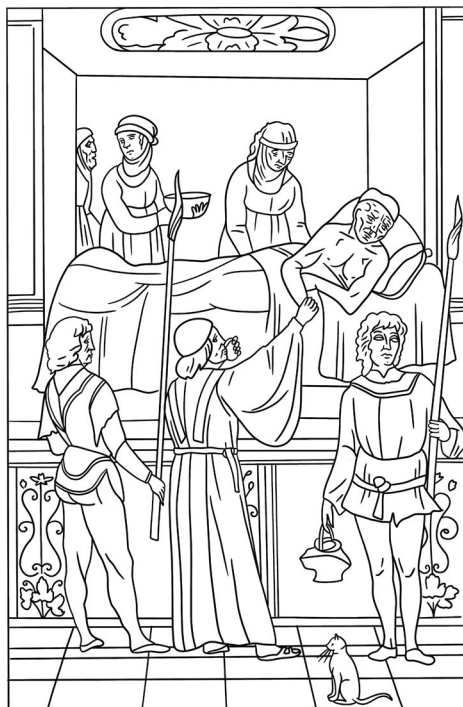


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)

ISSN 2309-5342 (ONLINE)

100
1923-2023



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 95

—
1.2023

CONSILIUM
MEDICUM | OmniDoctor

«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. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авто-
ров и договором публичной оферты можно ознако-
миться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное
воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разре-
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»

43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 13.02.2023

Формат 60×90 1/8. Общий тираж 25 000 экз.

Свободная цена

Адрес типографии:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 95

1.2023

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Поликлинические проблемы и организация медицинской помощи

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

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

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. 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.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russian 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 advertising materials. The author's point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. 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: 13.02.2023

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 25 000 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 95

1.2023

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



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



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

Outpatient care issues and organization of medical care

EDITORIAL BOARD

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

S.A. BOYTSOV, 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, Corresponding Member 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

С.А. Бойцов, С.И. Проваторов

Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Э.М. Османов, В.А. Решетников, Р.Р. Маньяков,

А.С. Гараева, Л.Х. Коркмазова, В.В. Деменкова

Коморбидный статус пациентов с гипертонической болезнью

О.О. Михайлова, Е.М. Елфимова, А.Ю. Литвин, И.Е. Чазова

Синдром обструктивного апноэ сна и факторы сердечно-сосудистого риска в развитии феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии

Е.О. Котова, Э.А. Домонова, Ж.Д. Кобалава, А.Ю. Моисеева, А.С. Писарюк, О.Ю. Сильвейстрова, Ю.Л. Караулова, В.Г. Акимкин

Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов

О.Н. Котенко, Л.В. Аболян, В.Ю. Кутейников, В.Е. Виноградов, В.В. Фомин

Анемия и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа

И.В. Маев, О.З. Охлобыстина, И.Л. Халиф, Д.Н. Андреев

Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS

А.О. Чарушин, А.М. Еловигов, И.П. Чарушина

Новые возможности комплексного лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания

С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, А.А. Позднякова, А.Е. Власенко, Т.Ю. Гнеушева, И.В. Байтимерова

Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах

М.В. Журавлева, В.П. Чуланов, Ю.В. Гагарина, Е.А. Шабалина

Клинико-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19

А.А. Роппельт, М.С. Лебедкина, А.А. Чернов, Т.С. Круглова, О.А. Мухина, Ю.Д. Юхновская, Ф.С. Самедова, У.А. Маркина, Г.В. Андренова, А.В. Караулов, М.А. Лысенко, Д.С. Фомина

Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами

EDITORIAL ARTICLE

5

Sergey A. Boytsov, Sergei I. Provatorov

Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease

ORIGINAL ARTICLES

11

Esedulla M. Osmanov, Vladimir A. Reshetnikov,

Rustam R. Manyakov, Amina S. Garaeva,

Lauriia Kh. Korkmazova, Valeriya V. Demenkova

Comorbid status of patients with hypertension

17

Oksana O. Mikhailova, Eugenia M. Elfimova, Aleksander Yu. Litvin, Irina E. Chazova

Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors in the antihypertensive therapy “escape” phenomenon

23

Elizaveta O. Kotova, Elvira A. Domonova, Zhanna D. Kobalava, Aleksandra Yu. Moiseeva, Alexandra S. Pisaryuk, Olga Yu. Silvestrova, Julia L. Karaulova, Vasily G. Akimkin

Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients

32

Oleg N. Kotenko, Liubov V. Abolyan, Vladislav Iu. Kuteinikov, Vladimir E. Vinogradov, Victor V. Fomin

Anemia and quality of life of chronic kidney disease patients on renal replacement therapy by programmed hemodialysis

38

Igor V. Maev, Olga Z. Okhlobystina, Igor L. Khalif, Dmitry N. Andreev

Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study

52

Artem O. Charushin, Aleksey M. Elovikov, Irina P. Charushina

New opportunities for complex treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients in the later stages of the disease

57

Sergey N. Avdeev, Viliya V. Gaynitdinova, Anna A. Pozdniakova, Anna E. Vlasenko, Tatiana Iu. Gneusheva, Irina V. Baytemerova

Risk factors for adverse outcomes in elderly patients with asthma and severe COVID-19 at the hospital and early post-hospital stages

66

Marina V. Zhuravleva, Vladimir P. Chulanov, Julia V. Gagarina, Elena A. Shabalina

Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimab and cilgavimab combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

78

Anna A. Roppelt, Marina S. Lebedkina, Anton A. Chernov, Tatiana S. Kruglova, Olga A. Mukhina, Yulia D. Yukhnovskaya, Farida A. Samedova, Ulyana A. Markina, Gerelma V. Andrenova, Alexander V. Karaulov, Mariana A. Lysenko, Daria S. Fomina
Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**О.В. Мальцев, К.В. Касьяненко, К.В. Жданов,
Н.А. Малышев, Е.В. Коломоец, В.К. Коному**
Опыт применения противовирусного препарата
риамилловир у пациента с лихорадкой денге
в Гвинейской Республике (клинический случай)

ОБЗОРЫ

О.В. Кисиль, Н.И. Габриэлян, В.В. Малеев
Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать?

О.Н. Джиоева
Функциональная диагностика амилоидной
кардиомиопатии в условиях практики и экспертных
центров

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**В.А. Решетников, З.А. Стрижкова,
А.У. Киньябулатов, А.А. Хазиманова,
А.Е. Стрижков**
Деятельность Н.А. Семашко в годы эвакуации
с 1-м Московским ордена Ленина медицинским
институтом в Уфу (1941–1942 гг.)

CASE REPORTS

**85 Oleg V. Maltsev, Kristina V. Kasyanenko,
Konstantin V. Zhdanov, Nikolay A. Malyshev,
Elena V. Kolomoets, Victor K. Konomou**
The experience in treatment of dengue fever using antiviral
drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report)

REVIEWS

90 Olga V. Kisil, Nina I. Gabrielyan, Viktor V. Maleev
Antibiotic resistance – what can be done?

96 Olga N. Dzhioeva
Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic
in practice and in expert centers

HISTORY OF MEDICINE

**103 Vladimir A. Reshetnikov, Zulfiya A. Strizhkova,
Azat U. Kinyabulatov², Adel A. Khazimanova,
Alexey E. Strizhkov**
Activity of N.A. Semashko during the evacuation
of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute to Ufa
(1941–1942)

Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца

С.А. Бойцов^{1,2}, С.И. Проваторов^{✉1}

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

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

Аннотация

Диспансерное наблюдение пациентов с ишемической болезнью сердца дает возможность существенно снизить вероятность возникновения у них сердечно-сосудистых осложнений. Активное наблюдение за амбулаторными пациентами позволяет скорректировать основные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, оценить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выявить пациентов, нуждающихся в проведении реваскуляризации. Внедрение комплексной оценки сердечно-сосудистого риска и развитие технологий дистанционного наблюдения позволят улучшить отдаленные результаты амбулаторного наблюдения за больными с ишемической болезнью сердца высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: диспансерное наблюдение, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск, реваскуляризация, смертность
Для цитирования: Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2023;95(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202038

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease

Sergey A. Boytsov^{1,2}, Sergei I. Provatorov^{✉1}

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

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Dispensary observation of patients with coronary artery disease can significantly reduce the likelihood of cardiovascular complications onset. Active outpatient monitoring allows to correct the main risk factors for cardiovascular complications, to estimate the risk of unfavorable cardiovascular events onset and to identify patients who will get benefit of coronary revascularization. The introduction of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and the development of remote monitoring technologies will improve the long-term results of outpatient follow-up of patients with coronary artery disease at high cardiovascular risk.

Keywords: dispensary observation, ischemic heart disease, cardiovascular risk, revascularization, mortality

For citation: Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202038

Смертность от острых и хронических форм ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти в российской популяции. В соответствии с данными Росстата [1], в 2020 г. при общей смертности в Российской Федерации 1460,2 на 100 тыс. населения болезни системы кровообращения составили 640,8 на 100 тыс., среди которых более 1/2 случаев (347,3 на 100 тыс.) приходилось на ИБС. Таким образом, на долю ИБС в нашей популяции приходится более 24% среди всех случаев смерти, а снижение смертности от ИБС является важным условием для снижения общей смертности.

Столь высокий вклад ИБС в структуру смертности в значительной степени обусловлен высокой распространенностью данного заболевания. В российской популяции доля лиц, страдающих ИБС, превышает 5%: по данным мони-

торинга Минздрава России, общая заболеваемость ИБС в 2021 г. составила 5101 случай на 100 тыс. населения. Первичная заболеваемость ИБС среди взрослого населения России в 2021 г. – 806,6 случая на 100 тыс. человек, при этом 146,5 случая пришлось на инфаркт миокарда (ИМ), а 293,6 случая – на стенокардию. Доля ИМ в структуре первичной заболеваемости ИБС у взрослых – 18,2%; основную массу новых случаев заболевания составили хронические формы ИБС.

В структуре смертности от ИБС также преобладают хронические формы. По данным Росстата, в 2021 г. от ИБС в России умерли 507 793 человека, среди которых от ИМ – 55 817 человек. Таким образом, хронические формы заболевания составили 89% среди смертей от ИБС.

Совершенствование системы оказания специализированной помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) привело к значимому снижению смертности

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Проваторов Сергей Ильич – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел.: +7(910)423-71-38; e-mail: semaver@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7936-3634

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6998-8406

[✉]Sergei I. Provatorov. E-mail: semaver@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7936-3634

Sergey A. Boytsov. ORCID: 0000-0001-6998-8406

от острых форм ИБС. За период с 2015 по 2019 г., по оперативным данным Росстата, смертность от ИМ снизилась на 14,6% – с 43,1 до 36,8 случая в год на 100 тыс. населения. В то же время с учетом снижения смертности от ИБС в целом с 335,1 случая на 100 тыс. населения в 2015 г. до 301,9 на 100 тыс. в 2019 г. снижение смертности от хронических форм ИБС составило 8%. В 2021 г. на фоне эпидемии COVID-19 расчетный уровень смертности от ИБС составил 348,1 случая на 100 тыс. населения, что говорит о росте смертности от ИБС в сравнении с уровнем 2015 г.

Сердечные и несердечные причины смерти у больных с ИБС

У многих пациентов с хронической ИБС (ХИБС) отмечаются доброкачественное течение заболевания и относительно невысокий риск неблагоприятных событий. По данным регистра CLARIFY, включившего 32 703 пациента с ХИБС из 45 стран [2], частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта либо инсульта при 5-летнем наблюдении составила 9,5%. По результатам статистического анализа электронных медицинских данных в Великобритании (программа CALIBER), включившего данные 102 023 пациентов со стабильной ИБС [3], частота коронарной смерти либо ИМ в течение 5 лет составила 9,7%. В то же время смертность от всех причин среди этих пациентов в течение 5 лет оказалась высокой и составила 20,6%. В значительной степени неблагоприятный отдаленный прогноз у пациентов с ИБС может быть связан с наличием различных коморбидных состояний. По данным ЭССЕ-исследования РФ, у большинства лиц с ИБС старше 55 лет отмечается как минимум одна значимая коморбидная патология, причем количество сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом [4]. Чаще всего ИБС сочетается с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью. Наличие сопутствующих заболеваний у пациента с ИБС значительно повышает вероятность смерти не только от сердечно-сосудистых, но и от внесердечных причин.

Стратификация риска у пациентов с ХИБС

Основными сердечно-сосудистыми причинами смерти у пациентов с ИБС являются смерть от сердечной недостаточности, внезапная смерть и смерть вследствие инфаркта либо инсульта [5]. Вероятность возникновения этих событий существенно различается у разных категорий пациентов, в связи с чем важное значение имеет стратификация сердечно-сосудистых рисков и их снижение у пациентов, наблюдающихся в связи с ХИБС.

Наиболее значимым фактором, связанным с вероятностью смерти у пациентов с ХИБС, является возраст. По данным, полученным в исследовании CORONOR [6], среди пациентов со стабильной ИБС в возрасте 85 лет и старше 5-летняя выживаемость не превышает 50%.

Пациенты, перенесшие ИМ, составляют многочисленную группу высокого риска среди больных с ИБС. По данным регистра PPRIMM75, включавшего лиц в возрасте 75 лет и старше, вероятность смерти в 1-й год после перенесенного ИМ составила 8,7% для пациентов, выписавшихся из стационара, а смертность в первые 5 лет после выписки составила 22,9% [7]. Пациенты, перенесшие ИМ без подъема сегмента ST, на ЭКГ демонстрируют худший прогноз в сравнении с лицами, у которых развился ИМ с подъемом ST: смертность в первый год может превышать 30 и 20% соответственно [8].

Наличие сопутствующей сердечной недостаточности более чем в 5 раз повышает вероятность смерти пациента

с ИБС, причем пациенты с сохраненной фракцией выброса также относятся к группе риска [9]. Наличие сахарного диабета у пациентов с верифицированным по данным компьютерной томографической ангиографии коронарным атеросклерозом в 2 раза повышает вероятность смерти в течение 5 лет в сравнении с пациентами без диабета [10]. У пациентов с сочетанием ИБС и хронической болезни почек вероятность смерти в течение 10 лет возрастает в 1,3–2,1 раза в зависимости от выраженности нарушения функции почек в сравнении с пациентами, у которых функция почек сохранена [11].

Клинические рекомендации Российского кардиологического общества 2020 г. по стабильной ИБС [12], а также рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 г. по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов [13] предписывают оценку риска сердечно-сосудистых осложнений путем проведения нагрузочного тестирования с ЭКГ-контролем и последующей оценкой риска по шкале Дьюка, нагрузочного тестирования с визуализацией и оценкой размеров зоны ишемии миокарда (эхокардиография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография), оценку распространенности и выраженности коронарного стенозирования по данным компьютерной томографической ангиографии или инвазивной ангиографии коронарных артерий, в том числе с определением фракционного и моментального резервов кровотока. Для каждого метода установлены значения, соответствующие категории высокого риска (вероятность смерти в течение года – 3% и более). У пациентов, соответствующих категории высокого риска, проведение реваскуляризации коронарных артерий улучшает прогноз.

В настоящее время отсутствует единая общепризнанная шкала оценки риска у пациентов с ИБС, учитывающая как ангиографические, так и клинико-лабораторные показатели. Среди наиболее перспективных систем комплексной оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХИБС, включающих клинические параметры и ключевые биомаркеры, можно выделить шкалу ABC – CHD, которая построена на основании наблюдения за 13 164 пациентами со стабильной ИБС и средней продолжительностью наблюдения 3,7 года. Шкала учитывает уровни тропонина Т, N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, а также возраст, курение, наличие диабета и атеросклероза магистральных артерий [14]. В зависимости от значения указанных параметров вероятность сердечно-сосудистой смерти у пациента с ИБС в течение года может составлять от 0,1 до 50%, причем наибольшее значение в данной модели имеет содержание N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и тропонина Т в крови.

Значимость наблюдения за пациентами с ХИБС

Пациенты с ИМ чаще умирают в стационаре, чем за его пределами. Так, по данным мониторинга Минздрава России, в 2019 г. вследствие ИМ в стационарах умерли 27 779 человек, а вне стационаров – 19 042 человека. Соотношение смертей от ИМ в стационаре и вне стационара составило 40,7 к 58,3%. При хронических формах ИБС смерть в большинстве случаев происходит вне медицинской организации. По данным анализа медицинских свидетельств о смерти лиц, умерших от ИБС в Московской области в 2020 г., в 30,2% случаев смерть произошла в стационаре, а

в 69,8% – дома либо в другом месте [15]. Таким образом, для предотвращения смерти пациентов с ХИБС ключевое значение приобретает совершенствование амбулаторной медицинской помощи пациентам.

В настоящее время в различных странах реализуются программы амбулаторного наблюдения за пациентами, предполагающие активное наблюдение лиц с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего врачами общей практики и семейными врачами. Активное вовлечение пациентов, страдающих ИБС, в процесс амбулаторного наблюдения позволяет существенно улучшить прогноз этой категории пациентов. Так, по данным анализа программ амбулаторной медицинской помощи в Германии [16], вовлечение пациентов с ИБС в программу интенсивного амбулаторного наблюдения позволяет снизить у них смертность от всех причин на 19% и частоту повторных госпитализаций – на 6%.

Диспансерное наблюдение больных с ИБС в России

Диспансерное наблюдение пациентов с ИБС в России регламентируется приказом Минздрава России №168н от 15 марта 2022 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [17]. В соответствии с данным нормативом врач-кардиолог осуществляет диспансерное наблюдение за пациентами с ИБС, перенесшими ИМ, стентирование либо шунтирование коронарных артерий в первые 12 мес после события, за пациентами с сочетанной патологией, с высоким функциональным классом стенокардии, а также в случае резистентности к проводимой терапии. В остальных случаях пациента с ИБС наблюдает врач-терапевт.

По данным мониторинга Минздрава России, в 2021 г. под диспансерным наблюдением в России состояли 5 631 355 пациентов с ИБС, или 3852,6 человека на 100 тыс. населения. Доля лиц с ИБС, поставленных под диспансерное наблюдение, составила 75,5% от общего количества выявленных случаев заболевания. Летальность среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, состоявших под диспансерным наблюдением, в 2021 г. составила 2,2%.

Важным аспектом диспансерного наблюдения за пациентами с ИБС является возможность получения определенными группами этих пациентов бесплатного лекарственного обеспечения в соответствии с приказом Минздрава России №639н от 29 сентября 2022 г. «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства» [18]. В соответствии с этим документом пациенты, перенесшие ИМ либо острое нарушение мозгового кровообращения, коронарное шунтирование либо стентирование, а также катетерную абляцию, имеют право на бесплатное получение широкого спектра препаратов, включая антиагреганты, гиполипидемические, антиангинальные средства и препараты, направленные на лечение сердечной недостаточности. Снижение затрат со стороны пациента существенно повышает его приверженность назначенной терапии [19]. Для пациентов, перенесших ИМ и/или стентирование коронарных артерий, важно обеспе-

чить получение необходимых лекарственных препаратов уже в день выписки из стационара, поскольку у данной категории больных даже кратковременный перерыв в приеме антиагрегантов может привести к развитию коронарного тромбоза. В настоящее время во многих регионах практикуется постановка под диспансерное наблюдение этих пациентов в день выписки из стационара с одновременным получением ими препаратов, входящих в льготное лекарственное обеспечение.

Помимо возможности получения пациентом, страдающим ИБС, антиагрегантов и холестеринснижающих препаратов большое значение имеет назначение этих препаратов в эффективных дозах и в случае антиагрегантов на протяжении достаточно длительного срока. Назначение высокоинтенсивной терапии статинами пациентам с ИБС, относящимся к группам высокого риска, позволяет как минимум на 10% снизить вероятность возникновения у них инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с пациентами, принимающими средние и низкие дозы статинов [20]. Длительность назначения двойной антиагрегантной терапии в значительной степени зависит от соотношения тромботических и геморрагических рисков у конкретного пациента и в настоящее время составляет 6 мес у большинства пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и как минимум 12 мес после перенесенного ОКС [21].

Вовлечение кардиологов в непосредственное осуществление диспансерного наблюдения за пациентами с ИБС существенно повышает качество оказания медицинской помощи таким пациентам. При этом значительную проблему представляет кадровый дефицит кардиологов в поликлиниках. Действующим Порядком оказания медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендована численность обслуживаемого населения 20 тыс. человек на 1 кардиолога амбулаторного звена [22]. В реальной практике, по данным мониторинга Минздрава России, на 1 кардиолога в большинстве субъектов РФ приходится 30 и более тысяч обслуживаемого населения, причем кардиологи зачастую отсутствуют в поликлиниках населенных пунктов, удаленных от областных центров. В этих условиях может быть использован дистанционный формат наблюдения пациентов кардиологами с применением телемедицинских технологий. По имеющимся данным, дистанционный формат наблюдения кардиолога за пациентом не уступает по эффективности непосредственному наблюдению [23]. Действующая нормативная база позволяет использовать телемедицинские технологии при консультировании пациентов, однако удаленное диспансерное наблюдение в настоящее время нормативно не регламентировано и требует проработки как в отношении регламента процедуры, так и в вопросах финансирования.

Лабораторное и инструментальное обследование в рамках диспансерного наблюдения.

Действующий регламент диспансерного наблюдения [17] предполагает выполнение общего и биохимического анализов крови не менее 1 раза в год, определение содержания ХС ЛПНП в крови не менее 2 раз в год, проведение эхокардиографии и рентгенографии грудной клетки 1 раз в год и нагрузочное тестирование не реже 1 раза в 2 года у пациентов, подвергшихся реваскуляризации. Приведенный объем обследования достаточен для пациентов низкого риска со стабильным течением заболевания, но при появляющихся признаках дестабилизации важно своев-

ременное выполнение дополнительных исследований для уточнения степени риска и коррекции тактики ведения пациента, прежде всего оценки необходимости проведения реваскуляризации.

Основной задачей врача, осуществляющего диспансерное наблюдение, является максимально возможная коррекция имеющихся у пациента модифицируемых факторов риска, обеспечение приверженности назначенной лекарственной терапии и достижение целевых уровней ХС ЛПНП и артериального давления для пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что частота недостижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС, приближается к 50% [24]. Для повышения частоты достижения целевого уровня ХС ЛПНП в крови необходимо использовать высокие дозы статинов в сочетании с эзетимибом на фоне активного контроля липидного профиля. При недостижении целевых значений на фоне данной терапии показано назначение ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кexсинового типа 9.

Для оценки риска у пациентов со стабильной ИБС должна активно применяться проба с дозированной физической нагрузкой в сочетании с визуализацией ишемизированной зоны. Пациенты с отсутствием воспроизводимой ишемии либо с небольшой ишемизированной зоной имеют лучший прогноз при назначении только медикаментозной терапии, в то время как у пациентов с распространенной зоной ишемии реваскуляризация может улучшить прогноз [25]. В настоящее время активное использование нагрузочных проб с визуализацией ишемии в большинстве медицинских организаций страны является скорее исключением, чем общей практикой. Во многих случаях в качестве аргумента для проведения повторной реваскуляризации используется выявление стенозов коронарных артерий по результатам контрольной ангиографии через 6–12 мес после ранее выполненного ЧКВ без оценки моментального или фракционного резерва кровотока. Такой подход противоречит действующим рекомендациям [12] и должен быть исключен из практики.

Реваскуляризация у пациентов со стабильной ИБС

В настоящее время не вызывает сомнений, что проведение реваскуляризации коронарных артерий улучшает прогноз у пациентов с ОКС. В то же время прогностическое значение реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС не столь однозначно. Данные регистра REACH, включившего более 68 тыс. пациентов с ИБС, свидетельствуют о более низком риске сердечно-сосудистой смерти среди пациентов, перенесших ЧКВ, в сравнении с пациентами, которым реваскуляризация коронарных артерий не выполнялась [26]. При этом отмечены значительные различия между популяционными характеристиками пациентов, подвергшихся и не подвергшихся реваскуляризации, как по возрасту и сопутствующим заболеваниям, так и по региону проживания. В то же время результаты исследований COURAGE и ISCHEMIA [27, 28] не подтверждают позитивного влияния на прогноз в отношении смерти или

возникновения ИМ плановых ЧКВ у пациентов со стабильным течением ИБС. В настоящее время положительное прогностическое влияние реваскуляризации признано у пациентов, имеющих значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии либо передней нисходящей артерии, двух- и трехсосудистое поражение при фракции выброса менее 35%, площади стресс-индуцированной ишемии миокарда 10% и более и при значимом стенозировании единственной функционирующей коронарной артерии [26]. Своевременное выявление этих состояний и обоснованное направление пациентов на коронароангиографию с последующей реваскуляризацией обеспечивают существенное снижение риска у пациентов с ИБС, находящихся под диспансерным наблюдением.

Заключение

Существующий в настоящее время регламент позволяет охватить диспансерным наблюдением основную массу пациентов высокого риска, страдающих ИБС, обеспечить их необходимыми лекарственными препаратами в рамках льготного лекарственного обеспечения, осуществлять у них контроль достижения целевого уровня ХС ЛПНП и артериального давления и своевременно определять у них показания к проведению реваскуляризации. В то же время необходимы дополнительные исследования по оценке эффективности диспансерного наблюдения среди отдельных групп пациентов, стратификации риска у пациентов с различными вариантами течения ИБС и разными сочетаниями сопутствующей патологии, а также с разными вариантами поражения коронарного русла. Требуется доработка и научного обоснования протоколы дистанционного наблюдения пациентов, проживающих в удаленных районах, и протоколы взаимодействия врачей различных специальностей при осуществлении наблюдения за пациентами с множественной коморбидностью.

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 исследований и публикации статьи.

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

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОКС – острый коронарный синдром

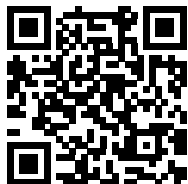
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
ХС – холестерин
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российский статистический ежегодник. 2021: Статистический сборник Росстат. М., 2021. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2021.pdf. Ссылка активна на 14.11.2022 [Russian statistical yearbook. 2021: Statistical collection of Rosstat. Moscow, 2021 Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2021.pdf. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
2. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, et al. CLARIFY investigators. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020;41(3):347-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehz660
3. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J*. 2014;35(13):844-52. DOI:10.1093/eurheartj/ehz533
4. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):44-51 [Shalnova SA, Oganov RG, Deev AD, et al. Comorbidities of ischemic heart disease with other non-communicable diseases in adult population: age and risk factors association. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(4):44-51 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-4-44-51
5. Bauters C, Tricot O, Meurice T, et al. Long-term risk and predictors of cardiovascular death in stable coronary artery disease: the CORONOR study. *Coron Artery Dis*. 2017; 28(8):636-41. DOI:10.1097/MCA.0000000000000560
6. Abbadi AB, Lemesle G, Lamblin N, Bauters C. Very long-term outcomes of older adults with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Coron Artery Dis*. 2022;33(3):169-75. DOI:10.1097/MCA.0000000000001086
7. Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernández-Avilés F, Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):461-7. DOI:10.1177/2048872614565928
8. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26(1):18-26. DOI:10.1093/eurheartj/ehi002
9. Lamblin N, Meurice T, Tricot O, et al. First Hospitalization for Heart Failure in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Determinants, Role of Incident Myocardial Infarction, and Prognosis. *J Card Fail*. 2018;24(12):815-22. DOI:10.1016/j.cardfail.2018.09.013
10. Blanke P, Naoum C, Ahmadi A, et al. Long-Term Prognostic Utility of Coronary CT Angiography in Stable Patients With Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(11):1280-8. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.12.027
11. Lima EG, Charytan DM, Hueb W, et al. Long-term outcomes of patients with stable coronary disease and chronic kidney dysfunction: 10-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(8):1369-76. DOI:10.1093/ndt/gfy379
12. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
14. Lindholm D, Lindbäck J, Armstrong PW, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):813-26. DOI:10.1016/j.jacc.2017.06.030
15. Самородская И.В., Чернявская Т.К., Какорина Е.П., Семенов В.Ю. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(1):4637 [Samorodskaya IV, Chernyavskaya TK, Kakorina EP, Semenov VYu. Ischemic heart disease: medical certificate of cause of death analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4637 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4637
16. Sawicki OA, Mueller A, Glushan A, et al. Intensified ambulatory cardiology care: effects on mortality and hospitalisation – a comparative observational study. *Sci Rep*. 2020;10(1):14695. DOI:10.1038/s41598-020-71770-9
17. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». *Российская газета*. 22.04.2022. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdrav-prikaz168-site-dok.html>. Ссылка активна на 14.11.2022 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 15, 2022 №168n "On approval of the procedure for dispensary observation of adults". *Russian newspaper*. 04.22.2022. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdrav-prikaz168-site-dok.html>. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 №639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства». *Российская газета*. 28.10.2022. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Ссылка активна на 14.11.2022 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated September 29, 2022 №639n "On approval of the list of drugs for medical use in order to provide outpatient care for people under dispensary observation who have suffered acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, and who have undergone coronary artery bypass grafting, angioplasty of the coronary arteries with stenting and catheter ablation for cardiovascular diseases, within 2 years from the date of diagnosis and (or) surgical intervention". *Russian newspaper*. 10.28.2022. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
19. Luiza VL, Chaves LA, Silva RM, et al. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational use of medicines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):CD007017. DOI:10.1002/14651858.CD007017.pub2
20. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1409-15. DOI:10.1093/eurheartj/ehz035
21. Espinoza C, Mukherjee D. Dual Antiplatelet Therapy in Patients with High Cardiovascular Risk. *Heart Int*. 2021;15(1):26-36. DOI:10.17925/HI.2021.15.1.26
22. Порядок оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российская газета*. 24.04.2013. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2013/04/25/serdechniki-dok.html>. Ссылка активна на 14.11.2022 [The procedure for providing medical care to patients with cardiovascular diseases. *Russian newspaper*. 04.24.2013. Available at: <https://rg.ru/documents/2013/04/25/serdechniki-dok.html>. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
23. Осокина А.К., Потехина А.В., Филатова А.Ю., и др. Возможность контроля липидного профиля у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, с помощью дистанционного мониторинга по результатам наблюдения в течение 6 месяцев. *Вестник Всероссийского общества специалистов по медицинской экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2020;3:56-64 [Osokina AK, Potekhina AV, Filatova AYU, et al. Possibility of lipid profile control in patients under coronary stenting using remote monitoring on the results of observation for 6 months. *Vestnik of Russian Society of Specialists on Medical Social Expertise and Rehabilitation Industry*. 2020;3:56-64 (in Russian)]. DOI:10.17238/issn1999-2351.2020.3.56-64
24. Alsadat N, Hyun K, Boroumand F, et al. Achieving lipid targets within 12 months of an acute coronary syndrome: an observational analysis. *Med J Aust*. 2022;216(9):463-8. DOI:10.5694/mja2.51442

25. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41
26. Elbez Y, Cheong AP, Fassa AA, et al. Clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease with vs. without a history of myocardial revascularization. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(1):23-32. DOI:10.1093/ehjqcco/qcv017
27. Boden WE, O'Rourke RA, Maron DJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16. DOI:10.1056/NEJMoa070829
28. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022



OMNIDOCTOR.RU



Коморбидный статус пациентов с гипертонической болезнью

Э.М. Османов^{✉1}, В.А. Решетников¹, Р.Р. Маньяков², А.С. Гараева¹, Л.Х. Кормазова¹, В.В. Деменкова³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Тамбовской области», Тамбов, Россия;

³БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая поликлиника №1», Воронеж, Россия

Аннотация

Цель. Установить возрастные и гендерные особенности, нозологическую структуру коморбидности среди лиц в возрасте 20–99 лет с гипертонической болезнью (ГБ).

Материалы и методы. Исследование основано на данных 21 514 электронных медицинских карт населения (20–99 лет) с ГБ, средний возраст – 63,0 года, 68,2% – женщины. Анализировались заболевания, ассоциированные с ГБ с частотой выше 10%.

Результаты. В выборке лиц с ГБ сопутствующие заболевания выявлены в 82,7% случаев, 1 заболевание сопутствует 21,0% выборки с ГБ, 2 заболевания – 17,9%, 3 заболевания – 14,0%, 4+ заболевания – 29,8%. Частота ассоциации ГБ с ≥1 сопутствующим заболеванием в возрасте 20–29 лет составляет 60,8% случаев, в 30–39 лет – 65,1%, в 40–49 лет – 73,9%, в 50–59 лет – 81,1%, в 60–69 лет – 85,8%, 70–79 лет – 87,3%, в 80+ лет – 86,2% случаев. Среди женщин с ГБ среднее количество сопутствующих заболеваний выше, чем среди мужчин (3,47 случая vs 2,4 случая; $p < 0,001$). Среди лиц молодого и среднего возраста ГБ в большинстве случаев ассоциирована с остеохондрозом позвоночника, остеоартрозом, хроническим панкреатитом, гастритом и дуоденитом, болезнями сетчатки, болезнями щитовидной железы; женской когорте с ГБ часто сопутствуют доброкачественные заболевания молочной железы и нарушения менопаузы. ГБ в пожилом возрасте наиболее часто ассоциирована с цереброваскулярными болезнями, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, старческой катарактой, но остеохондроз позвоночника и остеоартроз также не теряют свою значимость.

Заключение. Существующая система организации медицинской помощи не может удовлетворить потребности пациентов с коморбидностью, что свидетельствует о необходимости переориентации медицинской помощи к пациентоориентированной.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, коморбидность, электронные медицинские карты, гендерные особенности, возрастные особенности

Для цитирования: Османов Э.М., Решетников В.А., Маньяков Р.Р., Гараева А.С., Кормазова Л.Х., Деменкова В.В. Коморбидный статус пациентов с гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 2023;95(1):11–16. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202039

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Comorbid status of patients with hypertension

Esedulla M. Osmanov^{✉1}, Vladimir A. Reshetnikov¹, Rustam R. Manyakov², Amina S. Garaeva¹, Lauriia Kh. Korkmazova¹, Valeriya V. Demenkova³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Tambov Region, Tambov, Russia;

³Voronezh State Clinical Polyclinic №1, Voronezh, Russia

Abstract

Aim. To establish age and gender characteristics, nosological structure of comorbidity among persons 20–99 years with hypertension.

Materials and methods. The study is based on data from 21 514 electronic health records of the population (20–99 years old) with hypertension, mean age 63.0 years, 68.2% women. Diseases associated with hypertension with a frequency above 10% were analyzed.

Results. In the sample of people with hypertension, concomitant diseases were detected in 82.7% of cases, 1 disease accompanies 21.0% of the sample with hypertension, 2 diseases 17.9%, 3 diseases 14.0%, 4+ diseases 29.8%. The frequency of association of hypertension with ≥1 concomitant disease at the 20–29 years is 60.8% of cases, at 30–39 years – 65.1%, at 40–49 years – 73.9%, at 50–59 years – 81.1%, 60–69 years – 85.8%, 70–79 years – 87.3%, 80+ years – 86.2% of cases. Among women with hypertension, the average number of concomitant diseases is higher compared to men (3.47 vs 2.4 cases; $p < 0.001$). Among young and middle-aged people, hypertension in most cases is associated with osteochondrosis, osteoarthritis, chronic pancreatitis, gastritis and duodenitis, retinal diseases, thyroid diseases, the female with hypertension accompanied by benign breast disease and menopausal disorders. Hypertension in the elderly is most often associated with cerebrovascular disease, coronary heart disease, diabetes mellitus, senile cataract, but osteochondrosis and osteoarthritis also do not lose their relevance.

Conclusion. The existing system of organization of medical care cannot meet the needs of patients with comorbidity, which indicates the need to reorient medical care towards patient-centered care.

Keywords: hypertension, comorbidity, electronic medical records, comorbidities, gender characteristics, age characteristics

For citation: Osmanov EM, Reshetnikov VA, Manyakov RR, Garaeva AS, Korkmazova LKh, Demenkova VV. Comorbid status of patients with hypertension. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):11–16. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202039

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Османов Эседулла Маллаалиевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(910)755-63-13; e-mail: osmanov@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7493-2351

[✉]Esedulla M. Osmanov. E-mail: osmanov@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7493-2351

Решетников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7853-7356

Vladimir A. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-7853-7356

Проводимая государством демографическая политика и реформы в области здравоохранения привели к росту продолжительности жизни и увеличению населения пожилого возраста, что, однако, сопровождается появлением проблемы коморбидности.

Высокая значимость растущего бремени коморбидности обусловлена снижением качества жизни пациентов, их преждевременной смертностью, существенной экономической нагрузкой на пациентов, значительным увеличением ресурсов здравоохранения [1–3].

Проблема коморбидности актуальна и для пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Так, результаты исследования [4] показали, что с увеличением количества сопутствующих заболеваний среди лиц с ГБ значительно увеличиваются расходы системы здравоохранения, при этом наиболее затратными являются комбинации ГБ с цереброваскулярными болезнями (ЦВБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД).

Большинство представленных в отечественной литературе эпидемиологических исследований отражают частоту ассоциаций ГБ с группами заболеваний, такими как сердечно-сосудистые (ССЗ) [5], или отдельными заболеваниями, такими как ожирение [6], СД [7], хронический обструктивный бронхит легких [8], дислипидемия (ДЛП) [9]. Вместе с тем дизайн представленных исследований не позволяет в полной мере показать совокупность наиболее распространенной патологии среди пациентов с ГБ, в том числе молодого и среднего возраста, с учетом гендерных различий.

Без сомнения, лечение коморбидных пациентов, основанное на традиционном подходе, представляет определенные трудности, в первую очередь для врачей-терапевтов первичного звена здравоохранения, в связи с чем знание масштабов коморбидности среди различных возрастных групп пациентов с ГБ будет содействовать усилиям по раннему выявлению, своевременной и эффективной профилактике и лечению как основного заболевания, так и сопутствующей патологии.

Цель исследования – установить возрастные и гендерные особенности, нозологическую структуру коморбидности среди лиц в возрасте 20–99 лет с ГБ.

Материалы и методы

В настоящем исследовании использовалась информация, извлеченная из электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов (возраст, пол, дата обращения за медицинской помощью, установленные диагнозы), проживающих в г. Тамбове и прикрепленных на медицинское об-

служивание к городской поликлинике. Из 47 113 ЭМК лиц в возрасте 20–99 лет ГБ определена у 21 514, из которых 68,2% составили женщины, средний возраст всех пациентов с ГБ – $63,0 \pm 0,09$ года (95% доверительный интервал – ДИ 62,8–63,1). Оценивалось количество заболеваний, ассоциированных с ГБ с частотой выше 10%. К ним относятся болезни щитовидной железы (БЩЖ), СД, нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (ДЛП), старческая катаракта (СК), болезни сетчатки (БС), ИБС, ЦВБ, варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК), гастрит и дуоденит (ГД), хронический панкреатит (ХП), остеоартроз (ОА), остеохондроз позвоночника (ОХЗ), доброкачественное заболевание молочной железы (ДЗМЖ), нарушение менопаузы (НМ).

Персональные данные из ЭМК были зашифрованы и обезличены, поэтому последующая их идентификация была невозможна, в процессе исследования пациентам не назначались медицинские исследования и лечение, клинические испытания не проводились, в связи с чем согласие пациента на проведение исследования не требовалось.

Для статистического анализа использовали стандартные методы вариационной статистики. Количественные данные представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$) с 95% ДИ среднего, категориальные переменные представлены как доли (%). Исследование статистических различий по количественному признаку оценивали при помощи критерия Стьюдента (t -т) для независимых выборок, с проверкой на нормальность при помощи критерия Колмогорова–Смирнова, если распределение признака не подчинялось закону нормального распределения, использовали критерий U Манна–Уитни, изучение значимости различий частоты наличия признаков в сравниваемых группах проводили при помощи анализа таблиц сопряженности, с вычислением критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Microsoft Excel – 2016, IBM SPSS Statistics 23.0, Statistica 10.

Результаты

Среднее значение возраста в женской выборке с ГБ, составляя $64,02 \pm 0,1$ года (95% ДИ 63,8–64,2), значительно превышало ($t_{17,153} = 17,153$; $p < 0,001$) на 3 года среднее значение возраста в мужской когорте с ГБ ($60,7 \pm 0,2$ года; 95% ДИ 60,4–61,0).

Сопутствующие заболевания выявлены среди 82,7% пациентов (17 804/21 514) исследуемой выборки с ГБ, при этом каждому человеку сопутствует от 1 до 13 заболева-

Маньяков Рустам Ринатович – канд. мед. наук, зам. нач. госпитала ФКУЗ «МСЧ МВД России по Тамбовской области». ORCID: 0000-0002-9935-8373

Гараева Амина Султановна – д-р мед. наук, доц., доц. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3551-7205

Коркмазова Лаурия Хаджимуссаевна – ст. преподаватель каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2301-4213

Деменкова Валерия Владимировна – врач-терапевт участковый БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая поликлиника №1». ORCID: 0000-0002-2241-7048

Rustam R. Manyakov. ORCID: 0000-0002-9935-8373

Amina S. Garaeva. ORCID: 0000-0003-3551-7205

Lauria Kh. Korkmazova. ORCID: 0000-0003-2301-4213

Valeriya V. Demenkova. ORCID: 0000-0002-2241-7048

Таблица 1. Возрастная структура исследуемой выборки лиц с ГБ по количеству сопутствующих заболеваний**Table 1. Age structure of the study sample of persons with hypertension by the number of comorbidity**

Возрастные группы, лет (абс.)	Количество сопутствующих заболеваний, %				
	0	≥1	≥2	≥3	≥4
20–29 (189)	39,2	60,8	21,7	7,4	1,6
30–39 (860)	34,9	65,1	34,9	18,0	6,5
40–49 (2138)	26,1	73,9	46,6	27,1	14,3
50–59 (5208)	18,9	81,1	60,0	41,7	27,4
60–69 (6817)	14,2	85,8	67,4	51,0	36,9
70–79 (3614)	12,7	87,3	70,0	53,3	38,7
80+ (2687)	13,8	86,2	62,9	41,3	26,3

ний из числа 14 изучаемых, в среднем $3,6 \pm 0,02$ заболевания (95% ДИ 3,57–3,64).

Одно заболевание сопутствует 21,0% пациентов (4524/21 514) исследуемой выборки с ГБ, 2 заболевания – 17,9% (3845/21 514), 3 заболевания – 14,0% (3019/21 514), 4 и более заболеваний – 29,8% (6416/21 514) выборки. Сопутствующая патология не выявлена лишь у 17,2% (3710/21 514) лиц из исследуемой выборки с ГБ.

Обращает на себя внимание высокая частота сопутствующей патологии среди лиц с ГБ молодого возраста. Так, более 1/2 (60,8%) лиц из исследуемой выборки в возрасте 20–29 лет с ГБ страдают от одного и более сопутствующего заболевания, в 30–39 лет их число возрастает до 65,1% и достигает максимума в 70–79 лет (табл. 1).

В женской выборке с ГБ в среднем установлено больше сопутствующих заболеваний, чем в мужской (3,47 заболевания vs 2,4 заболевания; $p < 0,001$). В возрастном диапазоне 20–29 лет группы женщин и мужчин с ГБ по количеству сопутствующих заболеваний схожи, однако в более старшем возрасте установлены гендерные различия с преобладанием среди женщин (табл. 2).

Установлена прямая зависимость между количеством сопутствующих заболеваний и возрастом как среди женской, так и мужской выборки с ГБ, кроме возрастной группы 80 лет и старше, где происходит резкое снижение среднего количества сопутствующих заболеваний, что, вероятно, обусловлено высокой смертностью до 80 лет лиц с высокой коморбидностью.

По результатам исследования выявлены наиболее распространенные заболевания, ассоциированные с ГБ. В табл. 3 представлена нозологическая структура сопутствующих заболеваний, занимающих первые 3 ранговых места по частоте встречаемости в выборке лиц с ГБ разного возраста.

Нозологическая структура сопутствующих заболеваний в выборке лиц с ГБ с возрастом меняется. Так, в молодом возрасте лицам с ГБ в своем большинстве сопутствуют дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов, болезни пищеварительной системы, офтальмопатология, в среднем возрасте характерно нарастание частоты эндокринной патологии и мастопатий, в пожилом возрасте на первый план выходит ССЗ, но дегенеративно-дистрофические заболевания в среднем и пожилом возрасте также не теряют актуальность.

Таблица 2. Гендерные различия исследуемой выборки лиц с ГБ по количеству сопутствующих заболеваний**Table 2. Gender differences in the studied sample of persons with hypertension in terms of the number of comorbidity**

Возрастные группы, лет	Среднее количество сопутствующих заболеваний (95% ДИ)			
	всего	женщины	мужчины	<i>p</i>
20–29	1,5 (1,4–1,7)	1,6 (1,3–1,8)	1,5 (1,3–1,6)	0,593
30–39	2,0 (1,9–2,1)	2,1 (1,9–2,2)	1,8 (1,6–1,8)	0,002
40–49	2,4 (2,3–2,5)	2,6 (2,5–2,7)	1,9 (1,8–2,0)	<0,001
50–59	3,0 (2,9–3,1)	3,4 (3,3–3,5)	2,2 (2,1–2,3)	<0,001
60–69	3,5 (3,4–3,6)	3,9 (3,8–4,0)	2,5 (2,4–2,6)	<0,001
70–79	3,6 (3,5–3,7)	3,9 (3,8–4,0)	2,8 (2,7–2,9)	<0,001
80+	2,9 (2,8–3,0)	2,9 (2,8–3,0)	2,7 (2,5–2,8)	0,012
Всего (20–99)	3,17 (3,13–3,2)	3,47 (3,43–3,51)	2,4 (2,3–2,5)	<0,001

Таблица 3. Нозологическая структура сопутствующих заболеваний среди исследуемой выборки с ГБ**Table 3. Nosological structure of comorbidity among the study sample with hypertension**

Возрастные группы, лет (<i>n</i>)	Количество сопутствующих заболеваний (<i>n</i>)	Сопутствующие заболевания среди лиц с ГБ
		1-е ранговое место/2-е ранговое место/3-е ранговое место (%)
	1 (74)	ОХЗ (45,9)/БС (16,2)/ОА (8,1)
	2 (27)	ОХЗ+ХП (14,8)/ОХЗ+ГД (14,8)/ОХЗ+БС (14,8)
20–29 (115)	3 (11)	ОХЗ+ГД+ХП (27,3)/ОХЗ+ХП+БС (9,1)/ОХЗ+ХП+СД (9,1)
	4+ (3)	ОХЗ+ХП+ОА+ДЗМЖ (33,3)/ОХЗ+БС+СД+БЩЖ (33,3)/ОХЗ+ДЗМЖ+ГД+ВРВНК (33,3)
	1 (253)	ОХЗ (51,4)/ГД (9,9)/ДЗМЖ (8,3)
	2 (145)	ОХЗ+ОА (16,6)/ОХЗ+ХП (13,1)/ОХЗ+ДЗМЖ (11,0)
30–39 (560)	3 (99)	ОХЗ+ОА+ГД (4,0)/ОХЗ+ОА+ХП (4,0)/ОХЗ+БС+ХП (3,0)
	4+ (63)	ОХЗ+ХП+ГД+ДЗМЖ (19,3)/ОХЗ+ХП+ГД+ОА (8,8)/ОХЗ+ХП+БЩЖ+ОА (7,0)

Таблица 3. Нозологическая структура сопутствующих заболеваний среди исследуемой выборки с ГБ**Table 3. Nosological structure of comorbidity among the study sample with hypertension**

Возрастные группы, лет (n)	Количество сопутствующих заболеваний (n)	Сопутствующие заболевания среди лиц с ГБ
40–49 (1580)	1 (585)	ОХЗ (42,6)/ОА (9,4)/ДЗМЖ (7,8)
	2 (416)	ОХЗ+ДЗМЖ (11,3)/ОХЗ+ОА (10,3)/ОХЗ+ДЛП (6,3)
	3 (273)	ОХЗ+ОА+ДЗМЖ (5,9)/ОХЗ+ОА+ЦВБ (2,9)/ОХЗ+ОА+БС (2,9)
	4+ (306)	ОХЗ+ОА+ДЗМЖ+БЩЖ (10,5)/ОХЗ+ОА+ДЗМЖ+ЦВБ (9,8)/ОХЗ+ОА+ДЗМЖ+ХП (9,8)
50–59 (4225)	1 (1097)	ОХЗ (29,8)/ОА (9,9)/ЦВБ (9,2)
	2 (952)	ОХЗ+ОА (10,1)/ОХЗ+ДЛП (5,9)/ОХЗ+ИБС (5,3)
	3 (747)	ОХЗ+ОА+НМ (3,3)/ОХЗ+ОА+ЦВБ (2,9)/ОХЗ+ОА+ДЗМЖ (2,7)
	4+ (1429)	ОХЗ+ОА+НМ+ДЗМЖ (13,5)/ОХЗ+ОА+ЦВБ+ДЗМЖ (11,9)/ОХЗ+ОА+НМ+ЦВБ (10,8)
60–69 (5851)	1 (1256)	ОХЗ (20,9)/ЦВБ (16,0)/ИБС (13,4)
	2 (1120)	ОХЗ+ОА (6,9)/ЦВБ+ОХЗ (6,5)/ЦВБ+ИБС (6,2)
	3 (959)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ (3,6)/ЦВБ+ОХЗ+ОА (3,2)/ИБС+ОХЗ+ОА (2,5)
	4+ (2516)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ+ОА (13,2)/ЦВБ+ИБС+ОХЗ+НМ (9,3)/ЦВБ+ОХЗ+НМ+ДЗМЖ (9,2)

Обсуждение

В выборке лиц с ГБ в возрасте 20–99 лет выявлены возрастные и гендерные особенности коморбидности, а также установлены наиболее часто встречающиеся сочетания сопутствующих заболеваний.

Результаты настоящего исследования подчеркивают высокую частоту коморбидной патологии среди пациентов с ГБ. У 17,2% исследуемой когорты с ГБ отсутствовали сопутствующие заболевания. Аналогичные данные представлены в результатах исследования С. Park и соавт. (2017 г.), в котором ученые установили отсутствие сопутствующей патологии у 14,0% из 26 049 взрослых пациентов с ГБ [4].

Высокая коморбидность среди пациентов с ГБ продемонстрирована в ранее опубликованных исследованиях [10, 11], при этом в исследовании Y. Li и соавт. (2017 г.) установлено, что у пациентов с плохо контролируемым артериальным давлением чаще имелись сопутствующие заболевания (отношение шансов 2,07, 95% ДИ 1,70–2,53) [12].

Таблица 3. Нозологическая структура сопутствующих заболеваний среди исследуемой выборки с ГБ (Окончание)**Table 3. Nosological structure of comorbidity among the study sample with hypertension (End)**

Возрастные группы, лет (n)	Количество сопутствующих заболеваний (n)	Сопутствующие заболевания среди лиц с ГБ
70–79 (3155)	1 (624)	ЦВБ (25,8)/ИБС (23,9)/ОХЗ (10,7)
	2 (605)	ЦВБ+ИБС (11,7)/ЦВБ+ОХЗ (7,3)/ИБС+ОХЗ (7,1)
	3 (527)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ (7,6)/ЦВБ+ИБС+ОА (4,6)/ЦВБ+ИБС+СД (4,2)
	4+ (1399)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ+ОА (23,8)/ЦВБ+ИБС+ОХЗ+НМ (13,6)/ЦВБ+ИБС+ОХЗ+СК (12,4)
80+ (2317)	1 (628)	ЦВБ (38,2)/ИБС (31,5)/ОХЗ (9,7)
	2 (580)	ЦВБ+ИБС (31,0)/ЦВБ+ОХЗ (9,1)/ЦВБ+ОА (5,9)
	3 (403)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ (16,4)/ЦВБ+ИБС+ОА (9,4)/ЦВБ+ИБС+ВРВНК (5,5)
	4+ (706)	ЦВБ+ИБС+ОХЗ+ОА (31,3)/ЦВБ+ИБС+ОХЗ+ХП (16,4)/ЦВБ+ИБС+ОХЗ+ВРВНК (15,3)

Представленные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о росте бремени сопутствующей патологии, достигающем наибольших показателей среди пожилых, что соответствует результатам исследований [13, 14], при этом авторы указывают, что пожилым пациентам характерна мультиморбидность с преобладанием ССЗ, взаимосвязанная с неблагоприятными клиническими исходами.

Вместе с тем настоящее исследование также показало, что более 1/2 (60,8%) молодых пациентов с ГБ в возрасте 20–29 лет страдают от ≥1 сопутствующего заболевания, 1/5 часть пациентов с ГБ имеют ≥2 заболевания, что еще больше актуализирует проблему коморбидности. Так, изучение мультиморбидности среди лиц старше 20 лет, проживающих в Шри-Ланке [15], позволило авторам установить, что почти 1/5 из них (44,4%) в возрасте 20–35 лет имеют ≥2 хронических заболевания с преобладанием сочетания артериальной гипертензии и СД, к 50 годам эта цифра увеличивается до 64%, что ниже по сравнению с данными, полученными в настоящей статье (73,9%).

