЧ являются: правое предсердие (псевдоопухоль правого предсердия – ПП, инфильтрация венечной борозды), перикард, стекающиеся муфтообразные инфильтраты в области крупных сосудов, прежде всего аорты («coated» aorta).

Длительное время единственной доступной терапевтической опцией для больных с БЭЧ являлся интерферон (ИФН)- α , который позволил существенно увеличить показатели выживаемости [10]. С появлением новых данных о выраженности системного и локального воспаления при БЭЧ стали появляться публикации об успешном применении антицитокиновых препаратов, таких как ингибиторы интерлейкина-1, 6, фактор некроза опухоли α [11, 12]. Открытие часто встречающихся активирующих мутаций в гене *BRAF* при БЭЧ послужило предпосылкой к активному изучению ингибиторов *BRAF* в качестве терапевтической опции. По результатам проспективного исследования, показавшего высокую клиническую эффективность такого подхода, один из ингибиторов *BRAF* – вемурафениб получил ускоренное одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2017 г. для лечения БЭЧ с мутациями V600 гена *BRAF* [13]. Другим перспективным вариантом терапии является применение ингибиторов МЕК-киназ, однако доказательная база в этом направлении остается весьма ограниченной [14].

Представляем описание клинического случая БЭЧ, протекающей с поражением сердца, у молодого пациента.

Клинический случай

Пациент К., 1988 года рождения.

В апреле 2017 г. (возраст 29 лет) отметил появление болей в левой половине грудной клетки. По данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлена инверсия зубцов T в отведениях V₄–V₆, при эхокардиографии (ЭхоКГ) патологии не обнаружено. Боли были расценены как межреберная невралгия, пациент получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, в результате которой боли регрессировали в течение 10 дней. В июне 2017 г. развился эпизод интенсивной давящей боли за грудиной, сопровождавшейся потливостью, страхом смерти, онемением IV–V пальцев обеих рук. С диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС) бригадой скорой медицинской помощи пациент доставлен в отделение кардиореанима-

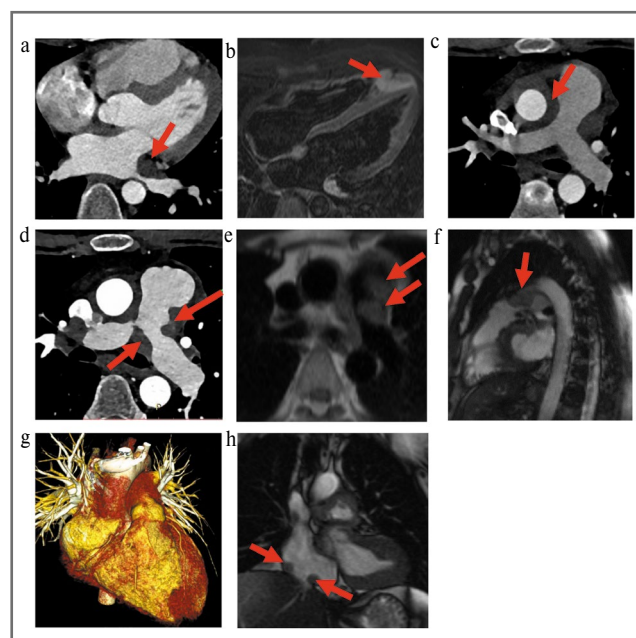


Рис. 1. Локализации инфильтратов в области сердца и крупных сосудов у пациента К. (данные КТ и МРТ):

a – инфильтрат в области ЛП со сдавлением легочных вен (КТ, 2020 г.); b – округлый инфильтрат в области верхушки ПЖ (МРТ, 2018 г.); c – парааортальный инфильтрат (КТ, 2018 г.); d–f – инфильтраты в области ЛА с сужением просвета ЛА (КТ и МРТ, 2020 г.); g – трехмерная реконструкция КТ-изображений в 2018 г. (красным цветом отображены зоны специфической инфильтрации); h – инфильтраты в области устья нижней полой вены (МРТ, 2020 г.).

Fig. 1. Localization of infiltrates in the region of the heart and large vessels in patient K. (data from CT and MRI):

a – infiltrate in the region of the left atrium with compression of the pulmonary veins (CT, 2020); b – rounded infiltrate in the region of the apex of the pancreas (MRI, 2018); c – para-aortic infiltrate (CT, 2018); d–f – Infiltrates in the pulmonary artery with narrowing of the lumen of the pulmonary artery (CT and MRI, 2020); g – three-dimensional reconstruction of CT images in 2018 (zones of specific infiltration are shown in red); h – Infiltrates in the region of the mouth of the inferior vena cava (MRI, 2020).

ции. При обследовании острый инфаркт миокарда (ИМ) исключен (концентрация тропонина I и креатинфосфокиназы – в норме), болевой синдром купировался самостоятельно в течение 2 ч. Эндovasкулярные вмешательства не проводились. На электрокардиограмме сохранялась инверсия зубцов T в отведениях II, III, AVF, V₄–V₆.

При ЭхоКГ выявлено объемное образование округлой формы в области правого желудочка (ПЖ) размерами 23×29 мм. В удовлетворительном состоянии пациент выписан с рекомендациями:

- 1) магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца;
- 2) консультация кардиохирурга;
- 3) прием бисопролола 2,5 мг/сут, ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут.

Перед обращением к кардиохирургу выполнена МРТ сердца, подтвердившая наличие объемного образования в области верхушки сердца, округлой формы с четкими неровными контурами, размерами 29×22×24 мм. Кардиохирургами («НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева») новообра-

Таблица 1. Динамика размеров специфических инфильтратов в области сердца и крупных сосудов в 2018–2021 гг. (данные КТ и МРТ с внутривенным контрастным усилением)**Table 1.** Dynamics of the size of specific infiltrates in the area of the heart and large vessels in 2018–2021 (CT and MRI data with intravenous contrast enhancement)

Локализация образований	Апрель 2018 г. (до лечения)	Февраль 2019 г. (10 мес лечения ИФН)	Ноябрь 2019 г.	Август 2020 г.	Декабрь 2020 г. (3 мес лечения траметинибом)	Декабрь 2021 г. (15 мес лечения траметинибом)
Толщина инфильтрации вокруг аорты, мм	8–10	6 ↓	6 ↔	6–7 ↔	6 ↔	3 ↓
Просвет ствола ЛА, мм	17	17 ↔	13 ↓	8 ↓	8 ↔	19 ↑
Образование в верхушке ПЖ, мм	36×29×34	35×15 ↓	20×13 ↓	27×17×30 ↑	20×8 ↓	6×8 ↓
Левая стенка ЛП, мм	29×12	18×11 ↓	18×11 ↔	17×15 ↔	16×15 ↔	6×10 ↓
Задняя стенка ПП, мм	10	N/A	2,1×1,2 ↑	2,3×0,9 ↔	2,3×0,9 ↔	N/A
Фракция выброса ЛЖ, %	71	71	N/A	N/A	69	77
Дополнительная информация	В отсроченную фазу определяются небольшие субэндокардиальные участки контрастирования в верхушечных переднеперегородочном и нижнем сегментах	При отсроченном контрастировании миокарда (LGE) признаки накопления контрастного вещества в миокарде отсутствуют	Локальная компрессия огибающей ветви ЛКА	Новые мягкотканые структуры по ходу и в просвете ЛА (толщиной до 15–20 мм), в области овального окна	Стабилизация. Новых структур нет	Значительное уменьшение инфильтратов всех локализаций, регресс сужения просвета ЛА

Примечание. ЛЖ – левый желудочек; здесь и далее в табл. 2: N/A – данные отсутствуют.

зование было расценено как доброкачественное, избрана наблюдательная тактика.

Через 6 мес на фоне удовлетворительного самочувствия пациента при контрольных КТ- (компьютерная томография) и МРТ-исследованиях отмечено увеличение размеров образования в области верхушки ПЖ, появление мягкотканых инфильтратов, муфтообразно окутывающих аорту в восходящем отделе, легочную артерию (ЛА) и ее ветви, верхнюю полую вену, проксимальную часть правой коронарной артерии и ствол левой коронарной артерии (ЛКА). Дистальная часть передней межжелудочковой ветви ЛКА частично располагалась в толще инфильтрата. Также выявлялось образование в области левого предсердия (ЛП), деформирующее полость ЛП (рис. 1).

В связи с отрицательной динамикой МРТ-картины пациенту рекомендована биопсия образования.

В феврале 2018 г. проведена торакоскопия, перикардиотомия с биопсией образования в области легочного ствола. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала выявлена картина обширных инфильтратов из CD68+ гистиоцитов/ксантомных клеток, соответствующая неанерганосклеточному гистиоцитозу. Дополнительно проведено молекулярно-генетическое исследование ткани биоптата на наличие наиболее частых мутаций гена *BRAF* (в том числе V600E) методом полимеразной цепной реакции – отрицательно.

В апреле 2018 г. пациент госпитализирован в отделение орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении в клинику состояние пациента было относительно удовлетворительным, предъ-

являл жалобы на эпизоды дискомфорта за грудиной, преимущественно при перемене положения тела. При осмотре: витальные показатели (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхательных движений) – в пределах нормальных значений.

В гемограмме, коагулограмме и биохимическом анализе крови показатели – в пределах нормы. Отмечалось увеличение концентрации С-реактивного белка до 7,5 мг/л (<5).

При инструментальном обследовании выявлено уплотнение костной структуры метаэпифизов крупных трубчатых костей, участок остеосклероза в правой бедренной кости (КТ), что характерно для специфического поражения костей в рамках БЭЧ. При контрольной МРТ документирован объем поражения ССС (табл. 1). Обращал на себя внимание феномен «отсроченного контрастирования гадолинием» небольших по площади субэндокардиальных участков в верхушечном, передне-перегородочном и нижнем сегментах сердца, что расценивалось как постишемические рубцовые изменения миокарда (см. раздел Обсуждение). Поражений других характерных для БЭЧ локализаций (ретроперитонеальная область, центральная нервная система) при инструментальном обследовании не выявлено, в том числе по данным позитронно-эмиссионной томографии/КТ.

Систолическая и диастолическая функции сердца были удовлетворительными (по данным ЭхоКГ), нарушений сердечного ритма не зарегистрировано, в том числе при суточном мониторингировании ЭКГ.

Таким образом, был подтвержден диагноз БЭЧ с поражением сердца и крупных сосудов. В качестве 1-й линии

Таблица 2. Описание серий случаев БЭЧ с поражением сердца и крупных сосудов**Table 2. Description of case series of Erdheim–Chester disease with involvement of the heart and great vessels**

Автор, год	Пациенты с поражением ССС	Поражение перикарда, n	Поражение миокарда, n	Псевдотумор ПП, n	Параортальный инфильтрат, n	Вовлечение коронарных артерий, n	Сердечная недостаточность, n	ИМ	Ссылка
J. Haroche и соавт., 2004	72	32 (44%) тампонада у 5	22 (31%)	6 (8%)	40 (56%)	5 (7%)	19 (26%), из них 8 смертей	6 (8%), из них 2 смерти	[15]
J. Haroche и соавт., 2009	37	5 (14%)	N/A	11 (30%)	N/A	12 (32%)	N/A	7 (2 смерти)	[16]
D. Gianfreda и соавт., 2016	10	9 (тампонада у 2)	9	8	5	7	N/A	N/A	[18]
A. Ghotra и соавт., 2019	8	3 (38%)	6 (75%)	N/A	4 (50%)	6 (75%)	N/A	N/A	[19]
I. Costa и соавт., 2018	4	1	N/A	2 (50%)	2 (50%)	N/A	1 (25%)	N/A	[20]

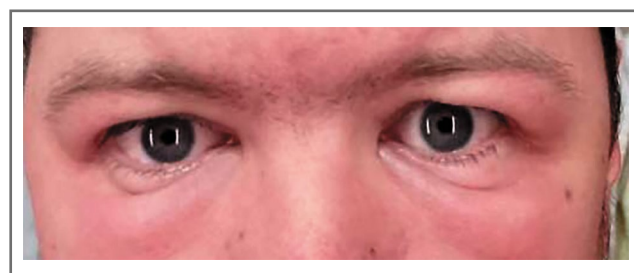
с апреля 2018 г. начата терапия ИФН- α 2b (3 млн МЕ 3 раза в 1 нед). Переносимость ИФН-терапии была удовлетворительной, гриппоподобный синдром отсутствовал, кардиальные жалобы не рецидивировали.

В феврале 2019 г. (10 мес лечения) при контрольной МРТ сердца отмечена положительная динамика: уменьшились размеры инфильтрации вокруг аорты и ЛА, а также размеры образования в верхушке ПЖ (см. табл. 1). Нормализовалась концентрация С-реактивного белка – 2,3 мг/л. На ЭКГ инверсия зубцов Т в V_4 – V_6 сохранялась.

Терапия ИФН была продолжена в прежнем режиме, однако при очередных КТ- и МРТ-исследованиях в августе 2020 г. отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров предсуществующих и появления новых мягкотканых структур в области стенки ПП, в области овального окна, ЛА и ее главных ветвей, расширение ПП. Особенно впечатляющей находкой явились инфильтраты в области стенки ЛА с сужением ее просвета до 8 мм, что стало ключевым фактором в принятии решения о смене терапии. Несмотря на выраженную отрицательную радиологическую динамику, какие-либо клинические проявления заболевания отсутствовали, что ассоциировалось с сохранной функцией сердца по данным ЭхоКГ.

С сентября 2020 г. начата эмпирическая терапия ингибитором МЕК-киназ – траметинибом в дозе 1 мг/сут ежедневно. Переносимость лечения в целом была удовлетворительной, из нежелательных явлений (НЯ) отмечалось появление акнеформных высыпаний преимущественно на коже лица и волосистой части головы. Спустя 2 мес непрерывной терапии развился выраженный периорбитальный отек, расцененный как токсический эффект траметиниба (рис. 2). Прием препарата был приостановлен на 1 нед, в результате чего отек регрессировал. В дальнейшем возобновлен прием траметиниба в режиме 1 мг через день.

В декабре 2020 г. выполнена МРТ сердца (3 мес лечения траметинибом), по данным которой отмечена стабилизация процесса. С учетом недостаточного эффекта пациент

**Рис. 2. Траметиниб-индуцированный периорбитальный отек у пациента К.****Fig. 2. Trametinib-induced periorbital edema in patient K.**

переведен на циклическую схему лечения – 21 день приема траметиниба по 1 мг/сут + 7 дней перерыв. На момент описания пациент продолжает лечение по вышеуказанной схеме в течение 15 мес, НЯ не отмечается.

Обсуждение

Поражение ССС является одним из самых частых и опасных проявлений БЭЧ [15, 16]. Примечательно, что W. Chester еще в 1930 г. достаточно точно охарактеризовал паттерн поражения сердца при БЭЧ [17]. Высокая частота вовлечения в патологический процесс сердца и сосудов, возможность развития жизнеугрожающих осложнений, таких как тампонада сердца и ИМ, стали предпосылками к активному изучению этого аспекта БЭЧ. За последние годы опубликовано несколько когортных исследований, посвященных кардиоваскулярным манифестациям БЭЧ (табл. 2). Наиболее крупные когорты представлены в публикациях J. Haroche и соавт. в 2004 и 2009 гг. [15, 16]. По данным авторов, тампонада сердца наблюдалась у 5 из 72 пациентов, а ИМ – у 6 человек, двое из которых умерли. При этом до 1/3 всех летальных исходов при БЭЧ обусловлены вовлечением в патологический процесс ССС [16]. В настоящее время оценка поражения ССС с применением методов визуализации (прежде всего МРТ сердца) рекомендуется всем пациентам с установленным диагнозом БЭЧ [7].

Особенностью представленного нами клинического случая является манифестация заболевания с симптомо-комплексом, характерного для ОКС, что могло быть обусловлено вовлечением в патологический процесс коронарных артерий. Этому предшествовали изменения на ЭКГ в виде нарушения процессов реполяризации в миокарде нижне-боковой стенки левого желудочка, давность которых неизвестна, однако при анализе архивной ЭКГ пациента от 2013 г. подобные изменения не обнаруживались.

Несмотря на то, что характер поражения сердца и сосудов у данного пациента во многом является типичным для БЭЧ, первой радиологической находкой явился округлый инфильтрат в области верхушки ПЖ, что ранее не описано в литературе. Нам также удалось обнаружить в литературе лишь одно упоминание стеноза ЛА в результате сдавления ее специфическим инфильтратом у больного БЭЧ [21].

Отдельного внимания заслуживает феномен отсроченного контрастирования гадолинием (LGE – late gadolinium enhancement) субэндокардиальных участков миокарда, что может быть обусловлено как постишемическими рубцовыми изменениями, так и специфическим поражением миокарда. В исследовании A. Ghotra и соавт. продемонстрировано, что у 5 из 10 пациентов с БЭЧ с поражением сердца по данным МРТ имел место феномен LGE, однако авторы затрудняются однозначно судить о генезе данных изменений и высказывают предположение, что они могут отражать как специфическое (БЭЧ-ассоциированное) поражение миокарда, так и предсуществующие фиброзные изменения [19, 22]. В представленном нами случае LGE-феномен, изначально трактуемый нами как постишемические изменения, вероятно, имел некоронарогенную природу, так как в процессе лечения подвергся обратному развитию.

Выбор терапии у пациентов с БЭЧ представляет трудную задачу, что обусловлено редкостью патологии, скудным количеством проспективных клинических исследований, высокой стоимостью ряда таргетных препаратов и необходимостью назначения их off-label. Недавно опубликованные рекомендации по диагностике и лечению БЭЧ содержат достаточно большой обновленный раздел по применению таргетных препаратов с учетом новых знаний в области молекулярно-генетических аспектов патогенеза заболевания, однако все рекомендации носят консенсусный характер и основываются на личном опыте экспертов и отдельных опубликованных случаях [7].

В представленном наблюдении терапия ИФН-α характеризовалась хорошим частичным ответом в течение 1-го года лечения, однако впоследствии эффект был утрачен и отмечалось достаточно быстрое прогрессирование заболевания с появлением сразу нескольких новых инфильтратов в области сердца. Выбор терапии 2-й линии обусловлен отсутствием у пациента доказанной мутации *BRAF* V600E, что делало невозможным использование ингибиторов *BRAF*, а также необходимостью получить быстрый и стойкий ответ на терапию. Стандартные режимы тера-

пии как ингибиторами *BRAF*, так и ингибиторами MEK в настоящее время не разработаны и выбираются исходя из личного опыта клиницистов и переносимости лечения пациентом [7]. Согласно отдельным сообщениям применение у больных с БЭЧ ингибиторов *BRAF*- и MEK-киназ в максимальных дозировках приводило к вынужденной деэскалации дозы у всех больных в связи с развитием НЯ, в то время как снижение дозы в 2 или даже 4 раза позволяло эффективно контролировать течение заболевания [23]. В нашем случае применение траметиниба в дозе 1 мг/сут осложнилось развитием периорбитального отека спустя 2 мес непрерывной терапии, что потребовало коррекции режима терапии.

На фоне лечения получена стойкая положительная динамика с тенденцией к дальнейшему постепенному регрессу патологических структур в области сердца. Новых НЯ не отмечено.

Заключение

В силу исключительной редкости (менее 1500 описанных случаев) и вариабельности клинических проявлений БЭЧ зачастую длительное время остается нераспознанной. Применение современных методов визуализации позволяет заподозрить БЭЧ на основании характерной картины поражения сердца и крупных сосудов. В соответствии с этим целесообразно помнить о БЭЧ как о возможной причине развития жизнеугрожающих осложнений в кардиологической практике и включать данную нозологию в круг дифференциально-диагностического поиска у больных с неясным ОКС, особенно в случае выявления дополнительных образований в области сердца и крупных сосудов.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии». Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Research Center for Hematology, Moscow, Russia. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам: Московского городского гематологического центра на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова», ГКБ им. С.С. Юдина.