В ходе исследования установлено, что для женщин с ГБ характерно больше сопутствующих заболеваний по сравнению с мужчинами. Гендерные различия в состоянии здоровья обсуждаются по настоящее время, вместе с тем в данном вопросе единогласие отсутствует. Так, S. Prathapan и соавт. [16] показали, что женщины чаще страдают от хронических заболеваний в более пожилом возрасте, что нельзя объяснить только генетическими различиями. Исследования других авторов [17, 18] показывают, что женщины чаще страдают от хронических болезней, которые не являются смертельными, такими как артриты, депрессия, в

отличие от мужчин, которые больше подвержены ССЗ, СД, приводящим к раннему смертельному исходу.

В настоящем исследовании показано, что ГБ наиболее часто ассоциирована с ССЗ (ЦВБ, ИБС), дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и суставов (ОХЗ, ОА), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ХП, ГД), эндокринной системы (СД, ДЛП, БЩЖ) и офтальмопатологией (БС, СК). Женской когорте с ГБ часто сопутствуют инволюционные процессы в репродуктивной системе (ДЗМЖ, НМ).

По результатам исследования, проведенного в Германии [19], в выборке, состоявшей из 123 224 пациентов в возрасте 65 лет и старше, выявлены наиболее распространенные ассоциации ГБ с ДЛП и ОХЗ (12,1% в популяции с мультиморбидностью), с ОА и ОХЗ (10,4%), с ИБС и ДЛП (9,4%). Исследование, проведенное в Малайзии, свидетельствует, что среди лиц в возрасте старше 18 лет ГБ I стадии ассоциирована с СД в 24,3% случаев, с гиперхолестеринемией – в 18,8% случаев [20]. Результаты исследования CARRS [21] показали, что ГБ, ассоциированная с СД, была наиболее распространенной наблюдаемой комбинацией (11,0% в общей популяции). Исследование COBRA-BPS [22] в Южной Азии с участием 2288 человек в возрасте ≥ 40 лет выявило наиболее распространенные ассоциации ГБ с хронической болезнью почек в 38,3% случаев, с СД (27,2%), с ССЗ (19,3%) и инсультом (12,8%). Также в литературе [23] имеются данные об ассоциации ГБ с ОА (отношение шансов 1,26, 95% ДИ 1,08–1,48) среди корейского населения ($n=9514$; ≥ 50 лет).

Результаты перечисленных исследований в большинстве согласуются с представленными в настоящем исследовании данными, с некоторыми различиями в частоте случаев, что обусловлено различиями в дизайне исследования.

Ограничения настоящего исследования

Во-первых, мы включили лиц с ГБ, прикрепленных к одной городской поликлинике, что может ограничить экстраполяцию полученных данных на всех жителей региона. Во-вторых, дизайн исследования позволяет оценивать только ассоциации заболеваний, а не их причинно-следственные связи. В-третьих, результаты, полученные с помощью подхода, основанного на анализе информации из ЭМК, очевидно, будут зависеть от качества полученных данных. Четвертое ограничение связано с тем, что о пациенте не отражается медицинская информация до введения в практику ЭМК.

Заключение

В выборке лиц с ГБ в возрасте 20–99 лет сопутствующие заболевания выявлены в 82,7% случаев. В 20–29 лет частота ассоциации ГБ с ≥ 1 сопутствующим заболеванием составляет 60,8% случаев, в среднем 1,5 заболевания на человека, с возрастом частота увеличивается до 87,3% случаев в 70–79 лет, в среднем 3,6 заболевания. Среди женщин с ГБ в каждой возрастной группе среднее количество сопутствующих заболеваний выше по сравнению с мужчинами.

Молодым лицам с ГБ сопутствуют дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов, болезни пищеварительной системы, в пожилом возрасте на первый план выходят ССЗ, но дегенеративно-дистрофические заболевания в среднем и пожилом возрасте также не теряют свою актуальность.

Существующая система организации медицинской помощи не может удовлетворить возникающие потребности пациентов с коморбидностью, что свидетельствует о необходимости переориентации медицинской помощи от традиционной к пациентоориентированной.

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

БС – болезни сетчатки
БЩЖ – болезни щитовидной железы
ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей
ГБ – гипертоническая болезнь
ГД – гастрит и дуоденит
ДЗМЖ – доброкачественное заболевание молочной железы;
ДИ – доверительный интервал
ДЛП – дислипидемия
ИБС – ишемическая болезнь сердца

НМ – нарушение менопаузы
ОА – остеоартроз
ОХЗ – остеохондроз позвоночника
СД – сахарный диабет
СК – старческая катаракта
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХП – хронический панкреатит
ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ЭМК – электронная медицинская карта

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Richard P, Walker R, Alexandre P. The burden of out of pocket costs and medical debt faced by households with chronic health conditions in the United States. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199598. DOI:10.1371/journal.pone.0199598
- Meraya AM, Raval AD, Sambamoorthi U. Chronic condition combinations and health care expenditures and out-of-pocket spending burden among adults, Medical Expenditure Panel Survey, 2009 and 2011. *Prev Chronic Dis*. 2015;12:E12. DOI:10.5888/pcd12.140388

3. Picco L, Achilla E, Abdin E, et al. Economic burden of multimorbidity among older adults: impact on healthcare and societal costs. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:173. DOI:10.1186/s12913-016-1421-7
4. Park C, Fang J, Hawkins NA, et al. Comorbidity Status and Annual Total Medical Expenditures in U.S. Hypertensive Adults. *Am J Prev Med*. 2017;53(6S2):S172-81. DOI:10.1016/j.amepre.2017.07.014
5. Андреев Е.Ю., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2672 [Andreev EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(5):2672 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2672
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):4-10 [Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2017;16(4):4-10 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
7. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56-62 [Zhernakova YV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Sistemnye gipertenzii*. 2018;15(1):56-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-082X_15.1.56-62
8. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Системные гипертензии*. 2020;17(3):7-34 [Chazova IE, Nevzorova VA, Ambatiello LG, et al. Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnye gipertenzii*. 2020;17(3):7-34 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2020.3.200294
9. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р., и др. Распространенность сочетания артериальной гипертензии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2865 [Grinshtein YuI, Shabalin VV, Ruf RR, et al. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(4):2865 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2865
10. Liu J, Ma J, Wang J, et al. Comorbidity Analysis According to Sex and Age in Hypertension Patients in China. *Int J Med Sci*. 2016;13(2):99-107. DOI:10.7150/ijms.13456
11. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50 [Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (REKVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2014;13(6):44-50 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50
12. Li YT, Wang HHX, Liu KQL, et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control Among Hypertensive Patients With Coexisting Long-Term Conditions in Primary Care Settings: A Cross-Sectional Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3572. DOI:10.1097/MD.0000000000003572
13. Rocca WA, Boyd CM, Grossardt BR, et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(10):1336-49. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.07.010
14. Низов А.А., Сучкова Е.И., Дашкевич О.В., и др. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):70-5 [Nizov AA, Suchkova EI, Dashkevich OV, et al. Cardiovascular comorbidity in the real clinical practice of an ambulatory physician. Comparative register research in the Ryazan region. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(2):70-5 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-2-70-75
15. Prathapan S, Fernando GVMC, Matthias AT, et al. The rising complexity and burden of multimorbidity in a middle-income country. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243614. DOI:10.1371/journal.pone.0243614
16. Carmel S. Health and Well-Being in Late Life: Gender Differences Worldwide. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:218. DOI:10.3389/fmed.2019.00218
17. Crimmins EM, Shim H, Zhang YS, et al. Differences between Men and Women in Mortality and the Health Dimensions of the Morbidity Process. *Clin Chem*. 2019;65(1):135-45. DOI:10.1373/clinchem.2018.288332
18. Liu Y, Liu G, Wu H, et al. Sex differences in non-communicable disease prevalence in China: a cross-sectional analysis of the China Health and Retirement Longitudinal Study in 2011. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017450. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017450
19. van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health*. 2011;11:101. DOI:10.1186/1471-2458-11-101
20. Mahadir Naidu B, Mohd Yusoff MF, Abdullah S, et al. Factors associated with the severity of hypertension among Malaysian adults. *PLoS One*. 2019;14(1):e0207472. DOI:10.1371/journal.pone.0207472
21. Singh K, Patel SA, Biswas S, et al. Multimorbidity in South Asian adults: prevalence, risk factors and mortality. *J Public Health (Oxf)*. 2019;41(1):80-9. DOI:10.1093/pubmed/fdy017
22. Feng L, Jehan I, de Silva HA, et al. Prevalence and correlates of cardiometabolic multimorbidity among hypertensive individuals: a cross-sectional study in rural South Asia – Bangladesh, Pakistan and Sri Lanka. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030584. DOI:10.1136/bmjopen-2019-030584
23. Kim HS, Shin JS, Lee J, et al. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165325. DOI:10.1371/journal.pone.0165325

Статья поступила в редакцию/The article received: 02.02.2022



OMNIDOCTOR.RU

Синдром обструктивного апноэ сна и факторы сердечно-сосудистого риска в развитии феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии

О.О. Михайлова^{✉1}, Е.М. Елфимова¹, А.Ю. Литвин^{1,2}, И.Е. Чазова¹

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

Цель. Определить роль синдрома обструктивного апноэ сна и других факторов сердечно-сосудистого риска в развитии феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Проанализированы данные 75 больных с АГ I–II стадии, 1–3-й степени. Всем больным проведено ночное респираторное мониторирование. На фоне подобранной АГТ проводился мониторинг уровня артериального давления (АД) тремя методами измерения (клиническое, суточное мониторирование и самоконтроль артериального давления в домашних условиях – СКАД) – исходно, через 1, 3 и 6 мес после начала наблюдения.

Результаты. У 36,0% пациентов диагностирован феномен «ускользания» через 1 или 3 мес наблюдения. При сравнении группы с феноменом «ускользания» выявлен исходно более высокий уровень систолического АД по данным клинических измерений, суточного мониторирования и СКАД (134,0±4,7 мм рт. ст. против 126,0±8,5 мм рт. ст.; 129,0±2,3 мм рт. ст. против 121,0±7,7 мм рт. ст.; 131,0±8,2 мм рт. ст. против 121,5±6,2 мм рт. ст. соответственно; $p<0,05$). Различий по показателям нарушения дыхания во время сна и факторам сердечно-сосудистого риска между группами не выявлено. Однако у пациентов с минимальной $SpO_2 \leq 85\%$ во время сна отмечался статистически значимо более высокий уровень клинического систолического АД как до подбора АГТ, так и на фоне ее приема (157,6±10,4 мм рт. ст. против 152,4±8,1 мм рт. ст.; 132,0±6,8 мм рт. ст. против 127,1±8,9 мм рт. ст. соответственно; $p<0,05$) и среднесуточного систолического АД (125,7±5,9 мм рт. ст. против 121,6±8,2 мм рт. ст. соответственно; $p<0,05$) по сравнению с больными с минимальной $SpO_2 > 85\%$.

Заключение. Выявленная тенденция к более высокому уровню АД при более выраженной ночной гипоксемии не позволяет исключить отсроченное негативное влияние синдрома обструктивного апноэ сна, особенно тяжелой степени, на профиль АД у пациентов с исходно успешным контролем АГ.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, эффективность антигипертензивной терапии, феномен «ускользания»

Для цитирования: Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и факторы сердечно-сосудистого риска в развитии феномена «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(1):17–22. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202048

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors in the antihypertensive therapy “escape” phenomenon

Oksana O. Mikhailova^{✉1}, Eugenia M. Elfimova¹, Aleksander Yu. Litvin^{1,2}, Irina E. Chazova¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the role of obstructive sleep apnea and other cardiovascular (CV) risk factors in the development of the antihypertensive therapy (AHT) efficacy “escape” phenomenon in patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods. The data of 75 patients with AH stage I–II, grades 1–3 were proceeded. All patients included in the study underwent night respiratory monitoring. After AHT prescription, blood pressure (BP) was monitored by three measurement methods (office, daily monitoring and self-control of blood pressure) – initially, in 1, 3 and 6 months after the inclusion – in order to confirm the initial therapy efficacy and to identify or exclude the “escape” phenomenon.

Results. In 36.0% of patients, the “escape” phenomenon was diagnosed in 1 or 3 months of observation. When comparing the group with the “escape” phenomenon, an initially higher level of systolic BP was revealed according to office measurements, 24-hour monitoring and self-control BP monitoring (134.0±4.7 mmHg vs 126.0±8.5 mmHg; 129.0±2.3 mmHg vs 121.0±7.7 mmHg; 131.0±8.2 mmHg vs 121.5±6.2 mmHg resp.; $p<0,05$). There were no differences in sleep apnea and CV risk factors between the groups. However in patients with a minimal $SpO_2 \leq 85\%$ during sleep, there were a higher levels of office systolic BP both before the AHT prescription, and during its use (157.6±10.4 mmHg vs 152.4±8.1 mmHg resp., $p<0,05$; 132.0±6.8 vs 127.1±8.9 mmHg resp.; $p<0,05$), and mean 24-hour systolic BP (125.7±5.9 vs 121.6±8.2 mmHg resp.; $p<0,05$) – compared with patients with a minimum $SpO_2 > 85\%$.

Conclusion. The higher BP level in patients with lower nocturnal hypoxemia does not allow us to exclude the delayed negative impact of obstructive sleep apnea, especially severe, on the BP profile in case of initially successful AH control.

Keywords: obstructive sleep apnea, arterial hypertension, antihypertensive therapy efficacy, “escape” phenomenon

For citation: Mikhailova OO, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk factors in the antihypertensive therapy “escape” phenomenon. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):17–22. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202048

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Михайлова Оксана Олеговна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». Тел: +7(495)414-65-43; e-mail: ox.mik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3609-2504

✉ **Oksana O. Mikhailova.** E-mail: ox.mik@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3609-2504

Введение

Величина артериального давления (АД) – важнейший критерий, определяющий тяжесть и прогноз артериальной гипертензии (АГ) [1]. Тем не менее важность лечения АГ нередко недооценивается, в связи с чем терапия или не проводится, или проводится неадекватно [2, 3].

Среди причин низкого процента достижения целевых цифр АД выделяют ослабление профилактической работы лечебно-профилактических учреждений [4], низкую осведомленность больных о важности контроля АД, недостаточную дозировку и/или количество назначаемых антигипертензивных препаратов (АГП), неэффективность различных групп препаратов у отдельных больных, низкую приверженность лечению и др. [5]. В данной работе мы хотим обратить внимание на феномен «ускользания» эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) [6]. Его характерной чертой является изначальное достижение целевого уровня АД с последующим его повышением сверх целевых значений на фоне приема одних и тех же АГП в одних и тех же дозах. Феномен «ускользания» вносит определенный вклад в бремя неэффективного лечения АГ [7], повышая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Известно, что АГ редко встречается как единственная патология и в большинстве случаев сопровождается наличием факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [8], в том числе таких, как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [9]. Учитывая плохой контроль факторов ССР [10] и низкую выявляемость СОАС [11], в рамках нашего исследования решено оценить их роль в развитии феномена «ускользания».

Цель исследования – определить роль СОАС и других факторов ССР в развитии феномена «ускользания» эффективности АГТ у пациентов с АГ.

Материалы и методы

Дизайн исследования, материалы и методы представлены на рис. 1 [12, 13].

Приняты следующие критерии исключения: установленная вторичная форма АГ или наличие показаний для ее диагностики, исходно резистентное/рефрактерное течение АГ, III стадия АГ, сахарный диабет 2-го типа, терапия постоянным положительным давлением воздуха во время сна, беременность, анамнез низкой приверженности лечению.

Оценка приверженности лечению проводилась после подсчета блистеров, по формуле:

$$\text{Приверженность} = \frac{\text{Количество дней с правильным приемом препаратов} / \text{Количество дней наблюдения}}{\times 100\%}.$$

За критерии феномена «ускользания» принято сочетание любых двух следующих признаков: среднесуточное АД по данным самоконтроля в домашних условиях

(СКАД) $\geq 135/85$ мм рт. ст. на протяжении 3 и более дней подряд, уровень клинического АД $> 140/90$ мм рт. ст., среднесуточные значения АД $> 130/80$ мм рт. ст. по данным суточного мониторирования АД (СМАД).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

На фоне подобранной АГТ в начале наблюдения целевой уровень АД имели все включенные пациенты. Впоследствии при соблюдении приема той же самой терапии в течение первых 3 мес наблюдения у 36,0% больных выявлен феномен «ускользания». На основании критерия развития феномена «ускользания» ретроспективно сформировано 2 группы: группа 1 – 27 пациентов с феноменом «ускользания» и группа 2 – 48 пациентов со стабильно целевым уровнем АД на фоне исходно подобранной АГТ.

Исходный профиль АД

Все участники исследования на этапе включения достигли целевых значений клинического АД ($< 140/90$ мм рт. ст.), а средние уровни АД по данным первых 3 дней СКАД и СМАД не превышали пороговых ($< 135/85$ и $< 130/80$ мм рт. ст. соответственно). Тем не менее в группе с феноменом «ускользания» (группа 1) зарегистрированы значимо более высокие ($p < 0,00$) уровни систолического артериального давления (САД) по данным клинических измерений ($134,0 \pm 4,7$ мм рт. ст. против $126,0 \pm 8,5$ мм рт. ст.), СКАД ($131,0 \pm 8,2$ мм рт. ст. против $121,5 \pm 6,2$ мм рт. ст.) и СМАД ($129,0 \pm 2,3$ мм рт. ст. против $121,0 \pm 7,7$ мм рт. ст.). Уровни диастолического АД не различались между группами.

Гендерные, возрастные и анамнестические данные

Группы значимо не различались по гендерному признаку (19 мужчин против 23 мужчин для групп 1 и 2 соответственно), возрасту ($56,0$ [$49,0$; $63,0$] лет против $54,5$ [$43,0$; $59,5$] лет соответственно), степеням АГ (для 3-й степени АГ – $77,8\%$ против $60,4\%$ соответственно), длительности анамнеза АГ ($15,0$ [$7,0$; $20,0$] лет против $10,0$ [$6,0$; $20,0$] лет соответственно), статусу курения ($22,2\%$ против $22,9\%$ соответственно), а также по процентному соотношению больных с отягощенным семейным анамнезом ($66,7\%$ против $64,6\%$ соответственно).

Антропометрические данные и факторы риска

Не выявлено статистически значимых различий между группой 1 и группой 2 по таким характеристикам, как индекс массы тела (для мужчин $32,0$ [$29,0$; $33,0$] кг/м² против $30,0$ [$28,0$; $32,0$] кг/м² соответственно; для женщин – $29,5$

Елфимова Евгения Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. апноэ сна отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3140-5030

Литвин Александр Юрьевич – гл. науч. сотр., рук. лаб. апноэ сна отд. гипертензии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»; проф. каф. поликлинической терапии лечебного факта ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5918-9969

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, рук. отд. гипертензии, зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-9822-4357

Eugenia M. Elfimova. ORCID: 0000-0002-3140-5030

Aleksander Yu. Litvin. ORCID: 0000-0001-5918-9969

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

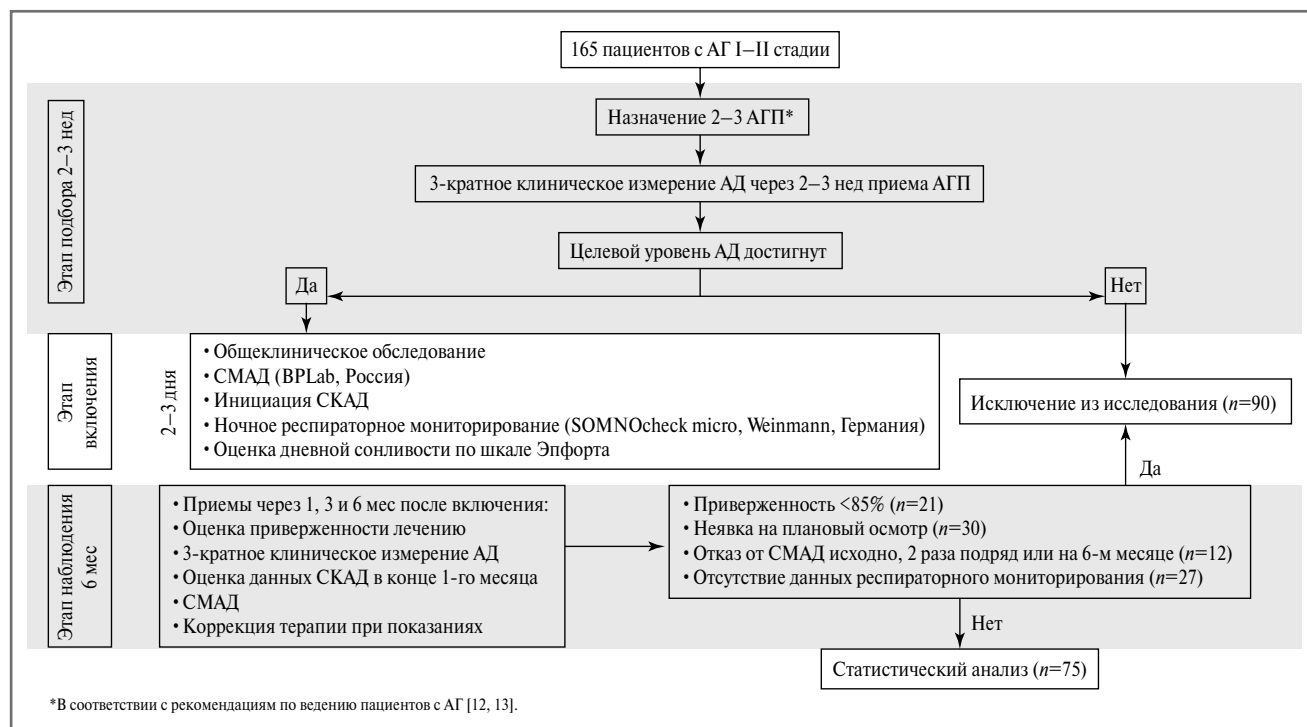


Рис. 1. Дизайн исследования, материалы и методы.

Fig. 1. Research design, materials and methods.

Таблица 1. Характеристика нарушений дыхания во время сна

Table 1. Characteristics of respiratory disorders during sleep

	Группа 1 (n=27)	Группа 2 (n=48)
Наличие СОАС, %	70,4	56,3
Степень тяжести, %		
ИАГ<15 соб/ч	81,5	66,7
ИАГ≥15 соб/ч	18,5	33,3
ИАГ, соб/ч	7,6 [5,3; 15,0]	6,1 [4,0; 17,0]
Индекс десатурации, соб/ч	7,6 [4,1; 14,0]	6,2 [3,4; 17,6]
Минимальная SpO ₂ , %	85,0 [82,0; 87,0]	85,7 [78,3; 88,0]
Средняя SpO ₂ , %	94,0 [92,1; 95,0]	94,0 [92,4; 95,0]
Максимальная SpO ₂ , %	97,3 [95,0; 98,3]	96,6 [95,0; 97,8]
Балл по шкале сонливости Эпфорта	5,0 [3,0; 6,0]	4,0 [3,5; 6,0]

Примечание. SpO₂ – сатурация крови кислородом во время ночного респираторного мониторинга, соб/ч – число событий в час, ИАГ – индекс апноэ–гиппноэ.

[27,0; 33,5] кг/м² против 30,0 [28,0; 32,0] кг/м² соответственно), процент пациентов с избыточной массой тела (33,3% против 37,5% соответственно), ожирением (62,9% против 56,3% соответственно), дислипидемией (85,2% против 81,3% соответственно) и гипергликемией натощак (40,7% против 22,9% соответственно).

АГТ и приверженность лечению

Пациенты обеих групп принимали от 2 до 3 АГП. Из них 37,3% пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 61,3% – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, 64,0% – антагонисты кальциевых каналов, 38,7% – диуретики, 50,7% – β-адреноблокаторы, 4,0% – препарат центрального действия. Предпочтение отдавалось назначению фиксированных комбинаций АГТ, вследствие чего пациенты обеих групп в среднем получали 1,9±0,7 таблетки в сутки. Для группы 1 и группы 2 также была характерна сопоставимо высокая приверженность лечению (90,4±5,1% против 89,2±3,8%).

Синдром обструктивного апноэ сна

При анализе наличия и степени тяжести СОАС, а также при оценке значений показателей, характеризующих СОАС, статистически значимых различий не выявлено. Несмотря на то что в группе 1 отмечена тенденция к более частому наличию СОАС, степень тяжести синдрома в данной группе, как правило, была легкой или средней (табл. 1).

Для оценки влияния нарушений дыхания во сне на развитие «ускользания» мы сравнили процент развития данного феномена у пациентов с СОАС и без него. По результатам статистически значимого различия не выявлено (40,7% против 23,1% соответственно; $p=0,35$).

При оценке влияния ночной гипоксемии на «ускользание» эффективности АГТ по данным ROC-анализа значимого отрезного значения также не получено [минимальная SpO₂≤85%, AUC=0,5 (95% доверительный интервал 0,40–0,64), $p=0,797$, Ч (чувствительность) – 66,7%, С (специфичность) – 56,3%].

Тем не менее определены следующие особенности. У пациентов с минимальной SpO₂≤85% как до начала терапии, так и на фоне 2–3 АГП отмечены более высокие цифры клинического САД по сравнению с больными с минимальной SpO₂>85% (157,6±10,4 мм рт. ст. против 152,4±8,1 мм рт. ст.

соответственно; $132,0 \pm 6,8$ мм рт. ст. против $127,1 \pm 8,9$ мм рт. ст. соответственно). Аналогичные различия характерны и для среднесуточного САД на этапе включения в исследование ($125,7 \pm 5,9$ мм рт. ст. против $121,6 \pm 8,2$ мм рт. ст. соответственно). Уровень диастолического АД оказался сопоставимым в обеих группах.

Предикторы феномена «ускользания» у пациентов с АГ и СОАС

По результатам данного исследования не выявлено предикторов феномена «ускользания» как среди показателей нарушения дыхания во время сна, так и среди факторов ССР. Таким образом, в изученной группе больных очевидно единственным фактором, определяющим необходимость коррекции АГТ в ближайшие месяцы после ее назначения, оказался достигнутый уровень АД, исходно близкий к целевым (для клинического АД) или пороговым значениям (для СКАД и СМАД).

Обсуждение

Среди причин развития феномена «ускользания» хорошо известно постепенное ухудшение эффективности монотерапии вследствие активации «обходных» механизмов, препятствующих снижению АД [14]. Кроме того, нельзя переоценить важность приверженности лечению [15]. Несмотря на то что оба этих фактора учтены в настоящей работе, у 36% пациентов было выявлено снижение эффективности АГТ в первые 3 мес ее приема. Современные данные статистики контроля АГ [2], работы, посвященные комбинированной АГТ [16] и комплаенсу [17], свидетельствуют в пользу того, что существуют и другие причины «ускользания» эффективности.

В настоящее время также достаточно данных, подтверждающих потенцирующее влияние избыточной массы тела и ожирения [18], гипергликемии [19], дислипидемии [20], курения [21] и СОАС на развитие АГ [22, 23]. В свою очередь коррекция факторов ССР способствует лучшему контролю АГ: как за счет контроля уровня глюкозы [24] и снижения веса [25], так и за счет коррекции дислипидемии [26], отказа от курения [27] и устранения нарушений дыхания во время сна [28].

Существующие данные позволили предположить, что плохая коррекция модифицируемых факторов риска у больных АГ на фоне АГТ приводит к отсроченному повышению АД и развитию феномена «ускользания». Так, в одной из наших работ ($n=59$) [6] выявлены более высокий уровень глюкозы крови натощак, более высокая частота нарушений толерантности к глюкозе и больше курящих больных в группе с феноменом «ускользания». Тем не менее в текущем исследовании на большей выборке аналогичные предикторы феномена «ускользания» среди классических факторов ССР у пациентов с АГ и СОАС не выявлены, и данное предположение требует подтверждения в дальнейших работах.

В свою очередь большое количество исследований свидетельствует о взаимосвязи СОАС с развитием АГ и неадекватным контролем уровня АД [29], а также с резистентным течением данного заболевания [30]. Действительно, между СОАС и АГ существует двунаправленная взаимосвязь – одна патология увеличивает риск наличия другой [31]. Пациенты могут быть не обследованы на предмет обеих нозологий одновременно, однако выявление одного заболевания является показанием для направления на диагностику второго [32]. Хотя, по данным некоторых исследований, распространенность СОАС у пациентов с АГ

составляет в среднем 40%, у пациентов с резистентной АГ этот показатель возрастает до 90% [33, 34]. Приведенные данные послужили основой для гипотезы о влиянии СОАС на отсроченную неэффективность АГТ. Несмотря на то что по результатам нашей работы четкой взаимосвязи между наличием СОАС и развитием феномена «ускользания» не выявлено, существующая тенденция к более высокому уровню АД при более выраженной ночной гипоксемии не позволяет исключить негативное влияние СОАС, особенно тяжелой степени, на профиль АД у пациентов с исходно успешным контролем АГ. Ряд исследований также сообщает об отрицательном влиянии преимущественно интермиттирующей ночной гипоксии [35] на характер течения АГ у больных с СОАС.

В то же время в описанной работе необходимо отметить такое ограничение, как небольшой объем выборки и малое число пациентов с тяжелой степенью СОАС. В связи с хорошо документированным влиянием СОАС на АГ не исключено, что ряд показателей нарушения дыхания во время сна при тяжелой степени СОАС окажутся значимыми предикторами развития феномена «ускользания» у пациентов с АГ. В то же время наличие даже легкой степени СОАС зачастую приводит к повышению уровня АД в сравнении с пациентами, не имеющими нарушений дыхания во время сна [36, 37].

Заключение

Современная тактика лечения АГ характеризуется комплексным подходом и не только заключается в достижении целевых цифр АД, но и требует коррекции модифицируемых факторов риска, соблюдения высокой приверженности лечению и регулярных посещений врача [15, 17]. Учитывая редко проводимую диагностику СОАС и его лечение у пациентов с АГ [11], вероятно, отсутствие коррекции нарушений дыхания во время сна может вносить вклад в развитие феномена «ускользания» АГТ в отдаленной перспективе.

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 проведено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения РФ, тема НИР №115061870017 «Изучение современных фенотипов артериальной гипертензии, включая вторичные формы, с целью создания персонализированных методов лечения».

Funding source. The study was supported by the the State Task of the Russian Federal Healthcare Ministry, the theme of NIR №115061870017 «The study of modern arterial

hypertension phenotypes, including secondary forms, in order to create personalized treatment methods».

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», протокол №209 от 28.09.2015 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Committee on ethics in clinical cardiology of the Russian Cardiology

Research and Production Complex (Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia), Protocol №209 of 09.28.2015. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

АГ – артериальная гипертония
АГП – антигипертензивный препарат
АГТ – антигипертензивная терапия
АД – артериальное давление
САД – систолическое артериальное давление

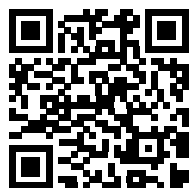
СКАД – самоконтроль артериального давления в домашних условиях
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ССР – сердечно-сосудистый риск

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Горбунов В.М., Смирнова М.И. Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертония белого халата». *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(3):76-82 [Gorbunov VM, Smirnova MI. Contemporary problems of evaluation of hypertension treatment efficacy: masked hypertension and white coat hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(3):76-82 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-3-76-82
- Froehlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension*. 1988;11:1524-4563. DOI:10.1161/01.hyp.11.3_pt_2.ii67
- Михайлова О.О., Литвин А.Ю., Рогоза А.Н. Влияние модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений на «ускользание» эффективности антигипертензивной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):10-4 [Mikhailova OO, Litvin AY, Rogozha AN. Influence of modifiable cardiovascular risk factors on antihypertensive therapy efficiency escape. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(9):10-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789910-14
- Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Российское исследование по оптимальному снижению артериального давления (РОСА-2). Два года наблюдения. Что в итоге? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(6 ч. 1):4-14 [Belenkov YuN, Chazova IE, Ratova LG. Russian Study on Optimal Blood Pressure Reduction (ROSA 2). Two-year follow-up. What is the result? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6 pt. 1):4-14 (in Russian)].
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 2005;45:1072-7. DOI:10.1161/01.HYP.0000165672.69176.ed
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,
- and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72. DOI:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Tiffe T, Wagner M, Rücker V, et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population – findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):276. DOI:10.1186/s12872-017-0708-x
- Hsu HC, Chen NH, Ho WJ, Lin MH. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea among hypertensive patients: a multisite cross-sectional survey study in Taiwan. *J Clin Nurs*. 2018;27(9-10):1901-12. DOI:10.1111/jocn.14366
- 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.2019.1.19017
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940
- Basson MD, Newman WE, Klug MG. Correlations among visit to visit blood pressure variability and treatment with antihypertensive medication with long term adverse outcomes in a large veteran cohort. *Am J Hypertens*. 2021;24(10):1092-9. DOI:10.1093/ajh/hpab087
- Wakai E, Ikemura K, Kato C, Okuda M. Effect of number of medications and complexity of regimens on medication adherence and blood pressure management in hospitalized patients with hypertension. *PLoS One*. 2021;16(6):e0252944. DOI:10.1371/journal.pone.0252944
- Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии – путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертонии. *РМЖ*. 2007;16:1238 [Makolkin VI. Enhancement of combined therapy – the way to improve the results of treatment of arterial hypertension. *RMJ*. 2007;16:1238 (in Russian)].
- Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, et al. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):753-69. DOI:10.1016/j.mcna.2009.02.007
- Silva RC, Silva DA, Bastos JL, et al. Anthropometric measures change and incidence of high blood pressure levels among adults: a population-based prospective study in Southern Brazil. *J Hypertens*. 2017;35(1):39-46. DOI:10.1097/HJH.0000000000001128
- Levin G, Kestenbaum B, Ida Chen YD, et al. Glucose, Insulin, and Incident Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010;172(10):1144-54. DOI:10.1093/aje/kwq266

20. Halperin RO, Sesso HD, Ma J, et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*. 2006;47(1):45-50. DOI:10.1161/01.HYP.0000196306.42418.0e
21. Halperin RO, Gaziano JM, Sesso HD. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens*. 2008;21(2):148-52. DOI:10.1038/ajh.2007.36
22. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1299-304. DOI:10.1164/rccm.201101-0130OC
23. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1159-64. DOI:10.1164/rccm.200712-1809OC
24. Zhou L, Liu H, Wen X, et al. Effects of metformin on blood pressure in nondiabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2017;35(1):18-26. DOI:10.1097/HJH.0000000000001119
25. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486
26. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, et al. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004;148:285-92. DOI:10.1016/j.ahj.2004.02.003
27. Chen HJ, Huang WH, Chan HL, Hwang LC. Improvement in Cardiometabolic Risk Factors During Smoking Cessation Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:1695-702. DOI:10.2147/DMSO.S303446
28. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167:757-64. DOI:10.1001/archinte.167.8.757
29. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(6):679-85. DOI:10.1097/00004872-200018060-00004
30. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-7. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
31. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двусторонняя взаимосвязь. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):34-9 [Litvin AYU, Mikhailova OO, Elfimova EM, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):34-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2015.10.34-39
32. Brown J, Yazdi F, Jodari-Karimi M, et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Updates to a Critical Relationship. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24:173-84. DOI:10.1007/s11906-022-01181-w
33. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2014;37:601-13. DOI:10.1038/hr.2014.80
34. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132:1858-62. DOI:10.1378/chest.07-1170
35. Wang Q, Zhang C, Jia P, et al. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Med Sci*. 2014;11(7):713-20. DOI:10.7150/ijms.7487
36. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(6):889-98. DOI:10.5664/jcsm.8354
37. Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. DOI:10.7189/jogh.08.010405

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2022



OMNIDOCTOR.RU



Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов

Е.О. Котова^{✉1,2}, Э.А. Домонова³, Ж.Д. Кобалава^{1,2}, А.Ю. Моисеева¹, А.С. Писарюк^{1,2}, О.Ю. Сильвейстрова³, Ю.А. Караулова^{1,2}, В.Г. Акимкин³

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

При подозрении на инфекционный эндокардит (ИЭ) определение этиологии имеет принципиальное значение для верификации заболевания и назначения эффективной терапии. Микробиологические методы диагностики являются основными, но зачастую они должны быть дополнены исследованиями, независимыми от культуральных свойств выявляемых патологических агентов.

Цель. Изучение диагностического преимущества и ценности параллельного внедрения молекулярно-биологических методов (полимеразная цепная реакция – ПЦР, секвенирование) в дополнение к микробиологическому исследованию образцов цельной венозной крови при ИЭ. **Материалы и методы.** Обследованы 124 пациента с достоверным или вероятным ИЭ (DUKE 2015), госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова» (2015–2021 гг.). Всем пациентам проводилось параллельное микробиологическое (культуральное) и молекулярно-биологическое (ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием) исследования образцов цельной венозной крови.

Результаты. Внедрение раннего параллельного ПЦР-исследования в алгоритм этиологической диагностики ИЭ позволило получить дополнительное преимущество у 43/124 (34,7%) пациентов, позволившее исключить недостоверные результаты при определении комменсалов кожных покровов CoNS и нетипичных для ИЭ патогенов или контаминацию и идентифицировать истинные возбудители, а также впервые выделить этиопатогенетического возбудителя при отрицательном микробиологическом исследовании. Показано, что при ИЭ, ассоциированном с CoNS, связь с заболеванием подтверждена при ПЦР-исследовании у 21,4% (3/14) и опровергнута у 71,4% (10/14) пациентов. Совпадение результатов микробиологического и ПЦР-исследования образцов крови получено только у 35/95 (36,8%) больных. Положительные результаты ПЦР-исследования крови биологического материала при отрицательных результатах культурального исследования получены у 22/51 (43,1%) пациентов, из них у 2/22 (9,0%) удалось подтвердить наличие ДНК *Bartonella* spp. Представленный комплексный алгоритм позволил значительно увеличить возможность прижизненной идентификации возбудителя в крови от 58,9 до 76,6%. ИЭ с неустановленной этиологией имелся у 29/124 (23,4%) обследованных. Параллельное ПЦР-исследование позволило провести своевременную коррекцию антибактериальной терапии у 43/124 (34,7%) пациентов.

Заключение. Обоснованно расширение показаний для применения ПЦР-исследования, в первую очередь образцов цельной венозной крови, не только при ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования, но и в качестве метода-контроля за достоверностью получаемых результатов традиционных (культуральных) методов диагностики.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, микробиологические методы диагностики, культуральное исследование, полимеразная цепная реакция, молекулярно-биологические методы, ПЦР, секвенирование, этиологическая диагностика

Для цитирования: Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., Моисеева А.Ю., Писарюк А.С., Сильвейстрова О.Ю., Караулова Ю.А., Акимкин В.Г. Клинико-диагностическая ценность включения ПЦР-исследования крови в традиционный алгоритм идентификации возбудителей инфекционного эндокардита: когортное исследование 124 пациентов. Терапевтический архив. 2023;95(1):23–31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Котова Елизавета Олеговна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. Тел.: +7(926)839-99-56; e-mail: mauschen@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9643-5089

Домонова Эльвира Алексеевна – канд. биол. наук, рук. научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-8262-3938

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 ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5873-1768

Моисеева Александра Юрьевна – аспирант 2-го года каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Писарюк Александра Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». ORCID: 0000-0003-4103-4322

✉ Elizaveta O. Kotova. ORCID: 0000-0002-9643-5089

Elvira A. Domonova. ORCID: 0000-0001-8262-3938

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

Aleksandra Yu. Moiseeva. ORCID: 0000-0003-0718-5258

Alexandra S. Pisaryuk. ORCID: 0000-0003-4103-4322

Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients

Elizaveta O. Kotova^{✉1,2}, Elvira A. Domonova³, Zhanna D. Kobalava^{1,2}, Aleksandra Yu. Moiseeva¹, Alexandra S. Pisaryuk^{1,2}, Olga Yu. Silvestrova³, Julia L. Karaulova^{1,2}, Vasiliy G. Akimkin³

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. If infective endocarditis (IE) is suspected, the determination of the etiology is of fundamental importance for the verification of the disease and the appointment of effective therapy. Microbiological diagnostic features are important, but they often need to be supplemented by culture-independent studies of pathological agents.

Aim. To investigate of the diagnostic advantage and value of quantitative analysis of molecular biological methods (polymerase chain reaction – PCR, sequencing) in addition to microbiological examination of whole venous blood in IE.

Materials and methods. We examined 124 patients with suspected or significant IE (DUKE 2015) hospitalized in the Vinogradov City Clinical Hospital (2015–2021). All patients underwent parallel microbiological (cultural) and molecular biological (PCR or PCR followed by sequencing) examination of venous whole blood samples.

Results. The introduction of an early parallel PCR study into the algorithm for the etiological diagnosis of IE made it possible to obtain an additional advantage in 43/124 (34.7%) patients, which made it possible to exclude unreliable results in the determination of CoNS skin commensals and pathogens atypical for IE or contamination and identify the true pathogens, and also for the first time to isolate the etiopathogenetic pathogen with a negative microbiological study. It was shown that in IE associated with CoNS, the association with the disease was confirmed by PCR in 21.4% (3/14) and refuted in 71.4% (10/14). The coincidence of the results of microbiological and PCR studies of blood samples was obtained only in 35/95 (36.8%). Positive results of PCR analysis of blood of biological material with negative results of culture were obtained in 22/51 (43.1%), of which 2/22 (9.0%) were able to confirm the presence of *Bartonella* spp DNA. The presented complex algorithm made it possible to significantly increase the possibility of intravital identification of the pathogen in the blood from 58.9 to 76.6%. IE with unknown etiology was present in 29/124 (23.4%) patients. A parallel PCR study allowed timely correction of antibiotic therapy in 43/124 (34.7%) patients.

Conclusion. Expansion of indications for the use of PCR studies, primarily whole venous blood samples, is justified, not only in IE with negative results of microbiological examination, but also as a control method for the reliability of the results of traditional (cultural) diagnostic methods.

Keywords: infective endocarditis, microbiological (cultural) methods, blood culture, tissue culture, polymerase chain reaction, molecular biological methods, PCR, sequencing, etiological diagnostics

For citation: Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, Moiseeva AY, Pisaryuk AS, Silvestrova OYu, Karaulova JuL, Akimkin VG. Clinical and diagnostic value of including PCR blood test in the traditional algorithm for identifying causative agents of infective endocarditis: a cohort study of 124 patients. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):23–31. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202042

Инфекционный эндокардит (ИЭ) по-прежнему является опасным для жизни заболеванием, с трудностями диагностики и лечения, часто протекающим с осложнениями и высоким уровнем летальности [1, 2]. Идентификация возбудителя с определением чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) имеет принципиальное значение не только для достоверной диагностики ИЭ, но и для назначения этиотропной терапии. В настоящее время для этих целей наиболее широко применяется микробиологическое исследование крови, а в некоторых случаях – и тканей резецированных клапанов. Однако согласно действующим клиническим рекомендациям в случаях отрицательного результата микробиологического исследования крови рекомендуется дополнительное изучение биологического материала иммунохимическими (поиск специфических анти-тел к *Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Chlamydia/*

Chlamydophila spp.) и/или молекулярно-биологическими методами – МБМ (например, полимеразная цепная реакция – ПЦР, как видоспецифичная, так и родоспецифичная) у как можно большего числа пациентов [1–3].

Показано, что более чем у 1/3, а в некоторых случаях и более чем у 1/2 пациентов этиологический агент при использовании только микробиологического исследования образцов крови остается невыявленным [1–5]. Случаи ИЭ с неустановленным микробиологическими методами возбудителем чаще всего связаны как со снижением концентрации возбудителя в кровеносном русле, так и с ингибированием роста микроорганизмов из-за предварительного приема АБП, с присутствием внутриклеточных некультивируемых патогенов (например, *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp. и др.) или медленно растущих, труднокультивируемых возбудителей (например, *T. whippelii*), а также с допускаемыми ошибками на преаналитическом этапе при выполнении взя-

Сильвейстрова Ольга Юрьевна – науч. сотр. научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-8412-9765

Карaulова Юлия Леонидовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0003-4799-2740

Акимкин Василий Геннадьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0003-4228-9044

Olga Yu. Silvestrova. ORCID: 0000-0001-8412-9765

Julia L. Karaulova. ORCID: 0000-0003-4799-2740

Vasiliy G. Akimkin. ORCID: 0000-0003-4228-9044

тия и предварительной обработки исследуемого материала (например, из центральных венозных катетеров, с недостаточным количеством и малым объемом проб) или наличием неинфекционного эндокардита [6–9].

При диагностике ИЭ количество случаев с неустановленной этиологией может сокращаться благодаря внедрению дополнительных современных лабораторных методов, обладающих доказанной высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью получаемых результатов, например ПЦР-исследования, значительно меньше зависящего от концентрации микроорганизмов в крови и от трудностей их культивирования; оно может выполняться в формате видоспецифичного или родоспецифичного тестирования [3, 8]. Следует отметить, что среди исследований значимости МБМ для этиологической диагностики ИЭ преимущество отдано изучению тканей резецированных клапанов [5, 7], а имеющиеся исследования по прямому сравнению микробиологического и ПЦР-исследования крови практически не встречаются, они малокогортны и, как правило, последовательны, а не параллельны, что не позволяет в полной мере выявить преимущества метода и оценить его эффективность. Так, P. Fournier и соавт. (2017 г.) отметили дополнительную диагностическую пользу ПЦР-исследования крови в случаях с ИЭ неустановленной этиологии у 27/177 (15,3%) [5], С. Kühn и соавт. (2011 г.) – у 13/20 (65,0%) [10], А. El-Kholi и соавт. (2015 г.) – у 9/92 (9,8%) пациентов [11]. Безусловно, исследование тканей резецированных клапанов методом ПЦР более перспективно, однако оперативному лечению подвергается лишь часть пациентов (по данным EURO-ENDO 2019 показания к операции имелись у 69,3%, выполнены вмешательства только у 51,2%) [12], более того, эти пациенты всегда имеют длительный период предшествовавшей антибактериальной терапии (АБТ), следовательно, наибольшую значимость для улучшения этиологической диагностики ИЭ будет иметь именно ранее исследование крови пациентов с ИЭ. В связи с этим актуальным является прямое параллельное изучение преимуществ и недостатков микробиологического метода и МБМ для определения этиопатогенетического возбудителя ИЭ в крови с рассмотрением возможности модернизации алгоритма диагностики.

Цель исследования – изучение диагностического преимущества и ценности параллельного внедрения МБМ (ПЦР, секвенирование) в дополнение к микробиологическому исследованию образцов цельной венозной крови при ИЭ.

Материалы и методы

Пациенты

Обследованы 124 взрослых пациента кардиологического и терапевтического отделений Городской клинической больницы им. В.В. Виноградова, госпитализированных с 2015 по 2021 г. с подозрением на ИЭ, верифицированный в соответствии с критериями DUKE 2015, и выполненным параллельным ПЦР-исследованием. Диагностика ИЭ включала анализ клинических, микробиологических, эхокардиографических и лабораторных данных. Клиническое обследование, общее лабораторное (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальное (эхокардиография – ЭхоКГ, ультразвуковое) исследования проводили стандартными общепринятыми методами. Исследование носило проспективный когортный дизайн.

Этиологическая диагностика

Всем пациентам проводилось параллельное одномоментное микробиологическое и молекулярно-биологи-

ческое (ПЦР или ПЦР с последующим секвенированием) исследования.

Микробиологическое исследование образцов цельной венозной крови

Взятие цельной венозной крови проводилось в стерильных условиях до назначения АБТ в стационаре, трехкратно. Кровь по 10 мл распределялась во флаконы с питательной средой: «VersaTREK REDOX1» (аэробная среда) и «REDOX2» (анаэробная среда) и инкубировалась в автоматическом бактериологическом анализаторе «VersaTREK 528 Galen» (Россия) в течение 5 дней. Средняя продолжительность выполнения микробиологического исследования составила 5–7 дней.

ПЦР-исследование образцов цельной венозной крови

Для параллельного ПЦР-исследования взятие образцов цельной венозной крови проводили в стерильную пробирку с 6% этилендиаминтетраацетатом объемом 5 мл, которую хранили и доставляли при температуре 2–8°C в течение 24 ч в отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» [13]. Спектр выявляемых возбудителей включал следующих представителей: *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, грибы рода *Candida* и панель редких возбудителей (*C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *T. whipplei*, *Mycobacterium tuberculosis complex* и др.). Экстракцию нуклеиновых кислот из анализируемых образцов биологического материала проводили при помощи комплекта реагентов «РИБО-преп» (РУ №ФСР 2008/03147, ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», РФ). Определение ДНК в качественном или количественном формате выполняли методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием наборов реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». Получение и анализ результатов амплификации проводили на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene Q» (Qiagen, ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя. Для проведения реакции секвенирования применяли набор реагентов «BigDye Terminator kit v1.1» (Applied Biosystems, США). Реакцию секвенирования проводили на анализаторе генетическом «Applied Biosystems 3500» (Applied Biosystems, США). Анализ полученных нуклеотидных последовательностей выполняли путем сравнения с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных Национального центра биотехнологической информации («GenBank» NCBI).

Средняя продолжительность исследования – 1–2 дня.

Статистический анализ

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 for Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро–Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), для количественных переменных с асимметричным распределением (Skewness>1) рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные пе-

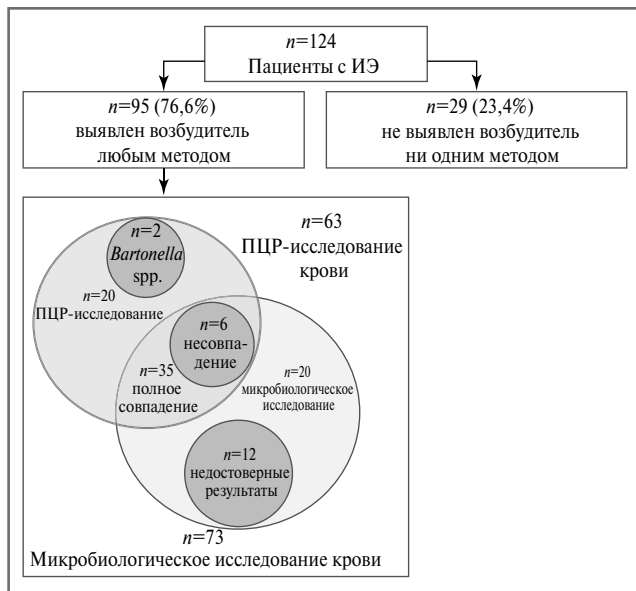


Рис. 1. Распределение выявленных этиологических агентов при лабораторной диагностике ИЭ в зависимости от применяемого метода.

Fig. 1. Distribution of identified etiological agents in laboratory diagnosis of infectious endocarditis (IE) depending on the method used.

ременные описывали абсолютными (абс.) и относительными (%) значениями. Статистическую гипотезу проверяли с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование проведено согласно законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, нормативным документам локального этического комитета медицинского института РУДН.

Результаты

Из 124 пациентов, госпитализированных с подозрением на ИЭ за анализируемый период времени, включенных в представленное наблюдение с выполнением параллельного ПЦР-исследования, достоверный ИЭ имелся у 76,6% ($n=95$), вероятный – у 23,4% ($n=29$). Этим пациентам проведено стандартное обследование согласно диагнозу, и их характеристики представлены в **табл. 1**.

Положительные результаты этиологической диагностики

Установить этиологический агент ИЭ любым из применяемых лабораторных методов удалось у 95/124 (76,6%) обследованных. Возбудитель выявлен при микробиологическом исследовании крови у 73/124 (58,9%), ПЦР-исследовании – у 63/124 (50,8%) пациентов (**рис. 1**). Конкордантность между исследуемыми методами составила 35/95 (36,8%). У 29/124 (23,4%) пациентов установить этиологию ИЭ не удалось ни в одном из проведенных исследований.

Распределение возбудителей

У 95 пациентов с установленной этиологией выделено 114 возбудителей любым из двух методов (**рис. 2**). При этом сочетание 2 и более микроорганизмов обоими методами выявлено у 3 пациентов, у 4 – только при ПЦР-исследовании, у 1 – только при микробиологическом исследовании. У 2 пациентов выявлены разные виды возбудителей при использовании разных методов.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ИЭ ($n=124$)

Table 1. Characteristics of patients with IE ($n=124$)

Параметр	Результат
Возраст, Ме (IQR) [25; 75]	50 [35,5–68,5]
Пол, м/ж, абс. (%)	85/39 (68,5)
ИЭ нативного клапана, абс. (%)	110 (88,7)
ИЭ протезированного клапана, абс. (%)	12 (9,8)
ИЭ электрода ВСУ, абс. (%)	2 (1,5)
Веgetация на АК, абс. (%)	40 (32,2)
Веgetация на МК, абс. (%)	27 (21,8)
Веgetация на АК+МК, абс. (%)	10 (8,1)
Веgetация на ТК, абс. (%)	33 (26,6)
Достоверный ИЭ, абс. (%)	95 (76,6)
Вероятный ИЭ, абс. (%)	29 (23,4)

Примечание. ВСУ – внутрисердечные устройства, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан

Таблица 2. Распределение микроорганизмов, выявляемых каждым из методов

Table 2. Distribution of micro-organisms identified by each method

Возбудитель	Количество микроорганизмов, обнаруженных каждым методом, абс. (%)		
	Два метода, $n=114$	Микробиологическое исследование крови, $n=78$	ПЦР-исследование крови, $n=73$
<i>Staphylococcus</i> spp., из них:			
<i>S. aureus</i>	41 (36,0)	31 (39,7)	25 (34,2)
<i>S. CoNS</i>	16 (14,0)	15 (19,2)	2 (2,7)
<i>Enterococcus</i> spp.	20 (17,5)	14 (17,9)	13 (17,8)
<i>Streptococcus</i> spp.	9 (7,9)	6 (7,7)	5 (6,8)
<i>Bartonella</i> spp.	2 (1,8)	0	2 (2,7)
Другие	19 (16,7)	12 (15,4)	11 (15,1)

Распределение выявленных микроорганизмов представлено в **табл. 2**, при этом не проводилось разделения на конкордантные результаты или разные виды возбудителей у одного пациента. Преобладающими возбудителями были золотистый стафилококк, энтерококки и коагулазонегативные стафилококки (CoNS), значительно реже встречались различные виды стрептококков.