Список сокращений

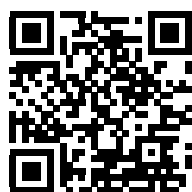
БЭЧ – болезнь Эрдгейма–Честера
ИМ – инфаркт миокарда
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛП – левое предсердие
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЯ – нежелательные явления

ОКС – острый коронарный синдром
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
ССС – сердечно-сосудистая система
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
LGE (Late gadolinium enhancement) – отсроченное контрастирование гадолинием

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen-Aubart F, Emile J-F, Carrat F, et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol.* 2018;93:E114-7. DOI:10.1002/ajh.25055
2. Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, et al. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia.* 2020;34:2840-57. DOI:10.1038/s41375-020-0944-4
3. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2020;135:1311-8. DOI:10.1182/blood.2019002766
4. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood.* 2012;120:2700-3. DOI:10.1182/blood-2012-05-430140
5. Emile J-F, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood.* 2014;124:3016-9. DOI:10.1182/blood-2014-04-570937
6. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016;6:154-65. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0913
7. Goyal G, Heaney ML, Collin M, et al. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood.* 2020;135:1929-45. DOI:10.1182/blood.2019003507
8. Cives M, Simone V, Rizzo FM, et al. Erdheim-Chester disease: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95:1-11. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.02.004
9. Estrada-Veras JI, O'Brien KJ, Boyd LC, et al. The clinical spectrum of Erdheim-Chester disease: an observational cohort study. *Blood Adv.* 2017;1:357-66. DOI:10.1182/bloodadvances.2016001784
10. Arnaud L, Hervier B, Néel A, et al. CNS involvement and treatment with interferon- α are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood.* 2011;117:2778-82. DOI:10.1182/blood-2010-06-294108
11. Goyal G, Shah MV, Call TG, et al. Efficacy of biological agents in the treatment of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol.* 2018;183:520-4. DOI:10.1111/bjh.14997
12. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood.* 2011;117:2783-90. DOI:10.1182/blood-2010-10-313510
13. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol.* 2018;4:384. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.5029
14. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature.* 2019;567:521-4. DOI:10.1038/s41586-019-1012-y
15. Haroche J, Amoura Z, Dion E, et al. Cardiovascular Involvement, an Overlooked Feature of Erdheim-Chester Disease. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:371-92. DOI:10.1097/01.md.0000145368.17934.91
16. Haroche J, Cluzel P, Toledano D, et al. Cardiac Involvement in Erdheim-Chester Disease. *Circulation.* 2009;119. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825075
17. Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1930;279:561-602. DOI:10.1007/BF01942684
18. Gianfreda D, Palumbo AA, Rossi E, et al. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: an MRI study. *Blood.* 2016;128:2468-71. DOI:10.1182/blood-2016-07-724815
19. Ghotra AS, Thompson K, Lopez-Mattei J, et al. Cardiovascular manifestations of Erdheim-Chester disease. *Echocardiography.* 2019;36:229-36. DOI:10.1111/echo.14231
20. Costa IBS da S, Abdo ANR, Bittar CS, et al. Cardiovascular Manifestations of Erdheim-Chester's Disease: A Case Series. *Arq Bras Cardiol.* 2018. DOI:10.5935/abc.20180218
21. Villatoro-Villar M, Bold MS, Warrington KJ, et al. Arterial involvement in Erdheim-Chester disease. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e13452. DOI:10.1097/MD.00000000000013452
22. Das JP, Xie L, Riedl CC, et al. Cardiothoracic manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Radiol.* 2019;92:20190473. DOI:10.1259/bjr.20190473
23. Saunders IM, Goodman AM, Kurzrock R. Real-World Toxicity Experience with BRAF/MEK Inhibitors in Patients with Erdheim-Chester Disease. *Oncologist.* 2020;25. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0606

Статья поступила в редакцию/The article received: 08.04.2021



OMNIDOCUTOR.RU

Реабилитация больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

О.В. Сагайдак✉, Н.М. Данилов, И.Е. Чазова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Для пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью, в частности с легочной гипертензией (ЛГ), рекомендации по физической реабилитации отсутствовали в течение длительного времени, и фактически физическая активность не поощрялась. В настоящее время позиция относительно физических упражнений у пациентов с ЛГ изменилась – исследования продемонстрировали безопасность и эффективность физической нагрузки у таких пациентов. Большинство опубликованных к настоящему времени исследований реабилитации у больных ЛГ оценивали ее влияние на переносимость физической нагрузки. Представлен обзор опубликованных исследований и их заключения по эффективности реабилитации у больных хронической тромбоэмболической гипертензией в рамках комплексной терапии с использованием медикаментозных и хирургических методов лечения. Включение реабилитации в комплексное лечение позволяет достичь максимально высокой толерантности к физическим нагрузкам, увеличить функциональный класс, качество жизни пациентов и вернуть работоспособность.

Ключевые слова: реабилитация, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ХТЭЛГ, ангиопластика легочных артерий, легочная гипертензия

Для цитирования: Сагайдак О.В., Данилов Н.М., Чазова И.Е. Реабилитация больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2022;94(7):903–907. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201735

REVIEW

Rehabilitation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Olesya V. Sagaydak✉, Nikolay M. Danilov, Irina E. Chazova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

For patients with pulmonary hypertension (PH) there have been no recommendations for physical rehabilitation for a long time, and in fact physical activity was discouraged. Nowadays, the position regarding exercise in patients with PH has changed – studies have shown the safety and effectiveness of exercise in these patients. Most of the studies published to date on rehabilitation in patients with PH have assessed its effect on exercise tolerance. This review provides an overview of published studies and their conclusions on the effectiveness of rehabilitation in patients with chronic thromboembolic hypertension being as a complex therapy using medical and surgical methods of treatment and rehabilitation. The inclusion of rehabilitation in complex treatment allows to achieve patient's highest possible tolerance to physical activity, increase in the functional class, quality of life and restore working capacity.

Keywords: rehabilitation, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH, pulmonary angioplasty, pulmonary hypertension

For citation: Sagaydak OV, Danilov NM, Chazova IE. Rehabilitation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):903–907. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201735

Введение

Физические упражнения – один из наиболее важных, безопасных и экономически эффективных способов лечения, который, как доказано, полезен при широком спектре заболеваний [1]. Умеренная физическая активность также рекомендована для профилактики ряда сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Тренировки для пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью получили уровень 1А в недавних рекомендациях [3]. Показано, что они улучшают качество жизни [4, 5] и переносимость физической нагрузки [6], снижают частоту госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью [3, 5]. Показано, что кардиореабилитация также снижает смертность таких больных [7].

Для пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью, в частности с легочной гипертензией (ЛГ), рекомендации по физической реабилитации отсутствовали в течение длительного времени, и фактически физическая активность не поощрялась из-за риска обострения заболевания, декомпенсации патологии правого желудочка и внезапной сердечной смерти. У большинства пациентов с ЛГ на момент постановки диагноза правый желудочек увеличен в размерах и нарушена его функция [8]. Предполагалось, что напряжение пристеночного сдвига легочных сосудов, вызванное физическими упражнениями, может вызвать ремоделирование легочных сосудов и усугубить болезнь. В настоящее время позиция относительно физических упражнений у пациентов с ЛГ изменилась – исследования

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сагайдак Олеся Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. гипертензии. Тел.: +7(903)687-12-39; e-mail: olesyasagaydak@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2534-8463

Данилов Николай Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гипертензии. ORCID: 0000-0001-9853-9087

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе. ORCID: 0000-0002-9822-4357

✉ Olesya V. Sagaydak. E-mail: olesyasagaydak@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2534-8463

Nikolay M. Danilov. ORCID: 0000-0001-9853-9087

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

продемонстрировали безопасность и эффективность физической нагрузки у таких пациентов [9].

В настоящем обзоре объединены данные исследований и существующие рекомендации по проведению реабилитации у больных хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) – наиболее перспективной с точки зрения лечения формой ЛГ среди всех прекапиллярных форм.

Эпидемиология ХТЭЛГ

ХТЭЛГ составляет около 1/4 случаев прекапиллярной ЛГ и является крайне тяжелым заболеванием, обусловленным повышением давления в легочной артерии и нарастанием легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) в связи с перекрытием легочного сосудистого русла организованными тромботическими массами [10, 11]. Высокое ЛСС, высокое давление в легочной артерии приводят к нарастающей нагрузке на правые отделы сердца, сердечной недостаточности и при отсутствии эффективного лечения – смерти больного.

Распространенность ХТЭЛГ – всего 8–40 случаев на 1 млн населения, заболеваемость – 5–10 случаев на 1 млн населения в год. Однако точные эпидемиологические данные в различных странах Евразийского содружества и мире в настоящее время отсутствуют [10, 12–14]. ХТЭЛГ может встречаться во всех возрастных группах, но чаще – в возрасте 45–60 лет [15, 16]. По данным российского регистра ЛГ, средний возраст пациентов с ХТЭЛГ ($n=206$) на момент установки диагноза составил $52,6 \pm 15,3$ года [15].

В отсутствие типичной картины ранее перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии постановка диагноза ХТЭЛГ обычно вызывает трудности, и заболевание, прогрессируя, может оставаться недиагностированным в течение года и более [17, 18].

При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. При среднем давлении в легочной артерии (срДЛА) 31–40 мм рт. ст. 10-летняя выживаемость больных неоперабельной ХТЭЛГ составляет 50%; при срДЛА 41–50 мм рт. ст. – 20%; при срДЛА более 50 мм рт. ст. – всего 5% [10].

Лечение, как консервативное, так и хирургическое, значительно продлевает жизнь пациентов. По данным зарубежных исследований, у неоперабельных больных 3-летняя выживаемость составляет 75–85% [19, 20]. После проведения хирургических методов лечения 3-летняя выживаемость может составлять 92–95% [20, 21].

Лечение ХТЭЛГ

В основе лечения пациентов с ХТЭЛГ лежат хирургический и консервативный подходы. Хирургическое лечение в настоящее время представлено операцией тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) и транслюминальной баллонной ангиопластикой (ТЛА). Консервативная терапия – ЛГ-специфическими препаратами.

При проксимальном поражении легочных артерий ТЭЭ является методом выбора и позволяет снизить давление в легочной артерии, ЛСС до нормальных значений и предотвратить развитие сердечной недостаточности [22]. Практически 1/2 пациентов по тем или иным причинам невозможно проведение операции: ввиду дистального поражения легочного сосудистого русла, ввиду высокого периоперационного риска (высокое ЛСС, сопутствующие заболевания, увеличивающие риск проведения открытой операции). Таким пациентам рекомендована ТЛА в качестве альтернативного хирургического метода или для снижения операционных рисков и последующего проведения ТЭЭ [10].

ТЛА разработана в 2001 г. J. Feinstein и соавт. [23], в 2013 г. методика модифицирована М. Kataoka и соавт. с использованием более безопасного подхода [24]. После проведенных исследований ТЛА быстро доказала свою эффективность и в 2015 г. уже рекомендована Европейским обществом кардиологов в качестве альтернативы ТЭЭ у неоперабельных больных [25]. В Российской Федерации ТЛА впервые проведена в 2014 г. в стенах ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» [26, 27]. Метод успешно прошел клиническую апробацию и с 2021 г. может проводиться с больным ХТЭЛГ в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи [28].

Вмешательство проводится эндоваскулярно. Для достижения оптимального результата одному пациенту в зависимости от типа и степени поражения выполняется от 2 до 8 сессий с интервалом в 1–4 нед [27]. Проведение ТЛА позволяет вылечить большинство больных неоперабельной ХТЭЛГ, увеличить переносимость физической нагрузки, восстановить работоспособность.

Несмотря на достижения хирургических методов лечения, не у всех больных удается достичь целевых показателей переносимости физической нагрузки, и пациенты остаются неактивными, неработоспособными, и им требуется продолжение лечения медикаментозными препаратами и/или реабилитация.

Реабилитация

С недавнего времени показана эффективность физической реабилитации у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью, в частности с ЛГ. Оценка эффективности этого метода лечения проводилась в различных группах ЛГ, чаще всего в смешанных.

Большинство опубликованных к настоящему времени исследований реабилитации у больных ЛГ оценивали ее влияние на переносимость физической нагрузки. Доступны единичные исследования, которые оценивали влияние на изменение гемодинамических показателей в покое и на фоне нагрузки, измеренных инвазивно (при помощи катетеризации правых отделов сердца) [29]. В одном из таких исследований приняли участие в общей сложности 79 пациентов, страдающих либо легочной артериальной гипертензией, либо неоперабельной ХТЭЛГ, 73 пациентам проведена катетеризация правых отделов сердца на исходном уровне и через 15 нед. Исследование в покое показало, что у пациентов после реабилитации по сравнению с контрольной группой отмечалось значительное увеличение сердечного индекса (+9,3% против -6,5% соответственно, $p<0,001$), значительное снижение срДЛА (-7,3% против +16,1% соответственно, $p=0,007$) и ЛСС (-19,3% против +34,5% соответственно, $p<0,001$). Во время максимальной нагрузки в тренировочной группе по сравнению с контрольной группой показано значительное увеличение сердечного индекса (+19,5% против -4,3%; $p=0,002$). Интересно, что эхокардиография не показала статистически значимых изменений в систолическом легочном артериальном давлении между группами в этом исследовании [29].

Эхокардиография выполнялась в большинстве исследований эффективности физической реабилитации для оценки систолического легочного артериального давления и функциональных переменных правого желудочка. Результаты этих исследований оценены в метаанализе [30]. Несмотря на то, что не во всех отдельных исследованиях выявлено значительное улучшение эхокардиографических параметров [9, 29], объединенный анализ семи доступных

неинвазивных исследований и одного описанного ранее инвазивного исследования [29] показал, что на фоне реабилитации отмечалось значительное снижение систолического давления в легочной артерии в состоянии покоя от исходного уровня ($-3,7$ мм рт. ст.; 95% доверительный интервал $-5,4$ – $-1,9$).

Исследований эффективности реабилитации исключительно у больных ХТЭЛГ не так много, однако их становится все больше ввиду развития методов ТЭЭ и ТЛА, которые позволяют прибегать к комплексным подходам, в том числе включающим реабилитацию, и приводить к практически полному выздоровлению пациентов.

Эффективность реабилитации показана как для пациентов с ХТЭЛГ на фоне консервативной терапии (неоперабельные пациенты или с резидуальной ЛГ), так и после проведенной ТЭЭ и ТЛА.

В 2012 г. в исследовании на 35 пациентах с ХТЭЛГ, находящихся на консервативной терапии, показано, что реабилитация в течение 18 нед (3 нед в стационаре и 15 нед в амбулаторных условиях) позволяет увеличить дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы (дТ6МХ) на 71 ± 70 м ($p < 0,001$) [31]. Аналогичное исследование, но на меньшем числе человек, проведено в Японии – всего 8 человек с неоперабельной ХТЭЛГ проходили курс 12-недельной амбулаторной реабилитации, который позволил увеличить дТ6МХ на $33,3 \pm 25,1$ м ($p < 0,001$) [32].

В исследовании С. Nagel и соавт. 45 пациентов с ХТЭЛГ после ТЭЭ (средний возраст $57,6 \pm 12,4$ года, 60% пациентов с функциональным классом III по критериям Всемирной организации здравоохранения) проходили реабилитацию в течение 19 нед через $3,3 \pm 0,9$ нед после окончания операции. Через 22 нед показано значительное улучшение как гемодинамических, так и клинических показателей: по данным катетеризации правых отделов сердца сердечный выброс увеличился на $1,2 \pm 1,5$ л/мин ($p = 0,001$), объем правого желудочка уменьшился на $23,6 \pm 11,5$ см³ ($p = 0,001$), дТ6МХ увеличилась на $150,5 \pm 84,5$ м ($p < 0,0001$) по сравнению с данными до ТЭЭ [33]. Конечно, нельзя исключить, что указанные изменения обусловлены проведенной ТЭЭ и проходящим дальнейшим ремоделированием легочного сосудистого русла. Вместе с тем в другом исследовании проводилось изучение эффективности реабилитации у пациентов с ХТЭЛГ после ТЭЭ, у которых достигнут и не достигнут оптимальный результат операции. Исследование в общей сложности на 100 пациентах показало, что проведение реабилитации способствовало значительному увеличению дТ6МХ вне зависимости от результата операции [34].

Основателями метода ТЛА в 2016 г. проведены работы по изучению комплексного подхода в лечении больных неоперабельной формой ХТЭЛГ – ТЛА и реабилитация. В исследование включен 41 пациент: 17 пациентов после ТЛА проходили реабилитацию, остальные 24 пациента после ТЛА составили группу контроля. Исследование показало, что у пациентов, проходящих реабилитацию, в отличие от пациентов без этапа реабилитации достоверно увеличилась дТ6МХ (с 498 ± 96 до 510 ± 98 м, $p = 0,01$), достоверно увеличилась пиковые значения VO_2 (с $17,4 \pm 2,6$ до $19,1 \pm 3,5$ мл/мин на 1 кг, $p < 0,01$), улучшился функциональный класс (с 2,2 до 1,8, $p < 0,01$) и максимально переносимая нагрузка (с 85 ± 23 до 97 ± 27 Ватт, $p < 0,01$) [35].

В 2021 г. также вышел метаанализ, включающий 6 исследований эффективности реабилитации у пациентов с ХТЭЛГ, который включал часть перечисленных исследований и показал эффективность реабилитации у пациентов с ХТЭЛГ [36].

Основные ограничения проводимых исследований.

Несмотря на то, что появляющийся объем данных свидетельствует о положительном влиянии программ реабилитации при ЛГ, результаты ограничены несколькими факторами. Распространенная проблема исследований эффективности физических упражнений заключается в том, что они не могут выполняться слепо. Это может привести к необъективным результатам, так как пациенты могут отказаться от участия после рандомизации или могут начать тренировку самостоятельно, несмотря на то, что они отнесены к контрольной группе. Это может быть одной из причин, по которой до сих пор нет долгосрочных данных об эффективности тренировок и реабилитации при ЛГ [37].

Большинство исследований также не изучает отдельно группы ЛГ и набирает смешанные группы, включающие легочную артериальную гипертензию и ХТЭЛГ, что не позволяет делать однозначных выводов относительно конкретной группы ЛГ.

Клинические рекомендации

Несмотря на все ограничения исследований, проведение реабилитации у больных ЛГ, в том числе ХТЭЛГ, входит в большинство существующих рекомендаций по лечению указанных патологий. В 2021 г. вышел документ Европейского респираторного общества, согласно которому проведение реабилитации считается безопасным и эффективным у пациентов с ХТЭЛГ. Более того, низкоинтенсивная и низкодозовая реабилитация может быть рекомендована в качестве стандарта оказания помощи больным после проведения ТЭЭ и ТЛА [38]. В Евразийских рекомендациях 2020 г. по диагностике и лечению ХТЭЛГ с уровнем и классом доказательности IC больным ХТЭЛГ рекомендуются дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики. При этом не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки, нагрузки, сопровождающиеся появлением выраженной одышки, синкопе, боли в груди, а также нагрузки после еды и при неблагоприятном температурном режиме [10].

Заключение

Таким образом, контролируемая низкодозовая физическая реабилитация может улучшить переносимость физических нагрузок у пациентов с ХТЭЛГ как на фоне консервативной терапии, так и после оперативных вмешательств. Доза и интенсивность нагрузки должны подбираться индивидуально в зависимости от клинического статуса и переносимости нагрузок пациентом. Поскольку инвазивные данные катетеризации правых отделов сердца, оценивающих гемодинамические показатели на фоне реабилитации, доступны только для единичных исследований, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения влияния физических упражнений на гемодинамические параметры.

Комплексный подход в лечении, включающий реабилитацию, позволяет вылечить больных ХТЭЛГ, достичь максимально высокой толерантности к физическим нагрузкам, увеличить функциональный класс, качество жизни и вернуть работоспособность. Особенно актуальной видится реабилитация у больных, которым не удалось полностью восстановить перфузию, и/или больных резидуальной ЛГ (остаточная ЛГ после хирургического или эндоваскулярного лечения, которая требует продолжения приема лекарственных средств).

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

дТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ЛГ – легочная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
срДЛА – среднее давление в легочной артерии

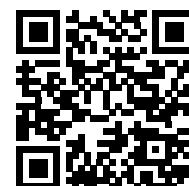
ТЛА – транслюминальная баллонная ангиопластика
ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59. DOI:10.1249/MSS.0b013e318213f6fb
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
- Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(4):CD003331. DOI:10.1002/14651858.cd003331.pub4
- Hegde SM, Claggett B, Shah AM, et al. Physical activity and prognosis in the TOPCAT trial (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist). *Circulation.* 2017;136(11):982-92. DOI:10.1161/circulationaha.117.028002
- Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *Am J Coll Cardiol.* 2011;58(17):1780-91. DOI:10.1016/j.jacc.2011.06.054
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/ehz296
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):871-80. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.10.026
- Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114(14):1482-9. DOI:10.1161/circulationaha.106.618397
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(1):78-122 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(1):78-122 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-1-78-122
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75. DOI:10.1183/13993003.01032-2015
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I ЧАСТЬ). *Терапевтический архив.* 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martynyuk TV, Filippov EV, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(9):90-101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2018;90(9):101-9 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2018;90(9):101-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018909101-109
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72. DOI:10.1056/nejmra010902
- Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н., и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):77-87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):77-87 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000343
- Chazova I, Martynyuk T, Valieva Z, et al. Clinical and instrumental characteristics of newly diagnosed patients with various forms of pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Res Int.* 2020;1-12. DOI:10.1155/2020/6836973
- Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2010;17(6):301-34. DOI:10.1155/2010/704258
- McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126:14S-34S. DOI:10.1378/chest.126.1_suppl.14S

19. Taniguchi Y, Jaïs X, Jevnikar M, et al. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(8):833-42. DOI:10.1016/j.healun.2019.04.006
20. Sandqvist A, Kylhammar D, Bartfay SE, et al. Risk stratification in chronic thromboembolic pulmonary hypertension predicts survival. *Scand Cardiovasc J*. 2021;55(1):43-9. DOI:10.1080/14017431.2020.1783456
21. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004029. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029
22. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81. DOI:10.1161/circulationaha.110.015008
23. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-3. DOI:10.1161/01.cir.103.1.10
24. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756-62. DOI:10.1161/circinterventions.112.971390
25. Konstantinides CV, Torbick A, Giancarlo Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283
26. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В., и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61-6 [Danilov NM, Matchin YuG, Martynyuk TV, et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015;17(10):61-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.10.61-66
27. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чернявский А.М., и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):43-7 [Danilov NM, Matchin YuG, Chernyavsky AM, et al. Balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2019;91(4):43-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000100
28. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Режим доступа: <http://government.ru/docs/41272/>. Ссылка активна на 19.11.2021 [Postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 28 dekabria 2020 g. №2299 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniia grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2021 god i na planovyi period 2022 i 2023 godov». Available at: <http://government.ru/docs/41272/> Accessed: 19.11.2021 (in Russian)].
29. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehv337
30. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(6):1032-43. DOI:10.1161/circheartfailure.115.002130
31. Nagel C, Prange F, Guth S, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7(7):e41603. DOI:10.1371/journal.pone.0041603
32. Nagaki T, Terada J, Tanabe N, et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir Investig*. 2014;52(6):357-64. DOI:10.1016/j.resinv.2014.07.002
33. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, et al. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. *Respiration*. 2020;99:1-12. DOI:10.1159/000508754
34. La Rovere MT, Pinna GD, Pin M, et al. Exercise Training After Pulmonary Endarterectomy for Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration*. 2019;97:1-8. DOI:10.1159/000492754
35. Fukui Sh, Ogo T, Takaki H, et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2016;102:1403-9. DOI:10.1136/heartjnl-2015-309230
36. An Q, Wang L, Yuan P, et al. Effectiveness and safety of exercise training and rehabilitation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(7):8134-46. DOI:10.21037/apm-21-1758
37. Grünig E, Eichstaedt C, Barberà JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(2):1800332. DOI:10.1183/13993003.00332-2018
38. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828. DOI:10.1183/13993003.02828-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2021



OMNIDOCTOR.RU

Стресс-индуцированная артериальная гипертензия

Л.Г. Амбатьелло[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Стресс рассматривается как один из факторов, ассоциированных с развитием многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы. История изучения стресса как фактора риска артериальной гипертензии (АГ) началась в первой половине XX в. и продолжилась после внедрения в клиническую практику суточного мониторирования артериального давления (СМАД), когда выяснилось, что помимо нормотонии, устойчивой гипертензии имеет место скрытая гипертензия: маскированная (когда клиническое АД в пределах нормы, а по данным СМАД и/или самоконтроля АД регистрируется АГ) и гипертензия «белого халата» (повышенное АД во время визита к врачу при нормальных значениях АД по данным СМАД или при самоконтроле АД). В настоящее время оба варианта скрытой АГ относят к стресс-индуцированной АГ. Для изучения стресса предложено несколько моделей, однако практически все клинические исследования основаны на двух из них: модель Karasek (в основе лежит дисбаланс между предъявляемыми к работе требованиями и широтой принятия решений работником) и модель Siegrist (основана на дисбалансе усилий работника и получаемом вознаграждении за проделанную работу). Имеются лишь единичные работы, в которых проводились попытки связать повышение АД с параметрами оценки стресс-реакции (например, с гормональным уровнем) или генетической предрасположенностью. В обзоре обсуждаются наиболее значимые работы по изучению стресс-индуцированной АГ, опубликованные к настоящему времени.

Ключевые слова: стресс-индуцированная артериальная гипертензия, гипертензия на рабочем месте, маскированная артериальная гипертензия, гипертензия «белого халата»

Для цитирования: Амбатьелло Л.Г. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия. Терапевтический архив. 2022;94(7):908–913. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201733

REVIEW

Stress-induced arterial hypertension

Lali G. Ambatiello[✉]

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Stress is considered as one of the factors associated with the development of many diseases, including the cardiovascular system. The history of studying stress as a risk factor for hypertension began in the first half of the 20th century and continued after the introduction of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) into clinical practice. Then it turned out that there is normotension, stable hypertension and latent hypertension: masked (when clinical BP is within the normal range, and arterial hypertension is recorded according to ABPM and/or self-monitoring of BP) and “white coat” hypertension (increased BP during a visit to the doctor when normal values of blood pressure according to ABPM or self-monitoring of BP). Currently, both variants of latent hypertension are classified as stress-induced arterial hypertension. Several models have been proposed for the study of stress, but two of them are more common in clinical studies: the Karasek model (based on an imbalance between job demands and job decision latitude) and the Siegrist model (based on an imbalance of effort and reward). There are only few studies in where attempts have been made to link the increase in BP with the parameters of stress response (for example, with hormonal levels) or genetic predisposition. The review discusses the most significant studies of stress-induced arterial hypertension published to date.

Keywords: stress-induced arterial hypertension, job strain hypertension, masked arterial hypertension, white coat hypertension

For citation: Ambatiello LG. Stress-induced arterial hypertension. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):908–913. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201733

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из основных проблем современной медицины в связи с ее высокой популяционной частотой, повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов, сердечной и почечной недостаточности и, как следствие, снижением продолжительности жизни населения.

К настоящему времени патогенетические механизмы, отвечающие за развитие АГ, достаточно хорошо изучены, что дало возможность появления и, благодаря наличию хорошей доказательной базы, внедрения в клиническую практику 5 основных (ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и β-адреноблокаторы [1]) и 2 дополнительных классов антигипертензивных препаратов для применения в составе комбинированной терапии (аго-

нисты имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы). Вместе с тем механизмы, запускающие развитие АГ, до сих пор недостаточно изучены. Более того, в последние годы имеется тенденция к омоложению таких сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть, и увеличению частоты госпитализаций у пациентов в возрасте 35–44 лет [2].

Принимая во внимание то, что АГ имеет многофакторный генез, выделить влияние конкретного фактора, в частности стресса, представляется трудной задачей. Вместе с тем у части пациентов этот фактор может стоять на первом месте, доказательство чего может существенно влиять не только на выбор среди уже имеющихся антигипертензивных препаратов, но и возможное присоединение психотропных лекарственных средств.

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Амбатьелло Лали Гурамовна – ст. науч. сотр. отд. гипертензии Института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(903)579-19-79; e-mail: lali.ambatiello@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1138-3361

[✉]Lali G. Ambatiello. E-mail: lali.ambatiello@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1138-3361

Известно, что к развитию стрессовых состояний приводят длинный рабочий день, монотонность работы, нервное напряжение, неправильное питание, внутренние переживания и конфликты. Стресс рассматривается как один из факторов, ассоциированных с развитием многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, что возрождает интерес ученых к изучению стресс-индуцированной гипертонии (СИАГ).

Стресс – это неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся стереотипными изменениями функции нервной и эндокринной системы [3].

История изучения стресса как фактора риска АГ началась в первой половине XX в. В 30-е годы Г.Ф. Ланг выдвинул теорию о том, что причиной развития гипертонической болезни может быть «невроз». В качестве доказательства этой теории он приводил многочисленные случаи остро го повышения артериального давления (АД), приводящие впоследствии к формированию АГ и развитию морфологических изменений в тканях у людей в блокадном Ленинграде. Кроме того, Ланг является основоположником так называемой гипертонии «белого халата», которую он назвал «поликлинической гипертонией» и связывал с «реактивностью (неустойчивостью) вазомоторного нервного аппарата сосудов» [4].

Примерно в те же годы канадский физиолог Ганс Селье предположил, что длительные стрессовые ситуации могут приводить к развитию различных заболеваний. В эксперименте на животных ученый показал, что вне зависимости от вида стресса в организме развиваются гипертрофия надпочечников, инволюция тимуса и лимфоузлов с лимфопенией, острые язвы по ходу желудочно-кишечного тракта [5].

Считается, что длительный эмоциональный стресс приводит к нарушению саморегуляции АД, участвуя в патогенезе гипертонической болезни. Это происходит посредством сосудосуживающего эффекта катехоламинов, закрепления симпатической активности при повторяемости ее стимуляции, перенастройки барорецепторов каротидного синуса и аорты на более высокий уровень АД, эффекта больших доз глюкокортикоидов вызывать задержку натрия и вазоконстрикцию, повышения чувствительности рецепторов сосудов к катехоламинам на фоне увеличения концентрации натрия в крови, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через симпатическое влияние [3].

После внедрения в клиническую практику суточного мониторинга АД (СМАД) выяснилось, что помимо нормотонии (показатели АД на приеме у врача и по данным СМАД находятся в рамках целевых значений), устойчивой гипертонии (повышение АД по данным обоих методов) имеет место скрытая гипертония. Один из ее вариантов, когда клиническое АД < 140/90 мм рт. ст., а по данным СМАД регистрируется среднесуточное АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. и/или самостоятельном контроле АД $\geq 135/85$ мм рт. ст., называют «маскированной» (МАГ), или «амбулаторной» [6–8]. «Изолированную амбулаторную» называют еще «рабочей» гипертонией, или АГ на рабочем месте. Феномен скрытой ночной АГ (ночное АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. по СМАД и клиническое АД < 140/90 мм рт. ст.) изучен хуже, может быть обусловлен плохим сном, а также требует дообследования, например, для исключения синдрома обструктивного апноэ сна [9].

Распространенность МАГ составляет приблизительно 15% [1]. Она ассоциирована с молодым возрастом, мужским полом, употреблением алкоголя, курением, высокой

физической активностью, дислипидемией, ожирением, нарушением толерантности к углеводам, хронической болезнью почек, семейным анамнезом гипертонии, высоким симпатическим тонусом, сахарным диабетом или риском его развития, а также диагностируется при тревоге и стрессе на работе [6, 10, 11]. Такое количество связей свидетельствует о необходимости проведения дополнительного анализа и поиска истинных причин.

В последние годы показано, что риск сердечно-сосудистых событий существенно выше при МАГ, чем при нормотонии, и соответствует риску (или даже превышает его) при устойчивой гипертонии [11–14]. Это является еще одним аргументом для проведения дополнительных исследований.

Второй вариант скрытой АГ называют гипертонией «белого халата» и устанавливают в случае регистрации повышенного АД во время визита к врачу при нормальных значениях АД по данным СМАД или самоконтроля АД [7, 15]. Она чаще выявляется у женщин, некурящих, имеющих АГ 1-й степени, хотя может встречаться и у пациентов с высоким офисным АД (у 30–40% и у >50% пожилых) [1]. Разницу между максимальным значением клинического АД и минимальным показателем при внеофисных измерениях называют «эффектом белого халата», который связывают с прессорным ответом, возникающим в присутствии врача или медсестры.

Отношение ученых к гипертонии «белого халата» неоднозначно [16]. Часть исследований не выявила отличий риска сердечно-сосудистых заболеваний от нормотонии. Вторая точка зрения указывает на то, что при гипертонии «белого халата» риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем у людей с нормальным АД, однако ниже, чем при истинной гипертонии. Этот вариант скрытой АГ проще диагностировать, в отличие от МАГ, но, учитывая низкие риски, предметом клинических исследований он становится редко.

В настоящее время оба варианта скрытой АГ относят к СИАГ.

На сегодняшний день «рабочий стресс» расценивают как физическую и эмоциональную реакцию, которая возникает как следствие дисбаланса между предъявляемыми требованиями к работнику и его способностями, ресурсами или потребностями [17]. Рабочий стресс считается одним из самых частых факторов возникновения АГ на рабочем месте [18], доля пациентов может достигать 20% от общего числа больных эссенциальной гипертонией [19]. Если учесть, что распространенность АГ в российской популяции составляет около 40% [20], 90% из которых приходится на долю эссенциальной АГ [21], масштаб распространения СИАГ может быть впечатляющим.

Для того чтобы оценить влияние стресса на здоровье человека, предложено несколько моделей [22–24]. Наиболее востребованными впоследствии оказались две.

Американский социолог Robert Karasek, изучая возможности для изменения структуры работы с целью мотивации работников и укрепления здоровья на рабочем месте, в 1979 г. вывел модель рабочего стресса (модель Karasek, или JDC – job demands-control, или DCS – demand-control-support) [23]. В основу положены два аспекта: рабочие требования (скорость работы, доступность, нехватка времени, усилия и сложность) и широта принятия решений (свобода сотрудника контролировать и организовывать свою работу). По утверждению R. Karasek, сотрудники, выполняющие ответственную работу и ограниченные в принятии решений, испытывают большой стресс на работе. Увеличение широты принятия решений, несмотря на высокие рабочие требования, приводит к уменьшению стресса и мотивации работников.

В 1996 г. Johannes Siegrist предложил свою концепцию для оценки неблагоприятных последствий для здоровья на работе, основанную на дисбалансе усилий работника и получаемого вознаграждения (низкая заработная плата, отсутствие перспектив продвижения по службе, незащищенность работника, отсутствие удовлетворения от работы) за проделанную работу (модель Siegrist, или ERI – effort–reward–imbalance) [24]. В проспективном исследовании данная модель независимо предсказывала новые сердечно-сосудистые события у мужчин рабочих специальностей [25].

В 1990 г. P. Schnall и соавт. опубликовали результаты оценки связи «рабочего напряжения», определяемого согласно модели Karasek, с повышением диастолического АД (ДАД) в рабочее время и индексом массы миокарда левого желудочка [26]. При анализе данных 2556 работников-мужчин (АГ диагностирована у 87 – 3,4%, 128 вошли в контрольную группу) в модели множественной логистической регрессии оказалось, что рабочая нагрузка значимо связана с АГ с расчетным отношением шансов (ОШ) 3,1. Кроме того, у субъектов в возрасте от 30 до 40 лет обнаружено, что индекс массы миокарда левого желудочка, рассчитанный по данным эхокардиографии, в среднем на 10,8 г/м² больше, чем у субъектов, не испытывающих нагрузки на работе. Это позволило сделать вывод, что рабочая нагрузка может быть фактором риска как АГ, так и структурных изменений сердца у работающих мужчин.

Позже P. Schnall и соавт. представили результаты исследования, в котором 195 мужчин дважды носили монитор АД в течение 24 ч с интервалом в 3 года, разделив их на 4 группы: тех, кто не испытывал нагрузки на работе ни при одной из оценок (N=138); тех, кто испытывал нагрузку на работе в обоих случаях (N=15); и две перекрестные группы [27].

Поперечный анализ данных через 3 года показал почти идентичный очень значимый эффект рабочей нагрузки на АД. Средняя разница АД между теми, кто испытывал нагрузки оба раза, и теми, у кого нагрузка на работе отсутствовала, составила 11/7 мм рт. ст. Продольный анализ показал, что у тех, кто ко второй точке прекратил испытывать нагрузки на работе, наблюдалось достоверное снижение АД на работе и дома примерно на 5/3 мм рт. ст.

Позже авторы провели анкетирование 213 мужчин в возрасте от 30 до 60 лет, имеющих АГ на рабочем месте [28]. Оказалось, что систолическое АД (САД) у мужчин, проработавших ≥ 25 лет и подвергавшихся «рабочему напряжению» на протяжении 50% своей трудовой жизни, выше на 4,8 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ 3,7–13,4) на работе и на 7,9 мм рт. ст. (95% ДИ 0,8–15,0) дома, чем у мужчин, не подвергавшихся рабочему напряжению в прошлом независимо от текущей работы.

Несмотря на широкий ДИ для САД, исследователи сделали вывод о том, что полученные доказательства противоречат гипотезе о быстром восстановлении после воздействия рабочей нагрузки на АД, что влияние прошлой нагрузки на ДАД является незначительным и что полученные данные подтверждают гипотезу о влиянии совокупного бремени, связанного с производственной нагрузкой, на САД.

Первая попытка сравнить модели Karasek и Siegrist предпринята в 1998 г. для пациентов с ИБС [29]. Оказалось, что субъекты с условиями высоких усилий и низкого вознаграждения имели более чем вдвое больший риск любого нового исхода ИБС по сравнению с их коллегами без таких условий (ОШ 2,15). Низкий контроль над работой оказал независимое влияние на новые отчеты о ИБС, ОШ составило 2,38. Таким образом, относительный риск оказался схожим. Не выявлено статистических различий по полу

ни в одной, ни в другой модели. Результаты исследования дополнительно подтвердили прогностическую валидность компонентов двух альтернативных моделей стресса на работе. Таким образом, показано, что две модели дополняют друг друга, поэтому эпидемиологи в большинстве своем решили сохранить в своих исследованиях обе модели. Попыток применения двух моделей у пациентов с АГ найти не удалось.

A. Steptoe и соавт. пошли по пути модели Siegrist и изучали изменение результатов АД на фоне изменения «финансового напряжения», оценивая уровень кортизола как показателя стресса [30]. Проанализированы данные 160 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 47 до 59 лет с повторным обследованием через 3 года. Оказалось, что в группе с улучшением финансового положения АД ниже, чем в группе ухудшения/без изменений (САД 121,7 $\pm$ 11,2 мм рт. ст. против 125,5 $\pm$ 11,5 мм рт. ст.; $p=0,029$; ДАД 78,5 $\pm$ 7,1 мм рт. ст. против 80,7 $\pm$ 7,9 мм рт. ст.; $p=0,061$ соответственно). Реакция кортизола (разница между пробуждением и 30 мин позже) достоверно ниже ($p=0,048$) у мужчин в группе улучшения финансового положения.

X. Trudel и соавт. обследовали 2357 работников общественных организаций (61% женщин; средний возраст 44 года) с МАГ (АГ на рабочем месте) [31]. Мужчины из активной группы (по Karasek) с высокими психологическими требованиями и высокой свободой принятия решений чаще имели МАГ (скорректированное ОШ 2,07; 95% ДИ 1,30–3,31). При этом не выявлено никакой значительной связи с более высокой распространенностью МАГ у женщин. Таким образом, оказалось, что полученные данные в противоположность результатам P. Schnall 1990 г. указывают на вероятность развития СИАГ не только у работников с высоким напряжением, но и у субъектов активной группы.