Распределение выявляемых микроорганизмов между сравниваемыми методами несколько различалось. Обращала внимание тенденция к преобладанию CoNS при микробиологическом исследовании крови, но без статистически достоверной значимости ($p=0,081$).

Согласованность ПЦР-исследования

с микробиологическим исследованием крови

Среди 63/124 пациентов с положительными результатами ПЦР-исследования у 41/63 также имелись положительные результаты микробиологического исследования крови. Из них у 35/41 обнаружены конкордантные результаты при использовании сравниваемых методов, при этом

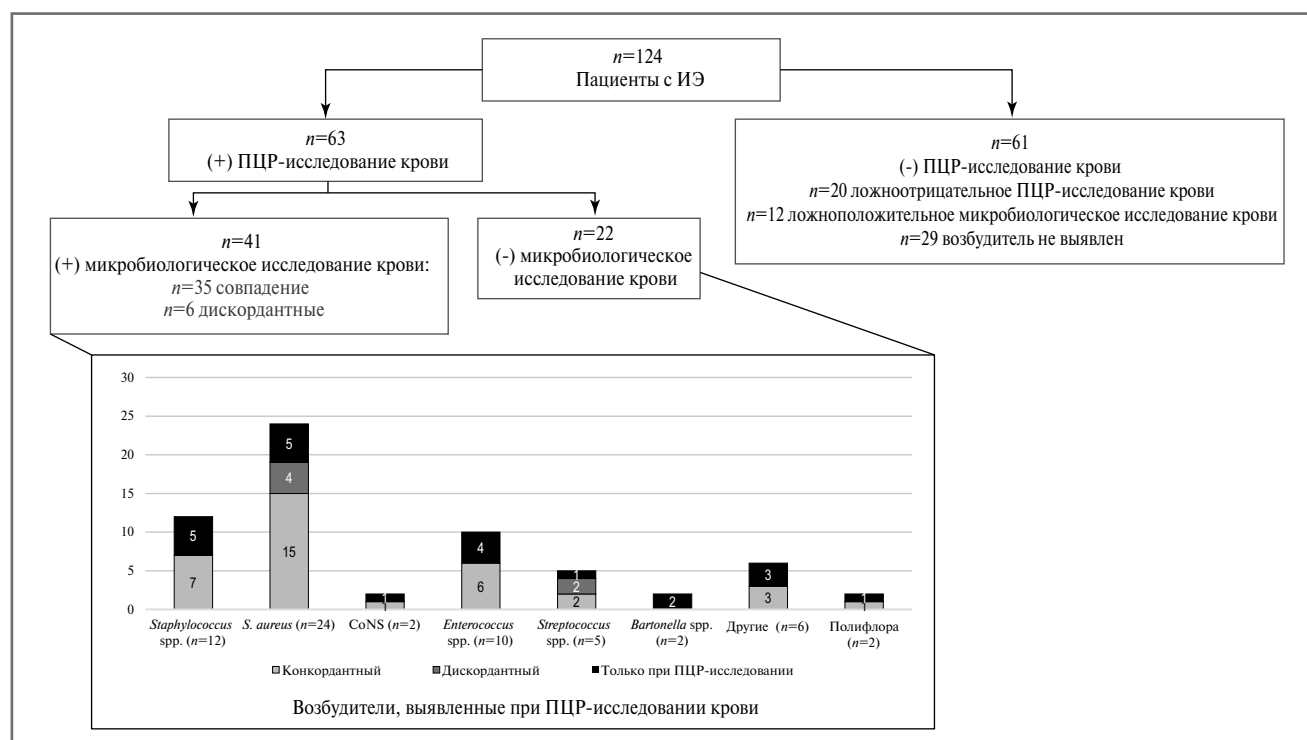


Рис. 2. Распределение микроорганизмов в зависимости от ПЦР-исследования.

Fig. 2. Distribution of micro-organisms by polymerase chain reaction (PCR).

Таблица 3. Дискордантные результаты при положительном микробиологическом и ПЦР-исследовании крови

Table 3. Discordant results with positive microbiological and PCR blood tests

Результаты микробиологического исследования	Результаты ПЦР-исследования	Возбудитель
<i>Enterococcus columbae</i>	<i>S. gallolyticus</i>	<i>E. columbae</i> / <i>S. gallolyticus</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i> / <i>S. aureus</i>
CoNS (n=3)	<i>S. aureus</i> (n=3)	<i>S. aureus</i>
<i>Gemella haemolysans</i>	<i>S. constellatus</i>	<i>S. constellatus</i>

полное совпадение до вида выявлено у 18/35, до рода – у 11/35, а по основному возбудителю с дополнительными типичными возбудителями при ПЦР-исследовании крови – у 1/35. Разные виды возбудителей идентифицированы у 1/35, полное совпадение по основному возбудителю, но также получены фоновые микроорганизмы обоими методами – 2/35, только при ПЦР-исследовании крови – у 2/35. У 6/41 пациентов выявленные возбудители различались, при этом у 2/6 достоверного возбудителя определить не удалось (при каждом из исследований получены типичные возбудители ИЭ; табл. 3), у оставшихся 4/6 при микробиологическом исследовании крови выявлен менее типичный возбудитель, а при ПЦР-исследовании крови идентифицирован более достоверный микроорганизм (см. табл. 3), при этом у 3/4 при культуральном исследовании крови обнаружены комменсалы кожных покровов.

Среди 63/124 пациентов с положительным результатом ПЦР-исследования крови у 22/63 (34,9%) этиологический агент при микробиологическом исследовании не обнару-

жен, и для данных пациентов ПЦР-исследование оказалось единственным способом обнаружения этиопатогенетического возбудителя [*Staphylococcus* spp., n=5 (22,7%), *S. aureus* MSSA, n=5 (22,7%), *Enterococcus* spp., n=4 (18,1%), *Bartonella* spp., n=2 (9,0%), CoNS, n=1 (4,5%), *Streptococcus* spp., n=1 (4,5%), *Aspergillus* spp., n=1 (4,5%), *Pasteurella multocida*, n=1 (4,5%), *E. coli*, n=1 (4,5%), полифлора (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp.), n=1 (4,5%)].

Диагностическое преимущество ПЦР-исследования образцов цельной венозной крови

Для 43/124 (34,7%) пациентов ПЦР-исследование дало ценную информацию в случаях выявления комменсалов кожных покровов или нетипичных для ИЭ возбудителей, при отрицательных или недостоверных результатах микробиологического исследования, например при недостаточном количестве положительных образцов биологического материала (рис. 3).

Из 124 пациентов с доступными результатами этиологического исследования крови любым методом у 95 выявлен возбудитель, из них у 15/95 обнаружены изоляты комменсалов кожных покровов (CoNS). При этом 14/15 выделены при микробиологическом исследовании крови, что составило 19,2% (14/73) от общего числа положительных результатов микробиологического исследования крови. Диагностическое преимущество ПЦР-исследования крови наблюдалось в 3 из 15 случаев, когда возбудитель группы CoNS обнаружен как при микробиологическом, так и при ПЦР-исследовании, что позволило установить возбудителя как истинного. У 7/15 пациентов с недостоверными результатами микробиологического исследования (положительна только 1/3 проб) при ПЦР-исследовании получены отрицательные результаты, что в совокупности с клиническими особенностями течения ИЭ позволило определить контаминацию исследуемого материала на преаналитическом этапе. У 3/15 пациентов при выявлении комменсалов

кожных покровов CoNS микробиологическим методом, при ПЦР-исследовании идентифицирован типичный возбудитель ИЭ, что также определило возможную контаминацию биологического материала при выполнении микробиологического исследования, вероятно, в момент взятия крови. У 1/15 пациентов CoNS выявлен в крови только микробиологическим методом при неоднократном повторении исследования и у 1/15 CoNS подтвержден только при ПЦР-исследовании крови в высокой концентрации, что позволило отнести результаты к исходно достоверным. Таким образом, 10/14 (71,4%) случаев CoNS, выявленных микробиологическим методом, не подтверждены данными ПЦР-исследования.

Также диагностическое преимущество ПЦР-исследования показано еще у 8 пациентов с недостоверными результатами микробиологического исследования. При выявлении нетипичных возбудителей *K. pneumoniae* ($n=4$) и *Acinetobacter* spp. ($n=2$), относящихся к внутрибольничной флоре по данным локального мониторинга, их наличие подтверждено только у 2 пациентов и оказалось неподтвержденным при ПЦР-исследовании в 4 случаях, что в сочетании с клиническими особенностями течения заболевания позволило определить отсутствие связи выявленных бактерий с ИЭ. Также у одного пациента выявлена *E. faecalis* однократно в 1/3 проб, без дальнейшего переподтверждения с отрицательными результатами ПЦР-исследования, а у одного пациента выявлена *Gemella haemolysans*, но по данным секвенирования подтверждено наличие ДНК *S. CoNSTellatus*, что также демонстрирует недостоверность микробиологических методов. Таким образом, в целом при микробиологическом исследовании недостоверные результаты, не подтвержденные при ПЦР-исследовании, имелись в 16/72 (22,2%) случаев.

Обсуждение

Мы оценили преимущество параллельного микробиологическому ПЦР-исследования крови для идентификации возбудителя у больных ИЭ скоромощного стационара (медицинская организация второго уровня). Нами определена группа пациентов, получившая наибольшую пользу от модернизации алгоритма этиологической диагностики, включившая пациентов с ИЭ, обусловленным комменсалами кожных покровов, недостоверными или отрицательными результатами микробиологического исследования. Полученные результаты частично согласуются с данными исследований С. Kühn (2011 г.), А. El-Kholy (2015 г.), Р. Fournier (2017 г.), К. Armstrong (2021 г.) и соавт., показавших, что ПЦР-исследование имеет большое диагностическое значение для ИЭ неустановленной этиологии или играет важную роль для уточнения результатов ранее проведенного микробиологического исследования [5, 10, 11, 14]. Однако следует отметить, что проведенные исследования больше были направлены на выявление преимуществ ПЦР-исследования тканей резецированных клапанов, частично включая результаты ПЦР-исследования крови, в связи с чем представляемое исследование параллельного включения ПЦР крови в алгоритм этиологической диагностики ИЭ на ранних этапах является практически не изученным ранее.

Нами получены отрицательные результаты микробиологического исследования крови у 51/124 (41,1%) пациентов, что подтверждается данными Р. Fournier (44,5%, 2017 г.), С. Kühn (85%, 2011 г.), А. El-Kholy (69,7%, 2015 г.), К. Armstrong (32%, 2021 г.), Г. Habib (56–63%, 2015 г.) и соавт., российского регистра МАЭСТРО (68,3%, 2013 г.), а также ра-

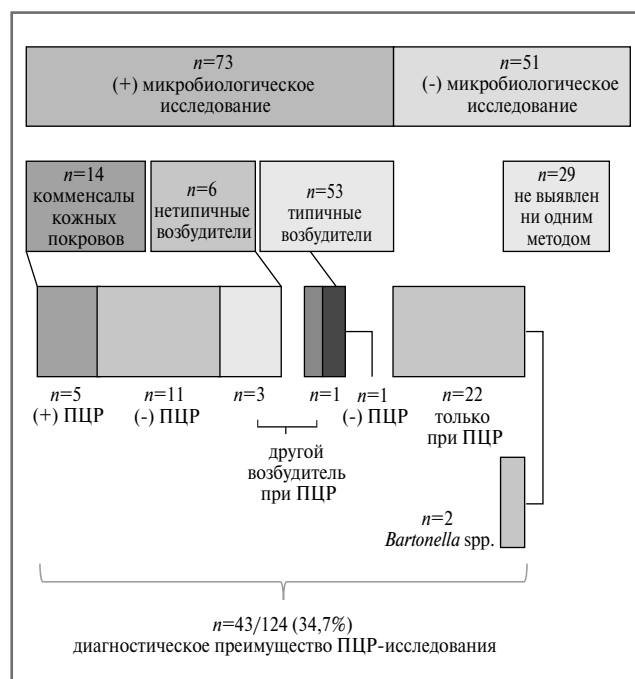


Рис. 3. Диагностическое преимущество ПЦР-исследования образцов цельной венозной крови в этиологической диагностике ИЭ.

Fig. 3. Diagnostic advantage of PCR examination of whole venous blood samples in etiological diagnosis of IE.

нее представленными нами данными (47,2%, 2016 г.) [1, 2, 5, 10, 11, 14–16]. Такие неприемлемо высокие показатели ИЭ с неустановленной этиологией в первую очередь, вероятно, связаны с бесконтрольным длительным приемом АБП пациентами до проведения исследования крови, что приводит к тому, что исходно низкая бактериемия при ИЭ становится еще менее выраженной, определяя получение отрицательных результатов микробиологического исследования крови, даже несмотря на наличие типичных и легко культивируемых возбудителей. Определенный вклад в отсутствие положительных результатов микробиологического исследования крови могут вносить редкие и трудно культивируемые бактерии, такие как *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *T. whipplei*. Среди всех обследованных пациентов с отрицательными результатами микробиологического исследования нам удалось у 2/51 (3,9%) подтвердить наличие ДНК *Bartonella* spp. методом ПЦР, что подчеркивает их редкую встречаемость, а также ценность нашего исследования. Следует отметить данные недавнего единственного крупного регистра больных ИЭ EURO-ENDO, продемонстрировавшего более низкую частоту ИЭ с неустановленной этиологией 20,4% [12], однако такие показатели можно объяснить тем, что в исследование были включены только крупные центры для изучения пациентов с ИЭ (преимущественно третичного уровня), обладающие лабораториями, оснащенными высокотехнологичным оборудованием, необходимым для выполнения этиологической диагностики на современном уровне.

В проведенном исследовании 43/124 (34,7%) пациента получили дополнительное преимущество параллельного ПЦР-исследования, позволившее уточнить недостоверные результаты при определении комменсалов кожных покровов CoNS и нетипичных для ИЭ патогенов и разделить их на контаминацию или истинных возбудителей, а также впервые выделить этиопатогенетически значимый возбудитель

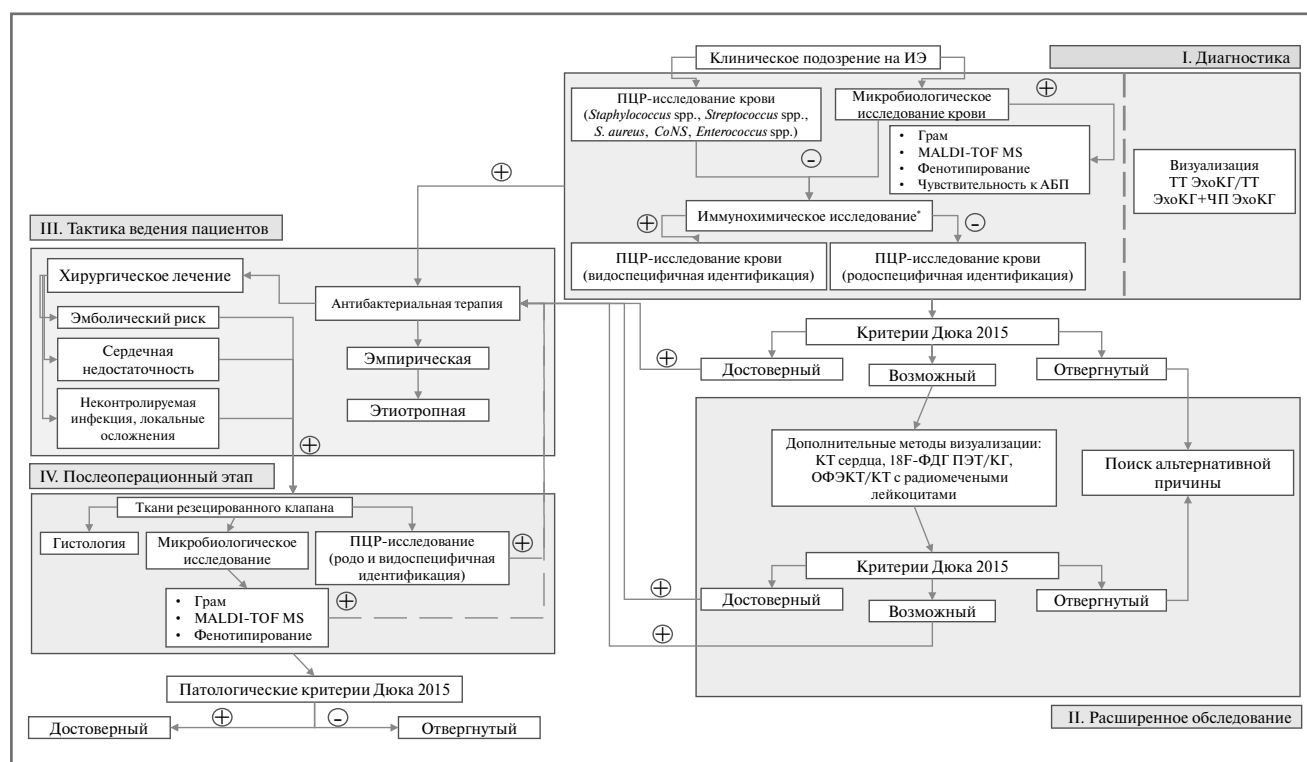


Рис. 4. Модифицированный алгоритм диагностики ИЭ (изменение схемы этиологической верификации возбудителя в крови и тканях резецированных клапанов на основании собственных данных).

Примечания. Используемые сокращения: MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетной масс-спектрометрией, ТТЭхоКГ – трансторакальная ЭхоКГ, ЧПЭхоКГ – чреспищеводная ЭхоКГ, КТ – компьютерная томография, 18F-ФДГ – фтордезоксиглюкоза, ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография, ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; *иммунохимическое исследование на маркеры инфекционного процесса, вызываемого *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *L. pneumophila*, *Mycoplasma* spp., *Aspergillus* spp.

Fig. 4. Modified algorithm of diagnostics of IE (change of a scheme of etiological verification of the causative agent in blood and tissues is resected valves based on own data).

при отрицательном микробиологическом исследовании. Аналогичные данные встречаются при сопоставлении результатов микробиологического исследования образцов цельной венозной крови до операции или тканей резецированных клапанов во время операции с ПЦР-исследованием тканей резецированных клапанов, реже ПЦР-исследованием крови у В. Peeters (17%, 2017 г.), М. Halavaara (14%, 2019 г.), К. Armstrong (23%, 2021 г.) и соавт. [14, 17, 18]. Таким образом, нам удалось продемонстрировать, что при ИЭ, ассоциированном с *CoNS*, этиологическая связь с заболеванием подтверждена при ПЦР-исследовании лишь у 21,4% (3/14) и опровергнута у 71,4% (10/14). Полученные результаты согласуются с К. Armstrong и соавт. (2021 г.) [14]. Более того, аналогичные результаты нами получены и в отношении нетипичных для ИЭ внутрибольничных возбудителей: *Acinetobacter* spp. подтвержден только у 50%, *K. pneumoniae* – только у 20%, что открывает еще более широкие возможности в отношении выявления этиопатогенетического агента заболевания при проведении параллельного ПЦР-исследования. Таким образом, параллельное ПЦР-исследование позволило не только назначить эффективную этиотропную терапию, но и предупредить назначение избыточной АБТ, выбрав оптимальную дальнейшую тактику ведения пациента, тем самым избежав осложнений, связанных с приемом АБП, у 34,7% обследованных.

Совпадение результатов микробиологического и ПЦР-исследования крови получено у 35/95 (36,8%) паци-

ентов с установленным этиологическим агентом, что существенно ниже, чем в ранее представленных исследованиях А. El-Kholy (67,5%, 2015 г.), М. Kemp (86,0%, 2012 г.), М. Halavaara (62,0%, 2019 г.) и соавт., однако сопоставимо с данными А. Bast (31,6%, 2019 г.) и К. Armstrong (43%, 2021 г.) и соавт. [11, 14, 19, 20]. Большинство дискордантных случаев, связанных с различными результатами микробиологического и ПЦР-исследования крови, обусловлены недостоверными данными культурального исследования крови (16/38, 42,1%), представленными комменсалами кожных покровов и нетипичными для ИЭ возбудителями, не подтвержденными при ПЦР-исследовании.

Положительные результаты ПЦР-исследования крови при отрицательных результатах микробиологического исследования у 22/51 (43,1%) пациентов, преимущественно представленные грамположительными кокками (77,2%), согласуются с данными М. Kemp (38,5%, 2013 г.), А. Bast (31,6%, 2019 г.), М. Kim (28,6%, 2017 г.), В. Peeters (56,3%, 2017 г.) и соавт., также впервые определивших при ПЦР-исследовании традиционные возбудители [17, 19–21]. Отдельно отметим, что в серии публикаций К. Armstrong (2021 г., Германия), R. Godfrey (2020 г., Великобритания), I. Boujelben (2018 г., Тунис), W. Geissdorfer (2012 г., Германия), M. Voldstedlund (2008 г., Дания) и соавт. подчеркивается первостепенная роль ПЦР-исследования в диагностике редко выявляемых и трудно культивируемых возбудителей (*C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *T. whipplei*) [6, 9, 14, 22, 23]. Нам удалось при

ПЦР-исследовании обнаружить наличие ДНК *Bartonella* spp. у 2 пациентов, подтверждая их редкую встречаемость, вероятно, в связи с территориальными эпидемиологическими особенностями ИЭ в г. Москве.

Отрицательные результаты ПЦР-исследования крови при положительном микробиологическом исследовании определены у 20/73 (27,3%), при этом ложноотрицательные результаты были преимущественно представлены кокковой флорой (90,0%). Схожие данные получены в работах М. Voldstedlund (2008 г.), М. Kemp (2013 г.), А. El-Kholy (2015 г.), М. Kim (2017 г.), В. Peeters (2017 г.) и соавт. с отрицательными результатами ПЦР-исследования при положительном микробиологическом исследовании на возбудителей кокковой флоры [11, 17, 19, 21, 23]. Обсуждались следующие причины ложноотрицательных результатов ПЦР-исследований: длительная АБТ до проведения ПЦР-исследования, низкая концентрация возбудителя в отобранном биологическом образце, ошибки, допускаемые при взятии проб (например, недостаточный объем биологического материала) [22].

На сегодняшний день в клинической практике микробиологическое исследование остается единственным широкодоступным методом, позволяющим определять чувствительность к АБП, что, безусловно, крайне важно в условиях растущей резистентности микроорганизмов [1, 2, 20]. Однако обсуждаемые в статье особенности применяемых методов этиологической диагностики диктуют необходимость модернизации алгоритма определения ИЭ, в связи с чем предлагаем авторский вариант алгоритма диагностики ИЭ с учетом выявленных преимуществ и недостатков обоих методов (рис. 4).

Ограничением представляемого исследования является одноцентровость. Также мы не имели возможности одномоментного параллельного исследования образцов цельной венозной крови и резецированных клапанов методом ПЦР, это обусловлено либо отсутствием показаний к хирургическому вмешательству у большинства пациентов, либо отсроченностью его проведения. С другой стороны, именно этот аспект максимально приближает наше исследование к реальной клинической практике, когда в арсенале врача рутинно имеется только микробиологическое исследование крови, не всегда выполненное качественно, и зачастую встает вопрос о связи полученного результата с представленным клиническим наблюдением. Также мы не имели возможности применения иммунохимических методов исследования для выявления маркеров инфекционного процесса, вызываемого *C. burnetii*, *Bartonella* spp., *Brucella* spp., *L. pneumophila*, *Mycoplasma* spp., *Aspergillus* spp., которые повсеместно редко используются в клинической практике, имеют известные трудности в интерпретации полученных результатов и во всех случаях положительных результатов должны быть подтверждены видоспецифичным ПЦР-исследованием, что выполнено в нашей работе в качестве обязательного обследования для всех пациентов с отрицательными результатами микробиологического исследования крови. В целом следует признать, что иногда этиологическая лабораторная диагностика с применением микробиологических методов не проведена должным образом, что представляет собой серьезную проблему, с которой нередко приходится сталкиваться в реальной клинической практике. Также ограничением нашего исследования является тот факт, что прямое сравнение полученных нами результатов с данными других авторов не может быть абсолютным по причине разного дизайна и критериев включения пациентов в проводимых ранее исследованиях, основанных преимущественно на изучении тканевого материала резецированных клапанов. Однако од-

новременно это является и преимуществом, демонстрируя ценность представляемого проекта, и обоснованием необходимости дальнейшего изучения проблем этиологической диагностики ИЭ.

Заключение

Сохраняющиеся трудности выявления этиологических причин ИЭ, связанные с ограничениями традиционных микробиологических методов исследования, определяют необходимость более широкого внедрения в алгоритм диагностики ИЭ методов, не зависящих от культуральных свойств возбудителя в биологическом материале, таких как ПЦР. Продемонстрировано, что для подгруппы пациентов с недостоверными результатами микробиологического исследования крови (CoNS, внутрибольничная флора), а также пациентов с отрицательными результатами получена максимальная польза от параллельного внедрения ПЦР-исследования крови на раннем этапе этиологической диагностики ИЭ. Представленный комплексный алгоритм позволил значительно увеличить возможность прижизненной идентификации возбудителя в крови от 58,9 до 76,6%. Обоснованно расширение показаний для применения ПЦР-исследования, в первую очередь цельной венозной крови, не только при ИЭ с отрицательными результатами микробиологического исследования, но и в качестве метода-контроля за достоверностью получаемых результатов традиционных (микробиологических) методов диагностики.

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. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №22-75-10012) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы. Оборудование для сбора, хранения и транспортировки биоматериала человека, оборудование для обследования пациентов приобретено за счет средств Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Funding source. This article was prepared with support of the Russian Scientific Fund grant (project 22-75-10012) using human biomaterial collected and stored within the framework of the scientific program. Equipment for the collection, storage and transportation of human biomaterial, equipment for the examination of patients has been acquired at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of RUDN University.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from all patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
АБТ – антибактериальная терапия
ИЭ – инфекционный эндокардит
МБМ – молекулярно-биологические методы

ПЦР – полимеразная цепная реакция
ЭхоКГ – эхокардиография
CoNS – коагулазонегативные стафилококки

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. DOI:10.1093/eurheartj/ehv319
- Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И., и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233 [Demin AA, Kobalava ZD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5233
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Современные тренды этиологической диагностики инфекционного эндокардита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(1):153-64 [Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Modern trends in identification of causative agents in infective endocarditis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):153-64 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-14
- Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(9):2599-608. DOI:10.1128/JCM.00635-17
- Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis. *Medicine*. 2017;47(96):8392. DOI:10.1097/MD.00000000000008392
- Geissdorfer W, Moos V, Moter A, et al. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):216-22. DOI:10.1128/JCM.05531-11
- Miller RJ, Chow B, Pillai D, Church D. Development and evaluation of a novel fast broad-range 16S ribosomal DNA PCR and sequencing assay for diagnosis of bacterial infective endocarditis: multi-year experience in a large Canadian healthcare zone and a literature review. *BMC Infect Dis*. 2016;16:146. DOI:10.1186/s12879-016-1476-4
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Кобалава Ж.Д., и др. Инфекционный эндокардит неустановленной этиологии: возможности преодоления и роль микробиологистики. *Кардиология*. 2021;61(1):87-97 [Kotova EO, Domonova EA, Kobalava ZhD, et al. Infective Endocarditis With Unknown Etiology: Possibilities of Conquering and Role of Microbiologistics. *Kardiologiya*. 2021;61(1):87-97 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.1.n1218
- Godfrey R, Curtis S, Schilling W, James P. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clin Med*. 2020;20(40):412-6. DOI:10.7861/clinmed.2019-0342
- Kuhn C, Disque C, Muhl H, et al. Evaluation of Commercial Universal rRNA Gene PCR plus Sequencing Tests for Identification of Bacteria and Fungi Associated with Infectious Endocarditis. *J Clin Microbiol*. 2011;8(49):2919-23. DOI:10.1128/JCM.00830-11
- El-Kholy AA, El-Rachidi NG, El-Enany M, et al. Impact of serology and molecular methods on improving the microbiologic diagnosis of infective endocarditis in Egypt. *Infection*. 2015;43(5):523-9. DOI:10.1007/s15010-015-0761-2
- Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32. DOI:10.1093/eurheartj/ehz620
- Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т., и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: Методические рекомендации. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021 [Domonova EA, Tvorogova MG, Podkolzin AT, et al. Vzятие, transportirovka, khraneniye biologicheskogo materiala dlia PTsR-diaagnostiki: Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотrebнадзор, 2021 (in Russian)]. DOI:10.36233/978-5-6045286-6-2
- Armstrong K, Kuhn TC, Dufner M, et al. The diagnostic benefit of 16S rDNA PCR examination of infective endocarditis heart valves: a cohort study of 146 surgical cases confirmed by histopathology. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:332-42. DOI:10.1007/s00392-020-01678-x
- Котова Е.О., Домонова Э.А., Караулова Ю.Л. и др. Инфекционный эндокардит: значение молекулярно-биологических методов в этиологической диагностике. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):62-7 [Kotova EO, Domonova EA, Karaulova YuL, et al. Infective endocarditis: Importance of molecular biology techniques in the etiological diagnosis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(11):62-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016881162-67
- Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., и др. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(2):18-9 [Danilov AI, Alekseeva IV, Asner TV, et al. Real practice of therapy for infective endocarditis in the Russian Federation: interim results of the MAESTRO study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(2):18-9 (in Russian)].
- Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):888e1-5. DOI:10.1016/j.cmi.2017.06.008
- Halavaara M, Martelius T, Jarvinen A, et al. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect*. 2019;38(3):497-503. DOI:10.1007/s1009-6-018-03451-5
- Kemp M, Bangsberg J, Kjerulf A, et al. Advantages and Limitations of Ribosomal RNA PCR and DNA Sequencing for Identification of Bacteria in Cardiac Valves of Danish Patients. *Open Microbiol J*. 2013;7:146-51. DOI:10.2174/1874285801307010146
- Bast A, Dohmen PM, Podbielski A, Warnke P. Rapid Microbiological Diagnostics from Explanted Heart Valves by a Multiplex PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2019;57(2):e01575-18. DOI:10.1128/JCM.01575-18
- Kim MS, Chang J, Kim MN, et al. Utility of a Direct 16S rDNA PCR and Sequencing for Etiological Diagnosis of Infective Endocarditis. *Ann Lab Med*. 2017;37(6):505-10. DOI:10.3343/alm.2017.37.6.505
- Boujelben I, Gdoura R, Hammami A. A broad-range PCR technique for the diagnosis of infective endocarditis. *Braz J Microbiol*. 2018;49(3):534-43. DOI:10.1016/j.bjm.2017.03.019
- Voldstedlund M, Pedersen L, Baandrup U, et al. Broad-range PCR and sequencing in routine diagnosis of infective endocarditis. *APMIS*. 2008;116(3):190-8. DOI:10.1111/j.1600-0463.2008.00942.x

Статья поступила в редакцию / The article received 14.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Анемия и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа

О.Н. Котенко¹, Л.В. Аболян^{✉2}, В.Ю. Кутейников², В.Е. Виноградов^{1,3}, В.В. Фомин²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние анемии на параметры качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем пациентов с хронической болезнью почек V стадии на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе диализных центров/отделений г. Москвы. Для оценки КЖ пациентов использовалась русскоязычная версия опросника KDQOL-SF™. Всего опрошены 723 пациента. Оценка уровня гемоглобина (Hb) проводилась у 442 пациентов. Для выявления связи между уровнем Hb и шкалами КЖ проведен корреляционный анализ, а также анализ КЖ пациентов трех групп, отличающихся по уровню гемоглобина (<100; 100–120 и >120 г/л).

Результаты. Выявлена прямая связь между уровнем Hb и КЖ пациентов на гемодиализе по шкалам «симптомы/проблемы», «боль», «жизненная активность/энергичность» и «суммарный физический компонент здоровья». По шкалам «симптомы/проблемы» и «жизненная активность/энергичность» отмечались более высокие показатели среди пациентов с уровнем Hb выше целевых значений, что подтверждает важность персонализированного подхода к коррекции анемии.

Заключение. Оценка КЖ является важным инструментом для выбора, мониторинга и коррекции лекарственной терапии анемии среди пациентов с хронической болезнью почек на гемодиализе.

Ключевые слова: качество жизни, хроническая болезнь почек, гемодиализ, анемия, KDQOL-SF™

Для цитирования: Котенко О.Н., Аболян Л.В., Кутейников В.Ю., Виноградов В.Е., Фомин В.В. Анемия и качество жизни пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа. Терапевтический архив. 2023;95(1):32–37. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202050

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Anemia and quality of life of chronic kidney disease patients on renal replacement therapy by programmed hemodialysis

Oleg N. Kotenko¹, Liubov V. Abolyan^{✉2}, Vladislav Iu. Kuteinikov², Vladimir E. Vinogradov^{1,3}, Victor V. Fomin²

¹Moscow City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study relationship between anemia and health-related quality of life (HRQOL) of chronic kidney disease stage 5 patients undergoing renal replacement therapy by programmed hemodialysis.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of dialysis centers/departments in Moscow. The Russian-language version of the KDQOL-SF™ questionnaire was used to assess the HRQOL of patients. A total of 723 patients were interviewed. Hemoglobin (Hb) levels were assessed in 442 patients. To identify the relationship between Hb level and HRQOL scales, a correlation analysis was performed, as well as a HRQOL analysis in the three groups differing in Hb levels (<100; 100–120 and >120 g/l).

Results. Relationship was revealed between Hb and HRQOL of patients on hemodialysis on the scales “symptoms/problems”, “pain”, “energy/fatigue” and “summary physical component of health”. According to the scales “symptoms/problems” and “energy/fatigue” higher rates were noted among patients with Hb higher than the target level, which confirms the recommendations of a personalized approach to the correction of anemia.

Conclusion. HRQOL assessment is important tool for selecting, monitoring and correction of anemia therapy among patients with chronic kidney disease on hemodialysis.

Keywords: health related quality of life, chronic kidney disease, hemodialysis, anemia, KDQOL-SF™

For citation: Kotenko ON, Abolyan LV, Kuteinikov Vlu, Vinogradov VE, Fomin VV. Anemia and quality of life of chronic kidney disease patients on renal replacement therapy by programmed hemodialysis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):32–37. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202050

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Аболян Любовь Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)140-20-62; e-mail: labolyan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7644-8771

✉**Liubov V. Abolyan.** E-mail: labolyan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7644-8771

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52», гл. внештат. специалист-нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Oleg N. Kotenko. ORCID: 0000-0001-8264-7374

Введение

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии. Еще в 1836 г. английский врач Ричард Брайт (Richard Bright), которого считают одним из основоположников учения о болезнях почек, связал ХБП с развитием анемии. Ренальная анемия выявляется уже на ранних стадиях ХБП и широко распространена среди пациентов на всех видах заместительной почечной терапии, особенно среди пациентов на гемодиализе [1]. При отсутствии лечения анемии значения гемоглобина (Hb) ниже 100 г/л встречаются более чем у 90% пациентов на гемодиализе. Результаты крупных национальных исследований, проведенных в ряде зарубежных стран, показали, что распространенность анемии среди больных ХБП V стадии составляла в США 53,4% [2], в Японии – 73,5% [3], а в Китае (Шанхай) достигала 90,2% [4]. За индикаторы анемии в этих исследованиях были приняты уровни Hb ниже нормальных значений, рекомендуемых Всемирной организацией здравоохранения и KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), или <12 г/л для женщин и <13 г/л для мужчин [5].

Анемия при ХБП сопровождается изнуряющими симптомами, включая усталость, слабость, одышку, головокружение, головные боли и депрессию [6]. Своевременная коррекция ренальной анемии до целевых значений Hb препаратами железа и средствами, стимулирующими эритропоэз, к которым относят эритропоэтины короткого и длительного действия, снижает заболеваемость и смертность больных ХБП, в первую очередь за счет сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [7].

В исследованиях зарубежных авторов при оценке эффективности коррекции анемии большое внимание уделяется, наряду с лабораторными и клиническими оценками, симптомам и/или последствиям заболевания с точки зрения самого пациента (patient-reported outcomes) [8]. К числу инструментов для оценки самочувствия и функционирования пациентов относится оценка их качества жизни, связанного со здоровьем (health related quality of life). В рекомендациях международных нефрологических организаций, таких как Standardized Outcomes Nephrology (SONG) и The Kidney Health Initiative (KHI), подчеркивается важность регулярной оценки качества жизни (КЖ) среди пациентов диализных центров для понимания долгосрочных эффектов лечения анемии и других сопутствующих заболеваний [9]. КЖ представляет собой интегральную характеристику физического, психологического и социального функционирования пациента, основанную на его субъективном восприятии [10]. Данные о КЖ и их анализ важны для выбора, мониторинга и коррекции проводимого лечения

с учетом индивидуальных особенностей пациента и его восприятия здоровья. Тем не менее в России проводились лишь единичные исследования по изучению КЖ пациентов с ХБП на гемодиализе, страдающих анемией [11, 12].

Цель исследования – изучение влияния анемии на параметры КЖ пациентов с ХБП V стадии, находящихся на заместительной почечной терапии методом программного гемодиализа.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе диализных центров/отделений г. Москвы при поддержке и участии Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52». На первом этапе проведен опрос пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе по оценке их медико-социальных характеристик и КЖ. Выборка осуществлялась случайным образом. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, стабильное состояние, регулярное прохождение сеансов гемодиализа и согласие на участие в опросе. Всего в опросе приняли участие 723 пациента из 25 диализных центров/отделений г. Москвы. На втором этапе собраны клинико-лабораторные данные по оценке анемии и ее динамики среди пациентов, принявших участие в опросе на первом этапе. Оценивались показатели Hb на начало и на фоне проводимой лекарственной терапии анемии – начало и конец 2021 г. (442 пациента).

Показатели КЖ изучались с помощью опросника Kidney Disease Quality of Life Short Form, version 1.3 (KDQOL-SF™ v1.3), который разработан в США R. Hays и соавт. (1997 г.) и широко применяется для оценки КЖ среди диализных пациентов. Русскоязычная версия опросника прошла культурную и языковую адаптацию и валидизирована в России [13]. Опросник KDQOL-SF™ включает 36 вопросов из опросника SF-36 (общие вопросы для измерения КЖ) и 44 вопроса, отражающих специфику диализной терапии. Методика оценки КЖ включает 8 основных шкал, предназначенных специально для больных на диализе: «симптомы/проблемы», «влияние заболевания почек на повседневную деятельность», «бремя заболевания почек», «трудовой статус», «когнитивные функции», «качество социального взаимодействия», «сексуальные функции», «сон». Четыре дополнительные шкалы направлены на оценку удовлетворенности социальной поддержкой и поддержкой со стороны диализного персонала, удовлетворенности пациента качеством медицинской помощи и самооценку состояния здоровья в целом. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100 баллами, и, чем выше балл, тем лучше КЖ.

Кутейников Владислав Юрьевич – аспирант каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6299-4261

Виноградов Владимир Евгеньевич – зав. консультативно-диагностическим нефрологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52», специалист организационно-методического отд. по нефрологии ГБУ НИИОЗММ. ORCID: 0000-0002-2499-4770

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештат. специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Vladislav Iu. Kuteinikov. ORCID: 0000-0002-6299-4261

Vladimir E. Vinogradov. ORCID: 0000-0002-2499-4770

Victor V. Fomin. ORCID: 0000-0002-2682-4417

Для выявления связи между параметрами КЖ (шкалы опросника) и уровнем Hb в крови проводился корреляционный анализ. Кроме того, была проведена сравнительная оценка КЖ пациентов в трех группах, отличающихся по уровню Hb: 1-я группа – Hb<100 г/л (95 человек); 2-я группа – Hb в пределах 100–120 г/л, целевых значений для пациентов с ХБП (287 человек), и 3-я группа – Hb>120 г/л (60 человек).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS.25. Период проведения исследования – с августа 2021 по март 2022 г. Исследование одобрено на заседании ЛЭК Сеченовского Университета (выписка из протокола №03-21 от 03.02.2021).

Результаты

Медико-социальная характеристика пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе. Средний возраст опрошенных пациентов ($M \pm SD$) был равен $58,7 \pm 14,8$ (19–89) года. Наибольшую группу составляли лица среднего – 45–59 лет (28,4%) и пожилого возраста – 60–74 года (38,7%). Доля мужчин – 54,6%. Более 1/2 (56,1%) опрошенных были женаты/замужем, большинство имели детей (76,6%). Более 1/2 имели высшее образование (54,8%), около 1/3 – среднее специальное образование (29,4%). Большинство из них признаны инвалидами и имели инвалидность (96,4%), в том числе 1-й группы (77,8%), тем не менее около 20,0% общего числа опрошенных продолжали работать, включая пенсионеров. Медиана длительности гемодиализа (Me ; IQR) составляла 48 (19–93) мес.

КЖ, связанное со здоровьем пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе. Результаты оценки КЖ показали, что у диализных пациентов значительно снижены средние значения практически всех шкал опросника KDQOL-SFTM, за исключением «сексуальной функции» ($89,4 \pm 18,9$), «социальной поддержки» ($73,6 \pm 25,5$) и «поддержки со стороны диализного персонала» ($72,6 \pm 24,8$); **табл. 1.** Однако, оценивая сексуальную функцию, следует отметить, что на вопросы, имеющие отношение к этой шкале, ответили только 199 пациентов из 723 (27,5%), поэтому полученные результаты не являются репрезентативными. Наименьшие средние значения имели специфические для диализных пациентов шкалы – «трудоустройство» ($28,6 \pm 36,4$) и «бремя заболевания почек» ($38,2 \pm 23,4$), а также общие шкалы – «ролевое физическое функционирование» ($38,0 \pm 41,3$), «общее состояние здоровья» ($44,7 \pm 16,7$), «ролевое эмоциональное функционирование» ($48,9 \pm 44,6$), «общая активность/энергичность» ($50,8 \pm 20,9$), а также «суммарный физический компонент здоровья» ($39,8 \pm 9,1$) и «суммарный психологический компонент здоровья» ($43,7 \pm 10,9$), что свидетельствует об ухудшении восприятия пациентами своего физического и психологического здоровья, способности к трудовой деятельности. Ощущение «бремени заболевания почек» заключается в том, что это заболевание мешает пациенту жить полноценной жизнью, занимает слишком много времени, расстраивают конкретные проявления заболевания, появляется ощущение того, что пациент стал обузой для своей семьи.

Результаты терапии анемии. На начало терапии средние значения Hb в крови у обследованных пациентов были ниже целевого уровня – $94,3 \pm 15,3$ г/л. На фоне проводимой лекарственной терапии отмечалось достоверное повышение уровня Hb – до $106,3 \pm 15,5$ и $108,6 \pm 12,4$ г/л на начало и конец 2021 г. соответственно ($p < 0,001$); **табл. 2.** Также достоверно повысилась доля пациентов со значениями Hb в пределах целевого уровня и выше – с 40,0 до 72,5 и 78,8% соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1. Результаты оценки КЖ пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе ($n=723$)

Table 1. Results of the health related quality of life assessment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis ($n=723$)

Шкалы опросника KDQOL-SF TM (число вопросов в шкале)	Средняя ($M \pm \delta$)	Медиана (Me)	<i>n</i>
<i>Специфические шкалы для пациентов с ХБП на диализе</i>			
Симптомы/проблемы (12)	$69,9 \pm 19,2$	72,9	712
Влияние заболевания почек на повседневную деятельность (8)	$58,7 \pm 19,9$	59,4	712
Бремя заболевания почек (4)	$38,2 \pm 23,4$	37,5	715
Трудовой статус (2)	$28,6 \pm 36,4$	0,0	711
Когнитивные функции (3)	$69,7 \pm 20,6$	73,3	715
Качество социального взаимодействия (3)	$67,3 \pm 18,0$	66,7	715
Сексуальные функции (2)	$89,7 \pm 18,9$	100,0	199
Сон (4)	$56,6 \pm 16,5$	57,5	711
Социальная поддержка (2)	$73,6 \pm 25,5$	83,3	709
Поддержка со стороны диализного персонала (2)	$72,6 \pm 24,8$	75,0	711
Удовлетворенность медицинской помощью (1)	$67,7 \pm 23,0$	66,7	711
<i>Общие шкалы (SF-36)</i>			
<i>Физический компонент здоровья</i>			
Физическое функционирование (10)	$53,9 \pm 28,6$	55,0	719
Ролевое физическое функционирование (4)	$38,0 \pm 41,3$	25,0	714
Боль (2)	$68,3 \pm 23,0$	67,5	717
Общее состояние здоровья (5)	$44,7 \pm 16,7$	45,0	721
Суммарный физический компонент здоровья	$39,8 \pm 9,1$	39,6	707
<i>Психологический компонент здоровья</i>			
Психическое здоровье (5)	$62,1 \pm 19,7$	64,0	715
Ролевое эмоциональное функционирование (3)	$48,9 \pm 44,6$	33,3	715
Социальное функционирование (2)	$67,3 \pm 25,4$	75,0	719
Общая активность/энергичность (4)	$50,8 \pm 20,9$	50,0	716
Суммарный психологический компонент здоровья	$43,7 \pm 10,9$	44,1	707

Таблица 2. Динамика уровня Hb на начало и на фоне лекарственной терапии анемии у пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе (n=442)

Table 2. Dynamics of hemoglobin levels at the start and during the therapy of anemia in patients with stage 5 CKD on hemodialysis (n=442)

Показатели	На начало терапии (1)	На фоне терапии (2021 г.)		p
		начало года (2)	конец года (3)	
Hb, г/л, M±SD	94,3±15,3	106,3±15,2	108,6±12,4	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$
		Hb, %		
<100 г/л	60,0	27,5	21,2	$p_{1,2}<0,001$ $p_{1,3}<0,001$
100–120 г/л	37,2	57,7	65,1	
>120 г/л	2,8	14,8	13,7	

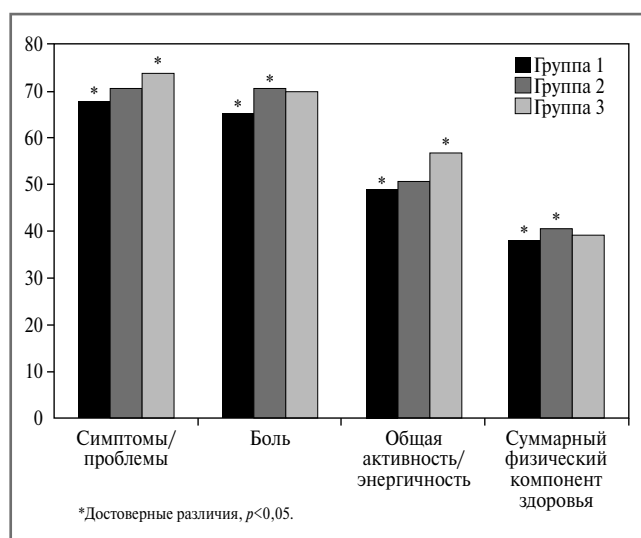


Рис. 1. Выявленные достоверные различия по шкалам, характеризующим КЖ пациентов трех групп с ХБП V стадии на гемодиализе.

Fig. 1. Significant differences of the quality of life scales in three groups of patients with stage 5 CKD on hemodialysis.

Влияние анемии на КЖ, связанное со здоровьем. Корреляционный анализ позволил выявить связь между уровнями Hb (на фоне проводимой лекарственной терапии) и такими шкалами оценки КЖ, как «симптомы/проблемы» ($r=+0,106$; $p<0,01$) и «суммарный физический компонент здоровья» ($r=+0,115$; $p<0,01$). Шкала «симптомы/проблемы» включает 12 симптомов, специфических для диализных пациентов, в их числе мышечные боли, боль в груди, судороги, кожный зуд, сухость кожи, одышка, приступы слабости и головокружения, отсутствие аппетита, упадок сил, онемение кистей или стоп, тошнота или расстройство желудка, проблемы с сосудистым доступом. Таким образом, выявленная корреляционная связь позволяет заключить, что при низких уровнях Hb у пациентов на гемодиализе страдает КЖ, связанное в первую очередь с проявлением симптомов, имеющих отношение к хронической почечной недостаточности и проводимой заместительной терапии, а также к физическому состоянию здоровья.

Кроме того, при сравнительном анализе КЖ в трех группах пациентов выявлены более высокие показатели КЖ среди пациентов с более высоким уровнем Hb по шкалам «симптомы/проблемы», «боль», «общая активность/энергичность» и «суммарный физический компонент здоровья» (рис. 1). При этом повышение уровня Hb до целевых значений (группа 2) приводило к улучшению КЖ по шкалам «боль» ($65,0\pm24,0$ и $70,4\pm21,7$; $p_{1,2}<0,04$) и «суммарный физический компонент здоровья» ($38,1\pm9,2$ и $40,6\pm9,0$; $p_{1,2}=0,046$), а повышение уровня Hb до значений выше целевого уровня (группа 3) – к улучшению КЖ по шкалам «симптомы/проблемы» ($67,9\pm19,2$ и $73,8\pm20,5$; $p_{1,3}=0,025$) и «общая активность/энергичность» ($49,1\pm20,0$ и $56,9\pm22,0$; $p_{1,3}=0,028$).

Шкала «боль» включает 2 вопроса, характеризующих силу боли и степень, в которой эта боль мешает заниматься обычной работой дома или вне дома. Шкала «общая активность/энергичность» включает 4 вопроса относительно того, как себя ощущает пациент – бодрым, полным сил и энергии или, наоборот, измученным и уставшим. Шкала «суммарный физический компонент здоровья» является обобщающей для шкал «физическое функционирование», «ролевое физическое функционирование», «боль» и общее состояние здоровья.

Обсуждение

Анализ распространенности анемии до начала и на фоне проводимой лекарственной терапии анемии позволил выявить достоверное повышение средних значений Hb среди пациентов с ХБП на гемодиализе, а также увеличение в 2 раза доли пациентов со значениями Hb в пределах целевого уровня и выше – с 40,0 до 72,5–78,8%. На основании полученных данных можно сделать вывод об эффективности проводимой лекарственной терапии анемии среди диализных пациентов. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других авторов [14].

Сравнивая показатели КЖ в нашем исследовании с ранее проведенными исследованиями в Санкт-Петербурге [13], Москве [15] и Ижевске [16], следует отметить, что у пациентов на гемодиализе значительно снижены параметры КЖ по общим шкалам, характеризующим их физическое и психологическое функционирование, по сравнению с КЖ здоровых людей в популяционных исследованиях [17, 18]. В отношении специфических шкал для пациентов на гемодиализе в значительной степени снижены значения шкал, связанных с «бременем заболеваний почек» и «трудовым статусом».

Влияние анемии на КЖ пациентов с ХБП на программном гемодиализе изучалось в двух российских исследованиях [11, 12], авторы которых пришли к выводу, что лечение анемии и повышение уровня Hb позволяет улучшить КЖ, самочувствие и социальную адаптацию пациентов. Однако эти работы дают лишь общее представление о влиянии анемии на КЖ без учета специфических для диализных пациентов параметров КЖ.

В сравнительном аспекте интерес представляет масштабное международное исследование «Адельфийская международная программа» (Adelphi Real World Disease Specific™ Programme for CKD), которое проводилось в период с 2012 по 2018 г. с участием 5 европейских стран (Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании), США и Китая [6]. Оно заключалось в оценке КЖ пациентов с ХБП, включая 1650 пациентов на гемодиализе. Для оценки КЖ в этом исследовании использован опросник KDQOL-SF™. Мы не выявили существенных различий в показателях КЖ

среди пациентов в нашем исследовании и пациентов, вовлеченных в это международное исследование.

Проведенный нами корреляционный анализ позволил выявить достоверную положительную связь между уровнем Hb и значениями шкал «симптомы/проблемы» и «суммарный физический компонент здоровья». При сравнении КЖ пациентов трех групп, отличающихся уровнем Hb, также выявлено, что с повышением уровня Hb достоверно улучшались показатели КЖ по шкалам «симптомы/проблемы», «боль», «общая активность/энергичность» и «суммарный физический компонент здоровья». Следует отметить, что достоверное улучшение КЖ по шкалам «симптомы/проблемы» и «общая активность/энергичность» отмечалось только в 3-й группе, т.е. при достижении уровня Hb выше целевого. В связи с этим встает вопрос о возможности повышения уровня Hb выше принятых целевых значений для пациентов с ХБП.