Позже X. Trudel и соавт. применили модель стресса Siegrist у так называемых «белых воротничков» (госслужащие страховых организаций) [32]. Исследование включало 474 участников (мужчины и женщины), получающих лечение по поводу плохо контролируемой АГ, с повторным наблюдением через 3 и 5 лет. Участники с высокими показателями стресса продемонстрировали более высокую распространенность безуспешного лечения АГ (коэффициент распространенности 1,45, 95% ДИ 1,16–1,81). Результаты показали, что психосоциальные факторы производственной среды могут способствовать плохому контролю АД. Однако исследование имеет ряд ограничений: отсутствие информации о типе и дозе антигипертензивной терапии и о приверженности лечению; участники систематически направлялись к врачу, и проводилась коррекция АД; стратегия моделирования не позволила исследовать продолжительность воздействия стресса на неконтролируемую гипертензию.

Чтобы оценить связь АГ и рабочей нагрузки (модель Karasek), C. Menni и соавт. выбрали из фенотипированной итальянской когорты 924 работающих мужчин и женщин, для которых доступна информация о ДНК [33]. Изучению подверглось 1510 общих меток и предполагаемых функциональных однонуклеотидных полиморфизмов в 92 кандидатных аутомных генах, участвующих в симпатической нервной системе, окислительном стрессе, ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и балансе натрия. Показано, что гипертоническая реакция на рабочую нагрузку присутствует только у носителей генотипа дикого типа rs11210278 ($p=0,0085$). Результаты этого исследования представляют очень большой интерес и открывают возможности для дальнейшего изучения.

Оценивая возможности медикаментозной коррекции СИАГ, в 2012 г. под руководством И.Е. Чазовой опубликованы результаты исследования, в которое включены 23 пациента (44% мужчин и 56% женщин в возрасте $38,9 \pm 5$ (27–48) лет, не получающих АГТ) с СИАГ, диагноз которых подтвержден на основании СМАД в рабочий день [34]. При проведении СМАД величина АД в рабочее время достоверно выше, чем в свободное время ($14,7 \pm 5,3/10,9 \pm 4,3$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), частота сердечных сокращений (ЧСС) в рабочие часы также достоверно больше ($7,1 \pm 4,5$ уд/мин; $p < 0,001$). На фоне терапии флуоксетином (антидепрессант, один из основных представителей группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) в дозе 10–20 мг/сут у 20 пациентов через 3 мес наблюдалось достоверное снижение клинического АД с $143,9 \pm 5,5/90,8 \pm 6,3$ до $128,7 \pm 7,7/79,8 \pm 5,6$ мм рт. ст. (Δ АД $-15,2 \pm 7,7/11,0 \pm 7,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$) без значимой динамики ЧСС ($-0,3 \pm 4,9$ уд/мин).

В 2014 г. опубликован первый метаанализ статей, вышедших в период с 1908 г. по 20.01.2012, которые соответствовали трем критериям: АГ либо существовала, либо диагностирована при включении в исследование; документация о рабочей нагрузке являлась неотъемлемой частью исследования; участники не моложе 18 лет [35]. Рабочая нагрузка определялась в соответствии с критериями Karasek. Большинство статей исключено по ряду причин, например не уточнена профессия, исследования проводились в клинических, а не амбулаторных условиях, трудно интерпретировать меру связи, использованную для оценки результатов, рабочая нагрузка не являлась предметом интереса, отсутствовала АГ, написаны не на английском языке и т.д. Из 894 статей только 9 исследований удовлетворяли критериям обзора и включены в метаанализ.

Объединенная оценка всех исследований показала статистически значимую связь между рабочей нагрузкой и гипертонией (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,14–1,48). Объединенная оценка исследований случай–контроль показала положительную связь между АГ и производственной нагрузкой (ОШ 3,17; 95% ДИ 1,79–5,60). Среди когортных исследований положительная ассоциация замечена только среди исследований с хорошим методологическим качеством (ОШ 1,49; 95% ДИ 1,25–1,77).

После оглашения результатов метаанализа стало очевидно, что до настоящего времени по этому вопросу проведено недостаточно качественных исследований и эта проблема нуждается в дальнейшем изучении.

За последнее десятилетие опубликован ряд статей, из которых заслуживает внимания несколько.

Одна из работ продемонстрировала, что связь между рабочей нагрузкой и САД/ДАД более значима среди рабочих по сравнению с «белыми воротничками», не зависела от пола, образования, кратковременной физической активности или употребления психоактивных веществ, а результаты ДАД выше, когда участники на работе [36].

Еще одна работа также указывала на более значительное распространение АГ у мужчин-работников производственного отдела обрабатывающей промышленности со стрессом на рабочем месте против работников без рабочего стресса ($p = 0,005$) [37]. Примечательно, что исследователи впервые отошли от известных моделей стресса и применили Опросник стилей поведения рабочих (Work Styles Questionnaire – WSQ) для оценки стресса, состоящего из четырех блоков: отношения с людьми (социальность, способность к эмпатии), стили мышления (инновативность, организованность, методичность), эмоции (невоз-

мутимость и оптимизм), энергия (соревновательность, амбициозность).

J. Birk и соавт. предположили, что психологический стресс может усиливаться и продлеваться из-за настойчивого мышления (персеверативное мышление, например, размышления, беспокойство) [38]. Во время проведения 24-часового амбулаторного мониторинга АД 373 участника регистрировали свои персеверативные мысли и чувства. Многоуровневые модели проверяли связь между продолжительностью персеверации, мгновенным воспринимаемым стрессом и САД/ДАД с поправкой на индивидуальные и мгновенные коварианты. Показано, что более высокая продолжительность персеверации связана с более высоким стрессом (95% ДИ 0,24–0,33; $p < 0,001$), однако более высокая продолжительность персеверации не связана со значительно более высоким САД (95% ДИ 0,00–0,33 мм рт. ст.; $p = 0,056$) или ДАД (95% ДИ 0,05–0,19 мм рт. ст.; $p = 0,25$). Связь между более высокой продолжительностью персеверации и более высоким САД ($p = 0,032$) и ДАД ($p = 0,036$) значительно опосредована более высокой интенсивностью мгновенного воспринимаемого стресса. Таким образом, высказано предположение, что неадекватно длительная умственная деятельность может вызывать более интенсивный воспринимаемый стресс, который может приводить к повышению АД.

Подводя итог этому обзору, можно констатировать, что к настоящему времени накоплено значительное количество данных, указывающих на наличие четкой причинно-следственной связи между рабочим стрессом и АГ. Однако до сих пор не определены факторы, оказывающие непосредственное влияние на АД. Ряд работ демонстрирует, что уменьшение рабочей нагрузки приводит к снижению АД, в связи с чем возникает закономерный вопрос, в каких случаях происходит закрепление патологических механизмов. Неясно, как оценивать стресс, так как исследование с применением имеющихся моделей стресса в разных условиях может показывать низкую воспроизводимость. В литературе встречается крайне мало работ с попытками оценить стресс помимо анкетирования.

Вместе с тем методы оценки стресс-реакции хорошо изучены [3]. Наиболее часто используемым и хорошо себя зарекомендовавшим индикатором стресс-реакции является уровень содержания в моче и (или) плазме гормонов (адренокортикотропный гормон, кортикостероиды и катехоламины).

Измерение уровня кортикостероидов является наиболее доступным и информативным методом, указывающим на наличие хронического стресса, позволяя косвенно судить о степени активации гипоталамо-надпочечниковой системы. Измерение содержания в моче катехоламинов может указывать на остро развивающийся кратковременный стресс длительностью в 1 день.

К другим неспецифическим методам оценки стресс-реакции относятся:

- психологические (различные опросники, оценивающие состояние лица, подвергающегося стрессу, а также психологический тип личности, включая стрессоустойчивость);
- методы объективной оценки показателей гемодинамики (ручная и автоматическая оценка АД и ЧСС);
- опосредованные (электромиографические, электрокожные).

Очевидно, что СИАГ требует дальнейшего изучения, а применение комплексного подхода к этому вопросу, вероятно, будет способствовать ответу на большинство вопросов и в конечном итоге укреплению здоровья населения.

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 гипертония
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
МАГ – маскированная артериальная гипертония

ОШ – отношение шансов
САД – систолическое артериальное давление
СИАГ – стресс-индуцированная артериальная гипертония
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Singh A, Collins B, Gupta A, et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292-302. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.007
- Стресс и патология. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. Под ред. проф. Г.В. Порядина М.: РГМУ, 2009 [Stress and pathology. Methodical development for independent work of students of medical and pediatric faculties. Pod red. prof. GV Poryadina. Moscow: RGMU, 2009 (in Russian)].
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: МЕДГИЗ, Ленинградское отделение, 1950 [Lang GF. Gipertonicheskaia bolezn'. Leningrad: MEDGIS, Leningrad branch, 1950 (in Russian)].
- Puzserova A, Bernatova I. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide-dependent mechanisms. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl. 3):S309-42. DOI:10.33549/physiolres.933442
- Bobrie G, Clersonb P, Menardc J, et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26:1715-25. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282fbcdf
- Pickering TG, Coats A, Mallion JM, et al. Blood Pressure Monitoring. Task force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999;4(6):333-41. DOI:10.1097/00126097-199912000-00006
- Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007;30:479-88. DOI:10.1291/hypres.30.479
- Baguet J, Levy P, Tamisier R, et al. Masked hypertension and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Sleep Medicine*. 2006;7:67. DOI:10.1016/j.sleep.2006.07.161
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32:1359-66. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-53. DOI:10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb
- Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*. 2018;378:1509-20. DOI:10.1056/NEJMoa1712231
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291:1342-9. DOI:10.1001/jama.291.11.1342
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25:2193-8. DOI:10.1097/HJH.0b013e3282ef6185
- Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*. 1996;14:1049-52. DOI:10.1097/00004872-199609000-00001
- Mancia G, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Cardiovascular risk associated with white-coat hypertension: pro side of the argument. *Hypertension*. 2017;70:668-75. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08903
- Nadinloyi KB, Sadeghi H, Hajloo N. Relationship Between Job Satisfaction and Employees Mental Health. *Procedia – Soc Behav Sci*. 2013;84:293-7. DOI:10.1016/j.sbspro.2013.06.554
- Rosenthal T, Alter A. Occupational stress and hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6:2-22. DOI:10.1016/j.jash.2011.09.002
- Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Артериальная гипертония на рабочем месте как вариант стресс-индуцированной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2018;9:123-32 [Ostroumova OD, Kochetkov AI. Worksite hypertension as a model of stress-induced arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;9:123-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh2018909123-132
- 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
- Руководство по кардиологии в 4 т. Т. 3: Заболевания сердечно-сосудистой системы. Под ред. акад. Е.И. Чазова. М.: Практика, 2014 [Rukovodstvo po kardiologii v 4 t. T. 3: Zabolevaniia serdechno-sosudistoi sistemy. Pod red. akad. EI Chazova. Moscow: Praktika, 2014 (in Russian)].
- Edwards JR, Harrison RV. Job demands and worker health: three-dimensional reexamination of the relationship between person-environment fit and strain. *J Appl Psychol*. 1993;78(4):628-48. DOI:10.1037/0021-9010.78.4.628.
- Karasek R. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Adm Sci Quarterly*. 1979;24:285-308. DOI:10.2307/2392498
- Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*. 1996;1(1):27-41. DOI:10.1037/1076-8998.1.1.27
- Scand J. On effort-reward imbalance and depression. *Work Environ Health*. 2017;43(4):291-3. DOI:10.5271/sjweh.3642
- Schnall PL, Pieper C, Schwartz JE, et al. The relationship between "job strain" workplace diastolic blood pressure, and left ventricular mass index. Results of a case-control study. *JAMA*. 1990;263(14):1929-35.
- Schnall PL, Schwartz JE, Landsbergis PA, et al. A Longitudinal Study of Job Strain and Ambulatory Blood Pressure. Results from a three-year follow-up. *Psychosom Med*. 1998;60(6):697-706.
- Landsbergis PA, Schnall PL, Pickering TG, et al. Life-course exposure to job strain and ambulatory blood pressure in men. *Am J Epidemiol*. 2003;157(11):998-1006. DOI:10.1093/aje/kwg095
- Bosma H, Peter R, Siegrist J, Marmot M. Two alternative job stress models and the risk of coronary heart disease. *Am J Public Health*. 1988;88(1):68-74. DOI:10.2105/AJPH.88.1.68

30. Steptoe A, Brydon L, Kunz-Ebrecht S. Changes in Financial Strain Over Three Years, Ambulatory Blood Pressure, and Cortisol Responses to Awakening. *Psychosom Med.* 2005;67(2):281-7. DOI:10.1097/01.psy.0000156932.96261.d2
31. Trudel X, Brisson C, Milot A. Job Strain and Masked Hypertension. *Psychosom Med.* 2010;72(8):786-93. DOI:10.1097/PSY.0b013e3181eaf327
32. Trudel X, Milot A, Gilbert-Ouimet M, et al. Effort-reward imbalance at work and the prevalence of unsuccessfully treated hypertension among white-collar workers. *Am J Epidemiol.* 2017;186(4):456-62. DOI:10.1093/aje/kwx116
33. Menni C, Bagnardi V, Padmanabhan S, et al. Evaluation of How Gene-Job Strain Interaction Affects Blood Pressure in the PAMELA Study. *Psychosom Med.* 2011;73(4):304-9. DOI:10.1097/PSY.0b013e318212e0be
34. Ратова Л.Г., Чазова И.Е. Стресс-индуцированная артериальная гипертензия – клинические особенности и возможности лечения. *Системные гипертензии.* 2012;9(4):50-3 [Ratova LG, Chazova IE. Stress-induced arterial hypertension – clinical features and treatment options. *Systemic Hypertension.* 2012;9(4):50-3 (in Russian)].
35. Babu GR, Jotheeswaran AT, Mahapatra T, et al. Is hypertension associated with job strain? A meta-analysis of observational studies. *Postgrad Med J.* 2014;90(1065):402-9. DOI:10.1136/postgradmedj-2013-101396rep
36. Joseph N, Muldoon M, Manuck S, et al. The Role of Occupational Status in the Association Between Job Strain and Ambulatory Blood Pressure During Working and Nonworking Days. *Psychosom Med.* 2016;78(8):940-9. DOI:10.1097/PSY.0000000000000349
37. Rengganis AD, Rakhimullah AB, Garna H. The Correlation between Work Stress and Hypertension among Industrial Workers: A Cross-sectional Study. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science.* 2020;441:012159. DOI:10.1088/1755-1315/441/1/012159
38. Birk J, Cornelius T, Edmondson D, Schwartz JE. Duration of Perseverative Thinking as Related to Perceived Stress and Blood Pressure: An Ambulatory Monitoring Study. *Psychosom Med.* 2019;81(7):603-11. DOI:10.1097/PSY.0000000000000727

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста

Л.А. Король¹, С.Н. Егорова², Д.А. Кудлай¹, И.И. Краснюк¹, С.С. Сологова¹, В.А. Король¹, Е.А. Смолярчук¹, М.А. Мандрик^{✉1}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Обеспечение должного качественного уровня жизни пожилого населения, доля которого в мире постоянно возрастает благодаря снижению заболеваемости и уровня инвалидизации гериатрических пациентов, является одной из основных задач современной системы здравоохранения. Вместе с тем изменения, ассоциированные со старением организма, обуславливают необходимость не только применения новых подходов к коррекции фармакотерапии, но и использования специально подобранных лекарственных форм, как обеспечивающих соответствующий терапевтический эффект, так и максимально облегчающих их использование. В представленном обзоре рассмотрен ряд особенностей фармакотерапии пациентов старческого и пожилого возраста.

Ключевые слова: гериатрия, фармакотерапия, возрастные изменения, полипрагмазия, мультиморбидность

Для цитирования: Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Мандрик М.А. Проблемы эффективной фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. Терапевтический архив. 2022;94(7):914–919. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201717

REVIEW

Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics):

A review

Liudmila A. Korol¹, Svetlana N. Egorova², Dmitry A. Kudlay¹, Ivan I. Krasnyuk¹, Susanna S. Sologova¹, Viktoria A. Korol¹, Elena A. Smolyarchuk¹, Mark A. Mandrik^{✉1}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The world's older population is growing dramatically. At the same time, ensuring an appropriate high standard of living for the elderly by reducing of morbidity and disability of geriatric patients is one of the main objectives of the modern healthcare system. However, changes associated with body aging necessitate application of novel approaches to the correction of pharmacotherapy and usage of specialized dosage forms. Such medicinal products provide both an appropriate therapeutic effect and facilitate their use. Presented review considers several features of pharmacotherapy of geriatric patients.

Keywords: geriatrics, pharmacotherapy, age-related changes, polypharmacy, multimorbidity

For citation: Korol LA, Egorova SN, Kudlay DA, Krasnyuk II, Sologova SS, Korol VA, Smolyarchuk EA, Mandrik MA. Problems associated with effective pharmacotherapy of the elderly patients (geriatrics): A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):914–919. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201717

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мандрик Марк Александрович** – ассистент каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)089-42-01; e-mail: mandrik_m_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3558-9615

✉ **Mark A. Mandrik.** E-mail: mandrik_m_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3558-9615

Король Людмила Анатольевна – канд. фарм. наук, доц., зам. дир. Института фармации им. А.П. Нелюбина (рук. образовательного департамента) ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-5919-1866

Liudmila A. Korol. ORCID: 0000-0001-5919-1866

Егорова Светлана Николаевна – д-р фарм. наук, проф., зам. дир. Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0001-7671-3179

Svetlana N. Egorova. ORCID: 0000-0001-7671-3179

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1878-4467

Dmitry A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Краснюк Иван Иванович – д-р фарм. наук, проф. зав. каф. фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7242-2988

Ivan I. Krasnyuk. ORCID: 0000-0002-7242-2988

Введение

Старение населения является глобальным явлением. Практически во всех странах мира наблюдается неуклонный рост доли пожилых людей. Сохранение здорового долголетия – одно из важнейших направлений гериатрии, в том числе гериатрической фармации. По данным за 2019 г. в мире насчитывалось 703 млн человек в возрасте 65 лет и старше. В соответствии с прогнозами к 2050 г. это число удвоится и достигнет 1,5 млрд. При этом доля людей старше 65 лет в популяции увеличилась с 6% в 1990 г. до 9% в 2019 г., а к 2050 г., предположительно, достигнет 16%, т.е. каждый 6-й человек будет в возрасте 65 лет или старше. Также следует отметить, что в соответствии с прогнозом численность людей старше 80 лет к 2050 г. утроится и достигнет 426 млн [1].

Одновременно увеличение продолжительности жизни населения приводит к широкому распространению хронических заболеваний, ассоциированных с возрастными изменениями, в том числе сопряженных с нарушением умственных и мыслительных процессов.

При этом нередки случаи, когда у пациентов пожилого и старческого возраста проявляется мультиморбидность, т.е. диагностируется наличие двух и более хронических (рецидивирующих) заболеваний [2–4].

Изменения в работе внутренних органов, вызванные их старением и накоплением поломок в генетическом материале клеток тканей, их формирующих, обуславливает нарушение способности организма воспринимать фармакотерапию [5].

Обеспечение высокого качества жизни таких пациентов требует индивидуального подхода и тщательной оценки рисков неблагоприятных последствий, что предъявляет жесткие требования к организации медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, подбору соответствующей фармакотерапии и ставит новые вызовы перед государственной системой лекарственного обеспечения [6–8]. При этом на долю пожилых пациентов приходится до 25–30% всех лекарств, потребляемых населением планеты [9].

Особенности фармакотерапии в гериатрии

Возрастные изменения

Фармакокинетика

Всасывание

Одним из факторов, влияющих на фармакокинетику лекарственных препаратов у гериатрических пациентов, является нарушение двигательной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижение секреции пищеварительных ферментов. Это приводит к замедлению всасывания лекарственных препаратов, применяемых людьми пожилого возраста перорально. При этом снижается скорость достижения терапевтически эффективного количества

действующих веществ в крови. Так, например, снижение кислотности ведет к уменьшению всасывания солей железа, витаминов группы В, азольных противогрибковых средств [10].

Вместе с тем пожилые пациенты часто принимают также лекарственные препараты, которые влияют на моторику ЖКТ и pH (опиаты, ингибиторы протонной помпы, прокинетики агенты), в том числе оказывающие эффект на высвобождение действующих веществ при пероральном приеме лекарственных средств. Таким образом, в случае необходимости достижения быстрого терапевтического эффекта необходимо либо увеличивать дозы, либо переходить от перорального пути введения к сублингвальному или внутривенному [11, 12].