Анализируя современную литературу по оценке КЖ пациентов с ХБП в зависимости от уровня Hb в крови, следует отметить, что вопрос оптимальных значений Hb для этой категории пациентов остается дискуссионным. Результаты большого числа проведенных рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов показали, что лечение анемии положительно влияет на КЖ пациентов с ХБП, затрагивая в первую очередь показатели энергии/жизнеспособности и физического функционирования [19–21]. Наряду с этим отмечено, что улучшение КЖ происходит, как правило, наиболее заметно, когда уровни Hb находятся в пределах целевых значений для пациентов с ХБП с ограниченными улучшениями, возникающими при повышении уровня Hb выше целевого диапазона. Такой вывод объясняется возможным сердечно-сосудистым риском, связанным с применением высоких доз средств, стимулирующих эритропоэз, эритропоэтинов [20]. Согласно рекомендациям KDIGO за целевые уровни Hb приняты значения 100–115 г/л [5]. В соответствии с рекомендациям ERBP (European Renal Best Practice – Европейская лучшая клиническая практика в нефрологии) целевые значения Hb составляют 100–120 г/л [21]. Российская ассоциация нефрологов рекомендует в качестве целевых уровней Hb для пациентов с ХБП любой стадии 100–120 г/л [7]. Тем не менее как российские, так и зарубежные специалисты не исключают достижения значений Hb выше целевых среди диализных пациентов, не имеющих серьезных сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений, с целью повышения их КЖ [7, 9, 19, 22].

Заключение

Оценка КЖ, связанного со здоровьем, является важным инструментом для выбора, мониторинга и коррекции

проводимой лекарственной терапии анемии у пациентов с ХБП V стадии на гемодиализе.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); выписка из протокола №03-21 от 03.02.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №03-21 of 03.02.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность персоналу диализных центров г. Москвы и пациентам, принявшим участие в исследовании.

Acknowledgements. Authors express their gratitude to the staff of dialysis centers in Moscow and the patients who took part in the study. The authors are grateful to the staff of dialysis centers in Moscow.

Список сокращений

КЖ – качество жизни
ХБП – хроническая болезнь почек
Hb – гемоглобин

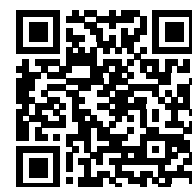
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDQOL-SFTM – Kidney Disease Quality of Life Short Form

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hazin MAA. Anemia in chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl. 1):s55-8. DOI:10.1590/1806-9282.66.S1.55
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943. DOI:10.1371/journal.pone.0084943
3. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, crosssectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One.* 2020;15(7):e0236132. DOI:10.1371/journal.pone.0236132
4. Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3872. DOI:10.1097/MD.0000000000003872

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012;2(4):279-335
6. van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):88. DOI:10.1186/s12882-020-01746-4
7. Смирнов А.В., Вагазин А.В., Добронравов В.А., и др. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-84 [Smirnov AV, Vatazin AV, Dobronravov VA, et al. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2021;25(5):10-84 (in Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84
8. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, et al. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *Patient Rep Outcomes.* 2020;4(1):64. DOI:10.1186/s41687-020-00215-8
9. Guedes M, Guetter CR, Ermano LHO, et al. Physical health-related quality of life at higher achieved hemoglobin levels among chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):259. DOI:10.1186/s12882-020-01912-8
10. Милованов Ю.С., Добросмыслов И.А., Милованова С.Ю., и др. Качество жизни больных хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):89-91 [Milovanov YuS, Dobrosmyslov IA, Milovanova SYu, et al. Quality of life of chronic kidney disease patients on renal replacement therapy. *Terapevticheskii Arkhiv. (Ter. Arkh.).* 2018;90(6):89-91 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890689-91
11. Воробьев П.А., Безмельницкая Л.Ю. Исследование эпидемиологии и качества жизни больных с анемией при хронической почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе. Часть 2. Качество жизни и затраты на применение препаратов эритропоэтина. *Клиническая нефрология.* 2011;2:45-8 [Vorobyev PA, Bezmelnitskaya LYu. Research of epidemiology and quality of life of patients with anaemia in chronic renal insufficiency, who are on program hemodialysis. Part 2. Quality of life and costs of erythropoietin. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2011;2:45-8 (in Russian)].
12. Дору-Товт В.П. Влияние анемии на показатели качества жизни у больных на программном гемодиализе. СПб., 2011 [Doru-Tovt VP. Vliianie anemii na pokazateli kachestva zhizni u bol'nykh na programmnom gemodialize. Saint Petersburg, 2011 (in Russian)].
13. Васильева И.А., Смирнов А.В. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™. *Нефрология.* 2017;21(4):55-60 [Vasilieva IA, Smirnov AV. Evaluation of quality of life in hemodialysis patient using the KDQOL-SF™ questionnaire. *Nefrologiya.* 2017;21(4):55-60 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60
14. Shiferaw WS, Akalu TY, Aynalem YA, Ethiop J. Risk Factors for Anemia in Patients with Chronic Renal Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Health Sci.* 2020;30(5):829-42. DOI:10.4314/ejhs.v30i5.23
15. Крылова М.И., Ермоленко В.М., Шутлов Е.В. Качество жизни у больных с терминальной уреимией на лечении гемодиализом и перитонеальным диализом. *Нефрология и диализ.* 2010;12(3):192-6 [Krylova MI, Ermolenko VM, Shutov EV. Quality of life in patients with terminal uremia in the treatment of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nefrologiya i dializ.* 2010;12(3):192-6 (in Russian)].
16. Иевлев Е.Н., Казакова И.А. Оценка качества жизни больных на гемодиализе при помощи опросника KDQOL-SF™. *Нефрология.* 2017;21(4):55-60 [Ievlev EN, Kazakova IA. Evaluation of quality of life in hemodialysis patients using the KDQOL-SF™ Questionnaire. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017;21(4):55-60 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-55-60
17. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021 [Novik AA, Ionova TI. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine. (4-e izd., pererab. i dop.). Pod red. YuL Shevchenko. Moscow: Izdatel'stvo Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. NI Pirogova, 2021 (in Russian)].
18. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(1):36-48 [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. *Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(1):36-48 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2008-852
19. Finkelstein FO, Finkelstein SH. The Impact of Anemia Treatment on Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Kidney Disease in the Contemporary Era. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):250-2. DOI:10.1053/j.ackd.2019.04.003
20. Spinowitz B, Pecoits-Filho R, Winkelmayer WC, et al. Economic and quality of life burden of anemia on patients with CKD on dialysis: a systematic review. *J Med Econ.* 2019;22(6):593-604. DOI:10.1080/13696998.2019.1588738
21. Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1346-59. DOI:10.1093/ndt/gft033
22. Михайлова Н.А. Возможности оптимизации ЭПО-терапии у пациентов с ренальной анемией. *Эффективная фармакотерапия.* 2021;17(3):24-32 [Mikhaylova, NA. Possibilities of EPO-Therapy Optimizing in Patients with Renal Anemia. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2021;17(3):24-32 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-3-24-32

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.05.2022



OMNIDOCTOR.RU

Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS

И.В. Маев¹, О.З. Охлобыстина², И.А. Халиф³, Д.Н. Андреев^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. Согласно российским рекомендациям для установления диагноза СРК необходимо выполнить стандартное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы оценки, в том числе колоноскопию.

Цель. Описать российскую популяцию пациентов с СРК.

Материалы и методы. Многоцентровое наблюдательное проспективное исследование ROMERUS проводили в 35 клинических центрах в Российской Федерации. В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев IV, при отсутствии указаний на органическое заболевание желудочно-кишечного тракта. Длительность наблюдения составляла 6 мес, во время которых пациент трижды посещал исследовательский центр. В ходе исследования выполняли сбор данных о демографических и клинических характеристиках пациентов, ранее установленных диагнозах и получаемой лекарственной терапии. Вторичными параметрами стали оценка доли пациентов с диагнозом СРК, подтвержденным стандартным обследованием, среди всех пациентов, удовлетворяющих Римским критериям IV, оценка динамики симптомов СРК, качества жизни (КЖ) и приверженности терапии. Описание характеристик популяции выполняли с помощью методов описательной статистики. Результаты стандартного обследования представляли как процент пациентов с СРК, подтвержденным стандартным обследованием, среди всех пациентов, удовлетворяющих Римским критериям IV, с построением двустороннего 95% доверительного интервала.

Результаты. В исследование включили 1004 пациентов с диагнозом СРК, установленным в соответствии с Римскими критериями IV, в финальный анализ вошли данные 790 (78,7%) пациентов. Средний возраст пациентов составлял 34,0±7,5 года, преобладали пациенты женского пола (70,4%), европеоидной расы (99,4%), состоящие в браке (55,1%), городские жители (97,5%) с высшим образованием (64,5%), имеющие постоянное место работы (74,9%). Для пациентов, включенных в исследование, характерны низкая физическая активность и отсутствие рационального питания. Частота курения составляла 26,3%. У 28,1% пациентов наблюдались симптомы СРК с преобладанием запора, у 28,9% – СРК с преобладанием диареи, у 11,9% – СРК смешанного типа и у 31,1% – неклассифицируемого типа СРК. Основные симптомы СРК – боль (99,7%), вздутие живота (71,1%) и чувство распирания (36,8%). Из сопутствующих заболеваний с наибольшей частотой регистрировали дисфункцию желчевыводящих путей (18,9%) и гастрит (17,2%). До включения в исследование лекарственную терапию получали 28% пациентов. Во время исследования самым часто назначаемым препаратом стал мебеверин (54,1%). За 6 мес наблюдения наблюдалось статистически значимое снижение частоты жалоб на боль, вздутие и распирание живота, а в подгруппах пациентов с СРК с преобладанием запора и СРК с преобладанием диареи – двукратное снижение частоты запора и диареи соответственно. Общая оценка КЖ, измеренная с помощью опросника СРК-КЖ, за время исследования увеличилась с 83,0 до 95,2 балла ($p<0,05$). При общей оценке своего состояния 69,6% пациентов отметили отсутствие симптомов и 25,3% – выраженное улучшение, по шкале общей оценки состояния пациента врачом у 35% пациентов отсутствовали симптомы и у 51,8% наблюдалось выраженное улучшение.

Заключение. В ходе исследования получены характеристики пациентов с СРК в РФ. Диагноз СРК, установленный в соответствии с Римскими диагностическими критериями IV, подтвержден результатами стандартного обследования у 96,3% пациентов. Использование Римских критериев IV для диагностики СРК позволяет установить диагноз с вероятностью 94,7%. На протяжении 6 мес наблюдения отмечалось клиническое улучшение состояния пациентов, характеризующееся уменьшением тяжести симптомов и улучшением КЖ.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, мебеверин

Для цитирования: Маев И.В., Охлобыстина О.З., Халиф И.А., Андреев Д.Н. Синдром раздраженного кишечника в Российской Федерации – результаты многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS. Терапевтический архив. 2023;95(1):38–51.

DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(495)609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Охлобыстина Ольга Зурабовна – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2766-7070

Халиф Игорь Львович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих». ORCID: 0000-0002-2014-6299

✉ **Dmitry N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Olga Z. Okhlobystina. ORCID: 0000-0002-2766-7070

Igor L. Khalif. ORCID: 0000-0002-2014-6299

Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study

Igor V. Maev¹, Olga Z. Okhlobystina², Igor L. Khalif³, Dmitry N. Andreev^{✉1}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Ryzikh State Scientific Center for Coloproctology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional disorders of the gastrointestinal tract. According to Russian guidelines, a standard examination using laboratory and instrumental evaluation methods, including colonoscopy, should be performed to establish the diagnosis of IBS.

Aim. To characterize the Russian population of IBS patients.

Materials and methods. A multicenter observational prospective study ROMERUS was conducted at 35 clinical centers in the Russian Federation. The study included male and female patients aged 18 to 50 with a diagnosis of IBS based on the Rome IV criteria, with no signs of structural gastrointestinal disease. The follow-up duration was 6 months and included three patients' visits to the study site. During the study, data were collected on patients' demographic and clinical characteristics, medical history, and drug therapy. The secondary parameters included the assessment of the proportion of patients with a diagnosis of IBS confirmed by a standard examination among all patients meeting the Rome IV criteria, the evaluation of the change over time of the IBS symptoms, quality of life (QoL), and adherence to therapy. Characterization of the population was performed using descriptive statistics methods. The standard examination results were presented as the percentage of patients with IBS confirmed by the standard examination among all patients meeting the Rome IV criteria, with a two-sided 95% confidence interval.

Results. The study included 1004 patients with a diagnosis of IBS according to the Rome IV criteria, with 790 (78.7%) patients included in the final analysis. The mean age of patients was 34.0±7.5 years; they were predominantly female (70.4%), Caucasian (99.4%), married (55.1%), urban residents (97.5%) with higher education (64.5%) and a permanent position (74.9%). Patients enrolled in the study have low physical activity and lack a healthy diet. The smoking rate was 26.3%. IBS symptoms with predominant constipation (IBS-C) were observed in 28.1% of patients; 28.9% had IBS with predominant diarrhea (IBS-D), 11.9% had mixed-type IBS, and 31.1% had non-classified IBS. The main IBS symptoms were pain (99.7%), abdominal distension (71.1%), and fullness (36.8%). Biliary tract dysfunction (18.9%) and gastritis (17.2%) were the most frequently reported comorbidities. Prior to enrollment, 28% of patients received drug therapy. The most commonly prescribed drug during the study was mebeverine (54.1%). At 6 months of follow-up, there was a significant reduction of abdominal pain, bloating, and distension, and a twofold reduction in the incidence of constipation and diarrhea in the subgroups of patients with IBS-C and IBS-D, respectively. The overall QoL score measured by the IBS-QoL questionnaire increased from 83.0 to 95.2 points ($p<0.05$) during the study. In the overall assessment of their condition, 69.6% of patients noted no symptoms and 25.3% reported marked improvement, 35% were asymptomatic according to the physician's overall assessment of the patient's condition, and 51.8% showed significant improvement.

Conclusion. IBS patients in the Russian Federation were characterized. The diagnosis of IBS, established following the Rome IV criteria, is confirmed by the results of a standard examination in 96.3% of patients. The Rome IV criteria for the IBS diagnosis make it possible to establish a diagnosis with a probability of 94.7%. For 6 months of follow-up, there was a clinical improvement with a decrease in the severity of symptoms and a QoL improvement.

Keywords: irritable bowel syndrome, Rome IV criteria, mebeverine

For citation: Maev IV, Okhlobystina OZ, Khalif IL, Andreev DN. Irritable bowel syndrome in the Russian Federation: results of the ROMERUS multicenter observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):38–51. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202043

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. По результатам метаанализа данных 80 популяционных исследований общая распространенность СРК в мире составляет 11,2%, при этом разброс значений варьирует от 1,1 до 45% в зависимости от страны проведения исследования и применяемых диагностических критериев [2]. СРК более распространен среди женщин, чем среди мужчин [2–5], и чаще встречается у лиц моложе 50 лет, чем у пациентов более старшего возраста [1, 2]. На развитие СРК оказывают влияние различные патогенетические факторы, такие как генетическая предрасположенность, психологические факторы, социально-экономический статус, непереносимость пищевых продуктов, инфекционные заболевания кишечника с нарушением микробиоценоза, наличие висцеральной гиперчувствительности и нарушения моторики ЖКТ [6–11]. СРК ассоциируется со снижением качества жизни (КЖ) и оказывает влияние на трудовую деятельность пациентов [2, 12].

Различают четыре клинических варианта течения СРК в зависимости от преобладания типа стула по Бристольской шкале оценки формы стула (Bristol Stool Form Scale): СРК с преобладанием запора (СРК-З), СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), смешанный вариант СРК (СРК-С) и неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н). Диагностика

СРК требует очень тщательного подхода, поскольку существует ряд состояний (хронические воспалительные заболевания кишечника, целиакия, непереносимость лактозы и фруктозы, микроскопический колит), которые могут маскироваться под СРК. Наличие у пациента так называемых «симптомов тревоги» является показанием для проведения дополнительного исследования с целью исключения органической патологии ЖКТ [13].

Во всем мире многие врачи общей практики и гастроэнтерологи рассматривают СРК как диагноз исключения [14, 15]. Однако данные когортных исследований не подтверждают высокую значимость вклада дополнительных методов исследования в постановку диагноза у пациентов моложе 45–50 лет, удовлетворяющих критериям СРК и не имеющих «симптомов тревоги» [16–21]. Римские диагностические критерии разработаны с целью предоставить простой и четкий алгоритм диагностики СРК и сократить время постановки диагноза. Согласно Римским критериям IV пересмотра диагностика СРК базируется на четырех ключевых методах оценки состояния пациента: клиническом анамнезе, физикальном обследовании, минимальных лабораторных исследованиях и при наличии клинических показаний – результатах колоноскопии. По мнению экспертов, большинство пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям СРК, основанным на тщательном анализе симптомов и не имеющих «симптомов тревоги», нуждаются в минимальных диагностических

тестах [13]. Валидационные исследования подтверждают высокую специфичность Римских диагностических критериев [22, 23].

Согласно алгоритму диагностики СРК, предложенному клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с СРК, для установки диагноза необходимо выполнить стандартное обследование пациента, включающее широкий спектр лабораторных и инструментальных методов, в том числе колоноскопию, с уточнением, что при отсутствии «симптомов тревоги» решение о проведении инструментального обследования принимается индивидуально с учетом анамнеза и наследственности [24].

До настоящего времени в России не проводились крупномасштабные эпидемиологические исследования СРК [25]. Наблюдательное исследование ROMERUS – первое исследование, проведенное с целью описания популяции пациентов с СРК, оценки результатов стандартного обследования, проведенного в соответствии с российскими рекомендациями, и оценки динамики симптомов СРК на фоне наблюдения гастроэнтеролога и стандартного лечения в течение 6 мес.

Материалы и методы

Организация и дизайн исследования

Многоцентровое наблюдательное проспективное исследование по описанию СРК в Российской Федерации (ROMERUS) проводили в 35 исследовательских центрах, расположенных в 31 субъекте РФ, с 25 декабря 2017 по 13 апреля 2019 г. Длительность наблюдения каждого пациента в рамках исследования составляла 6 мес, во время которых пациент трижды посещал исследовательский центр (при включении, через 1 и 6 мес). Для сбора данных предусмотрен телефонный контакт через 2 мес после включения, кроме того, часть данных, включая информацию о получаемой терапии, пациенты самостоятельно вносили в электронную систему исследования. Визит стандартного обследования, включавший обследование пациента с симптомами СРК в соответствии с российскими рекомендациями, мог быть проведен в любой период исследования, в зависимости от наличия показаний и по усмотрению лечащего врача. Пациенты не получали каких-либо дополнительных назначений в рамках исследования, а продолжали уже начатую терапию и/или врач подбирал оптимальный вариант лечения на основании оценки состояния пациента и действующих клинических рекомендаций, независимо от участия пациента в исследовании. Исследование проводили в соответствии с протоколом, одобренным независимым этическим комитетом до начала исследования. Описание исследования в краткой форме опубликовано на сайте ClinicalTrials.gov (идентификационный номер – NCT03549143).

Характеристика популяции

В исследование включали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет с СРК (боль в животе и изменения характера работы кишечника), установленным на основании Римских критериев IV, при отсутствии какого-либо другого соответствующего органического заболевания. Критерием исключения являлось наличие следующихстораживающих данных («симптомов тревоги»): указаний на колоректальный рак, воспалительные

заболевания кишечника, целиакию в семейном анамнезе, кровотечения из прямой кишки при отсутствии документально зафиксированного геморроидального кровотечения или трещины прямой кишки, необъяснимого снижения массы тела, анемии тяжелой степени, лихорадки и наличия ночных симптомов – боли в животе и/или нарушений стула, заставляющих пациента просыпаться среди ночи. Кроме того, в исследование не включали пациентов, принимающих спазмолитические препараты курсами на момент включения или в течение 3 мес до включения в исследование.

Параметры оценки

Основной целью исследования являлось описание демографических характеристик и клинического состояния пациентов с СРК, включая социальные параметры, трудовую деятельность, характеристики образа жизни и вредные привычки. Вторичными параметрами стали оценка доли пациентов с диагнозом СРК, подтвержденным стандартным обследованием, среди всех пациентов, удовлетворяющих Римским критериям IV, доли пациентов с альтернативными диагнозами и перечень этих диагнозов, описание сопутствующих заболеваний и стандартных режимов лечения, оценка динамики симптомов СРК за время наблюдения по сравнению с исходным уровнем на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ)-СРК, опросника для оценки КЖ пациента, страдающего СРК – СРК-КЖ*, шкалы общей оценки состояния пациентом (Global Patient Assessment – GPA) и общей оценки состояния пациента врачом (Physician Global Assessment – PGA), оценки приверженности терапии по отношению к принятой и назначенной дозе препаратов и с помощью отечественного опросника приверженности терапии (под редакцией Т.В. Фофановой и соавт.) [26]. Дополнительно оценивали данные о ранее установленных диагнозах, предшествующую и сопутствующую лекарственную терапию.

Стандартное обследование в соответствии с российскими рекомендациями по ведению пациентов с СРК могло включать следующие исследования при наличии показаний: клинический анализ крови, определение С-реактивного белка, тиреотропного гормона, анализы кала (копрограмма, на скрытую кровь, кальпротектин), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, колоноскопию с биопсией, а также серологическую диагностику целиакии (интитела к тканевой трансглутаминазе: иммуноглобулин класса А и G). Оценка безопасности не входила в задачи исследования, носившего неинтервенционный характер, однако в случае поступления спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях или другой важной информации по фармакобезопасности эта информация должна была регистрироваться.

Статистический анализ

Достижение целей исследования не предполагало тестирования статистических гипотез, поэтому расчет размера выборки не проводился. Анализ выполнен по утвержденному статистическому плану с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics (version 21). Популяция полного анализа (Full Analysis Set – FAS), которая использовалась для распределения пациентов и анализа конечных точек, включала в себя всех пациентов, у которых собраны данные на Визите 1. Основные демографические и исходные харак-

*Контактная информация по опроснику СРК-КЖ (IBS-QOL) и разрешение на использование: Mapi Research Trust, Лион, Франция. Режим доступа: <https://eprovide.mapi-trust.org>.

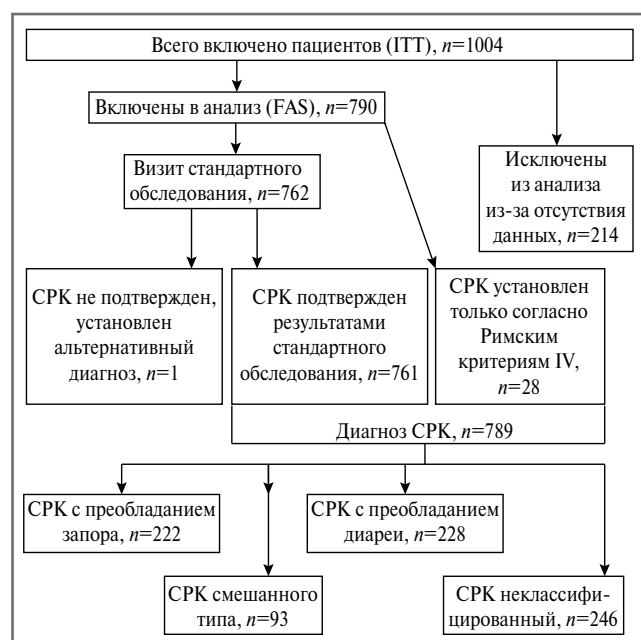


Рис. 1. Диспозиция пациентов.

Fig. 1. Patient distribution.

Примечание. ITT (intent-to-treat) – популяция всех пациентов, подписавших информированное согласие; FAS, включающая всех пациентов, у которых имеются данные на Визите 1.

теристики представлены методами описательной статистики. Результаты стандартного обследования представлены как процент пациентов с CPK, подтвержденным стандартным обследованием, среди всех пациентов, удовлетворяющих Римским критериям IV, с построением двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки связей качественных переменных и принадлежности к той или иной группе (диагноз, тип CPK, режим лечения) применяли распределение χ^2 . Для оценки межгрупповых различий количественных переменных использовали оценку дисперсий: исследование значимости различий в средних значениях. Для оценки изменений от визита к визиту использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями.

Результаты

Распределение пациентов

В исследование включили 1004 пациентов с диагнозом CPK, установленным в соответствии с Римскими критериями IV. Данные Визита 1 собраны у 790 (78,7%) пациентов, которые вошли в финальный анализ (рис. 1). У 214 пациентов данные Визита 1 не зарегистрированы в электронной системе исследования по административным причинам, в связи с чем пациентов исключили из анализа. Ни один пациент не исключен из исследования в связи с отзывом информированного согласия или по другим причинам. Из 790 пациентов, вошедших в популяцию анализа, данные Визита 2 (1 мес наблюдения) собраны у 640 пациентов, данные Визита 5 (6 мес наблюдения) – у 488 пациентов. Число пациентов, вводивших данные самостоятельно в электронную систему, составило 138 (13,7%) человек.

Общая характеристика популяции пациентов с CPK

Общие демографические и исходные характеристики пациентов CPK, соответствующих Римским критериям IV, представлены в табл. 1. В табл. 2 представлены со-

Таблица 1. Характеристика популяции пациентов с CPK
Table 1. Characteristics of the Irritable bowel syndrome (IBS) population

Характеристика	Вся популяция (n=790)
Пол, абс. (%)	
Мужской	234 (29,6)
Женский	556 (70,4)
Раса, абс. (%)	
Европеоидная	785 (99,4)
Монголоидная	5 (0,6)
Возраст, годы	34,0±7,5/33,0
Масса тела, кг	68,7±11,8/68,0
ИМТ, кг/м²	23,8±3,6/23,4
Семейный анамнез, абс. (%)	
Отсутствие у близких родственников заболеваний ЖКТ	679 (85,9)
Наличие у близких родственников заболеваний ЖКТ	111 (14,1)
Триггерные факторы CPK, абс. (%)	
Психотравмирующие ситуации за последние полгода	299 (37,8)
Желудочно-кишечные инфекции за последние полгода	77 (9,7)
Нарушения диеты	286 (36,2)
Лечение антибиотиками за последние полгода	87 (11,0)
Другое	7 (0,9)
Не установлено	308 (39,0)
Оценка пищевой непереносимости, абс. (%)	
Отсутствие пищевой непереносимости	750 (94,9)
Наличие пищевой непереносимости	40 (5,1)
Длительность CPK, мес	13,6±29,2/2,1
Время с момента первичного обращения к врачу по поводу симптомов CPK, мес	7,1±19,9/0,0
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
Дисфункция желчевыводящих путей	149 (18,9)
Диспепсия	22 (2,8)
Хронический гастрит	136 (17,2)
ГЭРБ	28 (3,5)

Примечание. Данные представлены для FAS популяции (n=790) в виде среднего значения ± СО/медиана, если не указано иное; СО – стандартное отклонение.

циальные характеристики популяции. Средний возраст составлял 34,0±7,5 года, преобладали пациенты женского пола (70,4%), европеоидной расы (99,4%), состоящие в браке (55,1% – официальный брак, 8,5% – гражданский брак), преимущественно городские жители (97,5%), с высшим образованием (64,5%), имеющие постоянное место работы (74,9%). О наличии у близких родственников заболеваний ЖКТ сообщили только 14,1% пациентов (см. табл. 2).

Таблица 2. Социальные характеристики пациентов с СРК
Table 2. Social characteristics of IBS patients

Характеристика	Число пациентов, абс. (%)
Данные об образовании	
Среднее образование	154 (19,5)
Неоконченное высшее образование	110 (13,9)
Высшее образование	509 (64,5)
Ученая степень	5 (0,6)
Нет информации	12 (1,5)
Место жительства	
Город	770 (97,5)
Сельское поселение	19 (2,4)
Нет информации	1 (0,1)
Семейный статус	
Холост/Не замужем	207 (26,2)
Женат/Замужем	435 (55,1)
Разведен/а	58 (7,3)
Вдовец/Вдова	11 (1,4)
Гражданский брак	67 (8,5)
Нет информации	12 (1,5)
Профессиональная занятость	
Работает по постоянному договору	592 (74,9)
Работает, свободная занятость	82 (10,4)
Не работает – ищет работу	19 (2,4)
Не работает – ведет домашнее хозяйство	35 (4,4)
Служит в армии	7 (0,9)
Учащийся	47 (5,9)
Пенсионер	4 (0,5)
Затрудняется ответить	3 (0,4)
Нет информации	1 (0,1)
Наличие инвалидности	
Наличие инвалидности	4 (0,5)
Отсутствие инвалидности	785 (99,4)
Нет информации	1 (0,1)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7 и на рис. 7: данные представлены для FAS популяции (n=790).

Для исследуемой популяции характерна низкая физическая активность (регулярные физические нагрузки выполняли только 13,5% пациентов), большинство пациентов не соблюдало диету (59,7%) и регулярно употребляли мясные продукты (несколько раз в неделю – 61,3%). Анализ вредных привычек выявил достаточно высокий уровень распространенности курения (26,3%), умеренного употребления алкоголя (17,6%), а также кофе (17,3% – более 5 чашек в день). Пищевая непереносимость наблюдалась у 5,1% пациентов (табл. 3). Лидирующими триггерными факторами являлись психотравмирующие ситуации и нарушения диеты – 37,8 и 36,2% пациентов соответственно (см. табл. 1). Большинство (55,3%) пациентов оценили

Таблица 3. Оценка образа жизни и вредных привычек пациентов с СРК

Table 3. Assessment of lifestyle and bad habits of IBS patients

Характеристика	Число пациентов, абс. (%)
Физическая активность	
Регулярные физические нагрузки	107 (13,5)
Эпизодические физические нагрузки	347 (43,9)
Отсутствие физической нагрузки	267 (33,8)
Нет информации	69 (8,7)
Диета	
Не придерживается диеты	472 (59,7)
Следит за количеством калорий/сбалансированностью рациона	206 (26,1)
Нет информации	112 (14,2)
Особенности питания	
В рационе мясо каждый день	194 (24,6)
В рационе мясо несколько раз в неделю	484 (61,3)
В рационе мясо несколько раз в месяц	90 (11,4)
Мясо исключено из рациона	20 (2,5)
Нет информации	2 (0,3)
Вредные привычки	
Курение	208 (26,3)
Употребление алкоголя до 210(м)/140(ж) г в неделю	139 (17,6)
Употребление алкоголя более 210(м)/140(ж) г в неделю	67 (8,5)
Употребление кофе (более 5 чашек в день)	137 (17,3)
Употребление кофе (менее 5 чашек в день)	10 (1,3)
Другое	15 (1,9)
Нет вредных привычек	140 (17,7)

Примечание. М – мужской пол; ж – женский пол; оценку вредных привычек проводили с помощью вопроса с множественным выбором ответов.

влияние СРК на выполняемые рабочие функции как незначительное, о значительном влиянии сообщили 24,6%, и 4 (0,5%) пациента сообщили об отказе от физической трудовой деятельности в связи с заболеванием. Инвалидность имела у 4 (0,5%) пациентов и не связана с СРК ни в одном из случаев.

На этапе включения в исследование пациенты распределены в следующие группы в зависимости от клинической формы СРК (см. рис. 1): СРК-З – 28,1% (n=222), СРК-Д – 28,9% (n=228), СРК-С – 11,9% (n=94), СРК-Н – 31,1% (n=246). Наиболее часто сообщаемыми симптомами у всех пациентов независимо от формы СРК стали боль (99,7%) и признаки метеоризма – вздутие живота (71,1%) и чувство распирания (36,8%); табл. 4. Длительность присутствия симптоматики, характерной для СРК, составила в среднем 13,6+29,2 мес (медиана 2,1 мес), первое обраще-

Таблица 4. Основные симптомы, зарегистрированные у пациентов в зависимости от формы СРК**Table 4. Main symptoms reported in patients by IBS type**

Симптом, абс. (%)	Тип СРК				Все пациенты (n=790)	p-value*
	СРК-3 (n=222)	СРК-С (n=94)	СРК-Д (n=228)	СРК-Н (n=246)		
Запор	219 (98,6)	82 (87,2)	10 (4,4)	4 (1,6)	315 (39,9)	<0,001
Диарея	11 (5,0)	63 (67,0)	227 (99,6)	3 (1,2)	304 (38,5)	<0,001
Боль	221 (99,5)	94 (100,0)	227 (99,6)	246 (100,0)	788 (99,7)	0,679
Вздутие	141 (63,5)	72 (76,6)	144 (63,2)	205 (83,3)	562 (71,1)	<0,001
Распирание	71 (32,0)	46 (48,9)	65 (28,5)	108 (43,9)	290 (36,7)	<0,001
Дискомфорт в животе	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	3 (0,4)	0,084
Изжога	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	4 (0,5)	0,247
Отрыжка	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,4)	6 (2,4)	8 (1,0)	0,06
Неустойчивый стул	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	5 (2,0)	6 (0,8)	0,031
Тошнота	2 (0,9)	0 (0,0)	2 (0,9)	10 (4,1)	14 (1,8)	0,011
Урчание в животе	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (0,4)	4 (1,6)	6 (0,8)	0,206
Тяжесть в животе	2 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	10 (1,3)	0,007
Другое	2 (0,9)	1 (1,1)	2 (0,9)	6 (2,4)	11 (1,4)	0,412

* χ^2 при сравнении между типами СРК.**Таблица 5. Анализ обращаемости пациентов к специалистам различных профилей по поводу симптоматики СРК****Table 5. Analysis of patients' access to specialists of various profiles regarding IBS symptoms**

Специалист	Число пациентов, абс. (%)
Гастроэнтеролог	664 (84,1)
Терапевт	203 (25,7)
Эндоскопист	58 (7,3)
Инфекционист	50 (6,3)
Психотерапевт	39 (4,9)
Хирург	42 (5,3)
Гинеколог	46 (5,8)
Генетик	7 (0,9)
Диетолог	33 (4,2)
Другое	8 (1,0)
Не обращался	14 (1,8)

ние к специалисту большинства пациентов произошло менее чем за 1 мес до включения в исследование. Чаще всего пациенты обращались к гастроэнтерологу (84,1%) и терапевту (25,7%); табл. 5.

Между группами пациентов с разными формами СРК не выявлено статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню образования, семейному статусу, уровню физической активности, распространенности вредных привычек, семейному анамнезу и сопутствующим заболеваниям, за исключением дисфункции желчевыводящих путей, в 2 раза чаще встречающейся у пациентов со смешанной формой СРК. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями стали дисфункция желчевыводящих путей

(18,9%), гастрит (17,2%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ (3,5%), кроме того, у 8,1% пациентов отмечались психосоматические расстройства, у 5,5% – синдром хронической усталости (рис. 2). В результате анализа анамнестических данных получен перечень диагнозов, которые устанавливали пациентам в течение 3 лет, предшествовавших включению в исследование: хронический гастрит (50,1%), дисфункция желчевыводящих путей (31,4%), дисбактериоз (20%), колит (9,2%), хронический панкреатит (8,4%), диспепсия (8,2%), гастроэзофагеальный рефлюкс (5,4%), холецистит (2,9%); рис. 3. В течение 6 мес до включения в исследование лекарственную терапию получали лишь 28% пациентов, наиболее часто назначаемыми группами лекарственных препаратов являлись пробиотики (14,1%), спазмолитики (10,9%), ферментные препараты (10,6%), слабительные (6,5%), антибиотики (6,3%) и противодиарейные препараты (5,2%); рис. 4. Режим приема короткими курсами длительностью 1–2 нед характерен в большинстве случаев для лечения пробиотиками (48,6% пациентов), спазмолитиками (54,7%), ферментными препаратами (60,7%) и антибиотиками (73,3%). Слабительные и противодиарейные препараты большинство пациентов принимали до уменьшения выраженности симптомов – 50,0 и 46,2% пациентов соответственно.

Результаты стандартного обследования

Стандартное обследование в соответствии с российскими рекомендациями прошли 762 (96,5%) пациента. По итогам обследования диагноз СРК подтвержден у 761 (96,3%) пациента. У 1 пациента после проведения колоноскопии с биопсией установлен альтернативный диагноз – болезнь Крона. Стандартное обследование не проведено, а Римские критерии IV использованы в качестве единственного диагностического инструмента у 28 (3,5%) пациентов. Таким образом, диагноз СРК установлен на основании Римских критериев IV и подтвержден результатами стандартного обследования у 96,3% (95% ДИ 94,7–97,5%) пациентов (табл. 7).

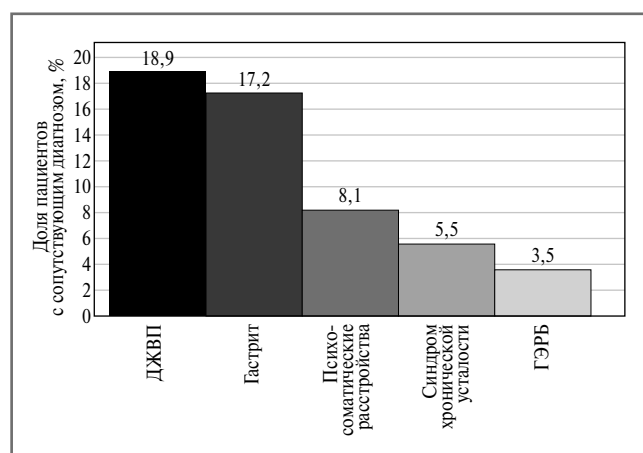


Рис. 2. Состояния, наиболее часто сочетающиеся с СРК.

Fig. 2. Conditions most commonly associated with IBS.

Примечание. ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей; здесь и далее на рис. 3–5: данные представлены для популяции (n=790).

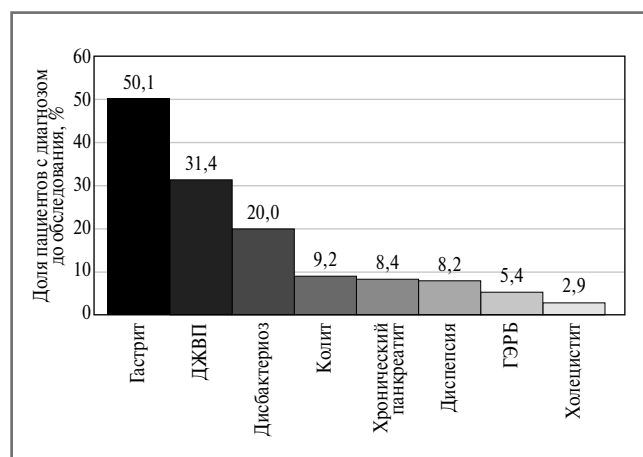


Рис. 3. Наиболее популярные диагнозы, выставленные до включения в исследование.

Fig. 3. Most common pre-study diagnoses.

Частота применения методов, входящих в стандартное обследование, распределилась следующим образом: анализ кала (скрытая кровь, кальпротектин) выполнен у 84,4% пациентов, колоноскопия с биопсией – у 58,0%, ультразвуковое исследование органов брюшной полости – у 55,6%, клинический анализ крови, С-реактивный белок – у 44,3%, серологические тесты на целиакию – у 24,6%, анализ крови на тиреотропный гормон – у 18,8%, копрограмма – у 6,0%, ирригоскопия – у 2,9% пациентов, ультразвуковое исследование органов малого таза выполнили у 40,9% женщин, участвующих в исследовании.

На момент включения в исследование диагноз СРК, подтвержденный в соответствии с российскими клиническими рекомендациями, установлен у 5,1% пациентов (n=39). Для большинства пациентов вне зависимости от клинического типа СРК верификация диагноза заняла от 30 до 60 дней (53,7%), 28,0% пациентов обследованы в течение 30 дней с момента обращения к врачу, 3,4% – в течение 60–90 дней, 0,9% – 90–120 дней, 6,4% – 120–180 дней и 2,1% пациентов – более 180 дней.

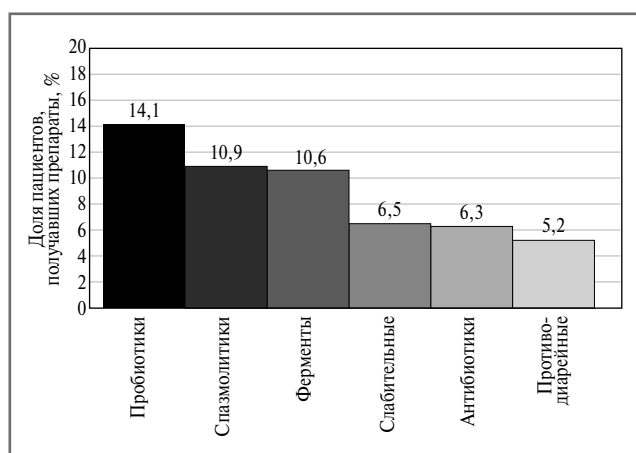


Рис. 4. Терапия, назначенная до включения в исследование.

Fig. 4. Treatment prior to enrollment.

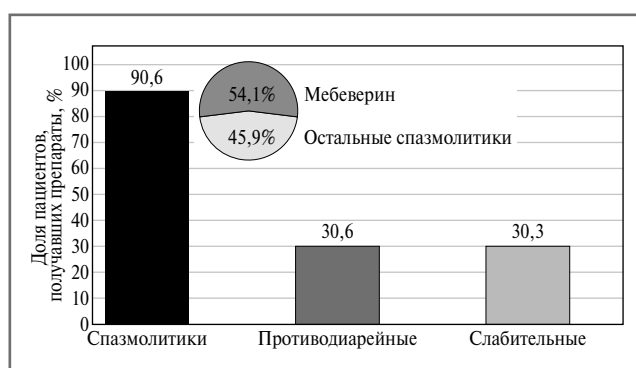


Рис. 5. Наиболее популярные группы препаратов, назначенные после установления диагноза СРК.

Fig. 5. The most common drug groups prescribed after the diagnosing of IBS.

Оценка проводимой терапии и приверженности лечению

Наиболее часто назначаемыми группами препаратов являлись спазмолитики, противодиарейные и слабительные препараты, частота назначения которых составляла 90,6, 30,6 и 30,3% соответственно (табл. 6, рис. 5). В группе спазмолитиков лидирующим стало назначение мебеверина (54,1%), в группе противодиарейных и других препаратов, применяемых при нарушениях функции кишечника, – симетикона (12,9%), в группе слабительных – подорожника овального семян оболочка (30,3%). Из немедикаментозных методов лечения чаще всего применяли диету (32,8% пациентов), физические упражнения (9,8%) и психотерапию (7,1%). Оценку приверженности терапии проводили только для пациентов, вводивших свои данные в электронную систему исследования (n=138). По отношению принятой и назначенной дозы препаратов в течение первого месяца наблюдения отмечалось одинаковое число пациентов с высокой и низкой приверженностью (41,3%), 17,4% пациентов имели среднюю приверженность терапии. По результатам оценки с помощью отечественного опросника приверженности терапии среди пациентов, заполнивших опросник, преобладали показатели очень высокой приверженности (89,7, 95,7 и 87,5% через 1, 2 и 6 мес наблюдения соответственно).

Таблица 6. Медикаментозная терапия пациентов с СРК

Table 6. Drug therapy in IBS patients

Препарат	Частота назначения, абс. (%)	Препарат	Частота назначения, абс. (%)
Спазмолитики	716 (90,6)	Бифидобактерии бифидум + Лактобактерии плантарум (<i>Bifidobacterii bifidum</i> + <i>Lactobacilli plantarum</i>)	8 (1,0)
Мебеверин (Mebeverine)	427 (54,1)	Рекицен-РД	8 (1,0)
Тримебутин (Trimebutine)	252 (31,9)	Препараты, способствующие пищеварению (включая ферментные препараты)	184 (23,3)
Гиосцина бутилбромид (Hyoscine butylbromide)	22 (2,8)	Панкреатин (Pancreatin)	133 (16,8)
Пинаверия бромид (Pinaverium bromide)	12 (1,5)	Гемичеселлюлаза + желчи компоненты + панкреатин (Hemicellulase + Bile components + Pancreatin)	24 (3,0)
Противодиарейные и другие препараты, применяемые при нарушениях функции кишечника	242 (30,6)	Юниэнзим	22 (2,8)
Симетикон (Simethicone)	102 (12,9)	Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	164 (20,8)
Смектит диоктаэдрический (Smectite dioctaedric)	53 (6,7)	Урсодезоксихолевая кислота (Ursodeoxycholic acid)	96 (12,2)
Энтерол	51 (6,5)	Бессмертника песчаного цветков сумма флавоноидов (<i>Helichrysi arenarii floridis flavonoids</i>)	15 (1,9)
Нифуроксазид (Nifuroxazide)	29 (3,7)	Пижмы обыкновенной цветков экстракт (<i>Tanaceti floridis extract</i>)	14 (1,8)
Слабительные	239 (30,3)	Гепабене	13 (1,6)
Подорожника овального семян оболочка (<i>Tunica semenum Plantaginis ovatae</i>)	137 (17,3)	Артишока листьев экстракт (<i>Cynarae scolymoli foliae extract</i>)	12 (1,5)
Лактулоза (Lactulose)	55 (7,0)	Гимекромон (Нумескромон)	9 (1,1)
Фитомуцил	22 (2,8)	Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности	130 (16,5)
Макрогол (Macrogol)	8 (1,0)	Алюминия фосфат (Aluminium phosphate)	10 (1,3)
Лактитол (Lactitol)	8 (1,0)	Рабепразол (Rabeprazole)	41 (5,2)
Препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ	327 (41,4)	Висмута трикалия дицитрат (<i>Bismuthate tripotassium dicitrate</i>)	22 (2,8)
Колофорт	123 (15,6)	Омепразол (Omeprazole)	19 (2,4)
Иберогаст	93 (11,8)	Пантопразол (Pantoprazole)	15 (1,9)
Пепсан-Р	39 (4,9)	Эзомепразол (Esomeprazole)	9 (1,1)
Прукалоприд (Prucalopride)	35 (4,4)	Психотропные препараты	127 (16,1)
Панкреатин (Pancreatin)	18 (2,3)	Сульпирид (Sulpiride)	24 (3,0)
Противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты	741 (93,8)	Фабомотизол (Fabomotizole)	30 (3,8)
Рифаксимин (Rifaximin)	128 (16,2)	Тофизолам (Tofisopam)	24 (3,0)
Бифидобактерии лонгум + Энтерококкус фециум (<i>Bifidobacterium longum</i> + <i>Enterococcus faecium</i>)	87 (11,0)	Аминофенилмасляная кислота (<i>Aminophenylbutyric acid</i>)	11 (1,4)
Бактистатин	66 (8,4)	Симпатил	11 (1,4)
Закофальк	55 (7,0)	Витамины	37 (4,7)
Энтерол	53 (6,7)	Магне В ₆ форте	24 (3,0)
ПробиоЛог	45 (5,7)	Магний В ₆	9 (1,1)
Риофлора	41 (5,2)	Антибактериальные препараты для системного использования	26 (3,3)
Бак-Сет Форте	41 (5,2)	Антисептики и противомикробные препараты для лечения гинекологических заболеваний	16 (2,0)
Линекс	39 (4,9)	Нифурател (Nifuratel)	16 (2,0)
Хилак форте	37 (4,7)		
Эубикор	22 (2,8)		
Максилак	21 (2,7)		
Хелинорм	17 (2,2)		
Бифиформ	17 (2,2)		
Нормофлорин-Д биокомплекс	15 (1,9)		
Бифидобактерии бифидум (<i>Bifidobacterium bifidum</i>)	9 (1,1)		

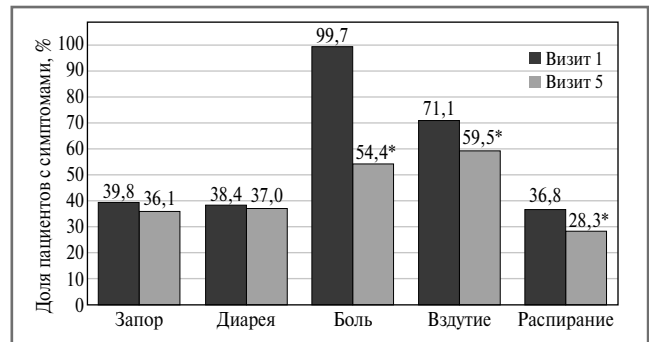
Примечание. Представлены лекарственные препараты с частотой назначения $\geq 1\%$.

Таблица 7. Распределение пациентов в зависимости от финального диагноза**Table 7. Distribution of patients by the final diagnosis**

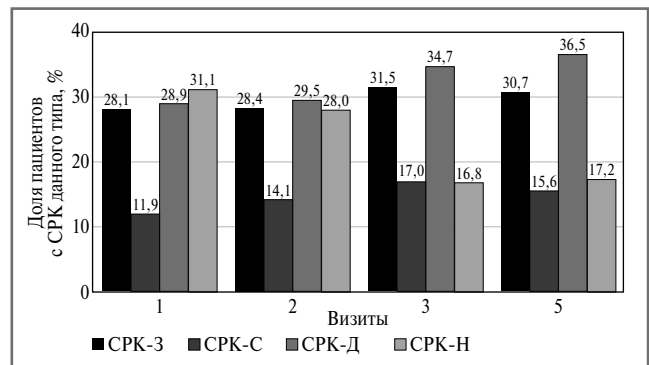
Финальный диагноз		Число пациентов, абс. (%)
Диагноз СРК	Диагноз СРК подтвержден дополнительными обследованиями	761 (96,3 [95% ДИ 94,7–97,5])
	Диагноз СРК установлен только на основании Римских критериев IV	28 (3,5)
	Всего диагноз СРК установлен	789 (99,9)
Диагноз СРК отвергнут/установлен альтернативный диагноз		1 (0,1)

Динамика состояния пациентов за время исследования

Оценку клинического состояния пациентов проводили в течение всего периода наблюдения. У пациентов с подтвержденным диагнозом СРК за 6 мес частота жалоб на боль снизилась с исходного значения 99,7 до 54,4% ($p<0,001$), вздутия живота – с 71,1 до 59,5% ($p<0,001$), распирания – с 36,8 до 28,3% ($p<0,01$) соответственно (рис. 6). Кроме того, у пациентов с СРК-З и СРК-Д наблюдалось статистически значимое двукратное снижение частоты запора и диареи соответственно. На Визите 5 (6 мес) доля пациентов с нормальной дефекацией достигла 66,7%. За время исследования отмечалось значительное уменьшение доли пациентов с СРК-Н (с 31,1 до 17,2% соответственно) и увеличение долей пациентов с другими формами СРК: группа СРК-З с 28,1% увеличилась до 30,7% СРК-С – с 11,9 до 15,6% и СРК-Д – с 28,9 до 36,5% (рис. 7). Оценку симптомов с помощью ВАШ-СРК и СРК-КЖ проводили у пациентов, вводивших свои данные в электронную систему сбора данных ($n=138$). По всем подшкалам ВАШ-СРК отмечалось статистически значимое снижение оценки, достигавшее максимума на Визите 5 (6 мес): оценка боли снизилась на 3,26 балла ($p<0,001$), диареи – на 3,1 балла ($p<0,001$), запора – на 1,59 балла ($p<0,001$), вздутия и метеоризма – на 3,23 балла ($p<0,001$), тошноты и рвоты – на 0,69 балла ($p<0,01$), психического состояния – на 2,31 балла ($p<0,001$), КЖ – на 2,78 балла ($p<0,001$); рис. 8. Частота утвердительных ответов о наличии императивных позывов к дефекации и чувства неполного опорожнения кишечника уменьшилась с 17,1 до 3,8% ($p<0,01$). Общая оценка КЖ, измеренная с помощью опросника СРК-КЖ, за время исследования увеличилась с 83,0 до 95,2 балла ($p<0,05$). По результатам заполнения опросника пациентами статистически значимое увеличение оценок наблюдалось в подшкалах СРК-КЖ «вмешательство в деятельность» и «беспокойство о здоровье». Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение средней оценки на отдельных визитах в подшкале «дисфория», отражающей расстройство настроения в связи с СРК (через 1 и 4 мес наблюдения), а также подшкалах «социальные реакции» (через 1 мес) и «сексуальная функция» (4 мес). При общей оценке своего состояния через 6 мес наблюдения 69,6% пациентов отметили отсутствие симптомов, 25,3% – выраженное улучшение, 5,1% – небольшое улучшение, и ни один пациент не указал ухудшение или отсутствие изменений. По шкале общей оценки состояния пациента врачом у 35% пациентов от-

**Рис. 6. Изменения частоты симптомов СРК на протяжении исследования.****Fig. 6. Changes in the frequency of IBS symptoms during the study.**

Примечание. Данные представлены для пациентов с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев IV или результатов стандартного обследования; Визит 1 ($n=789$), Визит 2 ($n=639$), Визит 3 ($n=509$), Визит 5 ($n=487$); * $p<0,01$ (χ^2).

**Рис. 7. Распределение пациентов в зависимости от формы СРК на протяжении исследования.****Fig. 7. Distribution of patients by IBS type during the study.**

существовали симптомы, у 51,8% наблюдалось выраженное улучшение, у 10,9% – небольшое улучшение, отсутствие изменений или ухудшение – у 1,8 и 0,4% соответственно.