Распределение

Корректировка дозы лекарственных препаратов для лиц пожилого возраста также должна учитывать гидрофильно-липофильные свойства действующих компонентов. Вследствие увеличения процентного содержания жировой ткани, истощения соединительной, а также уменьшения количества воды у пожилых людей объем распределения липофильных лекарственных препаратов, таких как тетрациклины, бензодиазепиновые транквилизаторы, барбитураты, с возрастом увеличивается, что ведет к возрастанию времени достижения терапевтически эффективной концентрации лекарственного препарата в крови и удлинению периода их полувыведения [13]. Так, объем распределения диазепама, являющегося жирорастворимым лекарственным препаратом, у пожилых людей в 2 раза выше. То есть период полураспада диазепама у пожилого пациента будет вдвое больше, чем у пациента среднего возраста [14]. Таким образом, пожилым пациентам рекомендуется снижать дозировку в 2 раза по сравнению с пациентами средних лет.

В то же время снижение объема распределения гидрофильных лекарственных препаратов приводит к повышению чувствительности к дозировке гидрофильных лекарственных препаратов у пожилых пациентов и возможности возникновения токсических эффектов. Поэтому при назначении пожилым пациентам гидрофильных лекарственных препаратов, таких как сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, гидрофильные β -адреноблокаторы, H_2 -блокаторы, ацетилсалициловая кислота, фамотидин, целесообразно снижать дозировку [11, 13, 15–17].

Метаболизм

В настоящее время не выявлено критических изменений показателей функции печени у пожилых людей. Вместе с тем активность ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов в печени, с возрастом снижается,

Информация об авторах / Information about the authors

Сологова Сусанна Сергеевна – канд. биол. наук, доц., зав. учебной частью каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8526-7147

Король Виктория Андреевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапевтической стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8587-7965

Смолярчук Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2615-7167

Susanna S. Sologova. ORCID: 0000-0002-8526-7147

Viktoria A. Korol. ORCID: 0000-0002-8587-7965

Elena A. Smolyarchuk. ORCID: 0000-0002-2615-7167

что увеличивает период полураспада любого препарата. При этом вследствие нарушения метаболизма могут образовываться атипичные метаболиты парацетамола, спиролактона и др. Кроме того, уменьшение количества паренхиматозных клеток печени и уменьшение кровотока в печени отрицательно сказываются на способности печени метаболизировать лекарственные препараты [11, 18], что приводит к снижению печеночного клиренса и изменению периода полувыведения препаратов как с быстрым, так и с медленным метаболизмом. Особое значение это имеет для наркотических анальгетиков, психотропных препаратов, антикоагулянтов, антиаритмических лекарственных средств. Поэтому пожилые пациенты более чувствительны к повреждающему действию гепатотоксичных лекарственных препаратов (парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные средства) [19].

Элиминация

Основным органом, участвующим в выведении лекарственных средств и их метаболитов, являются почки. При этом наиболее достоверным показателем эффективности выведения лекарственных препаратов и их метаболитов является скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая снижается при физиологическом старении. Так, СКФ у стареющих пациентов с $10,3 \pm 5,81$ мл/мин/1,73 м² в группе 45–59 лет снижалась до $67,06 \pm 4,71$ мл/мин/1,73 м² у пациентов 75–89 лет. Кроме того, показано, что инволютивные изменения вносят дополнительный вклад в снижение СКФ. Весомый вклад в снижение функции почек также вносят нефротоксичные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, иммуносупрессанты, препараты лития). Таким образом, с возрастом скорость выведения гидрофильных препаратов и их метаболитов значительно уменьшается, увеличивая риск накопления токсических веществ [11, 20–24].

Фармакодинамика

Влияние возрастных изменений на фармакодинамический ответ, т.е. способность организма реагировать на действие лекарственного препарата, обусловлено уменьшением количества рецепторов, нарушением рецепторного связывания, а также чувствительности пострецепторных реакций.

Так, например, вследствие уменьшения количества рецепторов нейромедиаторов пожилые пациенты становятся особенно чувствительны к воздействию антихолинергических препаратов и появлению таких побочных реакций, как помутнение зрения, ортостатическая гипотензия, сухость во рту и др. [11, 25].

Мультиморбидность и полипрагмазия

Наличие у пациента нескольких хронических (рецидивирующих) заболеваний, или мультиморбидность, зачастую приводит к использованию целого спектра лекарственных препаратов, необходимых для поддержания надлежащего качества жизни, физического и ментального здоровья, а также недопущения инвалидизации. Следует учитывать более высокую чувствительность пожилых пациентов к побочным реакциям лекарственных препаратов, в 2–3 раза превышающую восприимчивость пациентов моложе 30 лет. До 20% госпитализаций пожилых пациентов связано с влиянием побочных эффектов лекарств [9].

Одновременное же использование нескольких препаратов, известное как полипрагмазия, сопряжено с риском возникновения побочных эффектов, обусловленных ле-

карственным взаимодействием. При этом риск побочных реакций пропорционален количеству принимаемых лекарственных препаратов [26–28].

Вместе с тем одновременное применение нескольких лекарственных препаратов может быть клинически приемлемым, поэтому важно уметь дифференцировать потенциально соответствующую полипрагмазию, т.е. назначение пациенту нескольких лекарственных препаратов на основании имеющихся доказательств эффективности такого сочетания и оценки потенциальных рисков, от потенциально проблематичной полипрагмазии, характеризующейся назначением большого количества лекарственных препаратов при отсутствии очевидных преимуществ для пациента [2].

Многочисленные исследования показали, что риск развития побочных эффектов у препаратов с антихолинергической активностью значительно превышает пользу. Системные, периферические и центральные антихолинергические эффекты могут приводить к побочным эффектам у пожилых пациентов (снижение когнитивных функций, ухудшение зрения, координации в пространстве и т.д.). При этом многие лекарственные препараты, в том числе препараты, не классифицируемые как антихолинергические, проявляют такую активность в экспериментах или при проведении клинических исследований [29].

С целью оптимизации фармакотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста в настоящее время широко используются критерии Бирса, согласно которым следует избегать назначения пациентам старше 65 лет, например, антигистаминных препаратов I поколения, трипролидина, мексизилина, доксиламина, прометазина и других ввиду их высокого антихолинергического потенциала, повышения риска развития спутанности сознания, сухости во рту, запоров и прочих характерных эффектов [30–32].

Особенности подбора лекарственных форм при лечении пожилых пациентов

Для обеспечения эффективного лечения большое значение имеет используемая лекарственная форма – придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект. Это особенно важно для пожилых пациентов.

В процессе старения у пациентов возникает ухудшение как общего состояния большинства физиологических функций, так и увеличение количества сопутствующих заболеваний. Прогрессирующие возрастные нарушения зрения, слуха, а также когнитивных, двигательных функций, обеспечивающих надлежащее соблюдение правил приема лекарственных препаратов, требуют разработки новых систем доставки, упаковки, учитывающих возрастные особенности. Так, использование откручивающихся крышек со сложной геометрией вместо круглых облегчает открытие упаковок пациентам со слабой силой захвата [33–35].

Особое значение приобретает биопсихосоциальный или пациентоориентированный подход в ведении гериатрических пациентов, который заложен в основу русской клинической школы, – «лечить больного, а не болезнь» [36].

При оценке эффективности действия лекарственной формы в первую очередь следует ориентироваться на биологический возраст и способность пожилых людей принимать данный лекарственный препарат на регулярной основе без каких-либо неблагоприятных последствий. При этом у каждого пути введения и соответствующей лекарственной формы есть свои преимущества и недостатки при использовании у пожилых пациентов, особен-

но в случае адресной доставки к конкретному органу или мишени.

Кроме того, следует учитывать, что примерно 1/2 пациентов с хроническими заболеваниями нарушают правила приема лекарственных препаратов. Зачастую это связано с необходимостью принимать препарат несколько раз день. Ситуация также усугубляется полипрагмазией, т.е. потребностью в приеме нескольких препаратов в разное время, что у пациентов с нарушением функций головного мозга неизбежно приводит к путанице и вероятности не только пропустить прием лекарственного препарата, но и принять его сверх установленной дозировки. С этой точки зрения использование лекарственных препаратов, прием которых осуществляется 1 раз в день, является преимущественным.

Безусловно, различные пути введения лекарственных препаратов имеют свои особенности.

Для пациентов, у которых возникают проблемы с глотанием (вследствие, например, дисфагии, ксеростомии; частая рвота) могут иметь большое значение или даже стать проблемой размер **таблетки** или ее вкус. Необходимо использование лекарственных форм, покрытых оболочкой, или это могут быть специальные мини-таблетки. Однако модификации достигаются введением различных групп вспомогательных веществ и могут привести к значительным негативным побочным эффектам.

Широко используются **ректальные и вагинальные формы**, которыми пациенты могут пользоваться самостоятельно, и можно достичь высоких концентраций лекарственного средства. Однако наблюдается изменение всасывания лекарственных средств ввиду возрастных изменений (включая менопаузу), они не подходят для пациентов, у которых проблемы с опорожнением кишечника, а также следует учитывать, что плохая перфузия и истончение эпителия могут привести к непредсказуемому воздействию лекарственных препаратов.

Одной из удобных и самых многочисленных групп являются жидкие лекарственные формы, применяемые наружно и внутрь. Быстрый эффект и полная биодоступность необходимой точной дозы достигаются внутривенным введением лекарственного препарата специальным медицинским персоналом. Помимо более высокой стоимости **инъекционные препараты** могут быть отклонены пациентом из-за боли или сложной доступности вен пожилых людей, а также всегда имеется риск развития местных реакций и инфицирования. Следует отметить снятие некоторых этих проблем при подкожном введении препарата, однако помимо боли имеется риск повреждения нервных окончаний и крайне ограничено количество лекарственных препаратов, доступных для такого способа применения.

Растворы применяются как для основного лечения, так и для вспомогательных манипуляций во всех направлениях медицинской помощи, включая стоматологию, ассортимент таких препаратов постоянно пополняется.

Следует отметить один из наиболее распространенных физиотерапевтических методов лечения и реабилитации, широко применяемых в медицинских учреждениях гериатрического профиля, – лекарственный электрофорез – воздействие на организм электрическим током и вводимыми при его помощи через кожу или слизистые оболочки ионами лекарственных веществ.

Действие лекарственного электрофореза складывается из сочетанного действия физического фактора (электрического тока) и введенного лекарственного вещества.

Преимуществами использования лекарственного электрофореза у гериатрических пациентов являются:

- создание кожного депо лекарственных веществ, пролонгированность действия;
- создание высокой местной концентрации препарата непосредственно в патологическом очаге, блокированном в результате нарушения локальной микроциркуляции и регионарного кровообращения в виде капиллярного стаза, тромбоза сосудов, инфильтрации и некроза, без насыщения лекарственным веществом крови, лимфы и др.;
- введение лекарственных веществ в организм в наиболее химически активной форме – в виде ионов;
- безболезненность введения лекарственных веществ;
- лекарственное вещество вводится без нарушения целостности кожного покрова, поэтому не требуется стерилизация лекарственного препарата.

Электрофорез в гериатрии назначают в комплексном лечении при заболеваниях периферической нервной системы (прокаин), сердечно-сосудистой системы (ионы брома, магния), заболеваниях суставов (ионы йода) др.

Перспективными также можно рассматривать **назальные и трансдермальные лекарственные препараты**, которые сочетают многие преимущества лекарственных форм.

Ингаляционный способ доставки лекарственного средства при применении назальных лекарственных форм может произвести нужный эффект (быстрое всасывание, направленное или местное действие, отсутствие взаимодействия с ЖКТ) и обеспечивает самостоятельное применение пациентом. Широкое применение имеет ряд ограничений: недостаточное количество веществ может использоваться в данной лекарственной форме из-за требований наличия конкретных физико-химических свойств; дороговизна создания препарата и эксплуатации небулайзеров, а также они не подходят для слабых пожилых людей и тех, кто не способен сделать сильный вдох. Исследования показали, что систематическое использование провоцирует побочные эффекты.

Современная лекарственная форма для наружного применения – трансдермальные системы для нанесения на поверхность кожи; их легко и удобно использовать – наносить или удалять продукт. Также отсутствует взаимодействие с ЖКТ. Могут обеспечивать постоянную или регулируемую концентрацию действующих веществ в крови, медленное всасывание, высоких концентраций сложно достигать. Ограничение ассортимента обусловлено требованиями конкретных физико-химических свойств действующих веществ, а также возможностью развития местных кожных реакций, у пожилых также существует риск передозировки при наличии проблем с памятью и неправильного использования.

Заключение

Разработка лекарственных препаратов для пожилых пациентов в последние годы становится все более экономически целесообразной. Доля пожилого населения Земли стремительно возрастает, а возрастные изменения обуславливают необходимость в появлении новых лекарственных препаратов и их систем доставки. При этом в настоящее время большинство лекарственных препаратов разработано с целью обеспечить своевременную доставку лекарственного препарата к цели. Однако для пожилых пациентов, которые часто имеют нарушения зрения, слуха, двигательных и когнитивных функций, особенно важными являются точный подбор дозировки и возможность использовать лекарственные препараты самостоятельно. Предполагается, что «терапевтическая троика», способная обеспечить должный терапевтический эффект у пожилых

пациентов, должна также предусматривать: лекарственный препарат, хорошо различимую упаковку и маркировку, а также устройство, обеспечивающее удобство применения лекарственного препарата. При этом чем проще и надежнее в использовании будет разработка, тем эффективнее и безопаснее будет лечение пожилых 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 публи-

кации: 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

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2019. United Nations Publications, 2020.
- Marcum Z, Gellad W. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):287-300. DOI:10.1016/j.cger.2012.01.008
- Bartels S, Fortuna K, Naslund J. Serious Mental Disorders in Older Adults: Schizophrenia and Other Late-Life Psychoses. *Aging Ment Health*. 2017;241-80. DOI:10.1002/9781119133186.ch10
- Lavan A, O'Grady J, Gallagher P. Appropriate prescribing in the elderly: Current perspectives. *World J Pharmacol*. 2015;4:193-209. DOI:10.5497/wjpv.v4.i2.193
- Поликлиническая терапия. 2-е изд. Под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Poliklinicheskaya terapiya. 2-e izd. Pod red. DI Davydkina, YuV Shukina. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Леонова М.В., Алимова Э.Э. Клиническая фармакология в гериатрии. *Клиническая геронтология*. 2018;24(7-8):32-9 [Leonova MV, Alimova EE. Clinical pharmacology in geriatrics. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2018;24(7-8):32-9 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2499201807-08032-039
- Общие принципы фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. Под ред. О.Н. Ткачевой. М.: Прометей, 2019 [Obshchie printipy farmakoterapii u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskie rekomendatsii. Pod red. ON Tkachevoi. Moscow: Prometei, 2019 (in Russian)].
- Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А., и др. Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокognитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):129-37 [Khasanov AKh, Bakirov BA, Davletshin RA, et al. Impact of endothelial dysfunction on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients. *Profilakticheskaya medicina*. 2019;22(4):129-37 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201922041129
- How P, Xiong G. Pharmacological Overview in Geriatrics: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Laboratory Monitoring. *Inpatient Geriatric Psychiatry*. 2019;47-61. DOI:10.1007/978-3-030-10401-6_3
- Ronaldson P, Bauer B, El-Kattan A, et al. Highlights from the American Association of Pharmaceutical Scientists/International Transporter Consortium Joint Workshop on drug transporters in absorption, distribution, metabolism, and excretion: from the bench to the bedside-clinical pharmacology considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(5):419-22. DOI:10.1002/cpt.439
- Газизов Р.М. Основы лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте. *Практическая медицина*. 2010;41:11-4 [Gazizov RM. Foundations of drug therapy in elderly and senile age. *Prakticheskaya medicina*. 2010;41:11-4 (in Russian)].
- Herman R, Wilkinson G. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(2):147-55. DOI:10.1046/j.1365-2125.1996.03642.x
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38(8):843-53. DOI:10.1016/S0531-5565(03)00133-5
- Turnheim K. Drug dosage in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;13(5):357-79. DOI:10.2165/00002512-199813050-00003
- Wynn G, Oesterheld J, Cozza L, Armstrong S. Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice. American Psychiatric Pub, 2009.
- Wauthier V, Verbeeck R, Buc Calderon P. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem*. 2007;14(7):745-57. DOI:10.2174/092986707780090981
- Pollock B, Forsyth C, Bies R. The critical role of clinical pharmacology in geriatric psychopharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):89-93. DOI:10.1038/clpt.2008.229
- Aymanns C, Keller F, Maus S, et al. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):314-27. DOI:10.2215/CJN.03960609
- Антощенко П.А. Особенности изменения скорости клубочковой фильтрации у лиц старшего возраста с физиологическим и патологическим типом старения. *Международный студенческий научный вестник*. 2016;6:15 [Antoshchenko PA. Osobennosti izmeneniia skorosti klubochkovoi fil'tratsii u lits starshogo vozrasta s fiziologicheskim i patologicheskim tipom stareniiia. *Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik*. 2016;6:15 (in Russian)].
- O'Sullivan E, Hughes J, Ferenbach D. Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):407-20. DOI:10.1681/ASN.2015121308
- Chen R, Zou S, Wang L, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;38(2):115-21. DOI:10.1007/s13318-012-0107-8
- Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122899. DOI:10.1371/journal.pone.0122899
- Mukker J, Singh R, Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamics considerations in elderly population. *Developing Drug Products in an Aging Society*. 2016;139-51. DOI:10.1007/978-3-319-43099-7_10
- Rochon P, Gurwitz J. The prescribing cascade revisited. *Lancet*. 2017;389(10081):1778-80. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31188-1
- Salive M. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev*. 2013;35(1):75-83. DOI:10.1093/epirev/mxs009

26. Roughead E, Vitry A, Caughey G, Gilbert A. Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695-705. DOI:10.2217/ahe.11.64
27. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey G. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC geriatrics*. 2017;17(1):230. DOI:10.1186/s12877-017-0621-2
28. Сычев Д.А., Отделенов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):94-102 [Sychev DA, Otdelenov VA, Krasnova NM, Il'ina ES. Polypragmasy: A clinical pharmacologist's view. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(12):94-102 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016881294-102
29. Naples J, Marcum Z, Perera S, et al. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2120-4. DOI:10.1111/jgs.13647
30. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. DOI:10.1111/jgs.13702
31. Kumar R, Neethu B. Fast Dissolving Tablets: Better Option for Pediatrics and Geriatrics. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(4-A):831-4. DOI:10.22270/jddt.v9i4-A.3689
32. Sharma M, Leel M. A Review on Dispersible Tablets: A Novel Drug Delivery System for Pediatrics and Geriatrics. *Int J Drug Dev Res*. 2022;14(1). DOI:10.36648/0975-9344.22.1.171
33. Khan M, Roberts S. Challenges and innovations of drug delivery in older age. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;135:3-38. DOI:10.1016/j.addr.2018.09.003
34. Консон К., Фролова Е.В., Костюкович О.М. Мультидисциплинарный подход в гериатрии. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018;10:4 [Konson K, Frolova EV, Kostyukovich OM. Multidisciplinary approach in geriatric. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018;10:4 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov201810449-54
35. Shatalov D, Kedik S, Panov A, et al. Antimicrobial activity of branched oligo(hexamethyleneguanidine) hydrochloride on oral pathogens. *Russian Open Medical Journal*. 2018;7(3):309. DOI:10.15275/rusomj.2018.0309
36. Michael F, Parisa A, Timothy C, David T. Use of Medicine by the elderly. The role of pharmacy in promoting adherence. International Pharmaceutical Federation, 2018.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2022



OMNIDOCTOR.RU

Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции

Т.Б. Топчий^{✉1}, М.Д. Ардатская¹, Л.И. Буторова², Л.В. Масловский¹, О.Н. Минушкин¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Москва, Россия

Аннотация

Инфекция COVID-19 может проявляться поражением органов желудочно-кишечного тракта у 25% пациентов. Одним из органов-мишеней вируса SARS-CoV-2 является кишечник. Патогенез повреждения кишечника при новой коронавирусной инфекции остается неясным и требует дальнейшего глубокого изучения. Возможными механизмами являются прямое цитотоксическое действие вируса, стойкое снижение бутиратпродуцирующих бактерий, побочные эффекты лекарственных препаратов, развитие инфекции *Clostridioides difficile*, микроваскулярный тромбоз и развитие иммуноопосредованных воспалительных реакций в кишечнике. Наиболее частым симптомом поражения кишечника при коронавирусной инфекции как в острой фазе, так и в постковидный период является диарея. Воздействие множества агрессивных факторов на кишечник может как формировать длительные функциональные расстройства, так и являться причиной дебюта органических заболеваний. Лечение должно быть направлено на возможные причины поражения кишечника (*Clostridioides difficile*), а также уменьшение воспаления, восстановление кишечной проницаемости, цитопroteкцию клеток слизистой оболочки, восполнение дефицита масляной кислоты. При выборе терапии нарушений кишечника следует отдавать предпочтение препаратам с плеiotропным действием с целью воздействия на различные возможные патогенетические механизмы.

Ключевые слова: COVID-19, гастроинтестинальные симптомы, диарея, микробиоценоз, кишечник, псиллиум, бутират, месалазин

Для цитирования: Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции. Терапевтический архив. 2022;94(7):920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768

REVIEW

Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection

Tatiana B. Topchii^{✉1}, Maria D. Ardatskaya¹, Ludmila I. Butorova², Leonid V. Maslovskii¹, Oleg N. Minushkin¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

²Branch of Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia

Abstract

COVID-19 infection may present with gastrointestinal lesions in up to 25% of patients. One of the target organs of the SARS-CoV-2 virus is the intestine. The pathogenesis of intestinal damage in a new coronavirus infection remains unclear and requires further in-depth study. Possible mechanisms include a direct cytotoxic effect of the virus, a persistent reduction in butyrate-producing bacteria, side effects of drugs, *Clostridioides difficile* infection, microvascular thrombosis, and the immune-mediated inflammatory reactions in the intestine. The most common symptom of intestinal damage during coronavirus infection, both in the acute phase and in the post-COVID period, is diarrhea. The impact of many aggressive factors on the intestines can form both long-term functional disorders and be the cause of the onset of organic diseases. Treatment should be aimed at possible causes of intestinal damage (*Clostridioides difficile*), as well as reducing inflammation, restoring intestinal permeability, cytoprotection of mucosal cells, replenishing butyric acid deficiency. When choosing a therapy for intestinal disorders, preference should be given to drugs with a pleiotropic effect in order to influence various possible pathogenetic mechanisms.

Keywords: COVID-19, gastrointestinal symptoms, diarrhea, microbiocenosis, intestines, psyllium, butyrate, mesalazine

For citation: Topchii TB, Ardatskaya MD, Butorova LI, Maslovskii LV, Minushkin ON. Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768

Информация об авторах / Information about the authors

✉Топчий Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Тел.: +7(499)146-81-35; e-mail: tantop@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4491-881X

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Буторова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. И.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-4689-2844

Масловский Леонид Витальевич – д-р мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0002-5111-8127

Минушкин Олег Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. гастроэнтерологии, проф. ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0002-7723-7992

✉Tatiana B. Topchii. E-mail: tantop@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4491-881X

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Ludmila I. Butorova. ORCID: 0000-0003-4689-2844

Leonid V. Maslovskii. ORCID: 0000-0002-5111-8127

Oleg N. Minushkin. ORCID: 0000-0002-7723-7992

Инфекция COVID-19 может проявляться поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые встречаются примерно у 25% пациентов [1]. Гастроинтестинальные симптомы могут возникать одновременно с респираторными или предшествовать их появлению, занимать лидирующее положение в клинической картине заболевания, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом.

Частота выявления и возможные механизмы развития гастроинтестинальных симптомов при инфекции COVID-19 представлены в **табл. 1**.

Важно отметить, что РНК вируса в стуле обнаруживается дольше, чем в образцах из дыхательных путей, и определяется даже после стихания респираторных симптомов. Так, при анализе данных гонконгской когорты пациентов с инфекцией COVID-19 вирусная РНК была обнаружена в образцах стула у 48,1% пациентов, из них у 70,3% вирус в кале выявлялся после того, как образцы из дыхательных путей дали отрицательный результат [4].

По нашим данным, развитие желудочно-кишечных симптомов при инфицировании SARS-CoV-2 достоверно чаще (67,0%) выявлялось у пациентов с отягощенным преморбидным фоном [5]. Поражение органов пищеварения более чем в 1/2 (66%) случаев ассоциировалось в дебюте заболевания с респираторными симптомами, из них достоверно чаще – с гипогевзией (97,4%) и дизосмией (93,4%).

Наличие желудочно-кишечной симптоматики у пациентов с COVID-19 связано с задержкой диагностики коронавирусной инфекции и сопряжено с большей потенциальной вероятностью возникновения расстройств, подобных синдрому раздраженного кишечника (СРК), и обострений хронических заболеваний ЖКТ в постинфекционном периоде. Через 6 мес после перенесенного заболевания частота «гастроэнтерологических» жалоб уменьшается, но у части пациентов они остаются, наряду с сохраняющейся слабостью, аносмией и агевзией, неврологическими нарушениями. Диарея может сохраняться более чем у 40%, а боль в животе – у 26% пациентов в постковидном периоде [6].

Эпидемиология поражения кишечника при остром COVID-19 и постковидном синдроме на данный момент недостаточно изучена вследствие отсутствия точного определения и критериев диагностики. До настоящего времени нет однозначного представления о механизмах повреждения кишечника при COVID-19. По-видимому, патогенез заболевания обусловлен несколькими звеньями, которые определяют развитие клинических симптомов (**рис. 1**).

Вирус SARS-CoV-2 может повреждать эпителий кишечника, взаимодействуя с рецепторами к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ-2). Высокая экспрессия рецепторов АПФ-2 при COVID-19 обнаружена в эпителии тонкой кишки и в меньшей степени – толстой и прямой кишки. Было продемонстрировано, что АПФ-2 регулирует транспорт аминокислот, экспрессию антимикробных пептидов, микробную экологию и воспаление в кишечнике [7]. По-видимому, SARS-CoV-2 может нарушать регуляцию функций, опосредованных АПФ-2, вследствие конкурентного механизма за этот рецептор или подавления его противовоспалительной активности. Кроме того, желудочно-кишечные проявления могут возникать из-за прямого цитопатического воздействия вируса на слизистую, а также нарушения всасывания, вторичного по отношению к инвазии энтероцитов, или из-за вызванной воспалительной реакции с инфильтрацией плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластинке

Таблица 1. Частота гастроинтестинальных симптомов при инфекции COVID-19 и возможные механизмы их развития [2, 3]

Table 1. Frequency of gastrointestinal symptoms in COVID-19 infection and possible mechanisms of their development [2, 3]

Частота симптома поражения ЖКТ при инфекции COVID-19	Возможные механизмы
Диарея – 2–50%	Репликация вируса в эпителиоцитах кишечника, ускорение перистальтики, дисбиоз, побочные эффекты лекарственной терапии, инфекция <i>Clostridioides difficile</i>
Тошнота и рвота – 7,1–8,5%	Воспалительный ответ и нарушение оси «кишечник–мозг» через <i>p. vagus</i> , возможно, центральный механизм
Потеря аппетита – 12–50,2%, в среднем 26,8%	Не ясны, возможно, связаны с тошнотой и рвотой
Агевзия/дисгевзия – 49,8%	Не ясны
Боль/дискомфорт в животе – 3,9–6,8%	Не ясны
Изменения биохимических маркеров печени – 16%	Прямое поражение вирусом, опосредованное воспалительное и медикаментозное
Гастроинтестинальные кровотечения – 1%	Прямое поражение слизистой оболочки вирусом, лекарственно-индуцированные эрозивно-язвенные изменения, микротромбоз и гиперкоагуляция с развитием ишемии

кишечника [8]. Соответственно, инфекция SARS-CoV-2 может быть связана как с микроскопическим воспалением кишечника с инфильтрирующими плазматическими клетками и лимфоцитами и с интерстициальным отеком в собственной пластинке, так и с явным острым геморрагическим колитом с эндоскопически подтвержденным повреждением слизистой оболочки [8, 9]. Гипотеза о воспалении кишечника подтверждается обнаружением значительно повышенных уровней фекальных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-8, у пациентов с COVID-19 по сравнению с неинфицированной контрольной группой [10]. Кроме того, примерно у 30–75% пациентов, чаще имеющих желудочно-кишечные проявления, регистрируется повышение фекального кальпротектина [11]. Наличие вирусспецифического иммуноглобулина А (IgA) в образцах фекалий позволяет предположить, что ЖКТ может быть иммунологически активен во время инфекции SARS-CoV-2 [10]. Вполне вероятно, что гомеостаз кишечника и кишечный иммунитет играют важную роль в патогенезе COVID-19 и усилении системного воспаления, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, которая характеризуется значительно более высоким уровнем сывороточных ИЛ-6, 8, 10 и фактора некроза опухоли α в тяжелых случаях [10]. Показано, что более высокие уровни фекального ИЛ-23 коррелируют с более тяжелым заболеванием

COVID-19, а также обнаружением специфических для кишечного вируса IgA-ответов [10]. Таким образом, иммуноопосредованные реакции организма в ответ на инфекцию в свою очередь также могут индуцировать воспаление, изменяют проницаемость слизистых оболочек, вызывают развитие микробного дисбаланса в пристеночном слое слизи. Инфекция COVID-19 оказывает наибольшее влияние на микробиом кишечника, даже более значимое, чем классические факторы, такие как гиперлипидемия, бактериальная пневмония и применение антибиотиков, возраст и др. [12]. Эти изменения носят достаточно разнообразный характер и существенно ухудшаются при применении антибиотиков. После выздоровления от COVID-19 микробиом не восстанавливается до значений, типичных для здоровых лиц. Исследования последних 2 лет убедительно показывают важнейшую роль бутиратпродуцирующих бактерий (БПБ) при инфекции COVID-19. Некоторые виды БПБ (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus*) способны подавлять экспрессию АПФ-2, потенциально препятствуют проникновению коронавируса через кишечник и снижают вирусную нагрузку. Бутират, короткоцепочечная жирная кислота, может усиливать иммунные ответы для защиты хозяев от инфицирования SARS-CoV-2, оказывает прямое противовирусное действие благодаря повышенной секреции муцинов и антимикробных пептидных дефенсинов [13]. Кроме того, бутират как естественный микробный метаболит является физиологическим регулятором нормальной кишечной проницаемости и способствует восстановлению целостности кишечного барьера. Благодаря своим хорошо известным противовоспалительным свойствам бутират уменьшает воспаление кишечника за счет активации регуляторных Т-лимфоцитов и снижает системные воспалительные реакции путем укрепления кишечного барьера и тем самым предотвращает транслокацию эндотоксинов и бактерий в другие органы. Бутират также подавляет множественные провоспалительные сигнальные пути, уменьшая характерный для COVID-19 цитокиновый шторм [13]. При этом снижение численности БПБ у пациентов с COVID-19 и соответствующее уменьшение продукции бутирата могут усугубить воспалительный ответ при вирусной пневмонии, способствуя развитию более тяжелых форм заболевания [14]. Дефицит бутирата сохраняется во время течения заболевания COVID-19 даже после выздоровления, что вносит существенный вклад в развитие постковидного кишечного синдрома.

Как указывалось выше, диарея является одним из наиболее частых проявлений поражения кишечника при коронавирусной инфекции как в острой фазе, так и в постковидный период. Клиническая характеристика пациентов с COVID-ассоциированной диареей представлена по результатам метаанализа международных данных, опубликованных Институтом Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA Institute) в 2020 г. [15]:

- как правило, диарея носит легкий или умеренный характер;
- средняя продолжительность диареи – $4,1 \pm 2,5$ дня (описаны случаи от 1 до 14 дней в острую фазу заболевания), наблюдается до и после диагностики COVID-19;
- частота стула в среднем составляет 5–8 раз в сутки, описаны случаи до 30 раз в сутки;
- диарея, как правило, водная, без слизи и крови, не приводит к дегидратации;
- отсутствие лейкоцитов в копрограмме, токсины *Clostridioides difficile* не обнаруживаются;

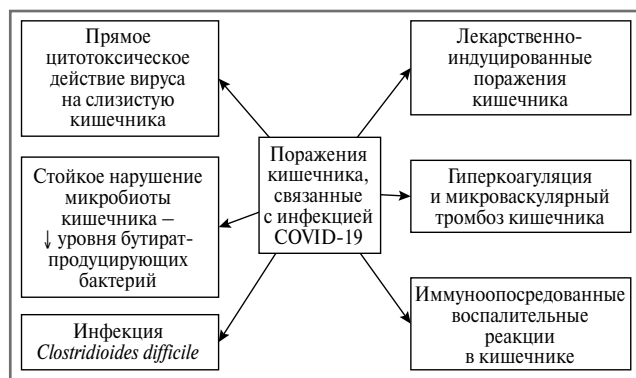


Рис. 1. Возможные патогенетические механизмы повреждения кишечника при COVID-19.

Fig. 1. Possible pathogenetic mechanisms of intestinal damage in COVID-19.

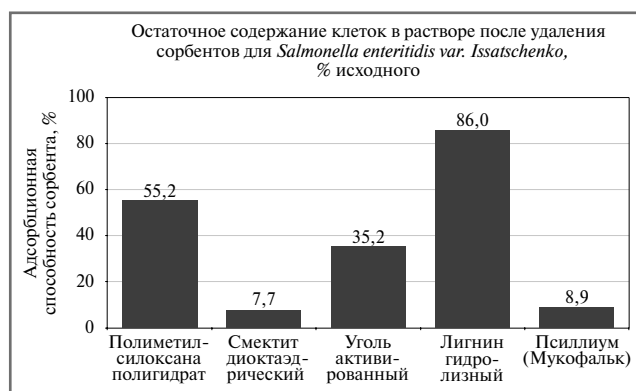


Рис. 2. Адсорбционная способность различных энтеросорбентов [27].

Fig. 2. Adsorption capacity of various enterosorbents [27].

- у 92% диарея и другие симптомы поражения ЖКТ развились одновременно с респираторными;
- у части пациентов отмечается купирование диареи на фоне противовирусной терапии (лопинавир и ритонавир).

Лекарственно-индуцированный генез диареи следует заподозрить на фоне терапии инфекции COVID-19. Так, частота диареи при применении ритонавира и лопинавира достигает 24% [16]. Описано возникновение диареи как побочного эффекта применения хлорохина и гидроксихлорохина (как в виде монотерапии, так и в комбинации с азитромицином) [17, 18]. Прием антибиотиков после установления диагноза инфекции COVID-19 играет важную роль в возможном развитии идиопатической антибиотикоассоциированной диареи. Было показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших антибиотики, диарея наблюдалась в 18,9%, у не получавших антибиотики – в 1,1% случаев [19].

При установлении причины диареи следует помнить о возникновении идиопатической антибиотикоассоциированной диареи или инфекции *Clostridioides difficile* у пациентов с COVID-19, если присутствуют:

- связь с антибиотикотерапией;
- появление диареи уже после госпитализации в стационар;
- появление в стуле слизи, крови;

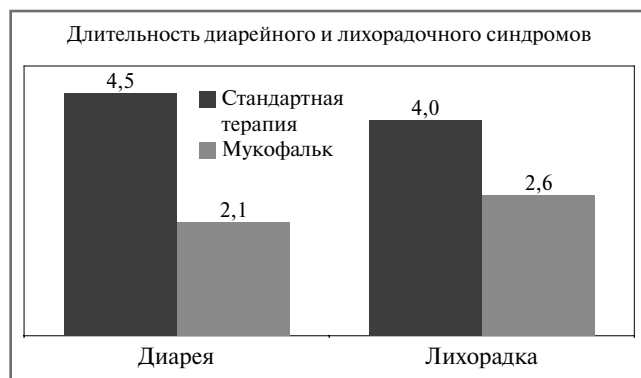


Рис. 3. Динамика клинических проявлений при острых кишечных инфекциях при терапии Мукофальком [28].

Fig. 3. Dynamics of clinical manifestations in acute intestinal infections during Mucofalk therapy [28].

- длительная, необъяснимая другими причинами диарея у амбулаторных пациентов с наличием факторов риска;
- тяжелое течение COVID-19.

Помимо приема антибиотиков широкого спектра действия в качестве возможных факторов риска инфекции *Clostridioides difficile* рассматриваются пожилой возраст, полиморбидность, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и наличие инфекции COVID-19 (т.е. коинфекция) [20]. Частота инфекции *Clostridioides difficile* у пациентов с SARS-CoV-2 оценивается противоречиво. В ретроспективном исследовании, проведенном в Польше, показано, что во время пандемии COVID-19 произошло значительное увеличение инфекции *Clostridioides difficile* (10,9%) по сравнению с предыдущим периодом (2,6%) [21]. С другой стороны, целый ряд работ демонстрирует отсутствие существенной разницы в частоте возникновения инфекции *Clostridioides difficile* в стационарах в период пандемии COVID-19 по сравнению с доковидным периодом [22, 23]. В исследовании, проведенном в Испании, показано, что частота нозокомиальной инфекции *Clostridioides difficile* ниже на 70% в период пандемии COVID-19, несмотря на увеличение частоты приема антибиотиков, по сравнению с предыдущими годами [24]. По мнению ряда авторов, усиленные меры противоинфекционного контроля в стационарах в период пандемии снижают заболеваемость внутрибольничными инфекциями, в том числе и *Clostridioides difficile*, а смертность обусловлена, по-видимому, возрастом пациентов и сопутствующими заболеваниями, а не коинфекцией SARS-CoV-2 и *Clostridioides difficile* [24, 25].

Инфекция *Clostridioides difficile* может возникать у пациентов через 2–4 нед (описано даже через 40 дней) после приема антимикробной терапии. В этом случае необходимо выполнение тестов на *Clostridioides difficile* для исключения данной причины диареи.

При диарее, выраженной интоксикации, дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте у пациентов с новой коронавирусной инфекцией показаны энтеросорбенты [26]. **Препараты для энтеросорбции** должны отвечать следующим требованиям:

- иметь хорошие сорбционные свойства;
- хорошо эвакуироваться из кишечника;
- не обладать токсическими свойствами и вызывать дисбиоз (в идеале восстанавливать микрофлору кишки);
- быть нетравматичными для слизистой оболочки (в идеале обладать мукоцитопротективным действием);

- обладать хорошими органолептическими свойствами (особенно важны в детской практике);
- иметь удобную лекарственную форму.

Этим требованиям наиболее соответствует натуральный энтеросорбент псиллиум (Мукофальк), обладающий комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. Мукофальк – лекарственный препарат растительного происхождения, состоящий из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский). В отличие от грубых и полностью растворимых пищевых волокон эффекты псиллиума (Мукофальк) реализуются как через стимуляцию собственной полезной микробиоты кишечника, что выражается в повышении синтеза короткоцепочечных жирных кислот, в первую очередь бутирата, так и благодаря уникальному содержанию различных фракций пищевых волокон, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушений функций кишечника. Особый интерес представляют энтеросорбционные, цитопротективные и противовоспалительные свойства псиллиума у пациентов с диареей, развивающейся при COVID-инфекции, связанной с вирусным поражением кишечника. В ряде исследований показано, что Мукофальк по адсорбционной способности не уступает смектиту, но при этом снижает pH в просвете кишечника до уровня 3,6, необходимого для торможения роста патогенных микроорганизмов (рис. 2).

Применение Мукофалька при острых кишечных инфекциях приводило к сокращению сроков диарейного (уже на 2-й день) и лихорадочного синдромов (рис. 3).

Таким образом, эффекты псиллиума в острую фазу COVID-инфекции у пациентов с диареей предположительно могут реализовываться путем [29]:

- 1) противоинфекционного действия – энтеросорбции вирусных частиц, уменьшения вирусной нагрузки и дальнейшей передачи вируса фекально-оральным путем;
- 2) антидиарейного действия – купирования секреторной диареи на уровне тонкой кишки;
- 3) противовоспалительного действия – цитопротективного и обволакивающего воздействия на слизистую оболочку тонкой и толстой кишки, снижающего вирусное повреждение кишечного эпителия.