Обсуждение

Первичной целью многоцентрового наблюдательного исследования ROMERUS являлось описание демографических характеристик и клинического состояния пациентов с СРК в РФ. Популяция пациентов с СРК представлена в основном пациентами европеоидной расы (99,4%), отмечалось значительное преобладание женского пола (70,4%), средний возраст пациентов составлял $34,0 \pm 7,5$ года (1–3-й квартиль 29,0–39,0 года). Полученные характеристики популяции пациентов с СРК соответствуют ранее описанным в других исследованиях [3–5, 27]. В РФ официальные данные по распространенности СРК среди мужчин и женщин отсутствуют.

Считается, что СРК чаще встречается у людей с более высоким социально-экономическим статусом [1], что связано с высоким уровнем стресса, который ощущают люди, работающие на высокопрофессиональных и управленческих должностях [6]. В регионах с меньшей долей людей, занятых низкоквалифицированным ручным трудом, отмечались более высокие показатели заболеваемости СРК [28].

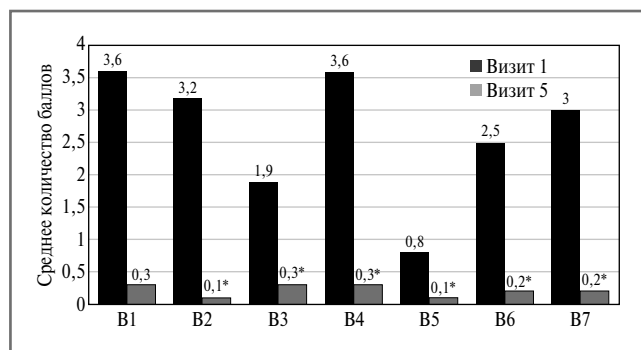


Рис. 8. Изменения показателей шкалы ВАШ-СРК.

Fig. 8. Changes in the VAS-IBS scale.

Примечание. Данные представлены для пациентов, вводивших информацию в электронную систему ($n=138$); максимально возможная оценка составляла 10 баллов; * $p<0,01$ (парный t -test).

Подшкалы содержали следующие вопросы:

B1 – Насколько сильно за последние 4 нед Вас беспокоили проблемы, связанные с болью в животе?

B2 – Насколько сильно за последние 4 нед Вас беспокоили проблемы, связанные с диареей?

B3 – Насколько сильно за последние 4 нед Вас беспокоили проблемы, связанные с запором?

B4 – Насколько сильно за последние 4 нед Вас беспокоили проблемы, связанные с вздутием живота и метеоризмом?

B5 – Насколько сильно за последние 4 нед Вас беспокоили проблемы, связанные с рвотой и тошнотой?

B6 – Как Вы оцениваете свое душевное благополучие за последние 4 нед?

B7 – Насколько сильно/не сильно Ваши проблемы с ЖКТ влияли на Вашу повседневную жизнь в течение последних 4 нед?

Кроме того, пациенты с высоким социально-экономическим статусом имеют возможность раньше обращаться за медицинской помощью, что увеличивает вероятность установки диагноза [1, 29]. Большинство пациентов, включенных в исследование ROMERUS, имели высшее образование (64,5%), постоянное место работы (74,9%) и проживали в городской местности (97,5%). Несмотря на трудоспособный возраст и наличие у большинства постоянной работы, каждый 4-й пациент сообщил о значительном влиянии СРК на трудовую деятельность. По данным ранее проведенных опросов, пациенты с СРК отмечают ограничение рутинной деятельности в среднем 73 дня в год [30], снижение производительности труда на 15% [12], 21% опрошенных указывали пропуск от 5 до 10 рабочих дней в год в связи с СРК, более 1/2 опрошенных страдали от смущения при использовании туалета на работе, 32% отмечали, что СРК оказал негативное влияние на их карьеру [31].

СРК ассоциируется с определенными особенностями образа жизни, в частности с диетой и физической активностью [32–34]. Нерегулярный прием пищи и низкая физическая активность являются независимыми предикторами СРК [32]. Для пациентов, включенных в исследование, характерны низкая физическая активность, отсутствие рационального питания (59,7%) и высокая распространенность курения – 26,3%. При этом 36,2% отметили нарушение диеты как триггерный фактор заболевания. Доля пациентов с пищевой непереносимостью оказалась несколько выше, но

статистически не значима среди пациентов с СРК с преобладанием диареи (7,5%).

Лидирующим триггерным фактором СРК стали психотравмирующие ситуации за последние 6 мес (37,8%). Результаты психологических исследований указывают, что пациенты с СРК чаще сталкиваются с серьезными психосоциальными проблемами, включающими психические расстройства, личностные проблемы, психотравмирующие и стрессовые ситуации, и, как правило, наличие этих психосоциальных проблем коррелирует с тяжестью симптомов [35].

Относительный риск развития СРК вдвое выше у лиц, имеющих близких родственников, страдающих СРК [36]. Только 14,1% пациентов, принимавших участие в исследовании, сообщили о наличии у близких родственников заболеваний ЖКТ. В исследованиях с участием близнецов установили, что генетическая предрасположенность играет определенную роль в развитии СРК, но такое же или большее влияние имеет социальное окружение, например наличие матери или отца с СРК является независимым предиктором заболевания [36–38].

В зависимости от клинической формы СРК пациенты примерно поровну распределились между группами СРК-З и СРК-Д (28,1 и 28,9% соответственно), доля СРК-С составляла 11,9%, СРК-Н – 31,1%, однако за 6 мес наблюдения произошло некоторое перераспределение пациентов с уменьшением доли СРК-Н до 17,2% и увеличением долей других форм СРК. Между группами пациентов с разными формами СРК не выявлено значимых различий по демографическим и социальным параметрам. В ранее проведенных когортных исследованиях данные о соотношении типов СРК выглядят достаточно разнородными. Например, в международном исследовании Х. Ноу и соавт. (2014 г.) показатели различались в зависимости от географического положения – в Польше и Китае преобладали пациенты с диареей (52,2 и 67,8% соответственно), в Египте – пациенты со смешанной формой СРК (44,0%), а в Мексике – пациенты с запором (64,2%) [39]. В другом исследовании, которое проводили в Великобритании, преобладали пациенты с диареей (38%) [4], а в канадском и испанском исследовании – пациенты с запором (30,5 и 44,0% соответственно) [3, 40]. Симптомы, на которые жаловались пациенты, соответствовали традиционному описанию клинической картины каждой из основных форм СРК. Наиболее часто сообщаемым симптомом у всех пациентов независимо от типа СРК стала боль в животе (99,7%). Другими часто встречающимися симптомами оказались вздутие живота (71,1%) и чувство распираания (36,7%). Среди пациентов, которые заполняли ВАШ-СРК ($n=138$), исходно наибольшие средние оценки получены по подшкалам, связанным с оценкой боли в животе, диареи, вздутия живота и метеоризма, а также влияния проблем с ЖКТ на повседневную жизнь.

Среди диагнозов, которые устанавливали пациентам в течение 3 лет, чаще всего регистрировали хронический гастрит, дисфункцию желчевыводящих путей, дисбактериоз, колит, хронический панкреатит, диспепсию, ГЭРБ, холецистит. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями оказались дисфункция желчевыводящих путей (18,9%), гастрит (17,2%) и ГЭРБ (3,5%). СРК может эволюционировать в другие функциональные нарушения или протекать с ними одновременно, что определяют как синдром перекреста (overlap-syndrome), например с ГЭРБ, диспепсией и функциональным запором [41, 42]. Синдром перекреста встречается более чем у 1/2 пациентов

с функциональными заболеваниями ЖКТ и ассоциируется с большей степенью тяжести симптомов [43]. Дисфункция желчевыводящих путей, зарегистрированная у каждого 5-го пациента, принимавшего участие в исследовании, также часто имеет перекрест с СРК [44, 45]. Частота холецистэктомии среди пациентов с СРК примерно в 2 раза выше, чем среди пациентов без СРК [46, 47]. В то же время, по данным А. McNally и соавт. (2008 г.), у пациентов с желчнокаменной болезнью или холецистэктомией в анамнезе за 1,5 года наблюдения симптомы СРК возникали в 2 раза чаще (17%), чем у пациентов, не имевших билиарного события в анамнезе (8,5%) [45]. Помимо частичного совпадения симптомов (боль в животе, вздутие, распирание) данная взаимосвязь может быть обусловлена общим патофизиологическим механизмом, в основе которого лежит нарушение моторики, регуляции вегетативной нервной системы, гиперреактивность гладких мышц, характеризующаяся преувеличенными реакциями моторики на различные провокационные события [42, 48–50]. При наличии синдрома перекреста функциональных заболеваний лекарственные препараты, которые эффективны для одного из этих расстройств, могут быть эффективны и при лечении другого расстройства [42].

На момент включения пациентов в исследование продолжительность заболевания являлась небольшой (медиана 2,1 мес), как и время наблюдения у врача (медиана менее 1 мес), чаще всего пациенты по поводу имеющихся симптомов обращались к гастроэнтерологу (84,1%) и терапевту (25,7%). Только 28% пациентов получали лекарственную терапию до включения в исследование.

В исследование не включали пациентов, имеющих «симптомы тревоги», указывающие на высокую вероятность органических заболеваний ЖКТ, но в соответствии с алгоритмом диагностики СРК, разработанным экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России, 96,5% пациентов прошли стандартное обследование, включавшее лабораторные и инструментальные методы диагностики. У 1 пациента по результатам стандартного обследования установлен альтернативный диагноз – болезнь Крона. Диагноз СРК, установленный на основании Римских критериев IV, подтвержден данными стандартного обследования у 96,3% (95% ДИ 94,7–97,5%) пациентов, т.е. использование Римских критериев IV для диагностики СРК позволяет установить диагноз с вероятностью 94,7% (нижняя граница 95% ДИ). Учитывая, что проведение стандартного обследования требует дополнительного времени (у большинства пациентов от 30 до 60 дней), применение Римских критериев IV способствует скорейшей установке диагноза и, следовательно, более раннему началу терапии. Действительно, существует мнение, что СРК следует рассматривать как диагноз исключения, который требует проведения множества диагностических тестов, прежде чем будет поставлен официальный диагноз. Тем не менее согласно современным рекомендациям, основанным на доказательном подходе, диагноз СРК может быть установлен на основании анализа симптомов [13]. В соответствии с этим подходом после выявления первичных симптомов проводятся тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование пациентов для исключения «симптомов тревоги», указывающих на наличие других заболеваний, а также выполнение минимальных лабораторных тестов. Международные эксперты сходятся во мнении, что практика рассматривать СРК как диагноз исключения фармакоэкономически не обоснована и имеет ряд негативных последствий, например

более позднее начало лечения из-за длительной диагностики [16]. Рутинный серологический скрининг на целиакию рекомендовано проводить у пациентов с СРК-Д и СРК-С. Колоноскопия должна проводиться у пациентов, имеющих «симптомы тревоги», чтобы исключить органические заболевания, а также у пациентов старше 50 лет с целью скрининга колоректального рака [16].

Вероятность установки альтернативного диагноза пациенту с симптомами СРК сопоставима с таковой, наблюдаемой в общей популяции. Например, распространенность колитов/воспалительных заболеваний кишечника среди пациентов, имеющих симптомы СРК, составляет 0,51–0,98%, а в общей популяции – 0,3–1,2% [19], колоректального рака – 0–0,51 и 0–6% соответственно [16]. Высокая специфичность Римских критериев в отношении диагностики СРК установлена в ранее проведенных исследованиях, причем эта специфичность увеличивалась с каждым пересмотром диагностических критериев. По данным А. Ford и соавт. (2013 г.), частота находок при колоноскопии у пациентов с симптомами СРК ($n=1293$), соответствующими Римским диагностическим критериям III, статистически значимо не отличалась от таковой среди пациентов, не удовлетворявших критериям СРК ($n=555$), авторы установили значение специфичности Римских критериев III в отношении диагностики СРК на уровне 79,5% (95% ДИ 77,4–81,5%), а после исключения пациентов с «симптомами тревоги» – 95,6% (95% ДИ 94,4–96,5%) [22]. W. Whitehead и соавт. (2017 г.) установили специфичность в отношении диагностики СРК на уровне 93,1% для Римских критериев III и 97,1% – для Римских диагностических критериев IV [23]. Согласно российским рекомендациям при отсутствии «симптомов тревоги» решение о проведении инструментального обследования, включающего методы визуализации, принимается врачом индивидуально с учетом анамнеза и наследственности пациента [24].

Пациенты ограниченно применяли немедикаментозные методы лечения, только 1/3 пациентов корректировали режим питания (32,8%) и менее 10% практиковали физические упражнения. Только 1,6% пациентов указали на изменение образа жизни. Практически все пациенты в ходе исследования получали медикаментозную терапию, в среднем каждому пациенту назначали за время исследования 3 лекарственных препарата. Спазмолитики стали наиболее назначаемой группой препаратов (90,6%), противодиарейные средства и слабительные назначали приблизительно с одинаковой частотой (30,6 и 30,3% соответственно). Спазмолитики широко применяются для купирования болевого синдрома при всех формах СРК. Эффективность данной группы препаратов в отношении симптомов СРК по сравнению с плацебо подтверждена результатами метаанализа, включавшего исследования 12 различных спазмолитических препаратов [51]. Учитывая функциональный характер заболевания, высокую распространенность синдрома перекреста, пациенты с СРК часто нуждаются в длительной терапии спазмолитиками. Приоритетным является назначение препаратов с высоким профилем безопасности. В исследовании самым часто назначаемым врачом препаратом стал мебеверин – спазмолитик миотропного действия, оказывающий прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ и восстанавливающий нормальную перистальтику кишечника. Наряду с уменьшением боли в животе назначение мебеверина приводит к улучшению КЖ пациентов с различными вариантами СРК [39]. Препарат хорошо переносится, в том числе при длительном применении [52, 53]. За время исследования не получено данных

ни об одной нежелательной реакции, связанной с применением мебеверина.

В течение всего периода исследования отмечалось улучшение клинического состояния пациентов: в 2 раза снизилась доля пациентов с жалобами на боль в животе, запором и диареей, по всем подшкалам ВАШ-СРК отмечалось статистически значимое снижение среднего значения оценки, по шкалам GPA и PGA у большинства пациентов в конце исследования отмечалось отсутствие симптомов или выраженное улучшение.

Оценку КЖ проводили на популяции пациентов, самостоятельно вводивших данные в электронную систему исследования. Общая оценка КЖ увеличилась с 83,0 балла исходно до 95,2 балла ($p < 0,05$). Обращают на себя внимание исходно более высокие значения общего балла по опроснику СРК-КЖ по сравнению с другими исследованиями, в которых данный показатель варьировал от 48,9–52,0 балла в Египте, Мексике и Польше [39], 66,3 балла – в Канаде [3] до 70,3 балла – в Японии [54] и 76,4 балла – в Китае [39]. В основе данного расхождения могут лежать межкультурные различия между странами и различия диагностических критериев, кроме того, только ограниченное число пациентов заполняли опросник СРК-КЖ в электронной системе исследования ($n=34$ на Визите 5). Ограничением этого наблюдательного исследования являлась низкая приверженность пациентов введению данных в электронную систему – максимальное число пациентов, вводивших данные о приеме препаратов, заполнявших опросники ВАШ-СРК, СРК-КЖ и отечественный опросник приверженности терапии, составило 138 (13,7%) человек. В исследовании не предусмотрены верификация, а также контроль регулярности и полноты данных, внесенных пациентом в электронную систему, в связи с чем при анализе приверженности терапии более высокие оценки получены по результатам заполнения отечественного опросника приверженности терапии по сравнению с оценкой по отношению принятой и назначенной дозы препарата. Кроме того, для значительной доли пациентов не доступны данные о динамике состояния на фоне лечения. Данные Визита 5 (6 мес наблюдения) собраны только у 61,8% пациентов.

Заключение

В ходе исследования описаны характеристики пациентов с СРК в РФ. Диагноз СРК, установленный в соответствии с Римскими диагностическими критериями IV, подтвержден результатами стандартного обследования у 96,3% пациентов. Использование Римских критериев IV для диагностики СРК позволяет установить диагноз с вероятностью 94,7%. У пациентов младше 50 лет при отсутствии «симптомов тревоги» подход к установке диагноза СРК на основании Римских критериев IV может быть ре-

комендован как приоритетный, что позволит сократить время, затраченное на постановку диагноза, и ускорить оказание помощи пациенту. Стандартные режимы терапии включали назначение спазмолитиков, противодиарейных и слабительных препаратов. На протяжении всего периода терапии (6 мес) наблюдалось клиническое улучшение состояния пациентов, характеризующееся уменьшением тяжести симптомов и улучшением КЖ.

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.

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 (Межвузовский этический комитет, дата заседания 30 ноября 2017 г., протокол исследования №EPIDI060, версия 1.0, от 29 сентября 2017 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Intercollegiate Ethics Committee on November 30, 2017, Non-interventional observational Study Protocol №EPIDI060, version 1.0, dd September 29, 2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании Abbott. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Abbott. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

СРК – синдром раздраженного кишечника

СРК-Д – синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи

СРК-З – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запора
СРК-КЖ – опросник для оценки качества жизни пациента, страдающего синдромом раздраженного кишечника

СРК-Н – неклассифицируемый вариант синдрома раздраженного кишечника

СРК-С – смешанный вариант синдрома раздраженного кишечника

FAS (Full Analysis Set) – популяция полного анализа

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71-80. DOI:10.2147/CLEP.S40245
- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-21.e4. DOI:10.1016/j.cgh.2012.02.029
- Paré P, Gray J, Lam S, et al. Health-related quality of life, work productivity, and health care resource utilization of subjects with irritable bowel syndrome: baseline results from LOGIC (Longitudinal Outcomes Study of Gastrointestinal Symptoms in Canada), a naturalistic study. *Clin Ther*. 2006;28(10):1726-11. DOI:10.1016/j.clinthera.2006.10.010
- Smith GD, Steinke DT, Kinnear M, et al. A comparison of irritable bowel syndrome patients managed in primary and secondary care: the Episode IBS study. *Br J Gen Pract*. 2004;54:503-7.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States, part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-54. DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.015
- Grodzinsky E, Hallert C, Faresjö T, et al. Could gastrointestinal disorders differ in two close but divergent social environments? *Int J Health Geogr*. 2012;11:5. DOI:10.1186/1476-072X-11-5
- Saito YA, Larson JJ, Atkinson EJ, et al. The role of 5-HTT LPR and GNβ3 825C> T polymorphisms and gene-environment interactions in irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci*. 2012;57:2650-7. DOI:10.1007/s10620-012-2319-9
- Hong SN, Rhee PL. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2470-81. DOI:10.3748/wjg.v20.i10.2470
- Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(7):G775-85. DOI:10.1152/ajpgi.00155.2012
- Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, et al. Classical conditioned response of rectosigmoid motility and regional cerebral activity in humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17:705-13. DOI:10.1111/j.1365-2982.2005.00691.x
- Labus JS, Naliboff BD, Berman SM, et al. Brain networks underlying perceptual habituation to repeated aversive visceral stimuli in patients with irritable bowel syndrome. *Neuroimage*. 2009;47:952-60. DOI:10.1016/j.neuroimage.2009.05.078
- Dean BB, Aguilar D, Barghout V, et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *Am J Manag Care*. 2005;11:S17-26.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393-407. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, et al. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? A survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:848-58. DOI:10.1038/ajg.2010.47
- Seifert B, Rubin G, de Wit N, et al. The management of common gastrointestinal disorders in general practice: a survey by the European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) in six European countries. *Dig Liver Dis*. 2008;40:659-66. DOI:10.1016/j.dld.2008.02.020
- Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl. 1):S1-35. DOI:10.1038/ajg.2008.122
- Chey WD, Njokov B, Rubenstein JH, et al. The yield of colonoscopy in patients with non-constipated irritable bowel syndrome: results from a prospective, controlled US trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:859-65. DOI:10.1038/ajg.2010.55
- Cash BD, Rubenstein JH, Young PE, et al. The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology*. 2011;141:1187-93. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.084
- Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2812-9. DOI:10.1016/S0002-9270(02)05444-8
- Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, et al. A positive diagnostic strategy is noninferior to a strategy of exclusion for patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:956-62. DOI:10.1016/j.cgh.2012.12.038
- Ford AC, Talley NJ, Veldhuyzen van Zanten SJ, et al. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? *JAMA*. 2008;300:1793-805. DOI:10.1001/jama.300.15.1793
- Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145:1262-70. DOI:10.1053/j.gastro.2013.08.048
- Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11:4:281-3. DOI:10.1080/17474124.2017.1292130
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76-93 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YeK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
- Dumitrascu DL, Babin A, Bordin DS, et al. Recent Data on Irritable Bowel Syndrome from some Central and East European Countries. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020;29(2):247-50. DOI:10.15403/jglld-2407
- Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. *Системные гипертензии*. 2014;11(2):13-6 [Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD, et al. National questionnaire of treatment compliance: testing and application in outpatient practice. *Systemic Hypertension*. 2014;11(2):13-6 (in Russian)].
- Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):991-1000. DOI:10.1038/ajg.2012.131
- Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries: a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(3):317-24. DOI:10.1111/j.1365-2982.2005.00627.x
- Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(2):189-204. DOI:10.1016/j.gtc.2005.02.008
- Drossman DA, Morris CB, Schneck S, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):541-50. DOI:10.1097/MCG.0b013e318189a7f9
- Silk DB. Impact of irritable bowel syndrome on personal relationships and working practices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1327-32.
- Guo YB, Zhuang KM, Kuang L, et al. Association between Diet and Lifestyle Habits and Irritable Bowel Syndrome: A Case-Control Study. *Gut Liver*. 2015;9(5):649-56. DOI:10.5009/gnl13437
- Ikechi R, Fischer BD, DeSipio J, Phadtare S. Irritable Bowel Syndrome: Clinical Manifestations, Dietary Influences, and Management. *Healthcare (Basel)*. 2017;5(2):21. DOI:10.3390/healthcare5020021
- Miwa H. Life style in persons with functional gastrointestinal disorders: large-scale internet survey of lifestyle in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:464-71.e217. DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01872.x
- Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*. 1999;107:41S-50S. DOI:10.1016/S0002-9343(99)00081-9
- Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, et al. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(9):907-12. DOI:10.4065/75.9.907
- Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799-804. DOI:10.1053/gast.2001.27995
- Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(8):1311-7. DOI:10.1016/S0002-9270(98)00321-9

39. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig*. 2014;34(11):783-93. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y
40. Mearin F, Balboa A, Badia X, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:165-72.
41. WGO Practice Guideline – Irritable Bowel Syndrome (IBS). Update September 2015. Available: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs>. Accessed: 01.12.2022.
42. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122:1140-56. DOI:10.1053/gast.2002.32392
43. von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J, et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480-6. DOI:10.1007/s10620-018-5343-6
44. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;80(5):21-6 [Osipenko MF, But-Gusaim VI, Voloshina NB, Bikbulatova EA. "Overlap syndrome": irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2008;80(5):21-6 (in Russian)].
45. McNally MA, Locke GR, Zinsmeister AR, et al. Biliary events and an increased risk of new onset irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(3):334-43. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03715.x
46. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg*. 2000;87(12):1658-63. DOI:10.1046/j.1365-2168.2000.01596.x
47. Hasler WL, Schoenfeld P. Systematic review: abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:997-1005. DOI:10.1046/j.1365-2036.2003.01499.x
48. Evans PR, Dowsett JF, Bak YT, et al. Abnormal sphincter of Oddi response to cholecystokinin in postcholecystectomy syndrome patients with irritable bowel syndrome. The irritable sphincter. *Dig Dis Sci*. 1995;40(5):1149-56. DOI:10.1007/BF02064214
49. Guliter S, Yilmaz S, Yakaryilmaz F, Keles H. Evaluation of gallbladder motility in patients with irritable bowel syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(27-8):407-11.
50. Güçlü M, Pourbagher A, Serin E, et al. Ultrasonographic evaluation of gallbladder functions in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(8):1309-12. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04136.x
51. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(Suppl. 1):S2-26;quiz S27. DOI:10.1038/ajg.2014.187
52. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):547-53. DOI:10.3748/wjg.v16.i5.547
53. Boisson J, Coudert Ph, Dupuis J, et al. Tolerance de la mebeverine a long terme. *Act Ther*. 1987;16:289-92.
54. Kawanawa M, Drossman DA, Shonozaki M, et al. Translation and validation of a Japanese version of the irritable bowel syndrome quality of life measure (IBS-QOL-J). *BioPsychoSoc Med*. 2007;1:6. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2022



OMNIDOCOR.RU

Новые возможности комплексного лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания

А.О. Чарушин[✉], А.М. Еловигов, И.П. Чарушина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;

Аннотация

Лечение рецидивирующих форм орофарингеального кандидоза (ОФК) у ВИЧ-инфицированных пациентов является серьезной клинической проблемой ввиду формирования устойчивых штаммов грибов рода *Candida*, угрозы развития инвазивных форм болезни и высоких экономических затрат, что обуславливает необходимость поиска новых схем терапии.

Цель. Усовершенствовать схему лечения ОФК на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем добавления к флуконазолу комплексного фитопрепарата Тонзилгон® Н и оценить ее эффективность.

Материалы и методы. В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 65 пациентов, составивших группы наблюдения и сравнения. Все участники получали терапию 7 дней флуконазолом с препаратом Тонзилгон® Н и монотерапию флуконазолом соответственно. В 1 и 8-е сутки проведена сравнительная оценка выраженности клинических признаков ОФК по визуально-аналоговой шкале. Выполнена количественная оценка уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне как критерия изменения уровня местной мукозальной защиты полости рта и глотки.

Заключение. Разработанная схема лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (стадии IVБ–В) препаратами флуконазол и Тонзилгон® Н является эффективной, что подтверждается достоверно более выраженным регрессом клинических проявлений ($p^{M-U} < 0,01$), а также повышением уровня секреторного иммуноглобулина А в ротовой жидкости (от $0,62 \pm 0,33$ до $0,81 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ, орофарингеальный, кандидоз, флуконазол, Тонзилгон, секреторный, иммуноглобулин, ротовая жидкость, грибы, *Candida*, фитотерапия, растительный, хейлит, заед.

Для цитирования: Чарушин А.О., Еловигов А.М., Чарушина И.П., Бабушкина М.Л., Чарушина Ю.А. Новые возможности комплексного лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания. Терапевтический архив. 2023;95(1):52–56. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202064

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

New opportunities for complex treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients in the later stages of the disease

Artem O. Charushin[✉], Aleksey M. Elovikov, Irina P. Charushina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

Abstract

Treatment of recurrent oropharyngeal candidiasis (OPC) in HIV-infected patients is a serious clinical problem due to the emergence of resistant *Candida* strains, the risk of invasive disease, and high economic costs, which warrants the need for new treatment regimens.

Aim. To improve the treatment regimen of OPC in the later stages of HIV infection by combining the complex herbal medicinal product Tonsilgon® N with fluconazole and evaluate the effectiveness of this combination.

Materials and methods. A comparative randomized clinical study included 65 patients divided into observation and comparison groups, receiving fluconazole plus Tonsilgon® N and fluconazole monotherapy, respectively, for 7 days. On days 1 and 8, the severity of OPC clinical signs was assessed using a visual analog scale. The secretory immunoglobulin A in saliva was measured as a criterion for changing the level of local mucosal protection of the oral cavity and pharynx.

Conclusion. This treatment regimen for oropharyngeal candidiasis in patients with HIV infection in the later stages of the disease (IVB–IVC) with fluconazole and Tonsilgon® N is effective, which is confirmed by a significantly more pronounced regression of clinical signs ($p^{M-U} < 0.01$), as well as an increase in the level of secretory immunoglobulin A in the oral fluid (from 0.62 ± 0.33 g/L to 0.81 ± 0.18 g/L; $p < 0.05$).

Keywords: HIV, oropharyngeal, candidiasis, fluconazole, Tonsilgon, secretory, immunoglobulin, oral fluid, fungi, *Candida*, herbal medicine, plant, cheilitis, angular stomatitis

For citation: Charushin AO, Elovikov AM, Charushina IP, Babushkina ML, Charushina YuA. New opportunities for complex treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients in the later stages of the disease. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):52–56. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202064

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чарушин Артем Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: art-charushin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9504-4046

Еловигов Алексей Михайлович – д-р мед. наук, доц., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера»

Чарушина Ирина Петровна – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». ORCID 0000-0001-9089-2871

[✉]Artem O. Charushin. E-mail: art-charushin@yandex.ru; ORCID 0000-0001-9504-4046

Aleksey M. Elovikov

Irina P. Charushina. ORCID 0000-0001-9089-2871

Введение

ВИЧ-инфекция без антиретровирусной терапии характеризуется неуклонным прогрессирующим иммунодефицитом, что на поздних стадиях обуславливает хроническое и рецидивирующее течение распространенного оппортунистического микоза орофарингеального кандидоза (ОФК). Неоднократные повторные курсы эмпирического лечения азольным антимикотическим препаратом флуконазол у этой категории ВИЧ-инфицированных приводят к формированию устойчивых штаммов грибов рода *Candida*. Как следствие, возникают высокий риск развития инвазивных форм кандидоза, большие экономические затраты пациента и лечебного учреждения, а также снижение качества жизни больного.

Указанные особенности подчеркивают необходимость усовершенствования схем лечения ОФК у больных ВИЧ-инфекцией. Одним из направлений может стать добавление к антимикотической терапии флуконазолом лекарственного фитопрепарата Тонзилгон® Н* (ФП) с противовоспалительным, антисептическим и иммуномодулирующим действием. Для лечения кандидоза полости рта и глотки у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции ФП ранее не использовался. В литературных источниках отсутствуют сообщения о комбинированном применении флуконазола и ФП.

Цель исследования – усовершенствовать схему лечения ОФК на поздних стадиях ВИЧ-инфекции путем добавления к флуконазолу ФП (Тонзилгон® Н) и оценить ее эффективность.

Материалы и методы

Проведено сравнительное рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности схем лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздней стадии. В работу включены 65 пациентов (32 женщины и 33 мужчины), которые проходили лечение в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница». Средний возраст участников составил $32,77 \pm 4,43$ года.

Критерии включения: ОФК у всех больных в псевдомембранозной клинической форме, с локализацией налетов на слизистой оболочке полости рта и ротоглотки, включая небные миндалины. Заболевание вызвано микромицетами *Candida albicans*, чувствительными к флуконазолу, развилось на фоне IV стадии ВИЧ-инфекции (по классификации В.И. Покровского 2001 г.), без антиретровирусной терапии, в фазе прогрессирования.

Выделены сопоставимые ($p < 0,05$) группы наблюдения и сравнения (контрольная). Пациенты группы наблюдения получали пероральную терапию флуконазолом в суточной дозировке 150 мг, а также ФП по 2 таблетки 4 раза в день в течение 7 сут. В контрольной использовался только флуконазол.

На 1 и 8-е сутки лечения проводили сравнительную оценку выраженности пяти атрибутивных клинических признаков ОФК: цвет и влажность слизистой оболочки глотки; распространенность и объем налетов на слизистой оболочке полости рта и небных миндалин; наличие ангулярного хейлита (заед) в углах рта. Использовалась предложенная нами 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ), где значению 0 соответствует отсутствие признака, а 10 – максимальные его проявления, на которую ранее

получено свидетельство о рационализаторском предложении №2736 от 22.09.2017.

Кроме того, выполняли количественную оценку уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в ротовой жидкости как критерия изменения уровня местной мукозальной защиты полости рта и глотки. Биологический материал (слюну) собирали в утренние часы (до чистки зубов, приема пищи и курения) на 1 и 8-е сутки лечения. По методике пациент 20 с тщательно полоскал полость рта и ротоглотку 5 мл стерильного раствора 0,9% натрия хлорида, затем сплевывал содержимое в пробирку.

Уровень sIgA определяли в иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК ПККИБ методом радиальной иммунодиффузии по Д. Манчини. Результаты сравнивали со средним уровнем sIgA в слюне ($0,63 \pm 0,01$ г/л) у 20 человек без патологии полости рта и ВИЧ-инфекции.

Результаты

При стандартном оториноларингологическом осмотре во время поступления у пациентов группы наблюдения отмечались грибковые налеты на слизистой оболочке полости рта и глотки (СОПРГ), составлявшие в среднем по ВАШ $6,12 \pm 0,20$ балла. После лечения по предложенной схеме (флуконазол + ФП) выявлено значительное улучшение – среднее значение признака уменьшилось на $5,76 \pm 0,15$ – до $0,36 \pm 0,10$ балла. При этом у $69,70 \pm 8,00\%$ больных псевдомембран не выявлено совсем (табл. 1). В контрольной группе отмечался менее выраженный эффект – уровень признака снизился на $4,41 \pm 0,11$ балла ($p^{M-U} = 0,0047$). У $65,63 \pm 8,40\%$ больных сохранялись единичные элементы на СОПРГ.

У пациентов обеих групп СОПРГ была гиперемизованной при поступлении: $8,94 \pm 0,13$ балла в группе наблюдения, $8,34 \pm 0,14$ – в группе сравнения. Разница в показателях статистически не значима ($p^{M-U} < 0,5$). На 8-е сутки лечения в исследуемой группе слизистая оболочка приобрела физиологическую окраску, ее цвет в среднем оценен на $5,00 \pm 0,09$ балла ($p^{Wilc} = 0,000001$). В контрольной группе также отмечен положительный эффект. Однако у отдельных пациентов отмечались остаточные явления гиперемии. Среднее значение признака составило $6,00 \pm 0,14$ балла. Таким образом, в группе наблюдения установлено более значительное изменение цвета СОПРГ ($p^{M-U} = 0,0044$).

Показатель увлажнения слизистой оболочки у больных в группах до назначения лечения достоверно не различался, отмечалась выраженная ксеростомия: $1,06 \pm 0,10$ и $1,63 \pm 0,13$ балла по ВАШ соответственно ($p^{M-U} > 0,05$). После лечения в опытной группе выявлены более выраженные достоверные положительные изменения исследуемого признака. В среднем показатель влажности слизистой увеличился до $5,61 \pm 0,11$ балла, в контрольной группе – до $4,25 \pm 0,19$ ($p^{M-U} = 0,0047$).

При оценке распространения грибковых налетов на небных миндалинах в обеих группах в 1-е сутки исследования значимых различий не выявлено ($p^{M-U} < 0,86$); **рис. 1.**

После лечения по разработанной схеме налеты на миндалинах практически исчезли ($0,18 \pm 0,07$ балла). В контрольной группе на 8-е сутки отмечались остатки псевдомембран, оцененные в среднем на $1,00 \pm 0,13$ балла.

Аналогичный характер изменений установлен и при оценке выраженности заед в углах рта. До лечения у больных опытной и контрольной групп выявлен ангулярный хейлит – $5,18 \pm 0,35$ и $5,88 \pm 0,45$ балла соответственно.

*Тонзилгон® Н, таблетки покрытые оболочкой РУ П N014245/01 от 29.12.2011.

Таблица 1. Оценка клинических проявлений ОФК по ВАШ до и после лечения флуконазолом в сочетании с ФП (группа наблюдения) и монотерапией флуконазолом (группа контроля); $n=65$ **Table 1.** Assessment of oropharyngeal candidiasis clinical signs using Analog Visual Scale before and after treatment with fluconazole + herbal medicinal product (observation group) and fluconazole monotherapy (control group); $n=65$

Признак	Группа наблюдения ($n=33$)			Группа контроля ($n=32$)		
	до лечения, баллы	после лечения, баллы	разница значений признака до и после лечения, баллы	до лечения, баллы	после лечения, баллы	разница значений признака до и после лечения, баллы
	$M \pm m$	$M \pm m$		$M \pm m$	$M \pm m$	
Налеты на СОПРГ	$6,12 \pm 0,20$	$0,36 \pm 0,10$	$5,76 \pm 0,15$	$6,16 \pm 0,23$	$1,75 \pm 0,19$	$4,41 \pm 0,11$
Цвет СОПРГ	$8,94 \pm 0,13$	$5,00 \pm 0,09$	$3,94 \pm 0,12$	$8,34 \pm 0,14$	$6,00 \pm 0,14$	$2,34 \pm 0,13$
Увлажненность СОПРГ	$1,06 \pm 0,10$	$5,61 \pm 0,11$	$4,55 \pm 0,17$	$1,63 \pm 0,13$	$4,25 \pm 0,19$	$2,62 \pm 0,16$
Налеты на небных миндалинах	$1,67 \pm 0,19$	$0,18 \pm 0,07$	$1,39 \pm 0,17$	$1,88 \pm 0,14$	$1,00 \pm 0,13$	$0,88 \pm 0,10$
Заеды в углах рта	$5,18 \pm 0,35$	$0,33 \pm 0,11$	$4,85 \pm 0,28$	$5,88 \pm 0,45$	$1,88 \pm 0,22$	$4,00 \pm 0,29$

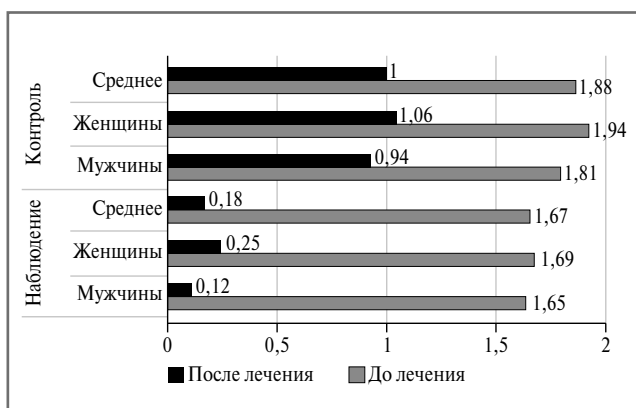
**Рис. 1.** Распространенность грибковых налетов на небных миндалинах, СОПРГ у пациентов групп наблюдения и контроля, оценка по ВАШ.

Fig. 1. The rate of fungal plaques on the palatine tonsils and oral and pharyngeal mucosa in patients of observation and control groups as assessed using Analog Visual Scale.

На 8-е сутки лечения регресс заед отмечен у всех пациентов, более достоверно выраженный у больных группы наблюдения. Среднее значение признака составило $0,33 \pm 0,11$ балла по сравнению с $1,88 \pm 0,22$ в группе сравнения. Таким образом, в клинической части исследования выявлены статистически достоверно выраженные положительные изменения всех изучаемых признаков в группе наблюдения, где применяли ФП.

В иммунологической части исследования определены уровни sIgA в слюне до и после лечения в обеих группах (рис. 2). До лечения среднее количество иммуноглобулинов в группе наблюдения составляло $0,62 \pm 0,02$ г/л, в группе сравнения – $0,72 \pm 0,08$ г/л. Полученные значения, как и уровень антител у лиц без иммуносупрессии ($0,63 \pm 0,01$ г/л),

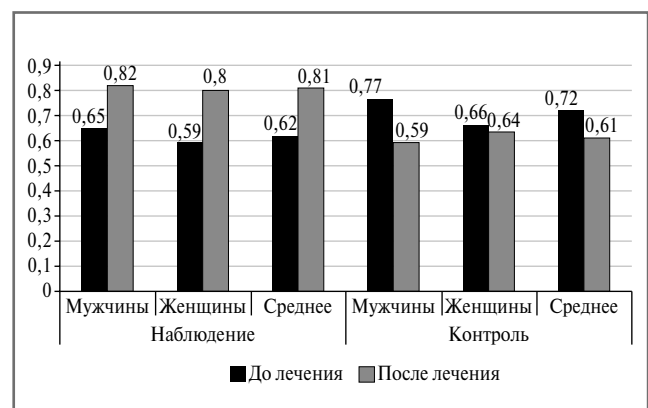
**Рис. 2.** Уровень sIgA у пациентов групп наблюдения и контроля до и после курса терапии (г/л).

Fig. 2. The level of secretory immunoglobulin A (g/L) in patients of observation and control groups before and after therapy.

статистически значимо не различались ($t < 2$, $p > 0,05$). После лечения у пациентов, применявших ФП, отмечено достоверное повышение среднего уровня sIgA на 30,65% – до $0,81 \pm 0,03$ г/л ($t = 5,27$, $p < 0,05$).

В группе сравнения на 8-е сутки терапии подобного увеличения уровня иммуноглобулинов не отмечено, в среднем результат составил $0,61 \pm 0,02$ г/л, что меньше исходного на 15,28% ($t = 1,33$, $p > 0,05$).

Для иллюстрации эффективности предложенной схемы лечения приводим клинический пример из числа наблюдаемых нами пациентов. Пациент Г., 33 года, госпитализирован в специализированное отделение ГБУЗ ПК ПККИБ с диагнозом – «ВИЧ-инфекция, IVB стадия, фаза прогрессирования в отсутствие антиретровирусной терапии, менингоэнцефалит. Хронический гепатит С, ОФК». Уровень CD4+Т-лимфоцитов – 54 клетки в 1 мм^3 крови.

При осмотре полости рта и ротоглотки установлена псевдомембранозная форма ОФК. Характерные грибковые «творожистые» налеты занимали около 70% площади слизистой оболочки (7 баллов по ВАШ). Псевдомембраны располагались во всех локусах полости рта и глотки, включая единичные элементы на зевной поверхности небных миндалин (1 балл). Слизистая оболочка гиперемирована (8 баллов), сухая (1 балл по ВАШ). В углах рта наблюдались микотические заеды длиной до 3,5 мм (7 баллов). Уровень sIgA – 0,64 г/л.

На фоне лечения препаратом флуконазол и ФП отмечалась выраженная положительная динамика. После лечения на слизистой оболочке полости рта и небных миндалин налеты не выявлялись. Длина заедов уменьшилась до 0,5–1 мм (1 балл). Слизистая оболочка приобрела физиологическую окраску (5 баллов), стала влажной на 6 баллов. Концентрация sIgA в ротовой жидкости увеличилась до 0,75 г/л. К концу курса этиотропной терапии пациент не имел жалоб со стороны полости рта и глотки. При контрольном микологическом исследовании отделяемого полости рта и ротоглотки после лечения микромицеты *Candida spp.* не выделялись.

Обсуждение

Исследуемый ФП известен в медицинском сообществе с 1933 г. С тех пор в разных странах проводились клинические исследования, показавшие его эффективность при лечении острой и хронической патологии глотки у взрослых и детей – прежде всего тонзиллита и фарингита. В большинстве работ авторы использовали ФП как компонент комплексного консервативного лечения [1–4]. В частности, положительный эффект лекарства в качестве монотерапии острого тонзиллофарингита нестрептококкового генеза продемонстрирован в работе Г.Д. Тарасовой и соавт. [5], хронического фарингита – в исследовании А.И. Крюкова и соавт. [6].

Для лечения ОФК у ВИЧ-инфицированных пациентов ФП ранее не применяли. Полученные нами в сравнительном исследовании результаты свидетельствуют об эффективности схемы флуконазола и ФП в лечении орофарингеального микоза у данной категории иммунокомпрометированных больных, подтверждаемой не только оценкой регресса признаков заболевания, но и объективным, лабораторно установленным, статистически значимым увеличением уровня sIgA в ротовой жидкости. Важная роль sIgA ротовой жидкости в антимикотической

защите СОПРГ является доказанной [7]. Повышение уровня исследуемых местных защитных гуморальных факторов, возможно, уменьшит частоту рецидивов ОФК у данной категории пациентов.

Использованная схема лечения, включающая ФП, отражена в полученном на изобретение РФ патенте №2715230 «Способ лечения орофарингеального кандидоза у ВИЧ-инфицированных пациентов на поздних стадиях заболевания» (дата регистрации – 26.02.2020).

Заключение

Разработанная схема лечения кандидоза полости рта и глотки у больных ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях заболевания (стадии IVB–V) лекарственными препаратами флуконазол и Тонзилгон® Н является эффективной, что подтверждается достоверно более выраженным регрессом клинических проявлений ($p^{M-U} < 0,01$), а также повышением уровня sIgA в ротовой жидкости (от $0,62 \pm 0,33$ до $0,81 \pm 0,18$ г/л; $p < 0,05$). Предложенная усовершенствованная схема может быть использована практическими врачами-инфекционистами и оториноларингологами для более эффективного лечения ОФК у ВИЧ-инфицированных больных.

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

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

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

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

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

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

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ОФК – орофарингеальный кандидоз

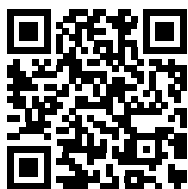
СОПРГ – слизистая оболочка полости рта и глотки
sIgA – секреторный иммуноглобулин А

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Препарат Тонзилгон Н в лечении хронического тонзиллита у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;59(3):4-6 [Drynov GI, Ivanyushina OK, Dyakova FN. Tonsilgon® N in Therapy of Chronic Tonsillitis in Children. *Effective Pharmacotherapy*. 2014;59(3):4-6 (in Russian)].
- Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;4:25-9 [Smirnova GI. Experience of use of Sinupret and Tonsilgon N in prophylaxis and treatment of frequent acute respiratory diseases in children. *Detskii doktor*. 2001;4:25-9 (in Russian)].
- Хабаров А.С., Барышева Г.Н., Бахарева И.В., и др. Иммунореабилитация фитопрепаратом «Тонзилгон Н» лиц, находившихся в экологически неблагоприятном районе. *Российская ринология*. 2014;22(1):26-31 [Khabarov AS, Barysheva GN, Bakhareva IV, et al. Tonsilgon N immunorehabilitation of people, who lived in ecologically unfavorable areas. *Russian Rhinology*. 2014;22(1):26-31 (in Russian)].

4. Коваленко Л.П., Шипаева Е.В., Кольченко И.И. Иммунокорректирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. *РМЖ*. 2008;16(25):1684-7 [Kovalenko LP, Shipayeva EV, Kolchenko II. Immunocorrecting Properties of Tonsilgon N Phytoparate. *RMJ*. 2008;16(25):1684-7 (in Russian)].
5. Тарасова Г.Д., Мирзабекян Е.В., Кириченко И.М. Значение фитотерапии в лечении острого тонзиллофарингита нестрептококкового генеза. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):65-70 [Tarasova GD, Mirzabekyan EV, Kirichenko IM. The value of herbal medicine in the treatment of acute tonsillopharyngitis of non-streptococcal genesis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2020;85(5):65-70 (in Russian)].
6. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Микотические поражения ЛОР органов. *Лечебное дело*. 2011;3:10-6 [Kryukov AI, Kunelskaya VYa, Shadrin GB. Mycotic Damage in Otorhinolaryngology. *Lechebnoe delo*. 2011;3:10-6 (in Russian)].
7. Шабашова Н.В. Особенности локального иммунного ответа и его дефекты при орофарингеальном кандидозе (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2010;12(4):3-9 [Shabashova NB. Peculiarities of the local immune answer and its defects at oropharyngeal candidosis (review). *Problems in medical mycology*. 2010;12(4):3-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах

С.Н. Авдеев^{1,2}, В.В. Гайнитдинова^{✉1}, А.А. Позднякова³, А.Е. Власенко⁴, Т.Ю. Гнеушева¹, И.В. Байтимерова⁵

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³Университетская клиническая больница №4 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁵ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №5», Уфа, Россия

Аннотация

Актуальность. Летальность и факторы, связанные с COVID-19, тщательно анализируются. Учитывая большое число госпитализированных пациентов, потенциальные краткосрочные и долгосрочные осложнения, которые он может вызвать, необходимы дальнейшие исследования возможных последствий госпитализации, особенно у пациентов с более высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии.

Цель. Изучить клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с бронхиальной астмой (БА) на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах.

Материалы и методы. В исследование включены пожилые пациенты (ВОЗ, 2020) >60 лет, $n=131$ с БА, госпитализированные по поводу тяжелой формы COVID-19. Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции) и/или клиничко-рентгенологически. Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз БА. Наблюдение за пациентами осуществлялось на госпитальном этапе и в течение 90 дней после выписки из стационара.

Результаты. В исследование включены 131 пожилой пациент с БА, госпитализированный по поводу тяжелой формы COVID-19. Из них 86 (65,6%) пациентов выжили, 30 (22,9%) умерли в стационаре, 15 (14,9%) пациентов – после выписки из стационара (в 90-дневный постгоспитальный период). Сравнение показателей в зависимости от исхода показало, что в группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) статистически значимо были выше индекс Чарлсона, частота дыхания, объем поражения легких по компьютерной томографии, абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ниже абсолютное количество эозинофилов. В группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречались тяжелая (IV–V) БА ($p=0,03$), прием стероидов в течение предыдущего года ($p=0,02$), хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса ($p=0,009$) и был менее распространен атопический фенотип астмы ($p=0,02$). У умерших в постгоспитальный период чаще применялась неинвазивная вентиляция легких во время госпитализации и встречался сахарный диабет ($p<0,001$). Многофакторная модель регрессионного анализа выявила наиболее значимые предикторы летальности на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах.

Заключение. Неблагоприятные исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых больных БА включают в себя госпитальную и постгоспитальную летальность. Общими наиболее значимыми предикторами летальности являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким отношением нейтрофилов к лимфоцитам и пониженным содержанием общего белка, ранняя (90-дневная) постгоспитальная летальность – объемом поражения легких по компьютерной томографии и наличием сахарного диабета.

Ключевые слова: астма пожилых, тяжелая форма COVID-19, коморбидность, госпитальная и ранняя постгоспитальная летальность, предикторы неблагоприятных исходов

Для цитирования: Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Байтимерова И.В. Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах. Терапевтический архив. 2023;95(1):57–65. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202049

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гайнитдинова Вилия Вилевна – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(985)488-58-40, e-mail: ivv_08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9928-926X

Авдеев Сергей Николаевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. клинического отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии». ORCID: 0000-0002-5999-2150

Позднякова Анна Алексеевна – врач-терапевт приемного отделения УКБ №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9125-1873

Власенко Анна Егоровна – канд. техн. наук, преподаватель каф. медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-6454-4216

Гнеушева Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6757-8961

✉Viliya V. Gaynitdinova. E-mail: ivv_08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9928-926X

Sergey N. Avdeev. ORCID: 0000-0002-5999-2150

Anna A. Pozdniakova. ORCID: 0000-0001-9125-1873

Anna E. Vlasenko. ORCID: 0000-0001-6454-4216

Tatiana Iu. Gneusheva. ORCID: 0000-0002-6757-8961

Risk factors for adverse outcomes in elderly patients with asthma and severe COVID-19 at the hospital and early post-hospital stages

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Viliya V. Gaynitdinova^{✉1}, Anna A. Pozdniakova³, Anna E. Vlasenko⁴, Tatiana Iu. Gneusheva¹, Irina V. Baytemerova⁵

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia;

³University Clinical Hospital № 4 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Novokuznetsk State Institute Doctors' Improvements – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁵City Clinical Hospital №5, Ufa, Russia

Abstract

Background. Mortality and COVID-19 related factors are thoroughly analyzed. Given the large number of hospitalized patients, the potential short- and long-term COVID-19 related complications, further research is needed on the possible consequences of hospitalization, especially in higher-risk patients, after prolonged hospitalization and intensive care admission.

Aim. To study the clinical course and outcomes of severe COVID-19 in elderly patients with asthma at the hospital and early post-hospital stages.

Materials and methods. The study included 131 elderly patients (WHO, 2020) >60 years old, $n=131$ with asthma, hospitalized for severe COVID-19. Of these, 86 (65.6%) patients survived, 30 (22.9%) died in the hospital, and 15 (14.9%) patients died after discharge from the hospital (in the 90-day post-hospital period). COVID-19 was confirmed by laboratory tests (SARS-CoV-2 PCR RNA test) and/or clinically and radiologically. All patients had a documented history of asthma. Patients were followed up during the hospital stay and for 90 days after discharge.

Results. Comparison of outcomes showed that in the groups of patients with a fatal outcome (regardless of the stage), the Charlson comorbidity index, respiratory rate, extent of lung damage assessed by computed tomography, the absolute leukocyte and neutrophil number and the ratio of neutrophils to lymphocytes were statistically significantly higher. The absolute number of eosinophils was lower in these groups. In the group of patients who died during hospitalization, severe (IV–V) asthma ($p=0.03$), steroid use during the previous year ($p=0.02$), chronic heart failure with a reduced ejection fraction ($p=0.009$) were more common, and atopic asthma phenotype was less common ($p=0.02$). In those who died after discharge, more common were non-invasive ventilation and diabetes mellitus ($p<0.001$). The multivariate regression analysis model revealed the most significant predictors of mortality at the hospital and early post-hospital stages.

Conclusion. Adverse outcomes of severe COVID-19 in elderly patients with asthma include hospital and post-hospital mortality. The most significant predictors of mortality are the comorbidity index and low eosinophil count. Hospital mortality is associated with a higher ratio of neutrophils to lymphocytes and lower total protein levels; early (90-day) post-hospital mortality is associated with extensive lung damage shown by computed tomography and diabetes mellitus.

Keywords: asthma of the elderly, severe COVID-19, comorbidity, hospital and early post-hospital mortality, predictors of adverse outcomes

For citation: Avdeev SN, Gaynitdinova VV, Pozdniakova AA, Vlasenko AE, Gneusheva TI, Baytemerova IV. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):57–65. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202049

Летальность и факторы, связанные с COVID-19, тщательно анализируются. Учитывая большое число госпитализированных пациентов, потенциальные краткосрочные и долгосрочные осложнения, которые он может вызвать, необходимы дальнейшие исследования возможных последствий госпитализации, особенно у пациентов с более высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии.

В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, рак и сахарный диабет (СД) являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [1–4].

По данным исследований бронхиальная астма (БА) встречается у 0,9–17% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [5]. В исследованиях представлены многочисленные факторы, которые могут играть роль в восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с астмой [6]. Они включают в себя тяжесть самой астмы, фенотип (аллергический или неаллергический), лекарственную терапию (принимаются системные кортикостероиды или нет) и сопутствующие заболевания [7–9]. Доказано, что взрослые пациенты с неатопической астмой имеют более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 [10, 11].

В свою очередь астма у пожилых также имеет свои особенности: высокую коморбидность, необходимость использования большого количества лекарственных средств, индивидуальную реакцию на лечение, различное восприятие симптомов и более высокий уровень смертности [12]. На этом фоне крайне важно изучить клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с БА на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное сравнительное исследование. Всего в исследование включен 131 пожилой пациент (ВОЗ, 2020) >60 лет с БА, госпитализированный по поводу COVID-19. Наблюдение за пациентами осуществлялось на госпитальном и постгоспитальном этапах (в течение 90 дней после выписки из стационара). Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

На госпитальном этапе наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей

методом полимеразной цепной реакции) и/или клинорентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Минздрава России, версия 9, 26.10.2020 [13].

Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз БА, соответствующий критериям Global Initiative for Asthma [14].

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок – СРБ, коагулограмма, D-димер в динамике) и инструментального (компьютерная томография – КТ – органов грудной клетки) исследований, определялся индекс коморбидности Чарлсона.

Дыхательная недостаточность определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (насыщение крови кислородом – SpO_2). Индекс курения (ИК) рассчитывался по формуле: $ИК = (\text{количество сигарет в день} \times \text{на количество лет курения}) / 20$ (пачка/лет). Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммировались баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавлялся 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300C.

КТ легких проводилась на спиральном компьютерном томографе AquilionTSX-101A (Toshiba Medical Systems, Япония, толщина среза – 1 мм, pitch – 1,5) при поступлении.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения (применялся критерий Шапиро–Уилкса) показала, что распределение большинства рассматриваемых показателей отличалось от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Сравнение выживших и умерших по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применялся точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, допущение о пропорциональности рисков проверялось с помощью теста Грамбша–Терно. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (J). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Мейера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста (log-rank). Для поиска связей между количественными показателями использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену (rs). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включен 131 пожилой пациент с БА, госпитализированный по поводу тяжелой формы COVID-19.

Из них 86 (65,6%) пациентов выжили, 30 (22,9%) пациентов умерли в стационаре, 15 (14,9%) пациентов – после выписки из стационара (в ранний постгоспитальный период). Медианный возраст исследуемых больных составил 74 (67; 80) года; мужчин – 59, женщин – 72; ИМТ – 27,5 (25; 30,2) кг/м². У курящих пациентов ($n=21$) ИК составил 45 (32; 50) пачка/лет.

На следующем этапе проведено сравнение клинико-лабораторных показателей в зависимости от исхода: выжившие, умершие в стационаре и умершие в течение 90 дней после выписки из стационара (табл. 1 и 2). Три группы исследования (выжившие/умершие в стационаре/умершие в 90-дневный постгоспитальный период) были сопоставимы по возрасту ($p=0,37$), гендерному составу ($p=0,06$), ИМТ ($p=0,18$) и большинству других рассматриваемых показателей (см. табл. 1).

Однако также в результате исследования выявлены показатели, статистически значимо различавшиеся между выжившими пациентами и пациентами с неблагоприятным исходом (см. табл. 2).

В группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) был выше индекс Чарлсона ($p < 0,001$ для умерших на госпитальном этапе, $p=0,05$ – на постгоспитальном этапе) по сравнению с выздоровевшими, частота дыхательных движений – ЧДД ($p=0,04$ для каждой группы летальности), объем поражения легких по КТ ($p=0,02$ и $0,05$ соответственно), абсолютное число лейкоцитов ($p=0,02$ и $p < 0,001$ соответственно), нейтрофилов ($p=0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов ($p=0,02$ и $p < 0,001$ соответственно); рис. 1.

Отдельно стоит отметить статистически значимо более высокое содержание эозинофилов в группе выживших по сравнению с группами с летальным исходом – 40 (10; 100) клеток/мкл против 14 (9; 30) клеток/мкл в группе умерших на госпитальном этапе ($p=0,001$) и 17 (9; 27) клеток/мкл – на постгоспитальном ($p=0,04$). В частности, можно выделить уровень эозинофилов выше 100 клеток/мкл, который встречался в группе выживших в 24% случаев ($n=21$) и совсем не встречался у пациентов с летальным исходом ($p=0,002$ по Фишеру при сравнении выживших и умерших во время госпитализации, $p=0,04$ по Фишеру при сравнении группы выживших и группы умерших после выписки из стационара). На госпитальном этапе медиана времени дожития у пациентов с уровнем эозинофилов ≤ 100 клеток/мкл была 22 [18–25] дня, а у пациентов с уровнем эозинофилов выше 100 клеток/мкл – не менее 28 дней (log-rank=12,2, $p < 0,001$); рис. 2, а.

На постгоспитальном этапе кривые дожития пациентов также статистически значимо различаются в зависимости от уровня эозинофилов (log-rank=4,3, $p=0,04$), медианы дожития в обоих случаях составляли не менее 90 дней, но среднее время дожития после выписки из стационара в группе пациентов с уровнем эозинофилов < 100 клеток/мкл составляло 76 [69–82] дней против 90 дней в группе пациентов с уровнем эозинофилов > 100 клеток/мкл (рис. 2, б).

Также в группах выживших пациентов по сравнению с пациентами с летальным исходом был статистически значимо более высокий уровень SpO_2 ($p=0,02$ для умерших на госпитальном этапе, $p=0,03$ – на постгоспитальном этапе).

На госпитальном этапе с повышенным риском летального исхода ассоциированы повышенные уровни СРБ на 5-е сутки госпитализации ($p=0,003$) и лактатдегидрогеназы – ЛДГ ($p=0,002$); пониженный общий белок ($p=0,03$), большая частота тяжелой степени БА (IV–V) – у 20% ($p=0,03$), прием стероидов в течение предыдущего года – в 33% случаев ($p=0,02$) и меньшая распространенность atopического фенотипа астмы [зарегистрировано только 1 слу-

Таблица 1. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика групп исследования**Table 1. Clinical, laboratory and instrumental characteristics of study groups**

Показатели	Группы исследования			p^2
	выжившие (n=86)	умерли в стационаре (n=30)	умерли после выписки (n=15)	
Возраст, лет	73 (67; 79)	74 (69; 83)	74 (68; 80)	0,37
Мужчины	33 (38%) [29–49]	17 (57%) [39–73]	9 (60%) [36–80]	0,10
Курение	12 (14%) [8–23]	5 (17%) [7–34]	4 (27%) [11–52]	0,46
ИМТ, кг/м ²	27,3 (25,0; 29,7)	29,2 (26,0; 32,0)	26,0 (22,7; 31,0)	0,18
Температура тела, °С	37,2 (36,8; 37,5)	37,4 (36,9; 37,8)	37,5 (36,8; 37,8)	0,33
ЧСС, уд/мин	86 (78; 96)	90 (79; 96)	88 (70; 98)	0,79
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,6; 1,1)	0,8 (0,5; 0,9)	0,11
Фибриноген, г/л	6,8 (4,8; 8,4)	6,6 (5,6; 7,8)	7,6 (6,6; 8,2)	0,25
СРБ при поступлении, г/л	41,7 (11,9; 71,4)	56,3 (25,0; 111,6)	35,5 (21,1; 92,2)	0,23
Креатинин, мкмоль/л	87,1 (78,0; 100,0)	97,9 (82,0; 110,9)	95,9 (80,9; 115,4)	0,15
Билирубин, мкмоль/л	8,6 (6,8; 11,5)	8,6 (6,9; 11,7)	9,8 (8,4; 11,8)	0,45
АЛТ, Ед/л	27 (18; 40)	23 (17; 38)	36 (25; 64)	0,20
АСТ, Ед/л	32 (24; 43)	34 (23; 48)	33 (21; 38)	0,91
D-димер, мг/л	0,6 (0,4; 1,1)	1,00 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,1)	0,11
ГБ	24 (28%) [20–38]	12 (40%) [25–58]	8 (53%) [30–75]	0,11
ИБС	31 (36%) [27–47]	16 (53%) [36–70]	4 (27%) [11–52]	0,13
ГЭРБ	8 (9%) [5–17]	1 (3%) [1–17]	1 (7%) [1–30]	0,56
Рак различной локализации	7 (8%) [4–16]	6 (20%) [10–37]	1 (7%) [1–30]	0,17
ХОБЛ	16 (19%) [12–28]	6 (20%) [10–37]	4 (27%) [11–52]	0,77

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 2. Показатели, уровень которых статистически значимо различается в группах исследования**Table 2. Parameters with statistically significant differences in the study groups**

Показатели	Группы исследования			p
	выжившие (n=86)	умерли в стационаре (n=30)	умерли после выписки (n=15)	
Чарлсон, баллы	4 (3; 5)	7 (5; 8)	5 (4; 6)	<0,001
ЧДД в мин	23 (22; 24)	24 (22; 26)	24 (24; 26)	0,006
КТ легких, %	29 (25; 45)	35 (29; 75)	40 (30; 60)	0,003
SpO ₂ , %	92 (90; 94)	90 (85; 93)	89 (86; 93)	0,002
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,6 (4,3; 8,4)	8,7 (5,4; 10,8)	9,5 (7,5; 14,6)	0,001
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,8 (2,7; 6,2)	7,1 (3,8; 8,6)	8,1 (6,2; 12,4)	0,001
Нейтрофилы/лимфоциты	3,9 (2,1; 6,1)	7,2 (3,2; 12,5)	9,3 (7,2; 17,5)	0,001
Эозинофилы, клеток/мкл	40 (10; 100)	14 (9; 30)	17 (9; 27)	0,001
СРБ на 5-й день, мг/л	8,2 (2,8; 22,3)	20,2 (13,2; 62,5)	15,5 (7,0; 25,1)	0,003
Общий белок, г/л	66,2 (59,6; 71,7)	59,0 (49,6; 67,7)	62,8 (57,0; 69,4)	0,03
ЛДГ, Ед/л	454 (381; 618)	670,0 (500; 1157)	558,0 (465; 664)	0,001
Неатопическая астма	62 (72%) (62–80)	29 (97%) (83–99)	12 (80%) (55–93)	0,02
Атопическая астма	24 (28%) (20–38)	1 (3%) (1–17)	3 (20%) (7–45)	0,02
Стероиды/год	8 (9%) (5–17)	10 (33%) (19–51)	4 (27%) (11–52)	0,006
Астма IV–V стадии	10 (12%) (6–20)	16 (53%) (36–70)	0 (0%) (0–20)	0,001
СД	11 (13%) (7–21)	8 (27%) (14–44)	7 (47%) (25–70)	0,006
ХСН (с)	18 (21%) (14–31)	14 (47%) (30–64)	1 (7%) (1–30)	0,004

чай против 28% (n=24) в группе выживших; p=0,02]. Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса – ХСН (с) по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара – 14 (47%) [30–64] против 18 (21%) [14–31]; p=0,009 и 1 (7%) [1–30]; p=0,008 соответственно.

У умерших в раннем постгоспитальном периоде чаще использовалась неинвазивная вентиляция легких во время госпитализации по сравнению с группой выживших – 60 [36–80]% (n=9) против 5 [2–11]% (n=4); p<0,001 и встречался СД по сравнению с группой выживших – 47% (n=9) против 5% (n=4); p<0,001.

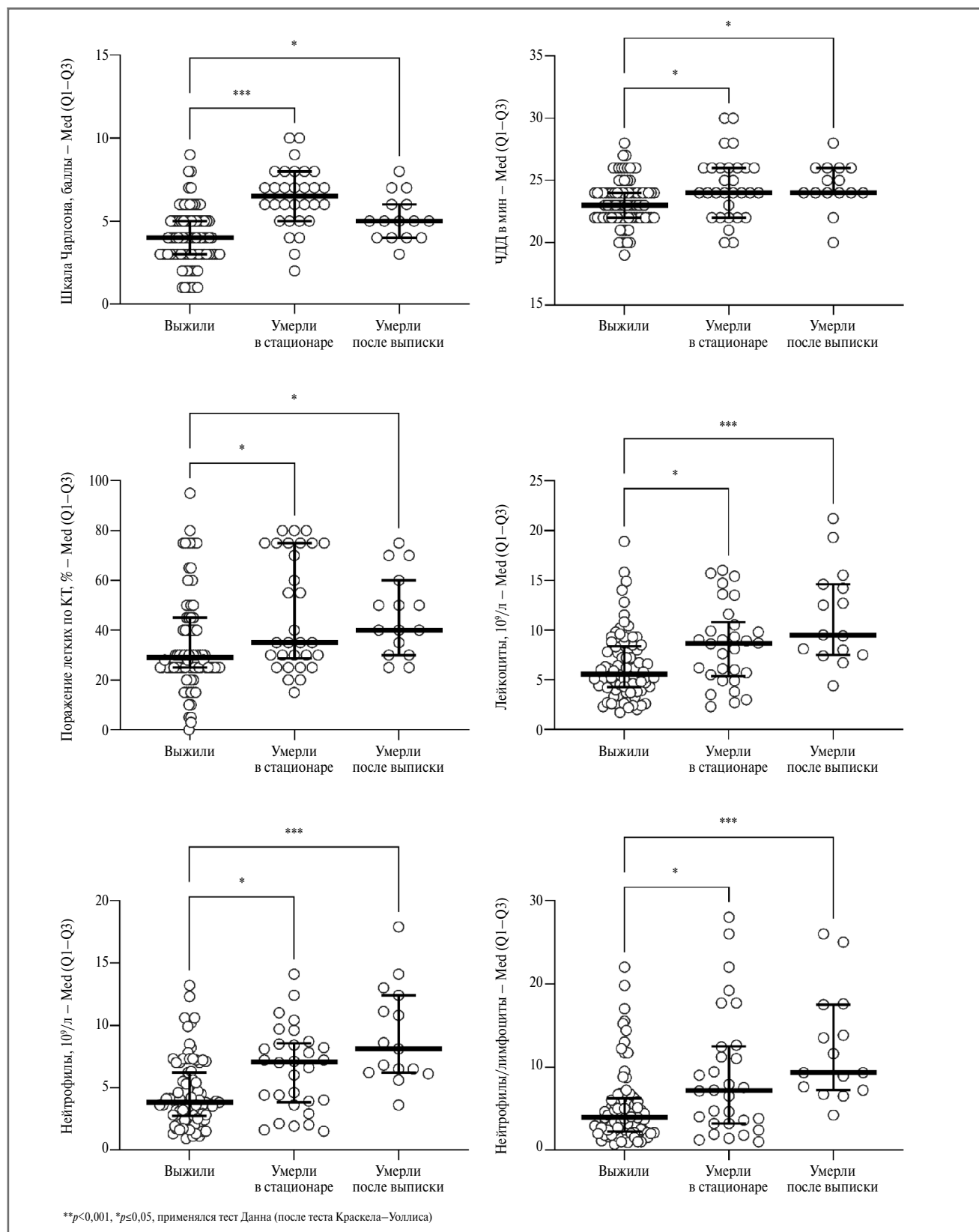


Рис. 1. Распределение в группах исследования показателей, более высокий уровень которых ассоциирован с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапах.

Fig. 1. The distribution of parameters associated with mortality at the hospital and post-hospital stages in the study groups.

Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны между собой (рис. 3).

У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, соотноше-

нием нейтрофилов и лимфоцитов, содержанием эозинофилов и общего белка. С высоким риском летального исхода в этой группе ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсона и отношения нейтрофилов к лим-

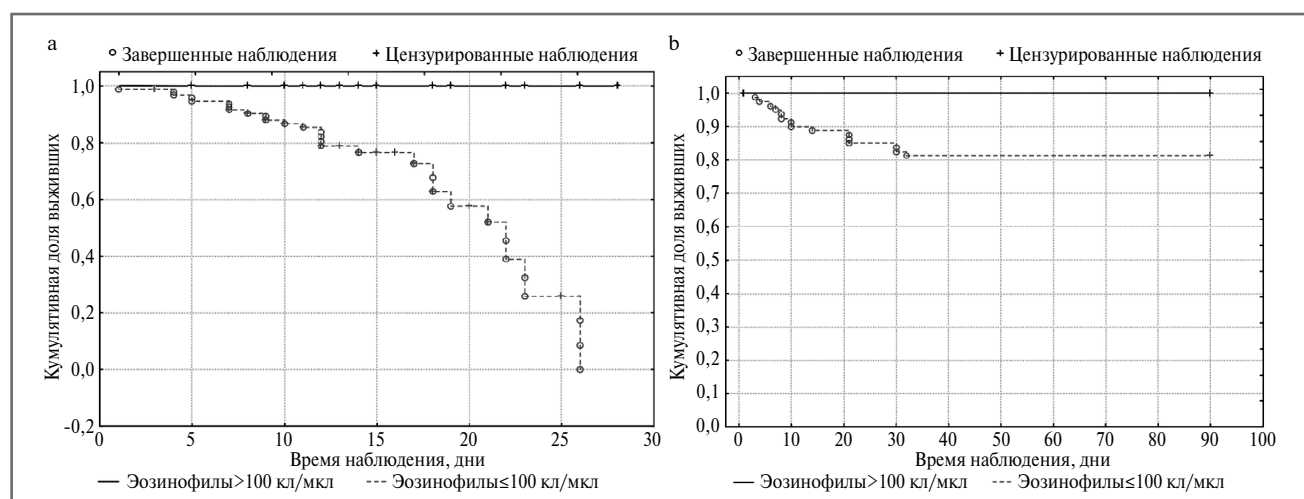


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с COVID-19 и БА в зависимости от уровня эозинофилов: *a* – на госпитальном этапе (срок наблюдения 28 дней); *b* – на раннем постгоспитальном этапе (срок наблюдения 90 дней).

Fig. 2. Survival curves of patients with COVID-19 and asthma depending on the eosinophil count: *a* – at the hospital stage (follow-up period of 28 days); *b* – at the early post-hospital stage (follow-up period of 90 days).

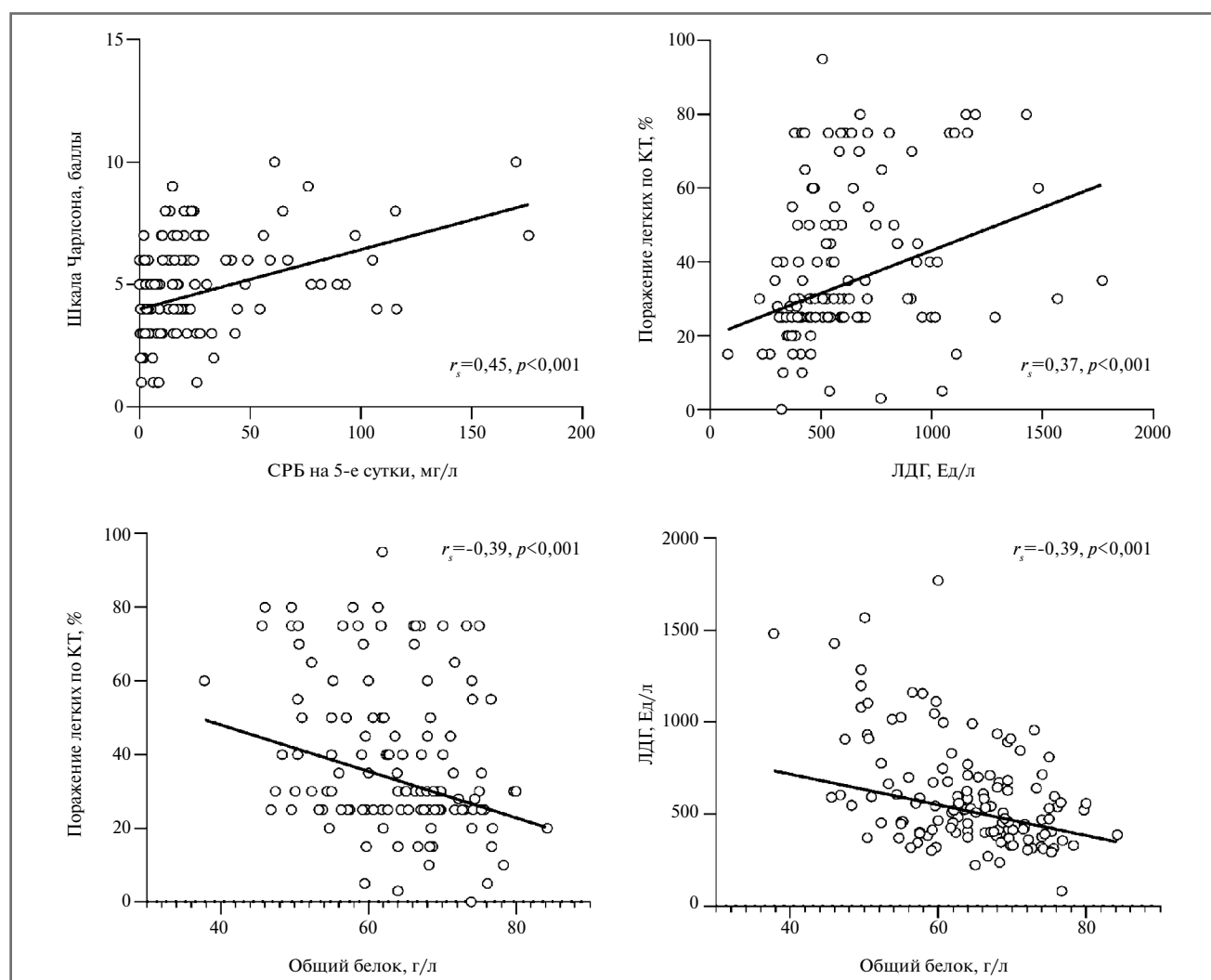


Рис. 3. Корреляции между отдельными показателями (на всей выборке, $n=131$), рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена, линейная аппроксимация выполнена методом робастной регрессии.

Fig. 3. Correlations between individual parameters (overall sample, $n=131$) and the Spearman correlation coefficient were calculated, and the linear approximation was performed using the robust regression method.

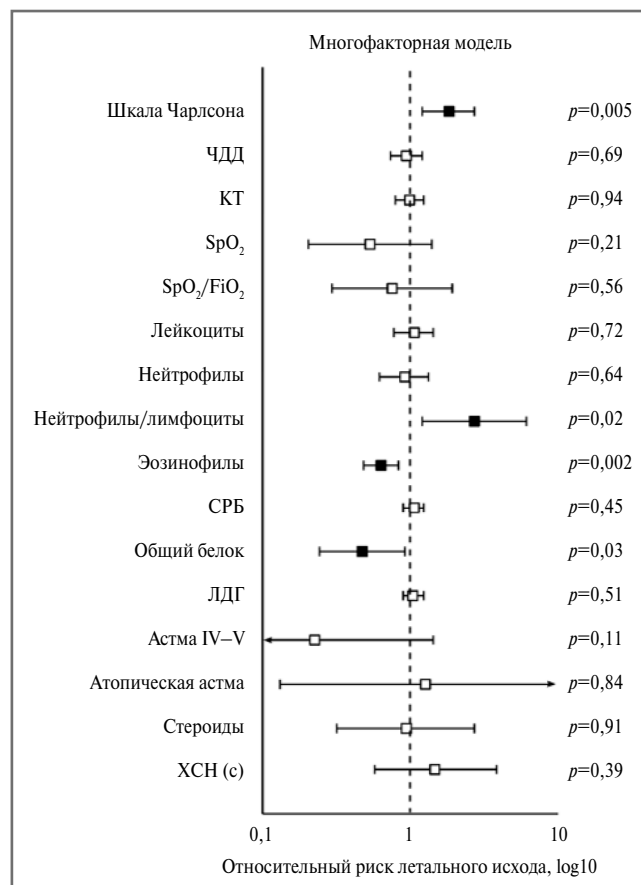


Рис. 4. Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на госпитальном этапе, приведены относительные риски и их 95% доверительный интервал. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.

Fig. 4. Factors associated with a high mortality risk at the hospital stage with the relative risks and 95% confidence intervals. The relative risk is calculated per unit of measure, unless otherwise specified.

фоцитам (относительный риск выше 1) и более низкое количество эозинофилов и уровень общего белка (относительный риск ниже 1); **рис. 4.**

С высоким риском летального исхода после выписки из стационара ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсона, объем поражения легких, наличие СД (относительный риск выше 1) и более низкое количество эозинофилов (относительный риск ниже 1); **рис. 5.**

Обсуждение

В проведенном нами исследовании из 131 пожилого пациента с БА, госпитализированного по поводу тяжелой формы COVID-19, выжили 65,6%, 22,9% пациентов умерли в стационаре, 14,9% пациентов – после выписки из стационара (в 90-дневный постгоспитальный период).

У пациентов с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапах были выше индекс Чарлсона, ЧДД, объем поражения легких по КТ, уровни лейкоцитов, нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам, в то время как более высокий уровень эозинофилов был ассоциирован с благоприятным исходом (выздоровлением).

Помимо показателей, ассоциированных с летальным исходом независимо от периода, выявлены показатели,

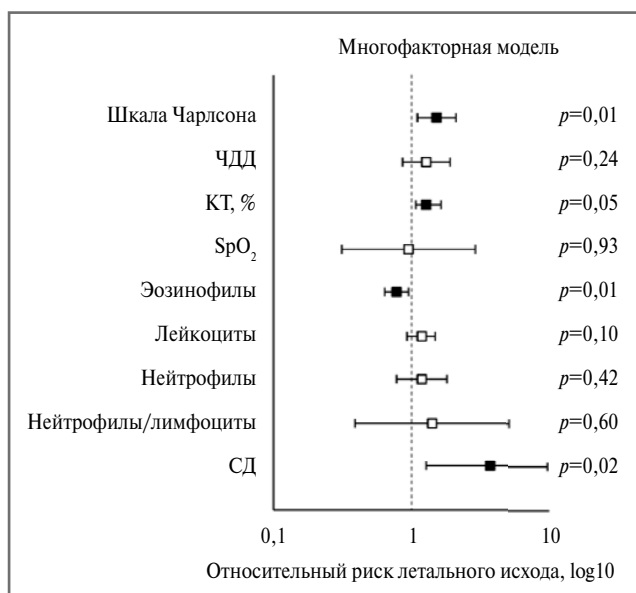


Рис. 5. Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на постгоспитальном этапе, приведены относительные риски и их 95% доверительный интервал. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.

Fig. 5. Factors associated with a high mortality risk at the post-hospital stage with the relative risks and 95% confidence intervals. The relative risk is calculated per unit of measure, unless otherwise specified.

связанные с повышенным риском летального исхода только в госпитальном периоде. Это более высокие, чем у выздоровевших пациентов, уровни СРБ на 5-е сутки госпитализации, ЛДГ, а также пониженный общий белок. Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречалась тяжелая (IV-V) БА, прием стероидов в течение предыдущего года и менее был распространен аллергический фенотип астмы. Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась XCH (с) по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара. Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны.

Пациенты, умершие в течение раннего (90-дневного) постгоспитального периода, характеризуются статистически значимо более частым применением неинвазивной вентиляции легких во время госпитализации по сравнению с группой выживших и большей встречаемостью СД.

Многофакторный анализ показал наиболее значимые предикторы летальности в исследуемых группах. У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, отношением нейтрофилов к лимфоцитам, содержанием эозинофилов и общего белка; у умерших в течение 90-дневного периода после выписки – также индексом коморбидности, объемом поражения легких по КТ, уровнем эозинофилов и наличием СД.

COVID-19 часто требует стационарного лечения, и стационарная смертность высока. Крупное популяционное когортное исследование продемонстрировало, что взрослые, страдающие астмой, имеют более высокий риск тяжелой формы COVID-19, что обусловлено повышенным риском у пациентов с неаллергической астмой [4]. Предшествующая астма может повлиять на клинические исходы

инфекции COVID-19, поскольку респираторные вирусы в целом увеличивают риск обострения астмы и смерти [15].

Y. Choi и соавт. отметили, что показатели смертности были выше у пациентов с астмой. Но астма и тяжесть астмы не оказались значимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19, после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [16].

Меньше известно о долгосрочных исходах в плане смертности и повторной госпитализации после стационарного лечения, хотя в целом появляется все больше данных о развитии длительного постковидного синдрома, затрагивающего различные органы и системы. Результаты нескольких исследований показали, что основным социально-демографическим или клиническим фактором, связанным со смертностью после выписки, был пожилой возраст [13, 17]. Существует мнение, что диабет, как правило, ухудшает исход, но это не относится к пациентам, находившимся на искусственной вентиляции легких, тогда как острая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность и возраст являются причиной худшего исхода независимо от вентиляции [18].

Также описано сохранение стойких симптомов 3–3,5 мес в 55% случаев [19], через 50 дней после выписки – в 62,5% случаев [20]. Однако в других исследованиях сообщалось о 68 и 87% случаев сохранения симптомов постковидного синдрома через 2 мес [21] и о 87% – через 3 мес [22]. По данным в основном одноцентровых исследований, уровень 90-дневной постгоспитальной смертности колебался от 11% в Испании, до 29% в Дании для всех госпитализированных пациентов, 27% в Швеции, 31% в Бельгии, Франции, Швейцарии и 35% в датском исследовании пациентов, получивших лечение в отделениях интенсивной терапии. Анализ более 100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес после выписки частота повторной госпитализации в ту же больницу составляет 9% [22].

Y. Zhu и соавт. в своем исследовании показали, что в случае 167 тяжелобольных пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, обнаружено, что пожилой возраст и тромбоцитопения среди прочего были значительными факторами риска смерти 28-, 90- и 180-дневной летальности [23].

Заключение

Таким образом, неблагоприятные исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых больных БА включают в себя госпитальную и постгоспитальную летальность. Общими наиболее значимыми предикторами летальности являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким отношением нейтрофилов к лимфоцитам и пониженным содержанием общего белка, ранняя (90-дневная) постгоспитальная летальность – объемом поражения легких по КТ и наличием СД.

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 all patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ИК – индекс курения
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок
ХСН (с) – хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка
ЧДД – частота дыхательных движений
rs – ранговый корреляционный анализ по Спирмену
SPO₂ – сатурация крови кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-9. DOI:10.1016/j.jiph.2020.07.014
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42. DOI:10.1001/jama.2020.2648
3. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547. DOI:10.1183/13993003.00547-2020
4. Eger K, Bel EH. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J*. 2021;57(3):2004451. DOI:10.1183/13993003.04451-2020
5. Butler MW, O'Reilly A, Dunican EM, et al. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:334-5. DOI:10.21037/jtd.2017.08.109
6. Choi H-G, Wee JH, Kim SY, et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control & Prevention. *Allergy*. 2021;76(3):921-4. DOI:10.1111/all.14675
7. Eggert LE, He Z, Collins W, et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy*. 2022;77(1):173-85. DOI:10.1111/all.14972
8. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1295-301. DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.017

9. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:790-8. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.008
10. Chhibba KD, Patel GB, Vu THT, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:307-14. DOI:10.1016/j.jaci.2020.06.010
11. Lieberman-Cribbin W, Rapp J, Alpert N, et al. The impact of asthma on mortality in patients with COVID-19. *Chest.* 2020;194:2019-20. DOI:10.1016/j.chest.2020.05.575
12. Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al; ELSA Study Group. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med.* 2014;108(8):1091-9. DOI:10.1016/j.rmed.2014.05.016
13. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ. Версия 9 (26.10.2020). Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. Ссылка активна на 02.04.2022 [Vremennye klinicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) Minzdrava RF. Versiia 9 (26.10.2020). Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. Accessed: 02.04.2022 (in Russian)].
14. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2020>. Accessed: 02.04.2022.
15. James KM, Peebles RS Jr, Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):343-51. DOI:10.1016/j.jaci.2012.05.056
16. Choi YJ, Park J-Y, Lee HS, et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57:2002226. DOI:10.1183/13993003.02226-2020
17. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129. DOI:10.1186/s12916-021-02003-7
18. Fernando SM, McIsaac DI, Rochweg B, et al. Frailty and invasive mechanical ventilation: association with outcomes, extubation failure, and tracheostomy. *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1742-52. DOI:10.1007/s00134-019-05795-8
19. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-6. DOI:10.1016/j.jinf.2020.08.029
20. Rosales-Castillo A, García de Los Ríos C, Mediavilla García JD. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc).* 2021;156:35-6. DOI:10.1016/j.medcli.2020.08.001
21. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5. DOI:10.1001/jama.2020.12603
22. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542-2020. DOI:10.1183/23120541.00542-2020
23. Zhu Y, Zhang J, Li Y, et al. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248671. DOI:10.1371/journal.pone.0248671

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.В. Журавлева^{1,2}, В.П. Чуланов^{1,3}, Ю.В. Гагарина^{✉1}, Е.А. Шабалина¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ клинико-экономической эффективности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации.

Материалы и методы. Оценку клинико-экономической эффективности проводили с позиции системы здравоохранения для пациентов старше 12 лет, с массой тела более 40 кг, имеющих противопоказания к вакцинации, на основании результатов исследования III фазы PROVENT. Использовали метод клинко-экономического анализа «затраты–эффективность», рассчитывали количество лет жизни и количество лет жизни с поправкой на ее качество. Учитывали прямые медицинские затраты, ассоциированные с профилактикой COVID-19 и с последующей терапией инфицированных пациентов, а также затраты на реабилитацию и лечение постковидного синдрома. Результаты сравнивали с порогом готовности платить, рассчитанным согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения как трехкратный валовой продукт на душу населения – 2,69 млн руб. в 2022 г.

Результаты. Доконтактная профилактика COVID-19 препаратом тиксагевимаб + цилгавимаб дает дополнительные 0,0287 года жизни, или 0,0247 года жизни с поправкой на качество. Стоимость одного добавленного года жизни оказалась равна 1,12 млн руб., а с учетом качества – 1,30 млн руб. Стоимость добавленного года жизни и добавленного года жизни с поправкой на качество оказались значительно ниже порога готовности платить.

Заключение. Доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб является экономически целесообразной и может быть рекомендована для широкого применения в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тиксагевимаб + цилгавимаб, доконтактная профилактика, клинко-экономический анализ, затраты–эффективность, порог готовности платить

Для цитирования: Журавлева М.В., Чуланов В.П., Гагарина Ю.В., Шабалина Е.А. Клинко-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(1):66–77. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202065

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimab and cilgavimab combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Vladimir P. Chulanov^{✉1,3}, Julia V. Gagarina¹, Elena A. Shabalina¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate pharmacoeconomic feasibility using of the tixagevimab and cilgavimab combination for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients.

Materials and methods. Cost-effectiveness of tixagevimab and cilgavimab in persons ≥12 years old who weigh ≥40 kg and have either a history of allergy that prevents their vaccination against COVID-19 or moderate or immunocompromised was assessed based on PROVENT phase III study results. The quantity of life years or quality-adjusted life years gained was calculated. Direct medical cost associated with prophylaxis of COVID-19, treatment of infected patients and those experiencing long COVID post infection were assessed. Results were compared with willingness-to-pay threshold, measured as tripled gross domestic product per capita and equal to 2.69 mln RUB in 2022.

Results. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 results in additional 0.0287 life years or 0.0247 quality-adjusted life years. The cost of additional life year gained is equal to 1.12 mln RUB, the cost of additional quality-adjusted life years is 1.30 mln RUB. Both costs of additional life year and cost of quality-adjusted life years appeared to be significantly less compared to willingness-to-pay threshold.

Conclusion. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 with combination of tixagevimab and cilgavimab is economically feasible and may be recommended for wide use in Russian healthcare system.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, tixagevimab and cilgavimab, pharmacoeconomic analysis, pre-exposure prophylaxis, cost-effectiveness, willingness-to-pay threshold

For citation: Zhuravleva MV, Chulanov VP, Gagarina JV, Shabalina EA. Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimab and cilgavimab combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):66–77. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202065

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гагарина Юлия Вячеславовна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(915)205-34-53; e-mail: doc@pharmset.ru; ORCID: 0000-0002-4459-3034

✉Julia V. Gagarina. E-mail: doc@pharmset.ru; ORCID: 0000-0002-4459-3034

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению и в ряде клинических ситуаций – к смерти. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [1]. Увеличение степени поражения легочной ткани при COVID-19, а также сопутствующие заболевания влекут за собой повышение стоимости лечения [2].

Почти у 70% людей через 3–6 мес после первых симптомов инфекции SARS-CoV-2 наблюдается поражение одного или нескольких органов – постковидный синдром, клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим выздоровлением и характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда – психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов. Постковидный синдром существенным образом снижает качество жизни и увеличивает длительность периода нетрудоспособности [3]. В настоящее время четкие рекомендации по терапии данного состояния отсутствуют, поскольку нет полного понимания механизмов его развития. Однако уже сейчас становится ясно, что в терапии пациентов данной категории необходим мультидисциплинарный подход, включающий обследование, симптоматическую терапию и терапию сопутствующих заболеваний [4].

Основным методом специфической профилактики COVID-19 является вакцинация [5]. Однако существует группа пациентов, которым она противопоказана (временно или бессрочно) по ряду причин. Минздрав России утвердил перечень медицинских противопоказаний к вакцинации [6]. Так, острые инфекционные заболевания средней и тяжелой степени тяжести, обострение хронических заболеваний являются временными медицинскими противопоказаниями. Согласно перечню гиперчувствительность к веществам в составе вакцины против COVID-19, а также тяжелые аллергические реакции в анамнезе или тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40°C, гиперемия или отек в месте инъекции) являются бессрочными медицинскими противопоказаниями.

В перечень также внесен ряд медицинских противопоказаний в соответствии с инструкциями по медицинскому применению вакцин. Люди с такими противопоказаниями относятся к группе риска развития тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома [6]. Помимо противопоказаний к вакцинации особый интерес представляют случаи недостаточного ответа на нее. Повышенный риск развития недостаточного ответа на активную иммунизацию отмечают у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, хронической болезнью почек, хроническим заболеванием печени, хронической обструктивной болезнью легких и у взрослых лиц старше 60 лет, пациентов с иммунодефицитом от умеренной до тяжелой степени при гемобластозах, при прохождении химиотерапии, трансплантации, на диализе, во время приема иммуносупрессантов, при первичных иммунодефицитах [7]. Данные категории пациентов также относятся к группе риска развития тяжелых осложнений COVID-19.

Лица с противопоказаниями к вакцинации имеют возможность пассивной иммунопрофилактики с помощью комбинаций моноклональных антител. Минздрав России одобрил препарат Эвушелд (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики COVID-19 с января 2022 г. [8]. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации 16.11.2022¹.

Эвушелд внесен во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 (18.08.2022) и рекомендован для доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 у взрослых и детей 12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг, которые не инфицированы SARS-CoV-2, не контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2, и имеют умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов, или терапии, или у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, или вакцинация существующей вакциной от COVID-19 в соответствии с одобренным или утвержденным графиком не рекомендована им ввиду ранее перенесенной тяжелой нежелательной реакции (например, аллергической) на вакцину(ы) против COVID-19 и/или компонент(ы) вакцины.

Защитное действие после однократного введения комбинации моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб) для профилактики COVID-19 продолжается не менее 6 мес, в связи с чем препарат необходимо вводить повторно каждые 6 мес² [5].

Оценку эффективности и безопасности препарата Эвушелд (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) для

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru; ORCID: 0000-0001-6303-9293

Шабалина Елена Александровна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6802-4602

Marina V. Zhuravleva. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Elena A. Shabalina. ORCID: 0000-0002-6802-4602

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эвушелд*. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c39d7fb-f923-43ef-997b-ca2b70039103. Ссылка активна на 09.01.2023.

²Там же.

доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации, сниженным иммунным статусом либо более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 проводили в клиническом исследовании III фазы PROVENT [9]. Относительный риск развития симптоматического заболевания (COVID-19) с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 (вирус, который вызывает заболевание COVID-19) в группе терапии препаратом Эвуселд в сравнении с плацебо через 6 мес после введения препарата снизился на 82,8% (95% доверительный интервал – ДИ 65,8; 91,4). Нежелательные явления зарегистрированы у 35% участников, принимавших препарат Эвуселд, и 34% участников, которые получали плацебо [9].

Цель исследования – провести анализ клиничко-экономической эффективности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации.

Материалы и методы

В исследовании рассчитывали обусловленные применением комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб предотвращенные прямые медицинские затраты, а также предотвращенные потери в годах жизни (life years – LY) и годах жизни с поправкой на качество (quality adjusted life years – QALY), ассоциированные с активной фазой заболевания и постковидным синдромом. Использовали метод клиничко-экономического анализа «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio – ICER), в котором критериями эффективности служили количество сохраненных LY и значение QALY. Результаты сравнивали с порогом готовности платить (ПГП).

В качестве целевой популяции согласно временным методическим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению препарата тиксагевимаб + цилгавимаб рассматривали пациентов старше 12 лет, с массой тела более 40 кг, с противопоказаниями к вакцинации [5]. Все расчеты производили на одного пациента.

Оценка практики маршрутизации пациентов с COVID-19

Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в виде скорой, в том числе скорой специализированной, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, а также в амбулаторных условиях (на дому) [5]. Лечение в стационарных условиях осуществляется с помощью следующих специальных клиничко-статистических групп (КСГ): «Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровни 1–4)», st12.015–st12.18, в зависимости от течения заболевания [10, 11].

Упрощенная маршрутизация пациента с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания представлена на рис. 1.

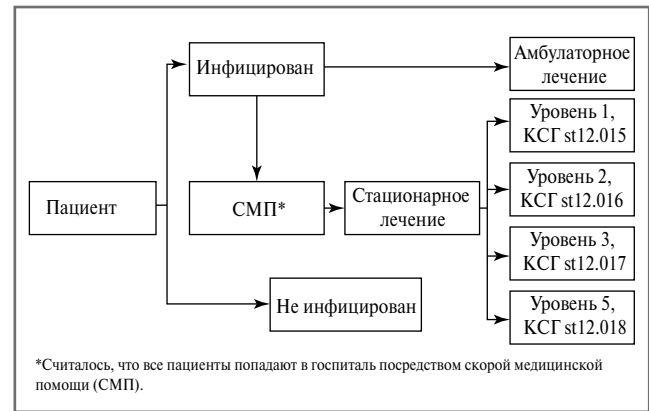


Рис. 1. Маршрутизация пациента с COVID-19 в зависимости от тяжести активной фазы заболевания.

Fig. 1. Routing of a patient with COVID-19 depending on the severity of the active phase of the disease.

Препарат необходимо вводить повторно каждые 6 мес [5], в связи с чем в работе анализировали заболеваемость и маршрутизацию пациентов с COVID-19 в РФ за 6 мес 2022 г. В качестве референтного временного отрезка выбран интервал с 19.01.2022 по 18.07.2022 в силу того, что данные по числу пациентов, поступивших в стационар, обнаружены только на официальном информационном сайте Стопкоронавирус.рф, причем начальная дата публикации – 19.01.2022 [12].

На 19.01.2022 в РФ зарегистрировали 10 899 411 случаев заражения COVID-19, к 18.07.2022 это число составило 18 494 844 [12]. Исходя из численности населения 124 724 497 человек старше 12 лет на 01.01.2022 [13], рассчитана средняя заболеваемость среди лиц старше 12 лет за 6 мес, составившая 5,70%. При этом за рассматриваемый промежуток времени госпитализировано 933 333 пациента [12]. Исключив долю госпитализированных детей до 12 лет, рассчитанную на основе средней частоты госпитализации в зависимости от возраста, рассчитана доля госпитализаций от выявленного числа случаев заражения среди населения старше 12 лет, за тот же период составившая 12,47% (табл. 1).

Для расчета распределения пациентов в зависимости от тяжести заболевания проанализирована понедельная заполняемость коечного фонда по городу Санкт-Петербург [14]. За 6 мес наблюдения, с ноября 2020 по май 2021 г., в среднем 24,70% пациентов находились в тяжелом состоянии, 70,67% – в состоянии средней степени тяжести и 4,63% – легкой степени тяжести. Проанализированы случаи с крайне тяжелой формой COVID-19 среди тяжелобольных из исследования Н.С. Матюшкова и соавт. [15],

Таблица 1. Расчет числа случаев заражения COVID-19 и распределения пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи с 19.01.2022 по 18.07.2022 г.

Table 1. Calculation of the number of cases of COVID-19 infection and the distribution of patients depending on the conditions for providing medical care from 01/19/2022 to 07/18/2022

Параметр	Значение	Источник
Население РФ на 1.01.2022, абс.	145 478 097	[6]
Население РФ старше 12 лет на 1.01.2022, абс.	124 724 497	Расчетная величина
Число выявленных случаев заражения на 19.01.2022, абс.	10 899 411	[4]
Число выявленных случаев заражения на 18.07.2022, абс.	18 494 844	[4]

Таблица 1. Расчет числа случаев заражения COVID-19 и распределения пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи с 19.01.2022 по 18.07.2022 г. (Окончание)**Table 1. Calculation of the number of cases of COVID-19 infection and the distribution of patients depending on the conditions for providing medical care from 01/19/2022 to 07/18/2022 (End)**

Параметр	Значение	Источник
Число выявленных случаев заражения за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	7 595 433	
Доля детей до 12 лет, заболевших за 6 мес 2022 г. (с 19.01.2022 по 18.07.2022)*, %	6,39	
Число выявленных случаев заражения среди населения старше 12 лет за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	7 109 994	
Доля выявленных случаев заражения за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), %	5,70	
Количество госпитализаций за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	933 333	Расчетная величина
Доля детей до 12 лет, госпитализированных за 6 мес 2022 г. (с 19.01.2022 по 18.07.2022)**, %	5,03	
Количество госпитализаций пациентов старше 12 лет за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	886 424	
Доля пациентов старше 12 лет, госпитализированных за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), среди заболевших за тот же период, %	12,47	
Доля пациентов старше 12 лет, пролеченных амбулаторно за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), среди заболевших за тот же период, %	87,53	

*Согласно данным о средней заболеваемости в зависимости от возраста [34]; **согласно данным о средней госпитализации в зависимости от возраста [34].

согласно которому доля пациентов, получивших инвазивную (искусственную, с трахеостомой) вентиляцию легких (ИВЛ), среди тяжелобольных составила 76,9%. Распределение по степени тяжести заболевания представлено в табл. 2.

Клиническая эффективность комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

М. Levin и соавт. [9] провели прямое сравнение эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб с отсутствием профилактики у пациентов с хроническими заболеваниями и с повышенным риском заражения, у которых возможна неадекватная реакция на активную иммунизацию. Все добровольцы либо были 60 лет и старше и имели сопутствующие заболевания (ожирение, застойную сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую болезнь почек, хронические заболевания печени, иммунодефицитное состояние или тяжелое или серьезное нежелательное явление в анамнезе после вакцинации одобренными препаратами), либо имели более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2.

Ранее добровольцы не должны были получать вакцину против COVID-19. Участникам давали однократную дозу препарата Эвушелд или плацебо. В исследование не включали пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в анамнезе или с положительным результатом анализа на антитела к SARS-CoV-2. В исследование включили 5197 человек, из которых 3441 получал препарат, и 1731 – плацебо. Для оценки основной конечной точки рассматривали случай COVID-19, если это было первое симптоматическое заболевание с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2, зарегистрированное после введения препарата и до наступления 183-го дня.

Применение препарата Эвушелд статистически значимо – 76,7% (95% ДИ 46; 90; $p < 0,001$) снижало частоту развития симптоматического заболевания (COVID-19) с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 в сравнении с плацебо. Через 6 мес последующего наблюдения относительный риск развития COVID-19 с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 в

Таблица 2. Распределение пациентов по тяжести заболевания в условиях стационара**Table 2. Distribution of patients according to the severity of the disease in a hospital setting**

Параметр	Значение, %	Источник
Доля больных с легкой формой	4,63	Расчетная величина на основании информационной справки по противодействию эпидемии COVID-19 в Санкт-Петербурге [14]
Доля больных со средней тяжестью	70,67	
Доля тяжелобольных	24,70	
Среди тяжелобольных доля пациентов, получивших ИВЛ	76,90	
Среди тяжелобольных доля пациентов, получивших неинвазивную вентиляцию легких	23,10	[15]
Доля больных, которым проведена неинвазивная вентиляция легких	5,71	Расчетная величина
Доля больных, которым проведена ИВЛ	19,00	

группе терапии препаратом Эвушелд в сравнении с плацебо снизился на 82,8% (95% ДИ 65,8; 91,4). Данное значение является показателем эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19, которую использовали в настоящем исследовании.

У пациентов, получавших препарат Эвушелд, не зарегистрировано тяжелых/критических форм COVID-19, тре-

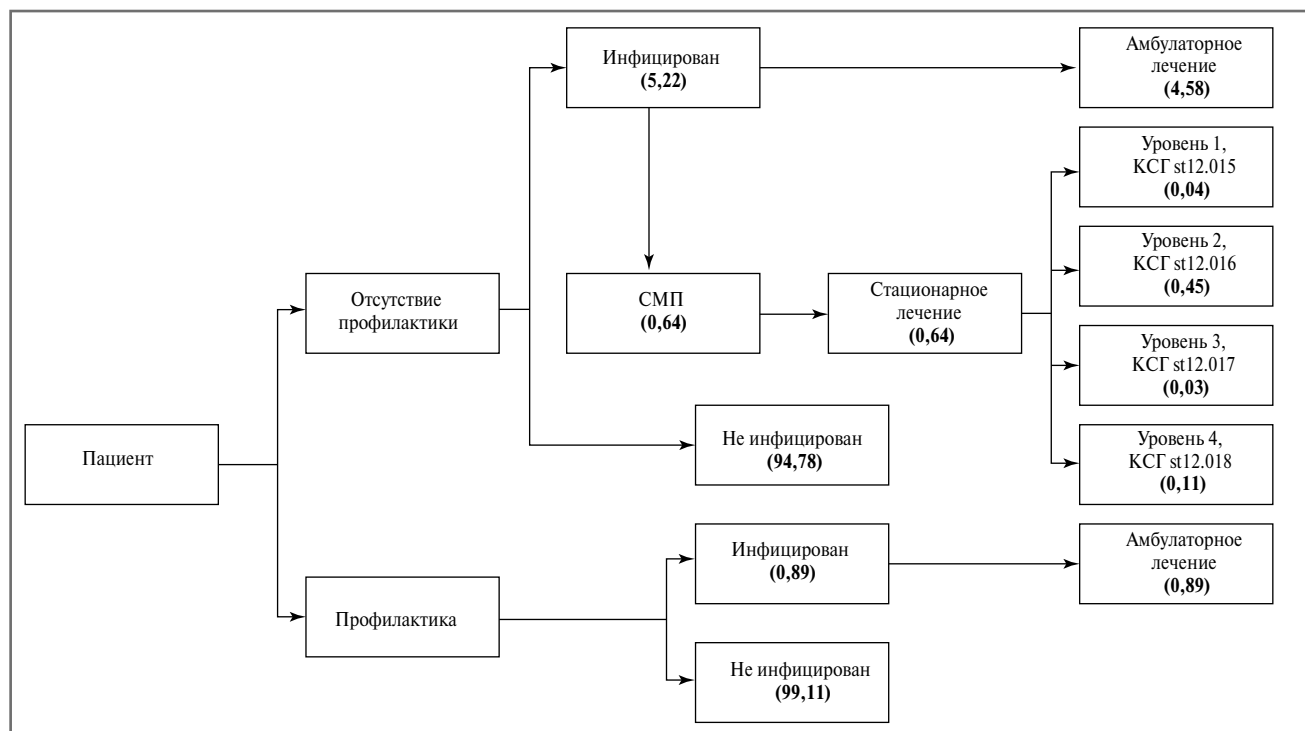


Рис. 2. Модель «дерево решений» для расчета затрат и исходов на этапе лечения активной фазы COVID-19, значения приведены в процентах.

Fig. 2. Decision Tree Model for Calculation of Costs and Outcomes in the Treatment of the active phase of COVID-19, percentage values.

бовавших госпитализации, а в группе плацебо отмечено 5 таких случаев. В связи с этим сделано допущение, что в случае проведения профилактики комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб все впоследствии заболевшие пациенты получали лечение амбулаторно.

Нежелательные явления зарегистрированы у 1221 (35%) участника, принимавшего препарат Эвуселд, и у 593 (34%) принимавших плацебо. Серьезные нежелательные явления отмечены у 50 (1%) добровольцев, получавших препарат Эвуселд, и у 23 (1%) пациентов, которые получали плацебо. Среди зарегистрированных нежелательных явлений большинство было легкими (73%) или умеренными (24%). Наиболее частыми являлись головная боль, кашель, усталость [9]. Таким образом, профиль безопасности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб сопоставим с таковым у плацебо и не рассматривался в работе.