Мукофальк при диарее применяется в дозе 1–3 пакетики в день до нормализации стула, затем по 1 пакетик в день в качестве пребиотика. Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. Часто сырье, используемое в производстве биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Гиперкоагуляция и микроваскулярный тромбоз кишечника являются причинами ишемического колита. Ишемия кишечника представляет собой редкое проявление COVID-19 и может варьировать от легкой до тяжелой степени. Так, описано 2 клинических случая коронавирусной инфекции и саморазрешившейся гематохезии

у пожилых пациентов, у которых при эндоскопическом и гистологическом исследовании были выявлены признаки ишемии кишечника [30]. По данным ретроспективного когортного исследования 190 пациентов с тяжелым течением COVID-19, 20 (10,5%) больным потребовалась колэктомия вследствие тромбоза/тромбоэмболии сосудов кишечника. Критерием прогноза развития тяжелого ишемического поражения кишечника явилось значительное повышение уровня D-димера [31]. В многоцентровом итальянском ретроспективном исследовании у 2929 пациентов с COVID-19 продемонстрировано развитие ишемического поражения кишечника у 21 (0,7%) пациента [32]. Компьютерная томография брюшной полости позволяет своевременно распознать ишемию в дополнение к эндоскопическому исследованию, что дало возможность начать лечение и снизить смертность. Тромбоз магистральных брюшных вен был выявлен у 3 пациентов, резекция кишечника потребовалась 4 пациентам. Особенностью гистологических признаков ишемии явилось наличие выраженного эндотелиита, вероятно, связанного с тромботическими микроангиопатиями.

Еще одной важной клинической ситуацией является **изменение состояния кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями (воспалительными заболеваниями кишечника – ВЗК, СРК) или их дебют после перенесенной инфекции COVID-19.** В настоящее время описано 2 случая впервые возникшего язвенного проктосигмоидита [33] и случай распространенного язвенного колита (ЯК) [34], связанные с перенесенной инфекцией COVID-19, которая проявлялась только респираторными симптомами. Дебют болезни Крона илеоцекальной локализации описан у молодой пациентки после перенесенной коронавирусной инфекции, у которой в острую фазу отсутствовали гастроинтестинальные симптомы [35]. Предполагается, что SARS-CoV-2, как и другая кишечная инфекция, может явиться триггером развития ВЗК *de novo* вследствие иммунного дисбаланса, воспаления и изменений кишечной микробиоты у генетически восприимчивых людей. Высказывалось предположение, что инфекция COVID-19 повышает риск обострения у пациентов в ремиссии ВЗК, в свою очередь активное воспаление слизистой кишки при ВЗК повышает риск заражения коронавирусом вследствие снижения активности защитных механизмов слизистого барьера. По данным анализа международного регистра пациентов ВЗК (SECURE-IBD), проведенного в 2022 г., пациенты с ВЗК и коронавирусной инфекцией чаще испытывали жалобы со стороны ЖКТ, чем пациенты без ВЗК. Диарея и боль в животе были наиболее частыми жалобами как у пациентов с ЯК, так и болезнью Крона, возникали как в обострении, так и в ремиссии ВЗК (29,4% vs 23,3%, $p < 0,01$), чаще требовали госпитализации, но не повышали риск тяжелого течения COVID-19 и смертности [36]. Постковидный синдром выявляется у 40% пациентов с ВЗК, хотя и не влияет на их течение [37]. Согласно международным (ECCO, AGA, IOIBD, BSG) и российским рекомендациям [38] пациентам с ремиссией ВЗК не рекомендовано прерывание поддерживающего лечения в условиях опасности инфицирования SARS-CoV-2, а пероральные и ректальные препараты месалазина являются наиболее безопасными и назначаются по стандартным схемам. По нашему опыту ведения пациентов с ЯК в ремиссии на поддерживающей дозе месалазина, в случае развития у них COVID-инфекции, возможно, следует увеличить дозу месалазина до индукционной с целью снижения риска обострения в период острой фазы коронавирусной инфекции, а также после выздоровления

еще на 6 мес. Применение месалазина также целесообразно при выявлении неспецифических изменений слизистой толстой кишки при колоноскопии при исключении всех возможных причин данных изменений (инфекции, ишемические нарушения, *Clostridioides difficile* и др.). Причины таких изменений слизистой оболочки в постковидном периоде неясны и, возможно, являются следствием воздействия на кишку различных агрессивных факторов – собственно действие вируса, лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и др.), нарушение микробиоты кишечника, микроциркуляции и др. В данной ситуации применение месалазина оправдано как с точки зрения безопасности, так и его плейотропных эффектов в отношении слизистой толстой кишки [39]:

- противовоспалительное действие: ингибирование липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, торможение синтеза и освобождения простагландинов и лейкотриенов, ингибирование провоспалительных цитокинов;
- антибактериальное действие: ингибирует бактериальный метаболизм, подавляя инвазивность патогенов;
- нормализация кишечной проницаемости и восстановление слизистого барьера: восстановление экспрессии белков плотных контактов клаудина-4 и окклюдина.

Оптимальным современным препаратом месалазина являются гранулы Салофальк с уникальной двойной системой постепенного высвобождения месалазина на всем протяжении толстой кишки, включая прямую, подстроенную под изменения кишечного pH, что позволяет избежать потерь активного вещества даже при диарее и создать высокую концентрацию в слизистой оболочке кишки. Гранулы Салофальк в отличие от таблетированных форм месалазина создают большую площадь покрытия пораженной слизистой кишечника. Эти фармакокинетические особенности гранул Салофальк обеспечивают быстрое наступление клинического эффекта (прекращение ректального кровотечения и диареи) уже на 11-й день терапии [40], а также стойкую клинко-эндоскопическую ремиссию ЯК в минимальной дозе 1,5 г/сут, сохраняющуюся, по данным исследования G. Lichtenstein и соавт., у 77,1% пациентов в течение 2,5 года [41]. Гранулы Салофальк применяются 1 раз в день, независимо от приема пищи.

Особенностью патогенеза новой коронавирусной инфекции является **формирование СРК-подобного состояния** в постковидный период. Так, было показано, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, существенно выше частота развития функциональных нарушений кишечника, функциональной диспепсии и их перекреста через 3 мес и СРК (преимущественно с диареей), функциональной диспепсии и их перекреста через 6 мес по сравнению со здоровой группой контроля [42]. По нашим данным, у пациентов с гастроинтестинальными проявлениями COVID-19 в постинфекционном периоде через 6 мес СРК-подобная симптоматика сформировалась у 50% пациентов [5]. По-видимому, вирус SARS-CoV-2 может являться триггером развития функциональных гастроинтестинальных расстройств (рис. 4).

Таким образом, многофакторное влияние SARS-CoV-2 приводит к повреждению эпителиального барьера, дисбиотической реакции, нарушает энергообеспечение как микробиоценоза, так и эпителия кишечника, вызывает неадекватный иммунный ответ. Одним из компонентов этого патологического каскада является дефицит бутирата не только как источника энергии, но и важнейшей регуляторной молекулы. Поскольку бутират-опосредован-

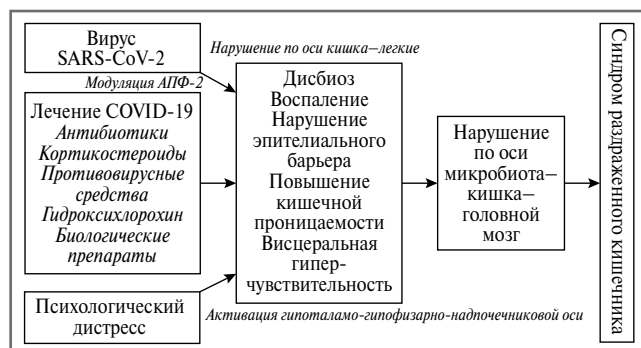


Рис. 4. Предполагаемые патофизиологические механизмы формирования СРК у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [43].

Fig. 4. Proposed pathophysiological mechanisms for the formation of irritable bowel syndrome in patients with novel coronavirus infection [43].

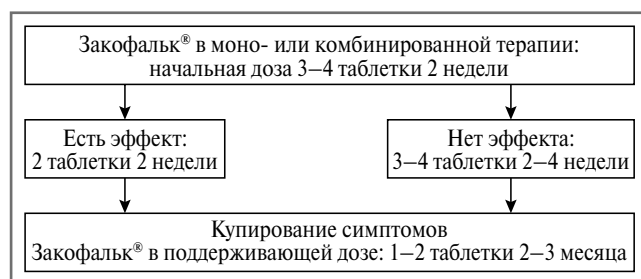


Рис. 5. Схема реабилитации кишечника после перенесенной кишечной инфекции [44].

Fig. 5. Scheme of intestinal rehabilitation after an intestinal infection [44].

ные нарушения функции кишечника остаются даже после элиминации SARS-CoV-2 и исчезновения респираторных симптомов, назначение препаратов бутирата в постковидный период с целью реабилитации кишечника совершенно оправдано. Согласно клиническим рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19», бутират кальция (Закофальк®) в стандартной дозе (1 таблетка 3 раза в день) может быть использован в качестве адъювантного терапевтического средства с целью коррекции дисбиотических изменений микробиоты, предотвращения вторичной бактериальной инфекции и снижения тяжести вирусного поражения дыхательных путей [38].

Схема реабилитационной терапии толстой кишки после перенесенной кишечной инфекции с применением Закофалька представлена на рис. 5.

У пациентов с легким течением COVID-инфекции с наличием респираторных и интестинальных симптомов назначение Закофалька в дозировке 3 таблетки в день в течение 30 дней приводило к достоверно более быстрой нормализации стула (к 7-му дню), стойкой нормализации частоты и консистенции стула (к 21-му дню) и более выраженному регрессу вздутия и боли в животе. Частота формирования СРК-подобных симптомов после выздоровления от инфекции COVID-19 у пациентов, принимавших Закофальк®, через 1, 3 и 6 мес была достоверно меньше (в 2,6 раза), чем в группе принимавших кишечные адсорбенты [5].

Заключение

Таким образом, в настоящее время патогенез повреждения кишечника при новой коронавирусной инфекции остается неясным и требует дальнейшего глубокого изучения. Воздействие множества агрессивных факторов на кишечник может как формировать длительные функциональные расстройства, так и являться причиной дебюта органических заболеваний. При выборе терапии постковидных нарушений кишечника следует отдавать предпочтение препаратам с плейотропным действием с целью воздействия на различные возможные патогенетические механизмы.

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.

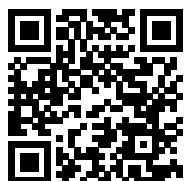
Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
БПБ – бутиратпродуцирующие бактерии
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин
СРК – синдром раздраженного кишечника
ЯК – язвенный колит
IgA – иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):7-13 [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):7-13 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
- Perisetti A, Gajendran M, Mann R, et al. COVID-19 extrapulmonary illness – special gastrointestinal and hepatic considerations. *Dis Mon*. 2020;66(9):101064. DOI:10.1016/j.disamonth.2020.101064
- Marasco G, Maida M, Morreale GC, et al. Gastrointestinal Bleeding in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:1-9. DOI:10.1155/2021/2534975
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95. DOI:10.1053/j.gastro.2020.03.065
- Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):923-31 [Ardatskaya MD, Butorova LI, Kalashnikova MA, et al. Gastroenterological symptoms in COVID-19 patients with mild severity of the disease: opportunities to optimize antiarrheal therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(8):923-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.201020
- Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al.; Post-COVID study group. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947. DOI:10.1016/j.autrev.2021.102947
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 Links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477-81. DOI:10.1038/nature11228
- Zhang H, Li H-B, Lyu J-R, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis*. 2020;96(7408):19-24. DOI:10.1016/j.ijid.2020.04.027
- Carvalho A, Alqusairi R, Adams A, et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal Infection Causing Hemorrhagic Colitis: Implications for Detection and Transmission of COVID-19 Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):942-46. DOI:10.14309/ajg.0000000000000667
- Britton GJ, Chen-Liaw A, Cossarini F, et al. Limited intestinal inflammation despite diarrhea, fecal viral RNA and SARS-CoV-2-specific IgA in patients with acute COVID-19. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.09.03.20183947
- Jena A, Kumar-MP, Singh AK, Sharma V. Fecal calprotectin levels in COVID-19: Lessons from a systematic review on its use in inflammatory bowel disease during the pandemic. *Dig Liver Dis*. 2021;53(3):295-7. DOI:10.1016/j.dld.2020.10.021
- Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020;54:1-7. DOI:10.1016/j.mito.2020.06.008
- Chen J, Hall S, Vitetta L. Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-13. DOI:10.1002/rmv.2211
- Tang L, Gu S, Gong Y, et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. *Engineering*. 2020;6(10):1178-84. DOI:10.1016/j.eng.2020.05.013
- Sultan S, Altayar O, Siddique SM, et al. AGA Institute. Electronic address: ewilson@gastro.org. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*. 2020;159(1):320-34.e27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.05.001
- Barlow A, Landolf KM, Barlow B, et al. Review of emerging pharmacotherapy for the treatment of coronavirus disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416-37. DOI:10.1002/phar.2398
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.04.10.20060558
- Million M, Lagier J-C, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35(10):101738. DOI:10.1016/j.tmaid.2020.101738
- Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. DOI:10.1136/gutjnl-2020-321013
- Azimirad M, Noori M, Raeisi H, et al. How Does COVID-19 Pandemic Impact on Incidence of Clostridioides difficile Infection and Exacerbation of Its Gastrointestinal Symptoms? *Front Med*. 2021;8(6):997-1001. DOI:10.3389/fmed.2021.775063
- Lewandowski K, Rosolowski M, Kaniewska M, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(2):121-7. DOI:10.20452/pamw.15715
- Yadlapati S, Jarrett SA, Lo KB, et al. Examining the Rate of Clostridioides (Formerly Clostridium) Difficile Infection Pre- and Post-COVID-19 Pandemic: An Institutional Review. *Cureus*. 2021;8(6):997-1001. DOI:10.7759/cureus.20397
- Luo Y, Grinspan LT, Fu Y, et al. Hospital-onset Clostridioides difficile infections during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(9):1165-6. DOI:10.1017/ice.2020.1223
- Ponce-Alonso M, Sáez de la Fuente J, Rincón-Caravilla A, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on nosocomial Clostridioides difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(4):406-10. DOI:10.1017/ice.2020.454
- Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, et al. Clostridioides difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2272-4. DOI:10.3201/eid2609.202126
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 11.07.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 15 (22.02.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
- Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллума (Мукофалька®) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;2:35-9 [Polevaya YeV, Vakhitov TY, Sitkin SI. Enterosorption properties of psyllium (Mucofalk®) and its probable mechanisms at intestinal infections. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;2:35-9 (in Russian)].
- Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Миноранская Е.И., Миноранская Н.С. Опыт применения Мукофалька® в лечении сальмонеллеза. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011;4:36-9 [Tikhonova YeP, Kuzmina TYu, Minoranskaya YeI, Minoranskaya NS. The practical issues of application of Mucofalk® in Salmonella infection. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2011;4:36-9 (in Russian)].
- Ахмедов В.А. Коррекция нарушений микробного состава кишечника как потенциальное звено в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):277-82 [Akhmedov VA. Correction of intestinal microbial composition disturbances as a potential link in complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):277-82 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201388
- Cho M, Liu W, Balzora S, et al. Clinical and Intestinal Histopathological Findings in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients with Hematochezia. *Case Rep Gastroenterol*. 2021;15(1):408-17. DOI:10.1159/000513375
- Yang C, Hakenberg P, Weiß C, et al. Colon ischemia in patients with severe COVID-19: a single-center retrospective cohort study of 20 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(12):2769-73. DOI:10.1007/s00384-021-03999-3
- Norsa L, Bonaffini PA, Caldato M, et al. Intestinal ischemic manifestations of SARS-CoV-2: Results from the ABCOVID multicentre study. *World J Gastroenterol*. 2021;27(32):5448-59. DOI:10.3748/wjg.v27.i32.5448
- Elbadry M, Medhat MA, Zaky S, El Kassas M. Ulcerative colitis as a possible sequela of COVID-19 Infection: The endless story. *Arab J Gastroenterol*. 2022;23(2):134-7. DOI:10.1016/j.ajg.2022.01.006
- Imperatore N, Bennato R, D'Avino A, et al. SARS-CoV-2 as a Trigger for De Novo Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(7):e87-8. DOI:10.1093/ibd/ibab040
- Senthazhivelan K, Ramalingam R, Mohan P, et al. De Novo Crohn's Disease Triggered After COVID-19: Is COVID-19 More Than an Infectious Disease? *ACG Case Rep J*. 2021;8(8):e00652. DOI:10.14309/crj.0000000000000652
- Ungaro RC, Agrawal M, Brenner EJ, et al. New Gastrointestinal Symptoms Are Common in Inflammatory Bowel Disease Patients With COVID-19: Data From an International Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(2):314-7. DOI:10.1093/ibd/izab184
- Salvatori S, Baldassarre F, Mossa M, Monteleone G. Long COVID in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021;10(23):5575. DOI:10.3390/jcm10235575
- Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;94(7):4-51 [Grinevich VB, Kravchuk YA, Ped VI, et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical Practice Guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Exp Clin Gastroenterol*. 2020;94(7):4-51 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
- Li R, Huang X, Yang L, et al. Integrated Analysis Reveals the Targets and Mechanisms in Immunosuppressive Effect of Mesalazine on Ulcerative Colitis. *Front Nutr*. 2022;9(7):4-51. DOI:10.3389/fnut.2022.867692
- Gross V, Bunganic I, Belousova EA, et al. International BUC-57 Study Group. 3g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis*. 2011;5(2):129-38. DOI:10.1016/j.crohns.2010.11.006
- Lichtenstein GR, Gordon GL, Zakko S, et al. Long-Term Benefit of Mesalazine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):221-9. DOI:10.1007/s10620-015-3866-7
- Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(3):489-98. DOI:10.1111/jgh.15717
- Settanni CR, Ianiro G, Ponzianni FR, et al. COVID-19 as a trigger of irritable bowel syndrome: A review of potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2021;27(43):7433-45. DOI:10.3748/wjg.v27.i43.7433
- Захаренко С.М. Постковидные поражения кишечника: механизмы формирования и подходы к терапии. СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2021 [Zakharenko SM. Postkovidnye porazheniya kishchechnika: mekhanizmy formirovaniya i podkhody k terapii. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya im. SM. Kirova, 2021 (in Russian)].



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.07.2022

К истории становления кардиологии в СССР: кого называть ее основоположниками?

В.И. Бородулин¹, Е.Н. Банзельюк^{✉2}, А.В. Тополянский³

¹ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В течение XX в. из общего корпуса внутренней медицины постепенно выделялись специализированные клинические направления, среди которых одним из первых стала кардиология. В литературе до сих пор в явном виде не рассмотрен вопрос о том, кого считать основоположниками отечественной кардиологии. Наши данные позволяют считать, что Д.Д. Плетнев, Г.Ф. Ланг, Н.Д. Стражеско, В.Ф. Зеленин, А.А. Мясников и Е.И. Чазовым исчерпывается именной состав основоположников кардиологии в СССР.

Ключевые слова: история медицины, кардиология, основоположники, Д.Д. Плетнев, Г.Ф. Ланг, Н.Д. Стражеско, В.Ф. Зеленин, А.А. Мясников, Е.И. Чазов

Для цитирования: Бородулин В.И., Банзельюк Е.Н., Тополянский А.В. К истории становления кардиологии в СССР: кого называть ее основоположниками? Терапевтический архив. 2022;94(7):927–930. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201739

HISTORY OF MEDICINE

On the formation of cardiology in the USSR: who should be called its founders?

Vladimir I. Borodulin¹, Egor N. Banzelyuk^{✉2}, Aleksey V. Topolyanskiy³

¹Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

During the XX century, specialized clinical areas gradually emerged from the general body of internal medicine, among which cardiology became one of the first. The literature has not yet explicitly considered the question of who should be considered the founders of Russian cardiology. Our data suggest that D.D. Pletnev, G.F. Lang, N.D. Strazhesco, V.F. Zelenin, A.L. Myasnikov and E.I. Chazov exhaust the nominal composition of the founders of cardiology in the USSR.