Построение клинко-экономической модели

Заболеемость COVID-19, распределение пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи и распределение по степени тяжести COVID-19 в целевой популяции считались аналогичными показателям в общей популяции российских пациентов. Таким образом, приведенные данные о заболеемости, тяжести течения COVID-19 у российских пациентов, а также эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19 легли в основу разработанной модели для расчета затрат и исходов профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, включающей в себя модель «дерево решений», примененную на этапе лечения активной фазы заболевания, и модель Маркова для расчета затрат и исходов после завершения активной фазы заболевания (постковидный синдром). Для целей настоящего исследования считалось, что активная фаза заболева-

ния, вызванного непосредственно COVID-19, заканчивается в момент закрытия больничного листа.

Исходя из доли госпитализированных пациентов и вероятности развития заболевания определенной тяжести (см. табл. 2), рассчитывалась вероятность госпитализации по соответствующим КСГ [10]. Считалось, что в случае проведения профилактики доля впоследствии заболевших равна 0, так как в рандомизированном контролируемом исследовании PROVENT не зарегистрировано тяжелых форм COVID-19, требовавших госпитализации [9]. Вероятность госпитализации и амбулаторного лечения в случае профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб и в отсутствие таковой приведены в табл. 3. Для расчета затрат и исходов на этапе лечения активной фазы COVID-19 разработана модель «дерево решений» (рис. 2).

Исходом COVID-19 в любом из состояний, отличных от «не инфицирован», могло быть выздоровление (не требуется дополнительная медицинская помощь), постковидный синдром (требуется дополнительная медицинская помощь) или смерть. Для расчета затрат и исходов при применении комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб после завершения активной фазы заболевания (на этапе постковидного синдрома) разработана модель Маркова (рис. 3). Исходными для ее построения служили данные о вероятности инфицирования и тяжести течения заболевания согласно результатам модели «дерево решений». Пациент входил в цикл Маркова из любого конечного состояния модели «дерево решений».

Временной горизонт моделирования составил 24,5 года, шаг в цикле Маркова – 6 мес. Выбор длительности моделирования обусловлен средним возрастом целевой популяции 45,7 года, рассчитанным на основании данных государственной статистики [16], а также ожидаемой продолжительностью жизни в РФ 70,1 года по данным на 2021 г. [17].

Таблица 3. Вероятность лечения COVID-19 в амбулаторных и госпитальных условиях в зависимости от наличия или отсутствия профилактики COVID-19
Table 3. Probability of COVID-19 treatment in outpatient and inpatient depends on presence and absence of COVID-19 prevention

	Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, %	Отсутствие профилактики, %
Доля инфицированных	0,89	5,22
Доля госпитализированных пациентов	0,00	0,64
Госпитализация, уровень 1 (КСГ st12.015)	0,00	0,04
Госпитализация, уровень 2 (КСГ st12.016)	0,00	0,45
Госпитализация, уровень 3 (КСГ st12.017)	0,00	0,03
Госпитализация, уровень 4 (КСГ st12.018)	0,00	0,11
Доля пациентов, получавших лечение амбулаторно	0,89	4,58

Согласно исследованию М. Taquet и соавт. доля пациентов с постковидным синдромом, получивших амбулаторное лечение (вероятность развития постковидного синдрома), составила 54,5%, среди госпитализированных и не получавших интенсивную терапию – 64%, среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии – 73% [18]. Вероятность перехода из состояния «постковидный синдром» к состоянию «выздоровление» на промежутке в 6 мес рассчитывали на основании исследования L. Huang и соавт. [19]. Предполагалось, что вероятность выздоровления пациентов, получивших амбулаторное лечение, равна вероятности выздоровления госпитализированных с легкой тяжестью заболевания (табл. 4).

Для расчета доли пациентов, получивших реабилитацию, использовали данные администрации г. Санкт-Петербурга: общее число получивших реабилитацию в стационарных условиях и амбулаторно составило 3600 и 7 800 соответственно, при этом число госпитализированных за этот же период было 105 670 [14]. Исходя из допущения, что реабилитацию пациенты получали только после госпитализации, расчетная доля получивших реабилитацию в стационаре среди ранее госпитализированных составила 3,40%, а 7,38% получили реабилитацию в амбулаторных условиях. Предполагалось, что реабилитацию пациенты получали в течение 1-го цикла модели Маркова.

Расчет затрат, ассоциированных с профилактикой COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб

Рассчитывались прямые медицинские затраты, ассоциированные как с профилактикой COVID-19, так и с последующей терапией инфицированных пациентов в

Таблица 4. Вероятность развития постковидного синдрома в зависимости от тяжести заболевания и вероятность выздоровления от постковидного синдрома в течение 6 мес
Table 4. The probability of post-COVID-19 syndrome development depending on the severity of the disease and the probability of recovery from post-COVID-19 syndrome within 6 months

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Доля пациентов, у которых развился постковидный синдром [18], %	Вероятность выздоровления от постковидного синдрома в течение 6 мес [19]
Амбулаторно	54,5	0,3091
Стационар, уровень 1	64,0	0,3091
Стационар, уровень 2		0,2553
Стационар, уровень 3	73,0	0,3772
Стационар, уровень 4		

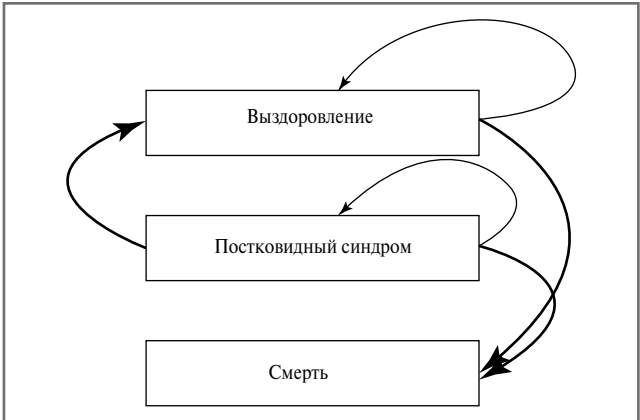


Рис. 3. Модель Маркова для расчета затрат и исходов после завершения активной фазы COVID-19.
Fig. 3. Markov model for calculation of costs and outcomes after the end of the active phase of COVID-19

амбулаторных и стационарных условиях, а также затраты на реабилитацию и лечение постковидного синдрома. Для расчета затрат на профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб использована цена 28 тыс. руб. за одну упаковку препарата Эвушелд, раствор для внутримышечного введения (150 мг/1,5 мл тиксагевимаба + 150 мг/1,5 мл цилгавимаба), представленная компанией-производителем. Согласно инструкции по медицинскому применению комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19 рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг + 150 мг (1 упаковка), препарат применяют 1 раз в 6 мес [5].

В зависимости от преобладающих циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 возможно введение 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба двумя отдельными последовательными инъекциями. Режим с более высокой дозировкой лекарственного препарата использовался для оценки в дополнительном сценарии. Таким образом, с уче-

Таблица 5. Затраты на лекарственную терапию COVID-19 в стационарных условиях
Table 5. Calculation of costs for inpatient COVID-19 drug therapy

Название КСГ	КСГ	Коэффициент затратоемкости	Тариф, руб.
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 1)	st12.015	2,87	73 472,72
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 2)	st12.016	4,96	126 977,24
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 3)	st12.017	7,40	189 441,85
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 4)	st12.018	12,07	308 995,02

Таблица 6. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях
Table 6. Calculation of costs for outpatient COVID-19 drug therapy

Международное непатентованное название	Количество действующего вещества	Медианная стоимость, руб.	Медианная стоимость курса терапии, руб.	Оптовая отпускная стоимость с НДС за курс, руб.
Фавипиравир	200 мг	100,00	8 000,00	9 711,68
Молнупиравир	200 мг	145,00	5 800,00	7 040,96
Умифеновир	200 мг	35,28	1 058,25	1 284,67
Интерферон α	1000 ME	3,39	169,56	205,84
Парацетамол	500 мг	0,63	12,61	15,31
Будесонид	100 мкг	1,69	338,65	411,11

том 10% налога на добавленную стоимость (НДС), 10,36% средневзвешенной оптовой надбавки [20] и статистических данных о численности населения в регионах РФ в 2021 г. [13] затраты на профилактику COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб составили 33 990,86 руб. за 6 мес.

Предполагалось, что все госпитализированные пациенты попадали в стационар через скорую медицинскую помощь (СМП), при этом всем им дважды проводили компьютерную томографию – при поступлении и выписке из стационара [5]. Величина затрат в стационарных условиях в зависимости от степени тяжести заболевания (см. табл. 3) [3, 9] представлена в табл. 5, при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65, который отражает минимально возможное значение базовой ставки в субъектах РФ.

При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях считалось, что пациент дважды посетит врача – при постановке диагноза и при выписке. Затраты на медицинскую помощь рассчитывали, исходя из вероятности оказания услуги и средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. и на плановый период 2023 и 2024 г. [21]:

- На 1 обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях в связи с заболеваниями – 1599,8 руб.
- На 1 случай госпитализации в медицинские организации (их структурные подразделения), оказывающие медицинскую помощь в стационарных условиях, за счет средств обязательного медицинского страхования – 39 385 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65).
- На 1 случай лечения в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования – 23 885,9 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,5).
- На 1 вызов СМП за счет средств обязательного медицинского страхования – 2713,4 руб.
- На проведение компьютерной томографии – 2542 руб.

Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях. Согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 в амбулаторных условиях предполагается использовать следующие схемы лечения: парацетамол, интерферон α и один из препаратов (фавипиравир, молнупиравир, умифеновир или комбинацию нирматрелвир + ритонавир, а если температура превышает 38°C, к ним добавляется будесонид) [5]. Для определения курсовой стоимости лечения каждым препаратом использовали цены Государственного реестра лекарственных средств [22].

Рассчитывали медианную стоимость одной единицы действующего вещества. Далее, исходя из наиболее распространенного согласно данным Государственного реестра лекарственных средств количества единиц действующего вещества в одной упаковке и из невозможности деления упаковок при амбулаторном лечении, рассчитывали медианную курсовую стоимость данного препарата. Комбинацию нирматрелвир + ритонавир исключили из исследования, так как она не входила в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов на 01.10.2022. Предполагалось, что фавипиравир, молнупиравир и умифеновир назначались в равных долях, а будесонид добавлялся в 1/2 случаев. Таким образом, затраты на лекарственную терапию для 1 пациента в амбулаторных условиях составили 6439,14 руб. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях с учетом 10% НДС и 10,36% средневзвешенной оптовой надбавки представлен в табл. 6.

Расчет затрат на терапию постковидного синдрома. Предположительно, все пациенты, испытывающие постковидный синдром, посещают терапевта по поводу заболевания 1 раз в 2 мес. Затраты на реабилитацию рассчитывали, исходя из средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи [21]. Затраты на реабилитацию в дневном и круглосуточном стационарах принимали равными средним затратам по соответствующим КСГ (применяли корректирующий коэффициент 0,65 для круглосуточного стационара и 0,6 для дневного). Величина затрат на

Таблица 7. Расчет затрат на терапию постковидного синдрома
Table 7. Calculation of costs for the treatment of post-Covid syndrome

Наименование КСГ	Номер КСГ	Средняя величина затрат, руб.
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (3–5 баллов по шкале реабилитационной маршрутизации)	st37.021-023	41 301,74
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (2–3 балла по шкале реабилитационной маршрутизации)	ds37.015-016	17 197,85
Обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях в связи с заболеваниями	–	1599,8

реабилитацию в круглосуточном и дневном стационарах представлена в табл. 7.

Расчет количества сохранных лет жизни

LY рассчитывали, исходя из вероятности наступления смерти в зависимости от тяжести течения заболевания и согласно данным исследования R. Ohsfeldt и соавт. [23]. Для этого рассчитывали потери в QALY во время активной фазы заболевания как произведение средней продолжительности активной фазы заболевания согласно исследованиям M. Tenforde и соавт. [24] в случае амбулаторного лечения, J. Beigel и соавт. [25] в случае госпитализации и соответствующей тяжести заболевания потери в качестве жизни [27]; табл. 8.

Вероятность смерти в течение 1-го цикла модели Маркова рассчитывали на основании таблиц смертности в РФ за 2014 г. [28], при этом учитывали, что в течение 5 лет после выписки среди пациентов, получивших лечение в отделении интенсивной терапии, наблюдалась более высокая смертность (отношение рисков 1,33; 95% ДИ 1,22–1,46; $p<0,001$) [29].

Для оценки QALY в каждом цикле модели Маркова рассчитывали качество жизни пациентов в зависимости от возраста на основании данных исследования P. Sullivan и соавт. [30]. Строили линейную аппроксимацию качества жизни в зависимости от возраста. Принимали во внимание, что с 1 по 5-й год после выписки из отделения интенсивной терапии качество жизни снижалось на 0,13, 0,067, 0,062, 0,026, 0,024 соответственно [31].

ICER, инкрементальный показатель приращения затрат на каждую дополнительную единицу эффективности, рассчитывается по формуле:

$$ICER=(DC1-DC2)/(Ef1-Ef2),$$

где DC1 и DC2 – прямые затраты, ассоциированные с 1 и 2-м терапевтическими вмешательствами, Ef1 и Ef2 – эффективность 1 и 2-го методов терапии.

Для оценки результата исследования с помощью инкрементальных показателей применяется ППГ. Эта величина показывает, сколько общество готово заплатить для

Таблица 8. Вероятность наступления смерти и потери в QALY в период активной фазы заболевания в зависимости от тяжести заболевания
Table 8. The probability of death and loss in QALYs during the active phase of the disease, depending on the severity of the disease

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Средняя длительность заболевания, дней [24–26]	Потери в качестве жизни во время активной фазы заболевания [27]	Потери QALY во время активной фазы заболевания*	Вероятность смертельного исхода, % [23]
Амбулаторно	11,0	0,19	0,006	0,0
Стационар, уровень 1	17,0	0,49	0,023	4,6
Стационар, уровень 2	19,0	0,49	0,026	7,6
Стационар, уровень 3	21,0	0,69	0,040	25,8
Стационар, уровень 4	28,0	0,79	0,061	60,6

*Расчетная величина.

достижения определенного эффекта, который может выражаться в единицах эффективности, характерных для конкретной патологии, или показателях полезности. Согласно рекомендациям комиссии Всемирной организации здравоохранения по макроэкономике показатель ППГ считали равным трем валовым внутренним продуктам в пересчете на душу населения [32].

Результаты

Средние затраты на лечение при COVID-19 на всех этапах заболевания в зависимости от наличия или отсутствия профилактики комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с противопоказаниями к вакцинации приведены в табл. 9.

Затраты на лечение при COVID-19 у пациентов, имевших противопоказания к вакцинации и получивших профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, составили 75,58 руб. и оказались намного ниже затрат на терапию COVID-19 в случае отсутствия профилактики: 1518,15 руб., прежде всего за счет более низкой вероятности заражения, а также более легкого течения заболевания у иммунизированных пациентов и, в частности, отсутствия необходимости в их госпитализации. Однако относительно высокие затраты на профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб (33 990,86 руб.) превышают затраты, необходимые для лечения COVID-19 с учетом вероятности заражения, и требуют оценки экономической целесообразности данной комбинации моноклональных антител в условиях российской системы здравоохранения.

Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб уменьшает вероятность инфицирования COVID-19, снижает тяжесть течения заболевания и, как следствие, способствует улучшению качества жизни. LY и QALY в зависимости от наличия или отсутствия профилактики представлены в табл. 10.

Таблица 9. Затраты на лечение при COVID-19 в зависимости от применения профилактики
Table 9. COVID-19 Treatment Costs by prevention application

Событие	Тиксагевимаб + цилгавимаб		Отсутствие профилактики	
	Вероятность события, %	Величина затрат, руб.	Вероятность события, %	Величина затрат, руб.
Затраты на профилактику				
Тиксагевимаб + цилгавимаб	100,00	33 990,86	–	–
Лечение в амбулаторных условиях				
Лекарственная терапия	0,97	62,40	4,99	321,30
Посещение врача	1,94	13,18	9,98	67,84
Общие затраты		75,58		389,15
Лечение в стационарных условиях				
Всего госпитализаций	0,00	–	0,71	
Вызов СМП	0,00	0,00	0,71	20,50
Компьютерная томография	0,00	0,00	1,42	36,13
Стационар, уровень 1	0,00	0,00	0,03	24,17
Стационар, уровень 2	0,00	0,00	0,50	637,74
Стационар, уровень 3	0,00	0,00	0,09	168,02
Стационар, уровень 4	0,00	0,00	0,14	417,16
Общие затраты		0,00		1303,73
Лечение постковидного синдрома				
Медицинская реабилитация в стационаре	0,00	0,00	0,02	10,00
Медицинская реабилитация амбулаторно	0,00	0,00	0,05	9,02
После амбулаторного лечения	0,97	29,45	4,99	151,66
После лечения в стационаре 1-го уровня	0,00	0,00	0,03	1,11
После лечения в стационаре 2-го уровня	0,00	0,00	0,50	20,44
После лечения в стационаре 3-го уровня	0,00	0,00	0,09	2,09
После лечения в стационаре 4-го уровня	0,00	0,00	0,14	1,69
Общие затраты		29,45		196,01
Общие затраты на лечение и профилактику COVID-19		34 095,90		1 888,89

Таблица 10. LY и QALY в зависимости от наличия или отсутствия профилактики
Table 10. LY and QALY depending on the presence or absence of prevention application

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Тиксагевимаб + цилгавимаб		Отсутствие профилактики	
	LY	QALY	LY	QALY
Амбулаторно	0,2095	0,1759	1,0787	0,9055
Стационар, уровень 1	–	–	0,0068	0,0057
Стационар, уровень 2	–	–	0,1003	0,0841
Стационар, уровень 3	–	–	0,0064	0,0054
Стационар, уровень 4	–	–	0,0114	0,0094
Не инфицированы	21,4090	17,9771	20,3862	17,1182
Итого	21,6185	18,1530	21,5898	18,1283

Результаты говорят о том, что профилактика COVID-19 у пациентов с противопоказаниями к вакцинации дает дополнительные 0,0287 года жизни или 0,0247 – с поправкой на качество.

Для оценки экономической целесообразности профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб рассчитывали инкрементальный показатель ICER стоимости одного года жизни и одного года жизни с поправкой на качество (табл. 11).

Стоимость одного добавленного года жизни оказалась равна 1,12 млн руб., а с учетом качества – 1,30 млн руб. Порог готовности платить согласно рекомендациям Всемир-

Таблица 11. Результаты расчета ICER на одного пациента**Table 11. Results of ICER calculation per patient**

Вмешательство	Величина затрат, руб.	LY	Стоимость одного года жизни, руб.	QALY	Стоимость одного года жизни с поправкой на качество, руб.
Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб	34 095,90	21,6185	1 119 434,62	18,1530	1 305 361,01
Отсутствие профилактики	1 888,89	21,5898		18,1283	

ной организации здравоохранения [32] составляет трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения, и в 2021 г. в РФ он равнялся 2,69 млн руб. [33]. Стоимости добавленного года жизни и добавленного года жизни с поправкой на качество оказались ниже ППП. В дополнительном сценарии рассчитывали ICER для режима комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб в дозировке 300 мг + 300 мг, и он составил 2,30 млн руб. за один дополнительный год жизни и 2,68 млн. руб. за один дополнительный год жизни с поправкой на качество, что также ниже ППП.

Таким образом, доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с противопоказаниями к вакцинации является экономически целесообразной и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Обсуждение

Приблизительно от 2 до 3% населения по-прежнему подвержены риску тяжелой и смертельной формы COVID-19, несмотря на наличие эффективных и безопасных вакцин. На данный момент не существует альтернативного способа профилактики COVID-19 для пациентов с противопоказаниями к вакцинации, сниженным иммунным статусом либо более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Комбинация тиксагевимаб + цилгавимаб – единственный препарат, сочетающий моноклональные антитела длительного действия для немедленной и устойчивой профилактики тяжелой формы COVID-19 у людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2.

В качестве основных ограничений исследования следует отметить, что, во-первых, модель клинических исходов не учитывала риск повторных заражений COVID-19, что обусловлено существенно ограниченными возможностями прогнозирования эпидемического процесса COVID-19, вероятности и времени появления новых штаммов, их характеристик, таких как заразительности и патогенности. Во-вторых, в качестве исходных параметров для создания модели в случае отсутствия опубликованных отечественных источников данных использованы зарубежные.

Эффективность и безопасность комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб в профилактике COVID-19 оценивали в РКИ, в результате которого препарат продемонстрировал значительное снижение риска симптоматического течения заболевания у пациентов с COVID-19 по сравнению с отсутствием профилактики при 6-месячном наблюдении. Результаты РКИ также подтверждаются данными реальной клинической практики в Израиле, США и Франции, в том числе в отношении нового штамма COVID-19 Омикрона [35–37].

Заключение

Доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб является экономически целесообразной и может быть рекомендована для применения в условиях российской 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

ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – инвазивная (искусственная, с трахеостомой) вентиляция легких
КСГ – клинико-статистические группы
ППП – порог готовности платить

ICER – Incremental cost-effectiveness ratio, метод клинко-экономического анализа «затраты–эффективность»
LY – life years, количество сохраненных лет жизни
QALY – quality adjusted life years, количество сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество

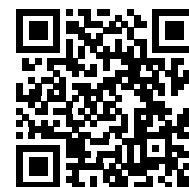
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошчицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
- Жидкова Е.А., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В., и др. Экономические аспекты лечения COVID-19 в условиях стационара. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*.

- 2021;10(3):41-8 [Zhidkova EA, Shaburov RI, Cheremushkin SV, et al. Economic aspects of COVID-19 treatment in a hospital setting. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye (Infectious Diseases: News, Opinions, Training)*. 2021;10(3):41-8 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-3-41-48
3. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. Vorobieva PA. *Problems of standardization in health care*. 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
 4. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75. DOI:10.1016/j.dsx.2021.04.007
 5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022 г.) [Temporary guideline on Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16, 08/18/2022 (in Russian)].
 6. Приказ №8н от 13.01.2022 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19», зарегистрирован Минюстом России 17 января 2022 г. [Order 8n of 13.01.2022 «On approval of the list of medical contraindications to conduct preventive vaccinations against new coronavirus infection COVID-19», registered by the Ministry of Justice of Russia on 17 January 2022 (in Russian)].
 7. Dooling K. Evidence to recommendation framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccine following a primary series in immunocompromised people. 2021. Available at: <https://bit.ly/2Uqy3H>. Accessed: 09.01.2023.
 8. Реестр решений об обращении ЛПД во время пандемии. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PandemicPermissions.aspx?IdStatement=&DateBegin=&DateEnd=&Status=0&InNumber=&ClaimId=&StatDateBegin=&StatDateEnd=&Org=&TorgName=%d0%ad%d0%b2%d1%83%d1%88%d0%b5%d0%bb%d0%b4&MNN=&DrugForm=&Dosage=&DeliveryNumber=&All=0&PageSize=17&order=dt&orderType=desc&pagenum=1>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Register of decisions on drug circulation during pandemic. Available at <https://grls.rosminzdrav.ru/PandemicPermissions.aspx?IdStatement=&DateBegin=&DateEnd=&Status=0&InNumber=&ClaimId=&StatDateBegin=&StatDateEnd=&Org=&TorgName=%d0%ad%d0%b2%d1%83%d1%88%d0%b5%d0%bb%d0%b4&MNN=&DrugForm=&Dosage=&DeliveryNumber=&All=0&PageSize=17&order=dt&orderType=desc&pagenum=1>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 9. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
 10. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи, определенных Приказом № 344н 20 мая 2022 г. Режим доступа: <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Decoding of clinical and statistical groups of diseases, taking into account the specifics of the provision of medical care, update determined by Order No. 344n May 20, 2022. Available at <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 11. Письмо Минздрава России от 04.02.2022 N 11-7/И/2-1631 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России N 11-7/И/2-1619, ФФОМС N 00-10-26-2-06/750 02.02.2022 [Letter of the Ministry of Health of Russia dated 04.02.2022 N 11-7 / I / 2-1631 "On guidelines on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance" (together with "Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance", approved by the Ministry of Health of Russia N 11-7/И/2-1619, ФФОМС N 00-10-26-2-06/750 02.02.2022 (in Russian)].
 12. Официальная информация о коронавирусе в России. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Official information about coronavirus in Russia. Available at <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 13. Численность постоянного населения на 1 января 2021 года. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Resident population as of January 1, 2021. Federal State Statistics Service. Available at <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 14. Информационная справка по противодействию эпидемии COVID-19 в Санкт-Петербурге на 01.05.2021, включая итоги за апрель. Режим доступа: <https://www.gov.spb.ru/press/government/213164/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Information note on countering the COVID-19 epidemic in St. Petersburg as of 05/01/2021, including the results for April. Available at <https://www.gov.spb.ru/press/government/213164/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 15. Матюшков Н.С., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., и др. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;3:47-60 [Matiushkov NS, Tyurin IN, Avdeikin SN, et al. Respiratory support in COVID-19 patients in Kommunarka hospital: a single-centered, retrospective study. *Annals of Critical Care*. 2021;3:47-60 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-3-47-60
 16. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Ссылка активна на 09.01.2023 [The population of Russian Federation by sex and age. Available at <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 17. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по субъектам Российской Федерации за 2021 год (предварительные оценки). Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2021.xlsx. Ссылка активна на 09.01.2023 [Life expectancy at birth by constituent entities of the Russian Federation for 2021 (preliminary estimate). Available at https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2021.xlsx. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 18. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. DOI:10.1371/journal.pmed.1003773
 19. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
 20. Информация о принятых субъектами Российской Федерации решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах Российской Федерации, не принявших такие решения по состоянию на 12 июля 2022 года. Режим доступа: <https://fas.gov.ru/documents/687916>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Information on the decisions taken by the constituent entities of the Russian Federation to change the maximum wholesale and retail mark-ups to the actual selling prices set by drug manufacturers for drugs included in the Vital and Essential Drugs List, as well as on the constituent entities of the Russian Federation that have not made such decisions as of July 12, 2022 of the year. Available at <https://fas.gov.ru/documents/687916>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 21. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2021 №2505 "On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2021 and planning period of 2022 and 2023" (in Russian)].
 22. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 09.01.2023 [The State Register of medicines. Available at <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 23. Ohsfeldt RL, Choong CK, Mc Collam PL, et al. Inpatient Hospital Costs for COVID-19 Patients in the United States. *Adv Ther*. 2021;38(11):5557-95. DOI:10.1007/s12325-021-01887-4
 24. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States,

- March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–8. DOI:10.15585/mmwr.mm6930e1
25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26. DOI:10.1056/NEJMoa2007764
 26. Institute for Clinical and Economic Review. Special Assessment: COVID-19 – Modeling Analysis Plan 11/22/21. Available at: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Draft_Evidence_Report_020322.pdf. Accessed: 09.01.2023.
 27. Campbell JD, Whittington MD. Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19; Updated Report. Available at: https://collections.nlm.nih.gov/master/borndig/101769591/ICER-COVID_Revised_Report_20200624.pdf. Accessed: 09.01.2023.
 28. Таблицы смертности в РФ за 2014 год. Режим доступа: <https://www.mortality.org/Country/Country?cntr=RUS>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Tables of Mortality in Russian Federation. Available at Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 29. Lone NI, Gillies MA, Haddow C, et al. Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):198–208. DOI:10.1164/rccm.201511-2234OC
 30. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006;26(4):410–20. DOI:10.1177/0272989X06290495
 31. Sheinson D, Dang J, Shah A, et al. Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalised Patients in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(4):1811–31. DOI:10.1007/s12325-021-01654-5
 32. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «Порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2011;4(1):129 [Yagudina R, Kulikov A, Nguyen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2011;4(1):129 (in Russian)].
 33. Валовой внутренний продукт на душу населения. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_na_dushu_s1995.xls. Ссылка активна на 09.01.2023 [Gross domestic product per capita. Available at https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_na_dushu_s1995.xls. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 34. Карпова Л.С., Столяров К.А., Поповцева Н.М., и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(2):4–16 [Karpova LS, Stolyarov KA, Popovtseva NM, et al. Comparison of the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2):4–16 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16
 35. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 during the Omicron surge: retrospective analysis of national VA electronic data. Preprint. *medRxiv.* 2022. DOI:10.1101/2022.05.28.22275716
 36. Kertes J, David SSB, Engel-Zohar N, et al. Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2022;ciac625. DOI:10.1093/cid/ciac625
 37. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(12):1654.e1–4. DOI:10.1016/j.cmi.2022.07.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами

А.А. Роппельт^{✉1,2}, М.С. Лебедекина¹, А.А. Чернов^{1,3}, Т.С. Круглова¹, О.А. Мухина¹, Ю.Д. Юхновская⁴, Ф.С. Самедова⁴, У.А. Маркина¹, Г.В. Андренова¹, А.В. Караулов⁴, М.А. Лысенко^{1,5}, Д.С. Фомина^{1,4}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

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

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Первичные иммунодефициты (ПИД), известные на сегодняшний день как врожденные дефекты иммунитета, – группа наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующих иммунный ответ. Пациенты с ПИД имеют риски развития тяжелого течения и/или летального исхода при заболевании COVID-19. В качестве доконтактной профилактики у пациентов с ПИД следует рассмотреть вариант пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител (MAT) к SARS-CoV-2 длительного действия. Тиксагевимаб/цилгавимаб – комбинация MAT, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2.

Цель. Оценить эффективность и безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 комбинацией тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД.

Материалы и методы. В исследование включены 48 пациентов с диагнозом ПИД. Медиана наблюдения после введения препарата – 174 дня. Оценивалось общее количество подтвержденных случаев коронавирусной инфекции у пациентов с ПИД, а также за 6 мес до и после введения MAT.

Результаты. В изучаемой когорте общая частота возникновения COVID-19 с начала пандемии до введения MAT составила 75% (36/48), 31% (11/36) переболевших пациентов перенесли инфекцию неоднократно. Частота возникновения COVID-19 непосредственно за полгода до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 40%. Все пациенты, заболевшие COVID-19 после проведения доконтактной профилактики, перенесли инфекцию в легкой форме. Частота возникновения COVID-19 в течение полугода после введения тиксагевимаба/цилгавимаба достоверно снизилась в сравнении с частотой за 6 мес до введения (7 и 40% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Применение тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД эффективно в качестве доконтактной профилактики, снижает риск развития тяжелой формы COVID-19.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, доконтактная профилактика, тиксагевимаб/цилгавимаб, COVID-19

Для цитирования: Роппельт А.А., Лебедекина М.С., Чернов А.А., Круглова Т.С., Мухина О.А., Юхновская Ю.Д., Самедова Ф.С., Маркина У.А., Андренова Г.В., Караулов А.В., Лысенко М.А., Фомина Д.С. Доконтактная профилактика новой коронавирусной инфекции COVID-19 препаратом тиксагевимаб/цилгавимаб у взрослых московских пациентов с первичными иммунодефицитами. Терапевтический архив. 2023;95(1):78–84. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202088

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Роппельт Анна Артуровна – канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог клинко-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», мл. науч. сотр. отд. оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». E-mail: roppelt_anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5132-1267

Лебедекина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

Чернов Антон Александрович – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-6209-387X

Круглова Татьяна Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог, зав. отд-нием аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-4949-9178

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-3794-4991

Юхновская Юлия Дмитриевна – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0928-2054

✉Anna A. Roppelt. E-mail: roppelt_anna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5132-1267

Marina S. Lebedkina. ORCID: 0000-0002-9545-4720

Anton A. Chernov. ORCID: 0000-0001-6209-387X

Tatiana S. Kruglova. ORCID: 0000-0002-4949-9178

Olga A. Mukhina. ORCID: 0000-0002-3794-4991

Yulia D. Yukhnovskaya. ORCID: 0000-0002-0928-2054

Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies

Anna A. Roppelt^{1,2}, Marina S. Lebedkina¹, Anton A. Chernov^{1,3}, Tatiana S. Kruglova¹, Olga A. Mukhina¹, Yulia D. Yukhnovskaya⁴, Farida A. Samedova⁴, Ulyana A. Markina¹, Gerelma V. Andrenova¹, Alexander V. Karaulov⁴, Mariana A. Lysenko^{1,5}, Daria S. Fomina^{1,4}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Primary immunodeficiencies (PIDs), now known as inborn errors of immunity, are a group of inherited diseases caused by defects in the genes that control the immune response. Patients with PIDs have risks of developing a severe course and/or death in COVID-19. Passive immunization with long-acting monoclonal antibodies (MABs) to SARS-CoV-2 should be considered as pre-exposure prophylaxis in patients with PIDs. Tixagevimab/cilgavimab is a combination of MABs that bind to the SARS-CoV-2 spike protein.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of pre-exposure prophylaxis of new SARS-CoV-2 infection in PIDs with the combination of tixagevimab/cilgavimab.

Materials and methods. Forty eight patients diagnosed with PIDs were included in the study. Median follow-up after drug administration was 174 days. The total number of confirmed coronavirus infections in patients with PIDs as well as 6 months before and after administration of MAT were assessed.

Results. In the analyzed cohort, the overall incidence of COVID-19 from pandemic onset to MABs administration was 75% (36/48), with 31% (11/36) of over-infected patients having had the infection more than once. The incidence of COVID-19 immediately 6 months before the introduction of tixagevimab/cilgavimab was 40%. All patients who had COVID-19 after pre-exposure prophylaxis had a mild infection. The incidence of COVID-19 6 months after tixagevimab/cilgavimab administration significantly decreased compared to the incidence 6 months before administration (7 and 40%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusion. The use of tixagevimab/cilgavimab in patients with PIDs is effective as pre-exposure prophylaxis and reduces the risk of severe COVID-19.

Keywords: primary immunodeficiencies, pre-exposure prophylaxis, tixagevimab/cilgavimab, COVID-19

For citation: Roppelt AA, Lebedkina MS, Chernov AA, Kruglova TS, Mukhina OA, Yukhnovskaya YD, Samedova FA, Markina UA, Andrenova GV, Karaulov AV, Lysenko MA, Fomina DS. Pre-exposure prophylaxis of new COVID-19 coronavirus infection with tixagevimab/cilgavimab in adult Moscow patients with primary immunodeficiencies. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):78–84. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202088

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД), также известные на сегодняшний день как врожденные дефекты иммунитета, представляют собой группу наследственных заболеваний, обусловленных дефектами генов, контролирующими иммунный ответ. Помимо рецидивирующих и тяжело протекаю-

щих инфекций к проявлениям ПИД относятся симптомы иммунной дисрегуляции, включая аутовоспалительные, аутоиммунные и опухолевые заболевания [1]. Учитывая предрасположенность пациентов с ПИД к развитию тяжелых и хронических инфекций, важно понять особенности клинической эволюции новой коронавирусной инфекции

Самедова Фарида Алышан кызы – клин. ординатор каф. клин. иммунологии и аллергологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0852-7208

Farida A. Samedova. ORCID: 0000-0002-0852-7208

Маркина Ульяна Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6646-4233

Ulyana A. Markina. ORCID: 0000-0002-6646-4233

Андренова Гэрэлма Владимировна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-7053-3900

Gerelma V. Andrenova. ORCID: 0000-0001-7053-3900

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунопатологии Института молекулярной медицины, зав. каф. клин. иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1930-5424

Alexander V. Karaulov. ORCID: 0000-0002-1930-5424

Лысенко Марьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0001-6010-7975

Mariana A. Lysenko. ORCID: 0000-0001-6010-7975

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-5083-6637

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

COVID-19 при данных заболеваниях. С начала пандемии обнаружено, что среди заболевших пациентов с ПИД формируют наиболее распространенные в популяции формы ПИД – с дефектом синтеза специфических антител [1–3].

Клиническая картина инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД напоминала таковую в общей популяции в целом, так же как и факторы риска развития тяжелого течения и/или летального исхода соответствовали факторам, определенным в исследованиях общей популяции [3]. Как и в общей популяции, от 10 до 20% инфицированных пациентов с ПИД являлись бессимптомными, от 30 до 50% перенесли инфекцию в легкой форме [4, 5]. Отличительными особенностями течения COVID-19 у лиц с ПИД от общей популяции в целом стали следующие: средний возраст пациентов с ПИД оказался меньше (~28 лет и ~50 лет и старше соответственно); доля пациентов с ПИД, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), включая молодых людей, значительно выше (10–30 и 2–5% соответственно); продолжительность болезни, предположительно за счет удлинения периодов вирусносительства и выделения вируса, дольше (1–6 мес и 1–2 нед соответственно), вероятность повторного заражения выше. Таким образом, COVID-19 среди пациентов с ПИД обычно клинически проявляется в более молодом возрасте, отличается затяжным течением и демонстрирует более тяжелые исходы, требующие госпитализации и/или перевода в ОРИТ, по сравнению с аналогичными параметрами клинической оценки для общей популяции. В зависимости от страны или региона, где проводились эпидемиологические исследования, а также от размера изучаемой когорты и распределения нозологий ПИД показатель летальности после заражения SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД варьировал от 0 до 30% [3, 5–7], составляя в среднем 9% [8].

В настоящее время не подлежит сомнению, что активная иммунизация (вакцинация) позволяет снизить риски тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 и летального исхода. Иммуногенности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у пациентов с ПИД посвящены многие исследования. Обобщенные результаты этих работ свидетельствуют о более низком специфическом антительном ответе для SARS-CoV-2 (иммуноглобулин – IgG; 30–75%) и менее активном Т-клеточном иммунитете (~50–70%) по сравнению с контрольной группой (~95–100%). Кроме того, определено снижение эффективности нейтрализации вируса у пациентов с ПИД по сравнению со здоровыми лицами. Наличие у пациента общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), аутоиммунных осложнений, агаммаглобулинемии, значительное снижение В-клеток, включая вызванное CD20-деплетирующей терапией, определены как факторы риска недостаточного поствакцинального иммунитета [5, 9].

Учитывая изложенное, целесообразно в дополнение к активной иммунизации при ПИД рассмотреть вариант пассивной иммунизации препаратами моноклональных антител (МАТ) к SARS-CoV-2 длительного действия [10].

Тиксагевимаб/цилгавимаб – комбинация МАТ, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 человека*. Исследования *in vitro* показывают, что препарат сохраняет нейтрализующую активность в отношении доминирующих штаммов SARS-CoV-2, включая варианты BA.4/BA.5 штамма Омикрон, которые ответственны за очередные волны заболеваемости COVID-19

в 2022–2023 гг. [11–14]. Тиксагевимаб и цилгавимаб – это полностью человеческие, рекомбинантные МАТ IgG1k, содержащие аминокислотные замены в Fc-областях: модификацию YTE – M252Y/S254T/T256E (увеличивает период полувыведения МАТ) и модификацию TM – L234F/L235E/R331S (минимизирует связывание Fc-рецептора и компонента комплемента C1q, снижая эффекторную функцию антител и потенциальный риск антителозависимого усиления заболевания – antibody-dependent enhancement) [15].

Оценка эффективности и безопасности комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба проводилась в масштабных рандомизированных клинических исследованиях III фазы. Профилактический потенциал препарата изучался в рамках исследования PROVENT. В клиническом исследовании III фазы PROVENT приняли участие 5197 пациентов из 87 центров США, Великобритании, Испании, Франции, Бельгии. Более чем у 75% участников исследования диагностированы хронические заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет 1 и 2-го типов, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, злокачественные новообразования и др. Симптомы COVID-19 возникли у 11/3441 (0,3%) добровольцев, получавших тиксагевимаб/цилгавимаб (основная группа), и у 31/1731 (1,8%) – плацебо (группа плацебо). В основной группе по итогам наблюдения за 6 мес случаев тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов не зафиксировано. В группе плацебо зафиксировано 5 случаев тяжелого течения заболевания, 7 случаев госпитализаций и 2 летальных исхода. Дополнительный анализ фармакокинетики препарата показал, что концентрация препарата в сыворотке крови сохранялась в течение 6 мес после введения, что подтверждает обеспечение долгосрочной защиты от COVID-19 [16].

В крупном систематическом обзоре, объединившем результаты 17 исследований со всего мира, 16 из которых проведены во время преобладания вариантов штамма Омикрон, проанализирована когорта из 24 773 иммунокомпрометированных пациентов. Применение препарата ассоциировано со снижением потребности в госпитализации, перевода в ОРИТ и частоты COVID-19-ассоциированной летальности [17]. В оценке эффективности препаратов важную роль играют не только клинические исследования, но и доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики.

Цель – оценить эффективность и безопасность доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 комбинацией МАТ тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное неконтролируемое когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие диагноза ПИД;
- наличие подписанного информированного согласия на введение препарата тиксагевимаб/цилгавимаб.

Критерии не включения: беременность, лактация, применение тиксагевимаба/цилгавимаба в качестве лечения COVID-19.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эвушелд (набор растворов для внутримышечного введения: тиксагевимаб 1,5 мл/150 мг + цилгавимаб 1,5 мл/150 мг). Регистрационное удостоверение МЗ РФ ЛП-008665 от 16.11.2022 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74f7e0fa-6879-452c-9c06-193e88dcb16e. Ссылка активна на 20.01.2023.

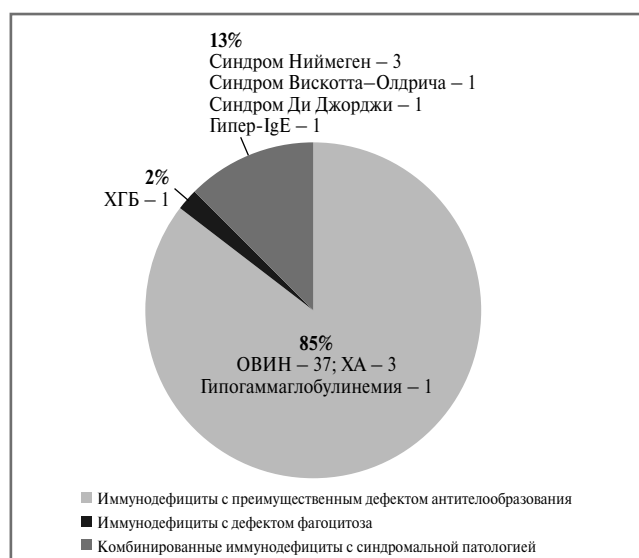


Рис. 1. Распределение нозологий первичных иммунодефицитов в анализируемой группе пациентов (n=48).

Fig. 1. Distribution of primary immunodeficiency nosologies in the analysed group of patients (n=48).

Условия проведения

Исследование проводилось на базе специализированного референс-центра для наблюдения взрослых пациентов с ПИД в Москве с регламентированной возможностью проведения доконтактной профилактики COVID-19 иммунокомпromетированным пациентам.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 21 мая 2022 по 15 января 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

В исследование включали пациентов (n=48) с установленным диагнозом ПИД, которым в период с 21 мая 2022 по 30 августа 2022 г. вводился препарат тиксагевимаб/цилгавимаб в дозе 300 мг (150 мг тиксагевимаба/150 мг цилгавимаба) внутримышечно с целью доконтактной профилактики коронавирусной инфекции. Одному пациенту выполнено введение 600 мг (300 мг тиксагевимаба/300 мг цилгавимаба) ввиду появления симптомов острой респираторной вирусной инфекции в день инъекции, однако в последующем методом полимеразной цепной реакции течение коронавирусной инфекции исключено, в связи с чем терапия MAT в отношении SARS-CoV-2 расценена как профилактическая.

Период наблюдения после введения тиксагевимаба/цилгавимаба составил Me – 174 дня / (Q1–Q3 = 170–190 дней) / (min–max = 141–242 дня).

Введение препарата у данной когорты пациентов регламентировано «Разрешением на экстренное применение лекарственного препарат Эвушелд (тиксагевимаб/цилгавимаб)» [18].

Основной исход исследования

Ретроспективный анализ анамнестических данных 48 пациентов, включенных в исследование, предусматривал общее количество случаев подтвержденной лабораторно (методом определения антигена Coronavirus – SARS-CoV-2 качественно или ПНК Coronavirus COVID-19 – 2019-nCoV)

коронавирусной инфекции с начала пандемии COVID-19, особое внимание уделялось предшествующему 6-месячному периоду. Затем проведен анализ частоты подтвержденных лабораторно случаев коронавирусной инфекции 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба. Данные получены посредством выгрузки из электронной медицинской системы ЕМИАС г. Москвы, в том числе реестра направлений. Помимо количества эпизодов дана характеристика степени тяжести зарегистрированных «прорывных» эпизодов коронавирусной инфекции согласно временным методическим рекомендациям [10].

Этическая экспертиза

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на введения препарата тиксагевимаб/цилгавимаб.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Методы статистического анализа данных: при ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range). Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS STATISTICS V-22. При сравнении качественных характеристик – критерий χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Всего 48 пациентов с диагнозом ПИД получили препарат тиксагевимаб/цилгавимаб с целью доконтактной профилактики. Ни у одного пациента не зафиксировано побочных эффектов, ассоциированных с введением препарата. Возраст включенных в анализ пациентов составил Me 37 лет (min–max: 19–77 лет), соотношение мужчин к женщинам в представленной когорте – 21:27.

Из 48 пациентов: 41 (85%) имел диагноз – «иммунодефицит с преимущественным дефектом антителообразования» (ОВИН – у 37, X-сцепленная агаммаглобулинемия – ХА – у 3, гипогаμμαглобулинемия неясного генеза – у 1 человека); у 1 (2%) пациента – иммунодефицит с дефектом фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь – ХГБ); у 6 (13%) человек наблюдался комбинированный иммунодефицит с синдромальной патологией (синдром Вискотта–Олдрича – у 1, синдром Ди Джорджи – у 1, синдром Ниймеген – у 3, гипер-IgE синдром с мутацией в гене STAT3 – у 1 человека); **рис. 1.** Практически всем пациентам проводилась регулярная заместительная терапия препаратами внутривенных Ig (ВВИГ), небольшая часть пациентов получали постоянную профилактическую противомикробную терапию, нескольким пациентам также проводилась специфическая терапия: метотрексат давали пациенту с ОВИН и артритом, преднизолон – пациенту с ХГБ и гранулемами, микофенолата мофетил и элтромбопаг – пациенту с синдромом Вискотта–Олдрича и цитопенией, ведолизумаб – пациенту с ХА и колитом (**табл. 1**).

В изучаемой когорте общая частота возникновения COVID-19 с начала пандемии до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 75% (36/48), 31% (11/36) переболевших пациентов перенесли инфекцию неоднократно, т.е. предыдущие эпизоды COVID-19 не привели к формированию специфического иммунитета. Частота возникновения COVID-19 непосредственно за полгода до введения тиксагевимаба/цилгавимаба составила 40% (19/48); **рис. 2.** У 3 па-

Таблица 1. Сопутствующая терапия**Table 1. Concomitant therapy**

Препарат	Число пациентов
ВВИГ	47/48
Профилактическая противомикробная терапия	9/48
Преднизолон (менее 10 мг/сут)	1/48
Метотрексат	1/48
Элтромбопаг	1/48
Микофенолата мофетил	1/48
Ведолизумаб	1/48

циентов (3/48 – 7%) наблюдалось развитие инфекции после введения тикасгевимаба/цилгавимаба (у всех доза составила 300 мг): на 36 и 76-й дни после введения тикасгевимаба/цилгавимаба – у 2 пациентов с ОВИН, 3-й пациент с ХА перенес COVID-19 дважды после введения тикасгевимаба/цилгавимаба – на 26 и 74-й дни. Все пациенты, заболевшие COVID-19 после проведения доконтактной профилактики, перенесли инфекцию в легкой форме. Частота возникновения COVID-19 в течение полугода после введения тикасгевимаба/цилгавимаба достоверно снизилась в сравнении с частотой за 6 мес до введения (7 и 40% соответственно, $p<0,001$); см. рис. 2.

Обсуждение

Данное проспективное исследование посвящено оценке эффективности доконтактной профилактики препаратом МАТ тикасгевимаб/цилгавимаб в отношении SARS-CoV-2. На примере когорты из 48 взрослых пациентов с ПИД в условиях реальной клинической практики показано, что частота инфицирования в течение полугода после введения препарата составила 7% и эпизоды COVID-19 имели легкое течение во всех случаях. Сравнительный анализ частоты заболевания COVID-19 в течение полугода до введения тикасгевимаба/цилгавимаба и в течение полугода после продемонстрировал статистически значимое снижение заболеваемости после проведения пассивной иммунизации ($p<0,001$).

Полученные результаты подтверждают библиографические материалы и сопоставимы с ними. Несколько исследований по оценке риска инфицирования SARS-CoV-2 после введения тикасгевимаба/цилгавимаба включали пациентов с ПИД. Так, в работе Y. Nguen и соавт. частота заболеваемости COVID-19 после введения тикасгевимаба/цилгавимаба 1112 иммунокомпрометированным пациентам составила 4,4%, с медианой наблюдения равной 63 дням, где большинство случаев имело легкое течение [19]. В работе D. Totschnig и соавт. представлена группа из 132 иммунокомпрометированных пациентов, которым доконтактная профилактика проводилась либо тикасгевимабом/цилгавимабом, либо сотровимабом. «Прорывные» инфекции составили 10%, с медианой наблюдения 40 дней и преимущественно легким течением [20]. В приведенных статьях упоминаются единичные пациенты с ПИД – 2 и 10 соответственно, что не позволяет объективно экстраполировать показатели на данную группу заболеваний. Насколько нам известно, самая большая когорта пациентов с ПИД описана С. Calabrese и соавт. и S. Johnson и соавт. изначально в составе общей когорты из 412 иммунокомпрометированных пациентов [21] и далее в качестве отдельной когорты [22].

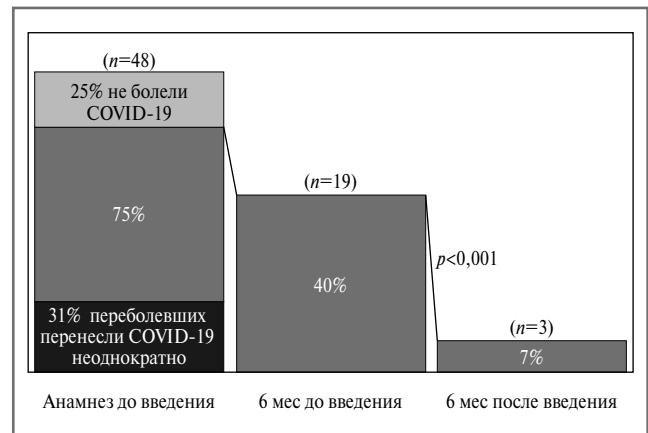


Рис. 2. Частота SARS-CoV-2 у пациентов до и после введения тикасгевимаба/цилгавимаба.

Fig. 2. SARS-CoV-2 frequency in patients before and after tixagevimab/cylgavimab.

В работе S. Johnson и соавт. 79 взрослых пациентов с ПИД, получавших тикасгевимаб/цилгавимаб, сравнивались с 79 случайно выбранными взрослыми с ПИД, которые не получали тикасгевимаб/цилгавимаб. Распределение иммунодефицитных состояний в исследуемой и контрольной группах следующее: ОВИН (70 и 65 пациентов), анти-В-клеточная терапия (6 и 2 пациента), дефицит специфических антител (2 и 12 пациента) и идиопатическая CD4+ лимфопения (1 и 0 пациентов соответственно). Инфицирование SARS-CoV-2 произошло у 8 (10%) человек в группе получивших препарат тикасгевимаб/цилгавимаб и у 9 (11%) человек в контрольной группе ($p=0,80$). Все пациенты с положительным результатом теста методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 имели симптоматическое течение инфекции. В данном исследовании не обнаружено статистически значимой разницы в частоте инфицирования SARS-CoV-2 у взрослых с ПИД, получавших тикасгевимаб/цилгавимаб, по сравнению с теми, кто не получил пассивную иммунизацию. Тем не менее важно отметить, что среди лиц, получивших препарат тикасгевимаб/цилгавимаб, отсутствовали госпитализированные пациенты, в то время как в контрольной группе двое нуждались в госпитализации [22].

Применение пассивной иммунизации МАТ к SARS-CoV-2 пролонгированного действия, такими как тикасгевимаб/цилгавимаб, является перспективной альтернативой вакцинации у данных пациентов. Риск развития тяжелого течения COVID-19 у невакцинированных пациентов с дефицитом гуморального иммунитета, в том числе вызванного проведенной CD20-деплетизирующей терапией, и их уязвимость не вызывают сомнения [23]. Иммунокомпрометированные пациенты вследствие иммуносупрессивной терапии или в рамках генетического дефекта, приведшего к развитию заболевания, имеют большие риски повторных эпизодов COVID-19, требующих госпитализации, пребывания в ОРИТ и приводящих к летальным исходам, даже несмотря на предшествующую вакцинацию [9, 24].