Keywords: history of medicine, cardiology, the founders, D.D. Pletnev, G.F. Lang, N.D. Strazhesco, V.F. Zelenin, A.L. Myasnikov, E.I. Chazov

For citation: Borodulin VI, Banzelyuk EN, Topolyanskiy AV. On the formation of cardiology in the USSR: who should be called its founders? Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(7):927–930. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201739

Первые исследования и открытия, которые краеугольными камнями легли в основу будущего здания кардиологии в России, связаны с именами С.П. Боткина, его учеников В.Н. Сиротинина и М.В. Яновского, а также Н.С. Короткова и Н.Н. Аничкова (Санкт-Петербург), В.П. Образцова (Киев), А.Б. Фохта (Москва), А.Н. Казем-Бека и А.Ф. Самойлова (Казань). Их исследования продолжили, их взгляды развивали лидеры первой советской терапевтической

элиты Д.Д. Плетнев (Москва) и Г.Ф. Ланг (Ленинград), Н.Д. Стражеско (Киев) и С.С. Зимницкий (Казань), а также Н.А. Куршаков (Воронеж) и др.¹

Самая яркая, трагичная и мифологизированная фигура первой советской терапевтической элиты – Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1941) [1] – опубликовал блестящее руководство по болезням сердца (1936 г.; оно стало любимой, настольной книгой В.Г. Попова, О.И. Соколь-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Банзельюк Егор Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(495)932-98-28; e-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Бородулин Владимир Иосифович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко». ORCID: 0000-0002-8399-050X

Тополянский Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-4409-6900

[✉]Egor N. Banzelyuk. E-mail: banzeluk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7239-8685

Vladimir I. Borodulin. ORCID: 0000-0002-8399-050X

Aleksey V. Topolyanskiy. ORCID: 0000-0002-4409-6900

¹Один из основоположников советской клиники внутренних болезней, исследователь-терапевт самого широкого профиля М.П. Кончаловский руководил борьбой с ревматизмом в стране и может быть назван одним из основоположников ревматологии, а также гастроэнтерологии, функциональной гематологии; он и автор ценных работ кардиологического профиля. Так, он – один из пионеров применения строфантина (1909 г.); подробно описал клиническую картину открытого боталлова протока (1910 г.) и митрального стеноза (1916 г.). В 1935 г. вышли его клинические лекции (Вып. 1) по болезням сердечно-сосудистой системы. В 1937 г. «Терапевтический архив» опубликовал его статью «Клиника гипертонической болезни» (Вып. 5: 758–766). Вместе с тем, в отличие от Д.Д. Плетнева или Г.Ф. Ланга, источники не содержат указаний на прямое его влияние на формирование взглядов будущих советских кардиологов.

никова, А.З. Чернова и многих других видных и рядовых кардиологов страны) и создал крупную кардиологическую школу. По нашим материалам, наибольшую известность получили 7 профессоров – учеников Д.Д. Плетнева: М.С. Вовси, Б.А. Егоров, П.Е. Лукомский, В.Г. Попов, Л.П. Прессман, О.И. Сокольников и А.З. Чернов. Школа Плетнева развивала функциональный, клинко-экспериментальный подход к проблемам патологии сердца на 5 ключевых направлениях: грудная жаба и инфаркт миокарда (М.С. Вовси, Б.А. Егоров, П.Е. Лукомский, В.Г. Попов, А.З. Чернов и др.); гемодинамика, недостаточность кровообращения (Б.А. Егоров, Л.П. Прессман, О.И. Сокольников); нарушения ритма сердца и проводимости (А.З. Чернов и др.); ревматизм и бактериальные эндокардиты (Б.А. Егоров, а также старший ассистент госпитальной терапевтической клиники 1-го МГУ Б.А. Черногубов); поражения сердечно-сосудистой системы при острых инфекциях, психосоматических расстройствах и другой «внесердечной патологии» (Б.А. Егоров и др.)². Влияние школы Д.Д. Плетнева на развитие отечественной кардиологии сказывалось в течение многих десятилетий.

Физиология и патология кровообращения стали генеральной темой общетерапевтической факультетской клиники Георгия Федоровича Ланга (1875–1948) в 1-м ЛМИ (в больнице имени Ф.Ф. Эрисмана, бывшей Петропавловской). К концу 1930-х годов у Г.Ф. Ланга работали больше 50 врачей, включая клинических ординаторов, аспирантов, экстернов и других самой клиники и действовавших на ее базе кардиологической и гематологической клиник ВИЭМ, которыми руководил Ланг. В то время стало уже очевидным, что она лидирует в разработке ряда узловых проблем патологии органов кровообращения [2]. Труды Г.Ф. Ланга и созданной им самой крупной в СССР кардиологической школы (Д.М. Абдуллаев, М.Я. Арьев, Г.Р. Британишский, И.Е. Ганелина, Л.М. Георгиевская, Д.М. Гротэль, А.Г. Дембо, К.Н. Замыслова, Б.В. Ильинский, Т.С. Истаманова, А.А. Кедров, Р.Г. Межебовский, А.Л. Мясников, А.Г. Тельбаум, Н.А. Толубеева, А.Ф. Тур³, М.И. Хвиливицкая и др.) охватывали все основные кардиологические проблемы клиники внутренних болезней. Г.Ф. Ланг выделил гипертоническую болезнь нейрогенного происхождения (1922 г.) и изучал эту проблему в течение четверти века, обобщив исследования в программном докладе «Гипертоническая болезнь и центральная нервная система» на сессии АМН СССР (январь 1948 г.), а затем в капитальной монографии «Гипертоническая болезнь» (опубликована посмертно в 1950 г.). В 1950–1960-е годы эта неврогенная концепция служила в советской науке образцом блестящего клинического воплощения «павловского нервизма» и нозологического подхода к проблемам патологии, но и сегодня она может рассматриваться как важный этап истории научного изучения артериальных гипертензий. По центральной для кардиальной патологии проблеме недостаточности кровообращения клиники Г.Ф. Ланга, Н.Д. Стражеско, Д.Д. Плетнева, Н.А. Куршакова, дополняя одна другую, существенно расширили представления о ее патогенезе и патофизиологии, наметили пути дальнейших исследований, показали, что изменения гемодинамики и обмена веществ тесно взаимосвязаны и влияют друг на друга [3]. Классификация и номенклатура болезней системы кровообращения, тщательно продуманная Г.Ф. Лангом, многократно обсужденная разными терапевтическими коллективами и принятая

ХII Всесоюзным съездом терапевтов (1935 г.), до конца века служила руководством для отечественных врачей.

Последовательный и влиятельный сторонник функционального направления в клинике, Г.Ф. Ланг объединил под термином «миокардиодистрофии» группу заболеваний мышцы сердца, имеющих в своей основе обратимые биохимические расстройства, которые не сопровождаются выраженными морфологическими изменениями миокарда, но объективно регистрируются на ЭКГ и ведут к сердечной недостаточности. В современной кардиологии термин «миокардиодистрофия» уступил место «вторичной кардиомиопатии», но биохимический подход в исследованиях остался. Капитальное руководство Г.Ф. Ланга «Болезни системы кровообращения» (М., 1938 г.) подвело итоги исследований терапевтов страны в довоенные годы, посвященных вопросам физиологии и патологии кровообращения.

В.П. Образцов и его ученик Николай Дмитриевич Стражеско (1876–1952) в их совместном докладе «К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца» на I съезде терапевтов в 1909 г. (публикации на русском и немецком языках в 1910 г.) за 2 года до американского терапевта Дж.Б. Херрика (J.B. Herrick) и задолго до начала применения ЭКГ-диагностики инфаркта миокарда выделили и описали основные клинические синдромы острого инфаркта миокарда. Они дали врачу ключ к его диагностике и справедливо считаются основоположниками учения об этом грозном заболевании. За 30 лет самостоятельного научного творчества (1922–1952) профессор Н.Д. Стражеско опубликовал результаты исследований крупных научных коллективов по проблемам грудной жабы и инфаркта миокарда, ревматизма и сепсиса, сердечно-сосудистой недостаточности. Н.Д. Стражеско и его ученик В.Х. Василенко возглавили разработку проблемы метаболических расстройств при недостаточности кровообращения, показали, что гемодинамические и обменные сдвиги влияют друг на друга. Все источники свидетельствуют, что именно Д.Д. Плетнев, Г.Ф. Ланг и Н.Д. Стражеско внесли основополагающий вклад в становление кардиологии как самостоятельного научного направления в клинике внутренних болезней в СССР.

Дальнейшее оформление советской кардиологии как самостоятельной научно-учебной клинической дисциплины принято связывать с деятельностью Александра Леонидовича Мясникова (1899–1965). Ученик Г.Ф. Ланга Мясников в 1948 г. избран академиком АМН СССР (член-корреспондент АМН с 1946 г.) и назначен директором академического Института экспериментальной и клинической терапии, переехал из Ленинграда в Москву и одновременно занял кафедру госпитальной терапии 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. Единый научный коллектив кафедры-института сосредоточил творческие усилия на разработке одной проблемы – гипертонической болезни. В одном из первых приказов по институту (сентябрь 1948 г.) А.Л. Мясников упростил его название до «Институт терапии АМН СССР». Миниатюрная клинко-лабораторная база института (небольшое двухэтажное здание, 2 клинических отделения, 80 кроватей) обусловила рациональную монопроблемность. На первой ежегодной научной сессии в декабре 1948 г. А.Л. Мясников объявил: «В настоящее время... Институт терапии будет занят разработкой одной проблемы – гипертонической болезни, ее происхождения и лечения,... проблемы взаимоотношений

²Указатель работ Д.Д. Плетнева см. в книге: Плетнев Д.Д. Избранное. М.: Медицина, 1989.

³Примечание: профессор-кардиолог Антонина Федоровна Тур, сестра педиатра, академика АМН СССР А.Ф. Тура.

гипертонии, атеросклероза и коронарной недостаточности». Тем самым за общетерапевтическим институтом закреплён профиль головного кардиологического НИИ.

Проведённые исследования получили обобщение в монографиях А.Л. Мясникова «Гипертоническая болезнь» (М., 1954 г.) и «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» (М., 1965 г.). Если в первой из этих базовых для рассматриваемого этапа развития кардиологии в СССР книг автор полностью исходил из нейрогенной концепции Г.Ф. Ланга, то во второй книге, ставшей его «лебединой песней», патогенез болезни представлен как результат взаимодействия нервного (инициальная роль), надпочечникового и почечного (определяют переход временных гипертензивных реакций, «гиперреактивности» в состояние гипертонической болезни) механизмов. Схема патогенеза включила наследственную предрасположенность, подчеркнута роль не только корковых, но и гипоталамических нарушений, почечной ишемии, гормональных изменений [4]. По инициативе А.Л. Мясникова в СССР начаты эпидемиологические исследования важнейших сердечно-сосудистых заболеваний с целью выявления факторов риска и их учета для научного обоснования мер профилактики.

Исследования Института терапии по проблеме атеросклероза начаты с использованием в качестве теоретической базы холестериновой экспериментальной модели С.С. Халатова – Н.Н. Аничкова и предложенной Н.Н. Аничковым теории происхождения атеросклероза как самостоятельной нозологической формы, в развитии которой особая роль принадлежит экзогенному пищевому холестерину. Но клинические наблюдения не подтвердили эту прямую зависимость, А.Л. Мясников пересмотрел первоначальные взгляды и на основе клинко-лабораторных данных (изотопные исследования, электронная микроскопия, гистохимические методы и др.) выдвинул нейрометаболическую концепцию, по которой наряду с нейрогенными расстройствами липидного обмена существенную роль играют нарушения структуры и метаболизма сосудистой стенки, а пищевая или эндогенная гиперхолестеринемия является важным, но не обязательным патогенетическим фактором. Этот пересмотр взглядов отражен в его монографии «Атеросклероз» (1960 г.).

На I Всероссийском съезде терапевтов (1958 г.) А.Л. Мясников выдвинул концепцию общности происхождения гипертонической болезни и атеросклероза: современный уклад жизни с характерным для него психическим перенапряжением вызывает нарушения нервной регуляции как сосудистого тонуса (гипертензия), так и сосудистой трофики (атеросклероз), но последующие звенья патогенеза различны: почечно-надпочечниковые факторы при гипертонической болезни и нарушения функции печени, щитовидной железы и метаболизма липидов при атеросклерозе; это обосновывает сохранение нозологической самостоятельности двух болезней. Эта концепция подробно изложена в монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз». Там же рассмотрена и третья основная форма патологии сердца – коронарная недостаточность, часто осложняющая течение первых двух форм. «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суrowая триада болезней, в наибольшей мере поражающих современное человечество. Именно эти формы составляют львиную долю внутренних болезней в данное время. Именно они уносят преждевременно миллионы жизней и мешают жить и работать людям в расцвете сил. Именно они ускоряют наступление старости», – этими словами открывает автор свой заключительный труд [5].

А.Л. Мясников стал не только законодателем кардиологических исследований своего времени, но и активным организатором процесса оформления кардиологии как самостоятельной научно-учебной клинической дисциплины. Институционализация научной дисциплины предусматривает создание научного общества, проведение его съездов и конференций, издание его печатного органа. А.Л. Мясников, опираясь на организаторские способности своего ученика З.М. Вольнского, в 1963 г. собрал в Ленинграде учредительную конференцию с целью создать Всесоюзное научное кардиологическое общество; конечно, по общему мнению, он и должен был возглавить общество. Однако Минздрав СССР и партийные органы кандидатура беспартийного, независимого, склонного к фронде А.Л. Мясникова не устраивала, а кандидатура члена партии, члена-корреспондента АМН СССР П.Е. Лукомского, в качестве главного терапевта МЗ СССР, беспрекословно выполнявшего любые указания «сверху», вполне устраивала: так он, не будучи одним из лидеров, стал председателем общества. Журнал «Кардиология» создан А.Л. Мясниковым еще в 1961 г. Основополагающая роль А.Л. Мясникова в истории кардиологии очевидна. Однако не будем забывать о предшественнике.

Владимир Филиппович Зеленин (1881–1968) – основоположник наряду с А.Ф. Самойловым отечественной клинической электрокардиографии, заведующий кафедрой госпитальной терапии 2-го ММИ, в 1944 г. вошел в первый состав действительных членов АМН СССР, избран ученым секретарем клинического отделения АМН и утвержден директором академического Института экспериментальной и клинической терапии. Своего помещения институт не имел, его создавали на нескольких терапевтических базах (Боткинская больница, кафедральные клиники В.Н. Виноградова и В.Ф. Зеленина и др.) [6]. В результате постоянных и успешных усилий директора в октябре 1947 г. институт получил небольшое собственное здание – двухэтажный корпус бывшего Дома призрения бедных Т.Г. Гурьевой Московского купеческого общества, в Замоскворечье, по адресу: ул. Щипок, д. 6/8. После проведенного в сжатые сроки ремонта институт в конце того же года принял первых больных. Именно В.Ф. Зеленин решил все организационные вопросы со структурой института, подбором руководящих кадров и придал институту общей терапии кардиологический (частично) профиль. А.Л. Мясников принял работоспособное научное учреждение, с двумя клиническими отделениями по 50 кроватей в каждом. В Национальном музее истории медицины им. П. Страдыня (Рига) хранится книга А.Л. Мясникова «Гипертоническая болезнь» с авторским автографом В.Ф. Зеленину: «Эта книга не была бы написана, если бы Вы не положили начало нашему с Вами Институту». Можно сказать, что Институт терапии основан В.Ф. Зелениным, а создан А.Л. Мясниковым. Отметим также, что до всесоюзного создано Всероссийское научное кардиологическое общество (1962 г.), первым председателем которого избран А.М. Дамир (1894–1982) – ученик Е.Е. Фромгольда, основатель кардиологической службы в Институте грудной хирургии АМН СССР, авторитетный врач-терапевт и исследователь-кардиолог. Однако источники не содержат информации о его основополагающей роли в становлении советской кардиологии.

А.Л. Мясников основал кардиологию как научную дисциплину; его ученик Е.И. Чазов завершил процесс выделения кардиологии из клиники внутренних болезней введением специальности «врач-кардиолог». Евгений Иванович Чазов (1929–2021) с 1953 г. работал под руководством

А.Л. Мясникова в госпитальной терапевтической клинике 1-го ММИ и в Институте терапии, где прошел путь от ординатора до заместителя директора института по научной работе, а после смерти А.Л. Мясникова возглавил институт. Дальнейший взлет карьеры Е.И. Чазова как ученого и государственного деятеля связан с его работой в Кремлевской больнице: начальник IV Главного управления при МЗ СССР (1967–1986); заместитель министра здравоохранения (с 1968 г.) и одновременно заведующий отделением неотложной кардиологии Института кардиологии; директор Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ; с 1976 г.); министр здравоохранения СССР (1987–1990); с 1990 г. – директор ВКНЦ. Уникальный административный ресурс лечащего врача первых лиц государства Е.И. Чазов блестяще использовал для создания кардиологической службы в стране: в 1971 г. он получил полную поддержку Л.И. Брежнева и приступил к формированию кардиологической службы, включавшей профильные диспансеры, отделения в стационарах, кабинеты в поликлиниках, республиканские НИИ кардиологии. В 1975 г. принято постановление Совмина СССР о строительстве ВКНЦ, возглавившего сеть кардиологических НИИ; 30.10.1978 приказом МЗ СССР введена специальность «врач-кардиолог» [7]. Международное признание как исследователь-кардиолог Е.И. Чазов получил приоритетными работами по проблемам тромбозов, острого инфаркта миокарда, метаболизма сердца, недостаточности кровообращения. Имеющаяся в нашем распоряжении источниковая база позволяет счи-

тать, что Д.Д. Плетневым, Г.Ф. Лангом, Н.Д. Стражеско, В.Ф. Зелениным, А.Л. Мясниковым и Е.И. Чазовым исчерпывается именно состав основоположников кардиологии в СССР.

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.

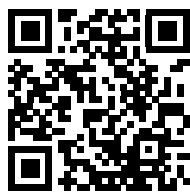
Список сокращений

ВКНЦ – Всесоюзный кардиологический научный центр

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулин В.И., Тополянский В.Д. Дмитрий Дмитриевич Плетнев. *Вопросы истории*. 1989;9:36–54 [Borodulin VI, Topolyanskiy AV. Dmitry Dmitrievich Pletnev. *Voprosy istorii*. 1989;9:36–54 (in Russian)].
2. Бородулин В.И. Г.Ф. Ланг. М.: Медицина, 1976 [Borodulin VI. G.F. Lang. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian)].
3. Ильинский Б.В. Георгий Федорович Ланг. 1875–1948. Л.: Наука, 1985; с. 78 [Il'inskii BV. Georgii Fedorovich Lang. 1875–1948. Leningrad: Nauka, 1985; p. 78 (in Russian)].
4. Бородулин В.И. А.Л. Мясников и его школа. Очерки истории отечественной кардиологии. М.: Медицина, 1988; с. 258–86 [Borodulin VI. A.L. Miasnikov i ego shkola. Ocherki istorii otechestvennoi kardiologii. Moscow: Meditsina, 1988; p. 258–86 (in Russian)].
5. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965; с. 3 [Myasnikov AL. Gipertonicheskaya bolezni i ateroskleroz. Moscow: Meditsina, 1965; p. 3 (in Russian)].
6. Бородулин В.И., Зеленин А.В. Владимир Филиппович Зеленин: время и судьба. М.: МЕДпресс-информ, 2012 [Borodulin VI, Zelenin AV. Vladimir Filippovich Zelenin: vremya i sud'ba. Moscow: MEDpress-inform, 2012 (in Russian)].
7. Чазов Е.И. Кардиология: ее официальное признание в Советском Союзе. *Кардиологический вестник*. 2007;2(14):76–9 [Chazov EI. Cardiology: its official recognition in the Soviet Union. *Kardiologicheskii vestnik*. 2007;2(14):76–9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2021



OMNIDOCTOR.RU