Важным ограничением по этическим причинам данного исследования является отсутствие группы сравнения. Необходимо проведение дополнительных исследований с включением большего числа пациентов с большей вариацией нозологических форм ПИД, а также по возможности проспективное сопоставление с контрольной группой пациентов, которым пассивная иммунизация не проводилась.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический опыт демонстрирует, что применение тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с ПИД эффективно и безопасно в качестве до-контактной профилактики и снижает риск развития тяжелой формы COVID-19 в случае инфицирования вирусом. Доконтактная профилактика пациентов с ПИД должна быть включена в проекты превентивной пассивной иммунизации иммунокомпрометированных пациентов, как и группы риска по тяжелому и рецидивирующему течению новой коронавирусной инфекции в случае сохранения вирус-нейтрализующего потенциала к доминирующим штаммам.

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 ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, протокол №09/0922 от 28.09.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of City Clinical Hospital №52, protocol №09/0922 of 28.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from all patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

МАТ – моноклональные антитела
ОВИН – общая вариабельная иммунная недостаточность
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИД – первичные иммунодефициты

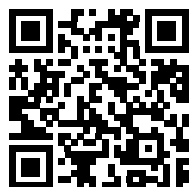
ХА – X-сцепленная агаммаглобулинемия
ХГБ – хроническая гранулематозная болезнь
Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-507. DOI:10.1007/s10875-022-01289-3
- Кан Н.Ю., Мухина А.А., Родина Ю.А. и др. Течение инфекции COVID-19 у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):83-90 [Kan NYu, Mukhina AA, Rodina YuA, et al. COVID-19 infection in patients with primary immunodeficiencies. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020;99(6):83-90. (in Russian)]. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-83-90
- Meyts I, Buccioli G, Quinti I, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: an international study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):520-31. DOI:10.1016/j.jaci.2020.09.010
- Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, et al. A. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):345-55. DOI:10.1007/s10875-020-00928-x
- Milota T, Sobotková M, Smetanova J, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity – Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol*. 2022;13:835770. DOI:10.3389/fimmu.2022.835770
- Miloto C, Lougaris V, Giardino G, et al. Clinical outcome, incidence, and SARS-CoV-2 infection-fatality rates in Italian patients with inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2904-6.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2021.04.017
- Karakoc Aydinler E, Bilgic Eltan S, Babayeva R, et al. Adverse COVID-19 outcomes in immune deficiencies: Inequality exists between subclasses. *Allergy*. 2022;77(1):282-95. DOI:10.1111/all.15025
- Drzymalla E, Green RF, Knuth M, et al. A. COVID-19-related health outcomes in people with primary immunodeficiency: A systematic review. *Clin Immunol*. 2022;243:109097. DOI:10.1016/j.clim.2022.109097
- Durkee-Shock JR, Keller MD. Immunizing the imperfect immune system: Coronavirus disease 2019 vaccination in patients with inborn errors of immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):562-71.e1. DOI:10.1016/j.anai.2022.06.009
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 20.01.2023 [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (12/14/2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].
- Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220-36.e13. DOI:10.1016/j.cell.2021.06.020
- Dong J, Zost SJ, Graney AJ, et al. Genetic and structural basis for SARS-CoV-2 variant neutralization by a two-antibody cocktail. *Nat Microbiol*. 2021;6(10):1233-44. DOI:10.1038/s41564-021-00972-2
- Touret F, Baronti C, Pastorino B, et al. In vitro activity of therapeutic antibodies against SARS-CoV-2 Omicron BA.1, BA.2 and BA.5. *Sci Rep*. 2022;12(1):12609. DOI:10.1038/s41598-022-16964-z

14. Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022;185(14):2422-33.e13. DOI:10.1016/j.cell.2022.06.005
15. Loo YM, McTamney PM, Arends RH, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination, AZD7442, is protective in nonhuman primates and has an extended half-life in humans. *Sci Transl Med*. 2022;14(635):eab18124. DOI:10.1126/scitranslmed.abl8124
16. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
17. Alhumaid S, Al Mutair A, Alali J, et al. Efficacy and Safety of Tixagevimab/Cilgavimab to Prevent COVID-19 (Pre-Exposure Prophylaxis): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2022;10(4):118. DOI:10.3390/diseases10040118
18. Информационный бюллетень для медицинских работников: разрешение на экстренное применение лекарственного препарата эвусхелд™ (evusheld™) (тиксагевимаб + цилгавимаб [набор]). Режим доступа: https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Fact%20Sheet-HCP-PI-Evusheld-%20UAE_rus%2BRussian%20PV%20details%2BLF%20comm%20resolved.pdf Ссылка активна на 20.01.2023 [Fact Sheet for Healthcare Professionals: Emergency Use Authorization for Evusheld™ (Tixagevimab + Cilgavimab [Kit]). Available at: https://www.evusheldpi.com/content/dam/microsites/evusheld-elabelling/russia/pdf/Clean-Fact%20Sheet-HCP-PI-Evusheld-%20UAE_rus%2BRussian%20PV%20details%2BLF%20comm%20resolved.pdf Accessed: 20.01.2023 (in Russian)].
19. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(12):1654.e1-e4. DOI:10.1016/j.cmi.2022.07.015
20. Totschnig D, Augustin M, Niculescu Iu, et al. SARS-CoV-2 Pre-Exposure Prophylaxis with Sotrovimab and Tixagevimab/Cilgavimab in Immunocompromised Patients-A Single-Center Experience. *Viruses*. 2022;14(10):2278. DOI:10.3390/v14102278
21. Calabrese C, Kirchner E, Villa-Forte A, et al. Early experience with tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis in patients with immune-mediated inflammatory disease undergoing B cell depleting therapy and those with inborn errors of humoral immunity. *RMD Open*. 2022;8(2):e002557. DOI:10.1136/rmdopen-2022-002557
22. Johnson S, Fernandez J. Incidence of COVID-19 infections in adults with primary immunodeficiency after receiving tixagevimab and cilgavimab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(5):S54. DOI:10.1016/j.anai.2022.08.652
23. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, et al. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency States: A Scoping Review. *Pathog Immun*. 2021;6(1):76-103. DOI:10.20411/pai.v6i1.435
24. Cook C, Patel NJ, D'Silva KM, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):289-91. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-221326

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения противовирусного препарата риамилловир у пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике (клинический случай)

О.В. Мальцев¹, К.В. Касьяненко^{✉1}, К.В. Жданов¹, Н.А. Малышев², Е.В. Коломоец³, В.К. Коному³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

³ОК «РУСАЛ», Конакри, Гвинейская Республика

Аннотация

На сегодняшний день лихорадка денге отнесена к наиболее распространенным вирусным заболеваниям с трансмиссивным механизмом передачи, реализуемым посредством членистоногих переносчиков. Расширение ареала обитания комаров *Aedes aegypti* приводит к значительному увеличению числа случаев заболевания лихорадкой денге более чем в 100 странах мира, подчеркивая важность разработки и применения мер специфической профилактики и лечения. Этиотропных препаратов, обладающих доказанной эффективностью в отношении возбудителя, не зарегистрировано, а использование вакцины одобрено только среди серопозитивных лиц. В связи с этим основной терапевтической стратегией остается патогенетическое лечение, однако работа по синтезу противовирусных препаратов активно ведется. В связи с уникальностью функций неструктурных белков NS3 и NS5 в цикле репликации вируса именно они стали основными мишенями для исследования противовирусной активности ряда химиопрепаратов. Из указанных белков благодаря наиболее консервативной структуре перспективной целью для ингибирования является NS5, однако успехов в получении клинического эффекта при использовании ряда имеющихся противовирусных препаратов не получено. В настоящем исследовании описан положительный опыт применения нуклеозидного аналога риамилловира при лечении пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике.

Ключевые слова: лихорадка денге, лечение, противовирусная терапия, нуклеозидные аналоги, риамилловир

Для цитирования: Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Жданов К.В., Малышев Н.А., Коломоец Е.В., Коному В.К. Опыт применения противовирусного препарата риамилловир у пациента с лихорадкой денге в Гвинейской Республике (клинический случай). Терапевтический архив. 2023;95(1):85–89. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202054

© ООО «КОНСЛИИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report)

Oleg V. Maltsev¹, Kristina V. Kasyanenko^{✉1}, Konstantin V. Zhdanov¹, Nikolay A. Malyshev², Elena V. Kolomoets³, Victor K. Konomou³

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

³UC "RUSAL", Conakry, Republic of Guinea

Abstract

Dengue fever is classified as one of the most common viral diseases with a transmission mechanism implemented through arthropod vectors. The expansion of the *Aedes aegypti* mosquito is leading to a significant increase in the number of cases of dengue fever in more than 100 countries, highlighting the importance of developing and implementing specific prevention and treatment measures. Etiotropic drugs with proven efficacy against the pathogen are not registered, and the use of the vaccine is approved only among seropositive individuals. In this regard, pathogenetic treatment remains the main therapeutic strategy, however, work on the synthesis of antiviral drugs is being actively carried out. Due to the unique functions of non-structural proteins NS3 and NS5 in the viral replication cycle, they have become the main targets for studying the antiviral activity of a number of chemotherapy drugs. Of these proteins, due to the most conserved structure, the NS5 protein is a promising target for inhibition, however, success in obtaining a clinical effect using a number of available antiviral drugs has not been reached. This study describes the positive experience of using the nucleoside analogue riamilovir in the treatment of a patient with dengue fever in the Republic of Guinea.

Keywords: dengue fever, treatment, antiviral therapy, nucleoside analogs, riamilovir

For citation: Maltsev OV, Kasyanenko KV, Zhdanov KV, Malyshev NA, Kolomoets EV, Konomou VK. The experience in treatment of dengue fever using antiviral drug riamilovir in the Republic of Guinea (case report). *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(1):85–89. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202054

Информация об авторах / Information about the authors

✉Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)262-06-33; e-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

✉Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Введение

Лихорадка денге относится к числу наиболее распространенных зооантропонозных трансмиссивных заболеваний, передающихся комарами рода *Aedes aegypti*. Ареал обитания переносчиков включает все континенты, за исключением Антарктиды, однако наиболее часто инфицированные насекомые обнаруживаются в тропических и субтропических регионах (Юго-Восточная Азия, Америка, Африка, западная часть Тихого океана и Средиземноморье) [1]. В 2013 г. насчитывалось более 400 млн случаев лихорадки денге, 23% из которых манифестировали клинически [2]. Количество стран, эндемичных по данному заболеванию, приближается к 100, а ежегодная заболеваемость (до 2,5 млн человек, живущих в тропиках и субтропиках), возрастающая в связи с экономическими и демографическими изменениями в указанных регионах, придает проблеме риска эпидемического распространения инфекции особую значимость.

Несмотря на активную разработку новых вакцин и лекарственных препаратов, в структуре инфекционной заболеваемости стран Азии, Латинской Америки и Африки ежегодно более 60% случаев приходится на лихорадку денге. При этом реальный ущерб для экономики и здравоохранения, связанный с заболеванием, до конца не оценен, отчасти по причине гиподиагностики из-за схожести клинической картины с другими нозологиями. В последние десятилетия отмечено распространение заболевания в странах Тихоокеанского бассейна, Индийского океана, где наблюдается стойкий рост заболеваемости и значительное число случаев потери трудоспособности, которое сопоставимо с таковым при вирусных гепатитах и острых респираторных вирусных инфекциях [3, 4]. Экономический ущерб, наносимый заболеванием с 2010 г., оценивается на данном этапе в 9 млрд дол., а, учитывая тенденцию к бурному распространению инфекции, расчетные показатели для ближайшего десятилетия имеют отчетливую тенденцию роста [5].

К настоящему моменту одобренных для применения против лихорадки денге этиотропных препаратов, а также универсальных вакцин нет. Единственным средством специфической профилактики заболевания является живая аттенуированная вакцина *Dengvaxia*®, зарегистрированная в 20 странах Латинской Америки, Азии и в Австралии. Существенным ее недостатком является риск развития у вакцинированных тяжелого течения инфекции при отсутствии титра специфических антител, т.е. ее применение оправдано только среди тех, кто ранее контактировал с возбудителем. Таким образом, серонегативные лица, в особенности дети, по-прежнему составляют группу риска [6].

Работа по поиску эффективных противовирусных соединений не привела к значительным успехам: ни один из предложенных химиопрепаратов не показал клинически значимых эффектов у пациентов с лихорадкой денге, по этой причине основной стратегией лечения остается па-

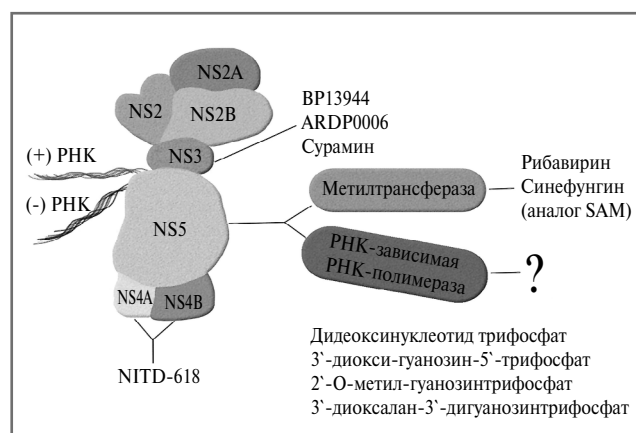


Рис. 1. Основные белки вируса лихорадки денге и соединения, воздействующие на них.

Fig. 1. Major dengue virus proteins and compounds that act on them.

тогенетическая терапия [2]. В настоящее время к поиску соединений, которые могут обладать противовирусной активностью в отношении важнейших белков вируса, привлекают специалистов в области искусственного интеллекта, которые совместно с вирусологами выделили наиболее значимые мишени для разработки этиотропных препаратов [7]. Наиболее перспективными целями для прерывания репликации вируса в настоящее время считаются белки NS3, NS4B, NS5 (рис. 1).

Среди указанных белков особое значение придают NS3, NS5 в связи с их уникальными ферментными функциями и наибольшей структурной стабильностью, а также сравнительно крупными молекулярными массами (69 и 100 кДа соответственно). Ингибиторы белка NS3 показали способность прерывать репликацию вируса, но выраженная зависимость эффекта от дозы препарата не позволяет исследовать его на реальных клинических моделях в связи с возможной токсичностью [8]. Структура NS5 позволяет ему реализовывать метилтрансферазную (MTase) и РНК-зависимую РНК-полимеразную (RdRp) активность [9, 10]. Рибавирин, синтетический аналог гуанозина, а также синифунгин (аналог S-аденозил-L-метионина) не показали эффективности *in vitro* и на моделях животных [11, 12].

В связи с отсутствием в клетках-мишенях вируса RdRp именно эта структура признана наиболее значимой для создания вирусной РНК благодаря способности синтезировать материнскую цепь в отсутствие праймера (*de novo*) [13, 14]. Химиопрепараты, действующие на RdRp, подразделяются на нуклеозидные ингибиторы и нуклеозидные ингибиторы РНК-полимеразы. Среди ненуклеозидных ингибиторов активностью в отношении RdRp обладает препарат НРА-23, однако данные свидетельствуют о его слабой способности

Мальшев Николай Александрович – д-р мед. наук, проф., проф.-консультант ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-1714-3337

Коломоец Елена Викторовна – координатор российско-гвинейского Научного клинико-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии, нач. мед. службы ОК «РУСАЛ» в Гвинейской Республике

Коному Кпакиле Виктор – глав. врач российско-гвинейского Научного клинико-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии ОК «РУСАЛ»

Nikolay A. Malyshev. ORCID: 0000-0002-1714-3337

Elena V. Kolomoets

Victor K. Konomou

связываться с указанным ферментом [15]. Нуклеозидные аналоги могут прерывать синтез как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, блокируя ферменты, участвующие в метаболизме гликозиламинов с азотистыми основаниями [16]. Многие представители данного класса широко и успешно используются для элиминации других флавивирусов [17, 18]. Среди соединений, исследованных на вирусе лихорадки денге, известны дидеоксинуклеотид трифосфат, 3'-диокси-гуанозин-5'-трифосфат, 2'-О-метил-гуанозинтрифосфат и 3"-диоксалан-3' дигуанозинтрифосфат, однако все перечисленные соединения показали слабое ингибирование RdRp в исследованиях *in vitro*, а исследований на реальных клинических моделях не проводилось [13].

Отечественный препарат семейства азолоазинов риамовир, который представляет собой аналог гуанозина, разработан и зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2014 г. Он обладает широким спектром противовирусной активности и показывает клиническую эффективность в отношении ряда РНК-вирусов как *in vitro*/*in vivo*, так и в реальной клинической практике. В основе эффективности препарата как новейшего представителя модифицированных нуклеотидных аналогов в отношении РНК-содержащих вирусов лежит его высокая аффинность с RdRp, обладающей склонностью к формированию генетических ошибок.

Цель исследования – демонстрация варианта клинического течения лихорадки денге у пациента на фоне противовирусной терапии нуклеозидным аналогом риамовирином.

Клинический случай

Пациент С. 40 лет, являющийся жителем префектуры Киндия Гвинейской Республики, обратился за медицинской помощью в российско-гвинейский Научный клинико-диагностический центр эпидемиологии и микробиологии (НКДЦЭМ, Clinical Diagnostic Research Center of Epidemiology and Microbiology – CREMS, Киндия) с жалобами на боли в мышцах, головную боль, общую слабость, лихорадку с ознобом, желтушность склер, тошноту и рвоту, боли в животе.

Из анамнеза заболевания выяснено, что 4 сут назад появилась лихорадка с ознобом, боли в мышцах, головная боль, сыпь на коже, общая слабость. На 3-й день добавились тошнота и рвота, боли в животе, желтушность склер. Температуру тела не измерял, лекарственные препараты не принимал. На 4-й день болезни в связи с сохранением симптомов обратился за медицинской помощью в НКДЦЭМ.

Из анамнеза жизни установлено, что проживает в г. Киндия, расположенном в долине вдоль горных лесных участков местности зоны субэкваториальных лесов и вторичных саванн. Занимается сельским хозяйством. Со слов пациента, около 2 лет назад вакцинирован против желтой лихорадки, но подтверждающих документов не предоставил.

Эпидемиологический анамнез свидетельствует о более частых за последние 2 нед укусах комаров в вечернее и ночное время в связи с наступлением переходного периода от сезона засухи к сезону дождей. Противомоскитной сеткой во время сна пользуется не всегда. Питается домашней пищей, приготовленной самостоятельно, воду пьет из колодца. Со слов пациента, в его окружении все здоровы.

При объективном осмотре состояние расценено как удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение астеническое, питание нормальное. Опорно-двигательная система – без особенностей. Обращает на себя внимание желтушность конъюнктив. На коже живота, спины, конечностей отмечалась пятнистая и еди-

ничная петехиальная сыпь. Пальпируются углочелюстные, заднешейные и паховые регионарные лимфатические узлы размерами до 0,5–1,0 см, безболезненные, умеренной эластичности. Температура тела – 38,6°C, слизистая оболочка ротоглотки желтушной окраски, влажная, выявлены единичные петехиальные элементы сыпи на мягком небе.

В гемодинамическом отношении стабилен, с артериальным давлением 120/80 мм рт. ст. и частотой сердечных сокращений 93 уд/мин. Турникет-тест слабоположительный. Перкуторно печень незначительно выступает из-под края правой реберной дуги, при пальпации определяется болезненный мягкий край. При пальпации живота отмечаются боли в эпигастральной области. Стул кашицеобразный, 1–2 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, моча насыщенно-желтого цвета. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

Установлен предварительный диагноз – «малярия, среднетяжелое течение». В качестве дифференциального диагноза необходимо было исключить тифопаратифозную группу заболеваний, сальмонеллез, острый гепатит, другие инфекционные заболевания. Пациенту в этот же день выполнили лабораторные исследования, чтобы уточнить состояние, а также найти этиологический патоген, приведший к развитию заболевания.

В клиническом анализе крови определялись нормоцитоз (лейкоциты – $5,9 \times 10^9/\text{л}$), незначительная тромбоцитопения – $139 \times 10^9/\text{л}$, относительный лимфоцитоз – 45%, повышение скорости оседания эритроцитов до 49 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови выявлено повышение общего билирубина до 82,4 мкмоль/л (в 4 раза), цитолитический синдром (аланинаминотрансфераза – 66 МЕ/л и аспартатаминотрансфераза – 135 МЕ/л), а также снижение уровня мочевины до 1,37 ммоль/л и креатинина до 58,4 ммоль/л (что, вероятнее всего, обусловлено преобладанием растительных компонентов в рационе питания), остальные показатели – в норме. Для исключения малярии выполнен рапид-тест на основе метода иммунохроматографии тест-системой CareStart™ Malaria Pf/PAN (HRP2/pLDH) Ag Combo RDT – отрицательно. Исследование крови методом иммуноферментного анализа на ВИЧ, HBsAg, antiHCV, antiHAV иммуноглобулина М – отрицательно. Постановка реакции Видalia – отрицательно.

Наряду со стандартными общеклиническими, биохимическими и иммунологическими методами исследования, направленными на исключение соматической патологии и наиболее часто встречаемых инфекционных заболеваний, которые характерны для данного региона, провели исследование, направленное на определение антител к вирусу денге. Его выполняли с помощью унифицированной рекомбинантной тест-системы для выявления иммуноглобулина М к вирусу лихорадки денге «БиоСкрин-Денге» методом иммуноферментного анализа, который показал положительный результат.

Установлен окончательный диагноз – «лихорадка денге, среднетяжелое течение».

Пациенту рекомендовано соблюдать полупостельный режим, щадящую диету с мягкой полупротертой пищей, назначена патогенетическая терапия: 500 мг парацетамола однократно при высокой лихорадке, витамин С в виде диспергируемых водорастворимых таблеток, обильное теплое питье в объеме не менее 2 л в сутки. Кроме того, в режиме off-label с целью элиминации вируса денге из организма назначена противовирусная терапия нуклеозидным аналогом риамовирином в суточной дозировке 750 мг в течение 5 дней (по 250 мг 3 раза в день).

На 9-й день болезни пациент прибыл на контрольный визит к врачу в НКДЦЭМ. Он завершил полный курс лечения противовирусным препаратом в течение 5 дней по рекомендуемой схеме, при этом нежелательных явлений на фоне приема риамиловира не отмечено. При повторном осмотре жалоб не предъявлял. Общее состояние пациента расценивалось как удовлетворительное. Не лихорадил. Кожные покровы физиологической окраски, без элементов сыпи. Отмечалось уменьшение желтушности склер и слизистой ротоглотки. По органам и системам – без особенностей. Со слов пациента, лихорадка и боли в мышцах прекратились на 6-й день болезни (3-й день приема риамиловира), на 7-й день исчезли боли в животе и элементы сыпи на коже (4-й день приема риамиловира).

Контрольные лабораторные исследования крови, направленные на изучение некоторых клинических и биохимических показателей с целью оценки динамики уровней лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также трансаминаз и общего билирубина выполнить не удалось по причине отказа пациента от данных исследований. В дальнейшем пациент в медицинский центр не обращался.

Обсуждение

Несмотря на значительные усилия, прилагаемые для разработки противовирусных средств, эффективных в отношении вируса денге, полученные успехи не позволяют говорить о значимом влиянии на снижение уровня заболеваемости лихорадкой денге или ограничение географической экспансии возбудителя. Это объясняется, с одной стороны, отсутствием обнадеживающих результатов доклинических исследований препаратов, что не позволяет инициировать клинические фазы исследований, а с другой – созданием средств специфической профилактики в качестве основного вектора борьбы с возбудителем.

Однако результаты финальных стадий клинических испытаний предложенных вакцин не позволяют сделать вывод об их эффективности [19, 20]. Учитывая недостаточное количество знаний об особенностях функционирования белков вируса, среди наиболее актуальных терапевтических мишеней остаются белки NS3 и NS5 возбудителя лихорадки денге, которые в значительной степени схожи с некоторыми структурными и неструктурными белками других вирусов (вирус гепатита С, ВИЧ).

Описанный в настоящей статье клинический эффект может быть обусловлен действием риамиловира на нуклеотидную последовательность, достигнув которой РНК-полимераза завершает транскрипцию, выступая, таким образом, в роли необлигатного терминатора цепи и

снижая способность образовывать фосфодиэфирные связи с поступающими нуклеозидтрифосфатами. Еще одним важным преимуществом нуклеозидных аналогов для элиминации РНК-содержащих вирусов является низкая токсичность в связи с отсутствием в организме человека собственной RdRp [21].

Заключение

Данный клинический случай продемонстрировал возможность успешного применения нуклеозидного аналога риамиловира в режиме off-label у пациента со среднетяжелым течением лихорадки денге в стандартной дозировке в соответствии со схемой приема препарата, а также хороший профиль безопасности. С учетом особенностей молекулярной структуры нуклеозидных аналогов и наличия вероятных точек приложения данного препарата к определенным белкам вируса денге в настоящее время назрел вопрос о необходимости проведения клинического исследования на моделях пациентов с лихорадкой денге.

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. 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.

Список сокращений

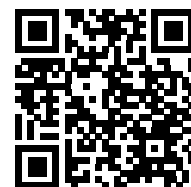
MTase – метилтрансфераза
RdRp – РНК-зависимая РНК-полимераза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kraemer MU, Sinka ME, Duda, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347. DOI:10.7554/eLife.08347
- Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504–7. DOI:10.1038/nature12060
- Amarasinghe A, Kuritsk JN, Letson GW, Margolis HS. Dengue virus infection in Africa. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(8):1349–54. DOI:10.3201/eid1708.101515
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–223. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61689-4
- Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. *Nat Microbiol*. 2019;4(9):1508–15. DOI:10.1038/s41564-019-0476-8

6. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(1):67-70. DOI:10.1016/j.mjafi.2014.09.011
7. Natali EN, Babrak LM, Miho E. Prospective Artificial Intelligence to Dissect the Dengue Immune Response and Discover Therapeutics. *Front Immunol*. 2021;12:574411. DOI:10.3389/fimmu.2021.574411
8. Steuer C, Gege C, Fischl W, et al. Synthesis and biological evaluation of α -ketoamides as inhibitors of the Dengue virus protease with antiviral activity in cell-culture. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(13):4067-74. DOI:10.1016/j.bmc.2011.05.015
9. Luo D, Vasudevan SG, Lescar J. The flavivirus NS2B-NS3 protease-helicase as a target for antiviral drug development. *Antiviral Res*. 2015;118:148-58. DOI:10.1016/j.antiviral.2015.03.014
10. Zou G, Chen YL, Dong H, et al. Functional analysis of two cavities in flavivirus NS5 polymerase. *J Biol Chem*. 2011;286(16):14362-72. DOI:10.1074/jbc.M110.214189
11. Chang J, Schul W, Butters TD, et al. Combination of α -glucosidase inhibitor and ribavirin for the treatment of dengue virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res*. 2011;89(1):26-34. DOI:10.1016/j.antiviral.2010.11.002
12. Malinoski FJ, Hasty SE, Ussery MA, Dalrymple JM. Prophylactic ribavirin treatment of dengue type 1 infection in rhesus monkeys. *Antiviral Res*. 1990;13(3):139-49. DOI:10.1016/0166-3542(90)90029-7
13. Yap TL, Xu T, Chen YL, et al. Crystal structure of the dengue virus RNA-dependent RNA polymerase catalytic domain at 1.85-angstrom resolution. *J Virol*. 2007;81(9):4753-65. DOI:10.1128/JVI.02283-06
14. Malet H, Massé N, Selisko B, et al. The flavivirus polymerase as a target for drug discovery. *Antiviral Res*. 2008;80(1):23-35. DOI:10.1016/j.antiviral.2008.06.007
15. Lim SP, Noble CG, Nilar S, et al. Discovery of Potent Non-nucleoside Inhibitors of Dengue Viral RNA-Dependent RNA Polymerase from Fragment Screening and Structure-Guided Design. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1062:187-98. DOI:10.1007/978-981-10-8727-1_14
16. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(6):447-64. DOI:10.1038/nrd4010
17. Eyer L, Nencka R, de Clercq E, et al. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. *Antivir Chem Chemother*. 2018;26:2040206618761299. DOI:10.1177/2040206618761299
18. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med*. 2003;348(2):177-8. DOI:10.1056/NEJM200301093480218
19. Osorio JE, Wallace D, Stinchcomb DT. A recombinant, chimeric tetravalent dengue vaccine candidate based on a dengue virus serotype 2 backbone. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):497-508. DOI:10.1586/14760584.2016.1128328
20. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYD™ vaccine? *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4):509-17. DOI:10.1586/14760584.2016.1115727
21. Jordheim LP, Durantel D, Zoulim F, Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(6):447-64. DOI:10.1038/nrd4010

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать?

О.В. Кисиль^{✉1}, Н.И. Габриэлян², В.В. Малеев³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В мировом масштабе проводится серьезная работа по борьбе с антибиотикорезистентностью: сокращение назначения антибиотиков, запрет их использования в качестве стимулятора роста животных, совершенствование инфекционного контроля. Не только в каждом медицинском центре, но и на национальном уровне ведется систематическое наблюдение за устойчивостью к противомикробным препаратам. Собранные данные успешно используются для внедрения местных и национальных рекомендаций по оптимальному использованию антибиотиков.

Ключевые слова: антибиотики, патогенные бактерии, антибиотикорезистентность, эпиднадзор

Для цитирования: Кисиль О.В., Габриэлян Н.И., Малеев В.В. Устойчивость к антибиотикам – что можно сделать? Терапевтический архив. 2023;95(1):90–95. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202040

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Antibiotic resistance – what can be done? A review

Olga V. Kisil^{✉1}, Nina I. Gabrielyan², Viktor V. Maleev³

¹Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia;

²Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Serious work is being carried out in the world in the field of combating antibiotic resistance: reducing the prescribing of antibiotics, banning the use of antibiotics as stimulators of animal growth, improving infection control. Antimicrobial resistance is systematically monitored not only in every medical center, but also at the national level. The collected data is successfully used to implement local and national recommendations on the optimal use of antibiotics.

Keywords: antibiotics, pathogenic bacteria, antibiotic resistance, epidemiological surveillance

For citation: Kisil OV, Gabrielyan NI, Maleev VV. Antibiotic resistance – what can be done? A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):90–95. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202040

Введение

Все новейшие достижения в области медицины находятся под угрозой из-за агрессивного распространения условно-патогенных бактерий, содержащих гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам. Особую озабоченность вызывают инфекции, обусловленные бактериями группы ESKAPE. Эту группу составляют *Enterococcus faecium*, устойчивая к ванкомицину (VRE), *Staphylococcus aureus*, устойчивая к метициллину (MRSA), *Klebsiella* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра (ESBL).

В 1996 г. J. McGowan и соавт. в статье «Предотвращает ли ограничение антибиотиков их устойчивость?» впервые использовали термин «управление противомикробными препаратами», акцентируя, что этот процесс следует рассматривать как неотъемлемую часть каждого решения

о лечении [1]. Первоначально идея «управление противомикробными препаратами» сформулирована как организованное вмешательство, ставящее своей целью улучшение использования антимикробных препаратов (АМП) при их назначении: выбор правильной дозы и продолжительности терапии без ущерба для результатов лечения. В течение 1990–2000 гг. программы «управления противомикробными препаратами» были разработаны и внедрены в практику многих стран. Среди первых следует назвать начатую в 1994 г. Шведскую стратегическую программу по борьбе с устойчивостью к антибиотикам STRAMA [2]. Тогда же, в 1990-х гг., в Дании и Швеции предприняты первые усилия по ограничению использования АМП в качестве стимуляторов роста в животноводстве [3]. В настоящее время существуют не только внутренние национальные системы эпиднадзора за антибиотикорезистентностью (АР), но и глобальные многонациональные системы, охва-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кисиль Ольга Валерьевна – канд. хим. наук, ученый секретарь ФГБНУ НИИНА. Тел.: +7(916)516-18-06; e-mail: olvv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-1318

Габриэлян Нина Индаровна – д-р мед. наук, зав. отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0003-1941-8311

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., советник дир. по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». ORCID: 0000-0001-5748-178X

✉Olga V. Kisil. E-mail: olvv@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-1318

Nina I. Gabrielyan. ORCID: 0000-0003-1941-8311

Viktor V. Maleev. ORCID: 0000-0001-5748-178X

тывающие несколько стран: GLASS, CAESAR, EARS-Net, WPRACSS, ReLAVRA.

Программы наблюдения за потреблением антибиотиков

Традиционно показатели рационального использования АМП фокусировались на стоимости используемых антибиотиков и технологических показателях. Так, в статье 2012 г. о программе управления АМП, внедренной в медицинском центре США (800 коек), оценивалась только экономия затрат, равная сокращению расходов на АМП за вычетом затрат на дополнительный рабочий штат из 2 врачей-инфекционистов и 3 фармацевтов [4]. Современные фармакоэкономические исследования показывают, что адекватная антибиотикотерапия связана в первую очередь с более низкой смертностью, меньшей продолжительностью лечения и пребывания в больнице, что она может не только снизить общую стоимость лечения, но и повысить безопасность пациентов [5].

В работе С. Lai и соавт. в рамках 6-летнего ретроспективного исследования оценивались 3 медицинских центра одной и той же системы страхования Тайваня с аналогичным оборудованием [6]. В этих центрах использовались различные типы контроля за АР: в одном требовалась предварительная авторизация врачей-инфекционистов для назначения всех антибиотиков широкого спектра действия для всех отделений; второй использовал ту же программу, но исключил отделения реанимации и интенсивной терапии; в третьем осуществлялась только проверка использования антибиотика после выписки рецепта. В целом со временем использование антибиотиков широкого спектра действия всех классов увеличилось во всех 3 медицинских центрах, но самым низким оно было в первом, внедрившем программу предварительной авторизации. Несмотря на двукратное увеличение общего потребления антибиотиков в течение 6-летнего периода исследований, в этом медицинском центре зафиксированы тенденции к снижению резистентности *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

В Тайване в больнице, оказывающей неотложную помощь (1300 коек), была внедрена компьютеризированная система одобрения использования АМП [7]. Врач, выписывающий рецепт, должен предоставить данные, подтверждающие необходимость назначения, включая историю болезни, лабораторные отчеты, результаты посева. Каждый случай анализировался врачами-инфекционистами. Рекомендации по выбору подходящего антибиотика основывались на обнаруженных в источнике инфекции патогенах, основных заболеваниях пациента, больничной эпидемиологии. Если рецепт был отклонен, прием лекарства прекращался. Стоимость затрат на АМП в течение 7,5 года действия программы снизилась на 69,2%. Другим важным показателем стало снижение внутрибольничной смертности, связанной с инфицированием, а также снижение процента заболеваемости внутрибольничной пневмонией. Статистически значимо снизилось потребление фторхинолонов, карбапенемов, азтреонама и тейкопланина. Однако при этом поначалу увеличилось потребление меропенема, ванкомицина и цефалоспоринов расширенного спектра. Дальнейшие программы обучения медицинских работников привели к увеличению потребления цефалоспоринов узкого спектра и снижению потребления антибиотиков широкого спектра действия.

Анализ лечения 401 пациента с вентиляторно-ассоциированной пневмонией, проведенный в 51 французском отделении интенсивной терапии, продемонстрировал, что

8- и 15-дневное лечение имело сопоставимую клиническую эффективность, причем более короткая продолжительность лечения была связана с уменьшением количества патогенов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [8]. Лечение инфекций мочевыводящих путей показывает, что короткие курсы антибиотиков так же эффективны с точки зрения микробиологического и клинического успеха, как и длительные курсы [9].

Программы по ограничению использования АМП зачастую носят временный характер. Опубликованный в 2012 г. анализ рентабельности 7-летней программы «управления противомикробными препаратами», внедренной в университетской больнице в Мэриленде, США, показал интересные результаты [10]. За полный срок действия программы годовая экономия затрат составила 400 тыс. дол. в год. Когда программа была прекращена, затраты на АМП выросли на 2 млн дол. за последующие 2 года. Показано, что для того чтобы программы управления АМП обладали устойчивой эффективностью, необходимы повторные образовательные программы для медицинских работников.

В канадских учреждениях долгосрочного медицинского обслуживания проведено одногодичное мероприятие, заключавшееся в рассылке руководств по назначению антибиотиков при инфекциях мочевыводящих путей, пневмонии, инфекции кожи и мягких тканей, сепсисе. Врачи в экспериментальной группе получили рассылку дважды с интервалом в 4 мес, в то время как врачи в контрольной группе ее не получали. К концу исследования количество назначений антибиотиков снизилось на 20,5% в экспериментальной группе и на 5,1% в контрольной [11]. Следует понимать, что эффект от внедрения программы ограничения использования АМП обычно задерживается на 6 мес в отношении конечного микробиологического показателя – устойчивости к антибиотикам.

На сегодняшний день регуляторный контроль является наиболее эффективным, хотя и грубым инструментом ограничения использования АМП. При этом врачи первичного звена должны четко знать, какими положениями они должны руководствоваться для решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам в своем регионе. В Швейцарии внедрение рекомендаций по индивидуальному назначению антибиотиков в сочетании с обязательными отчетами привело за 2 года к увеличению процента назначений рекомендуемых антибиотиков: пенициллинов узкого спектра действия при инфекции дыхательных путей и триметоприма/сульфаметоксазола при неосложненных инфекциях нижних мочевыводящих путей [12]. С 2018 г. система здравоохранения Генри Форда, США, внедрила процедуру оптимального использования антибиотиков при выписке из больницы [13]. В рамках этой процедуры фармацевты сотрудничают с медсестрами «у постели больного», чтобы определить пациентов, которым выпишут пероральные антибиотики, и далее координируют свои действия с врачами, принимая в расчет местные рекомендации по лекарственной терапии, включая ее продолжительность. Фармацевты готовят рецепт на выписку в электронной медицинской карте, обязательно фиксируя дату прекращения приема антибиотика.

Примерами хорошо функционирующих национальных систем эпиднадзора с обратной связью могут быть шведская программа STRAMA (www.strame.se) и японская программа JANIS (<https://janis.mhlw.go.jp>). Рассмотрим их подробнее.

Шведская стратегическая программа по борьбе с устойчивостью к антибиотикам (Swedish Strategic Programme

for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance – STRAMA) разработана в 1995 г. [2]. Почти 30-летний опыт Швеции показывает, что ключевым элементом для достижения положительных долгосрочных изменений в борьбе с АР является прямое сотрудничество с лицами, назначающими лекарства на местном уровне. Поэтому в первую очередь STRAMA ставит своей целью контролировать назначение антибиотиков на уровне округов, в центрах первичной медико-санитарной помощи. Это и мониторинг АР, и участие в национальных точечных исследованиях по использованию антибиотиков, и просветительская работа среди персонала больниц и населения. Статистика рецептов (без указания диагнозов) и продаж антибиотиков из всех аптек Швеции ежемесячно фиксируется. С 1992 по 2016 г. количество рецептов на антибиотики в амбулаторных условиях, включая первичную медико-санитарную помощь, на 1 тыс. жителей в год сократилось на 43%, а среди детей в возрасте 0–4 года – на 73%. В частности, в соответствии с рекомендациями снизилось потребление всех антибиотиков, используемых при инфекциях дыхательных путей, и потребление хинолонов при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей.

В 2007 г. растущее мировое распространение ESBL обусловило проведение мероприятий, направленных на дополнительное образование шведских врачей. Результатом стало существенное сокращение в период 2007–2009 гг. использования цефалоспоринов и увеличение использования пенициллинов узкого спектра действия, которое продолжается и до настоящего времени. В соответствии с законом Швеции об инфекционных заболеваниях под особым контролем находятся выявленные случаи инфицирования ESBL, MRSA, VRE, *Enterobacteriaceae* spp., устойчивой к карбапенему (CRE), и *Streptococcus pneumoniae*, устойчивой к пенициллину. Хочется отметить, что общий уровень резистентности в шведских больницах все же растет, но очень медленно. На сегодняшний день уровень использования антибиотиков и доля выявляемых АР микроорганизмов в Швеции – одни из самых низких в Евросоюзе и для людей, и в секторе животноводства.

Японский надзор за нозокомиальными инфекциями в медицинских учреждениях Японии (Japan Nosocomial Infections Surveillance – JANIS) инициирован Министерством здравоохранения, труда и благосостояния Японии в 2000 г. [14]. JANIS собирает данные на основе образцов больничных диагностических микробиологических лабораторий и создает антибиотикограммы для 20 видов бактерий. Устойчивость к АМП отслеживается для 7 инфекционных заболеваний. Из них 3, вызванные MRSA, МЛУ *P. aeruginosa* и *Streptococcaceae* spp., устойчивой к пенициллину, – это болезни «дозорного» эпиднадзора, о которых больницы сообщают на ежемесячной основе. JANIS публикует агрегированные данные как на национальном уровне, так и на уровне префектур на своем веб-сайте. По состоянию на 2021 г. почти 1/4 всех больниц Японии (более 2000) участвовали в программе JANIS. Для Японии наибольшую опасность с точки зрения АР представляют штаммы MRSA, распространение которых в стране пришлось на 1980-е годы. В начале 1990-х годов уже 70% *S. aureus*, выделенных из клинических образцов, относились к MRSA. Хотя инфекционный контроль в больницах был усилен с начала эпидемии MRSA, в то время не было достаточно обученных инфекционистов, а администрация больниц не очень хорошо понимала необходимость мер инфекционного контроля. Доля инфекционных заболеваний, опосредованных MRSA, росла вплоть до 2010-х годов, когда

в больницах Японии была внедрена программа «компенсации за медицинские услуги в связи с практикой инфекционного контроля». Больницы, отвечавшие требованиям инфекционного контроля, имели право на получение выплат от государства в размере 1000 иен (9–10 дол. США) за каждого пациента за 1 прием. Это был значимый экономический стимул для найма на полную ставку специалиста по инфекционному контролю. Эта компенсация увеличена в 2012 г. до 4000 иен. Однако до сих пор MRSA-штаммы изолируются практически во всех больницах Японии. В то же время благодаря совершенствованию практики инфекционного контроля и обучению соответствующих специалистов Японии удалось контролировать VRE, CRE и МЛУ *A. baumannii*, распространение которых пришлось на 2000-е годы, что лишний раз подчеркивает важность мер по сдерживанию распространения АР патогенов на ранней стадии их выявления.

«Циклические» программы использования противомикробных препаратов

Ряд успешно реализованных политик по всему миру подтверждает успешность программ управления противомикробными препаратами. В Австралии использование хинолонов в качестве препарата лечения ограничено руководящими национальными инструкциями, которые определили их статус как резервных АМП [15]. Например, для лечения инфекции нижних мочевыводящих путей не рекомендован ципрофлоксацин, а в качестве средства лечения острого пиелонефрита он указан только в случаях, если доказана резистентность ко всем другим рекомендованным препаратам или возбудителем является *P. aeruginosa*. Австралия на государственном уровне запретила использование хинолонов в животноводстве и для производства продуктов питания. Как следствие, устойчивость к хинолонам среди вирулентных патогенов, таких как *Escherichia coli*, в стране очень низкая. Следует отметить, что Австралия имеет безопасную систему водоснабжения и не импортирует сырое мясо из стран с высоким уровнем АР бактерий.

На местном больничном уровне «циклические» программы, которые периодически исключают определенный АМП/класс препаратов в качестве стандартной рекомендованной терапии с последующим его повторным введением (периодическая плановая ротация) для обращения вспять АР или предотвращения нозокомиальных инфекций, вызванных МЛУ патогенами, остаются спорными. В больнице Шотландии внедрена программа «Снижение рутинного использования цефтриаксона и ципрофлоксацина в пользу аминопенициллинов», в результате потребление цефтриаксона снизилось на 95%, а ципрофлоксацина – на 73%. Частота внутрибольничных опосредованных MRSA инфекций снизилась на 25%, ESBL вызванных инфекций – на 17%, внутрибольничное инфицирование *Clostridium difficile* – на 77%. Программа дала стойкий эффект до 3 лет спустя [16]. В больнице Франции в 2001 г. были запрещены фторхинолоны, что за 10 лет привело к сокращению их использования на 90% и, как следствие, к значительному снижению доли MRSA в бактериальных изолятах [17]. Однако затем доля MRSA снова возросла, и фторхинолоны опять были введены в больничную практику. Дальнейшие исследования в той же больнице показали, что менее ограничительное использование фторхинолонов (снижение на 20%) в сочетании с улучшенной гигиеной рук равнозначимо снижает частоту появления MRSA и уменьшает показатели устойчивости к фторхинолонам для *P. aeruginosa*.

По итогам исследований циклических ограничений применения амоксициллина/клавулановой кислоты и пиперациллина/тазобактама в течение 2-летнего периода в больнице общего профиля Ирландии (447 коек) устойчивость изолятов ESBP к перечисленным антибиотикам снизилась [18]. Однако после возвращения к стандартным протоколам больницы устойчивость к пиперациллину/тазобактаму снова увеличилась. Проведенный в 2020 г. метаанализ показал, что стратегия циклического приема антибиотиков не снижает общую частоту инфекций или колонизацию АР бактериями [19].

Передача генов устойчивости к антибиотикам через окружающую среду

Гены устойчивости к АМП выявлены в различных экологических источниках, таких как поверхностные и подземные водные резервуары, сточные воды, аквакультуры и животноводческие фермы и даже нетронутая окружающая среда [20]. Механо-биологические технологии очистки сточных вод не могут полностью удалить АР бактерий. N. Makowska и соавт. показали, что штаммы VRE и MRSA присутствуют на каждом этапе процесса очистки сточных вод и, что наиболее важно, в конечных стоках [21]. Более того, различные отсеки на станциях очистки сточных вод могут содержать субингибирующие концентрации антибиотиков, которые оказывают селекционное давление на микробные сообщества, что приводит к мутациям в микробиоме сточных вод. Таким образом, обычные очистные сооружения не только не устраняют АР бактерии, но благодаря селективному давлению и латеральному переносу генов, как бы парадоксально это ни звучало, увеличивают их содержание в конечных стоках, обогащая, таким образом, резистом окружающей среды.

Высокий уровень производства животного белка во всем мире долгое время поддерживался использованием антибиотиков в субтерапевтических концентрациях для стимулирования роста и сокращения времени выхода на рынок, а также широкомасштабным лечением здоровых животных (метафилактией), которых кормили АМП для предотвращения возможных заболеваний. В последние годы 3/4 АМП, используемых в животноводстве, принадлежали к тем же классам, что и препараты, используемые в медицине для человека [22]. Присутствие ванкомицин-резистентных штаммов энтерококков у людей, которые впервые поступают в больницу, а ранее ни разу не были госпитализированы и не принимали антибиотики, предполагает, что эти штаммы могли быть переданы через пищевую цепочку в результате использования гликопептидного антибиотика авопарцина, аналога ванкомицина, в кормах для животных [23]. В 1997 г. авопарцин запрещен для применения в Европе. В 2018 г. в Великобритании проведена оценка распространения VRE штаммов на животноводческих фермах, в розничной торговле мясом и очистных сооружениях [24]. *E. faecium* обнаружен практически на всех фермах (28 из 29 хозяйств), но ни один из изолятов не был VRE. Это свидетельствует о снижении распространенности VRE со времени последнего обследования сектора животноводства в Великобритании в 2003 г., когда VRE был обнаружен на 27 из 33 птицеводческих и 4 из 14 свинофермах. Однако в исследовании 2018 г. VRE обнаружен в 1–2% сырых мясных продуктов (3,7% куриного мяса) и повсеместно распространен на очистных сооружениях. То есть полностью ванкомицин-устойчивые штаммы энтерококков в животноводческом секторе не исчезли, несмотря на 18-летний запрет по использованию авопарцина. Известна передача АР генов от

энтерококков к другим, более вирулентным грамположительным бактериям, таким как стафилококки [25].

В перечень критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подраздел «Препараты наивысшего приоритета», входит Колистин. Среди мер, принимаемых для сохранения клинической эффективности таких препаратов, ВОЗ рекомендует избегать их использования в сельском хозяйстве. Тем не менее в некоторых странах Колистин применяется в животноводстве в терапевтических и профилактических целях, а также для стимулирования роста [26]. К сожалению, против определенных кишечных и респираторных патогенов крупного рогатого скота, например МЛУ штаммы *E. coli*, вызывающие диарею у свиней и телят, действительно отсутствуют альтернативы применению Колистина. Точно так же макролиды критически важны для лечения респираторных заболеваний мясного скота, свиней, домашней птицы и лошадей [27].

Заключение

Опыт ряда стран показывает, что можно выращивать здоровый и продуктивный скот с минимальным использованием антибиотиков. Так, в 2017 г. в Бельгии показано, что за счет оптимизации управления стадом, стратегий вакцинации и антигельминтной терапии можно сократить использования АМП в свиноводстве без ущерба для производственных параметров [28]. Исследование экономического влияния сокращения АМП при выращивании бройлеров, проведенное в 2019 г. в Нидерландах на 20 фермах, показало, что среднесуточный привес и смертность увеличились после вмешательства, однако конверсия корма и затраты на использование АМП снизились, и в целом экономические показатели после сокращения использования АМП были выше, чем до интервенций [29]. Китай, крупнейший потребитель ветеринарных антибиотиков, в рамках «Рабочей программы по сокращению использования противомикробных препаратов у животных (2018–2021 гг.)» планировал с 2020 г. перестать использовать лекарственные добавки в кормах [30]. Тот факт, что бактериальные штаммы животного происхождения идентифицированы у людей без прямого контакта с животными, подтверждает необходимость большей интеграции между системами эпиднадзора за людьми и животными. В работе 2020 г. из 71 системы наблюдения за устойчивостью к АМП из 35 стран 53 были нацелены исключительно на человека, 12 – на людей и животных, а 6 – только на животных [31]. В контексте того, что АР штаммы могут быть переданы через пищевую цепочку, ВОЗ постулировала концепцию «Единого здравоохранения», определяющий программный тезис которой декларирует, что системы надзора за устойчивостью к АМП должны включать надзор за резистентностью микроорганизмов, циркулирующих не только у людей, но и у животных, и в окружающей среде.

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. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования России в рамках реализации комплексного плана научных исследований «Комплексный анализ текущего состояния исследований, направленных на снижение антимикробной резистентности (АМР), в том числе на изучение механиз-

мов возникновения устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, разработку противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний».

Funding source. This article was prepared with support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia as a part of Program «Comprehensive analysis of the current state of research aimed at reducing antimicrobial resistance, including the study of mechanisms of emergence of microbial resistance to antibiotics, development of antimicrobial drugs and alternative methods, technologies and means of prevention, diagnosis and treatment of infectious diseases».

Список сокращений

АМП – антимикробный препарат
 АР – антибиотикорезистентность
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
 CRE – *Enterobacteriaceae* spp., устойчивая к карбапенему
 ESBL – *Enterobacter* spp., продуцирующая β-лактамазу расширенного спектра

JANIS – Japan Nosocomial Infections Surveillance
 MRSA – *Staphylococcus aureus*, устойчивая к метициллину
 STRAMA – Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance
 VRE – *Enterococcus faecium*, устойчивая к ванкомицину

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz*. 1996;4(3):370-6.
- Mölstad S, Löfmark S, Carlin K, et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ*. 2017;95(11):764-73. DOI:10.2471/BLT.16.184374
- Guardabassi L, Prescott JF. Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015;45(2):361-76. DOI:10.1016/j.cvsm.2014.11.005
- Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):398-400. DOI:10.1086/664922
- Кондрашова Н.М., Куколь Л.В. Фармакоэкономические исследования при инфекциях нижних дыхательных путей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003;4:7-12 [Kondrashova NM, Kukol LV. Pharmacoeconomic researches under inferior respiratory tract infections. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2003;4:7-12 (in Russian)].
- Lai CC, Shi ZY, Chen Y, et al. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(1):74-82. DOI:10.1016/j.jmii.2015.05.011
- Huang TY, Hung CH, Lai LJ, et al. Implementation and outcomes of hospital-wide computerized antimicrobial approval system and on-the-spot education in a traumatic intensive care unit in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51(5):672-80. DOI:10.1016/j.jmii.2017.10.004
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588-98. DOI:10.1001/jama.290.19.2588
- Баранова О.Н. Современные взгляды на антибактериальную терапию неосложненных инфекций мочевыводящих путей. *Вестник ВолГМУ*. 2012;4(44):108-13 [Baranova ON. Modern approaches to antibiotic therapy of uncomplicated urinary tract infections. *Vestnik VolGМУ*. 2012;4(44):108-13 (in Russian)].
- Standiford HC, Chan S, Tripoli M, et al. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):338-45. DOI:10.1086/664909
- Monette J, Miller MA, Monette M, et al. Effect of an educational intervention on optimizing antibiotic prescribing in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(8):1231-5. DOI:10.1111/j.1532-5415.2007.01250.x
- Hürlimann D, Limacher A, Schabel M, et al. Improvement of antibiotic prescription in outpatient care: a cluster-randomized intervention study using a sentinel surveillance network of physicians. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(2):602-8. DOI:10.1093/jac/dku394
- Antibiotic Use in the United States, 2021 Update: Progress and Opportunities. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/pdfs/stewardship-report-2021-H.pdf>. Accessed: 05.10.2022.
- Suzuki SA. View on 20 years of antimicrobial resistance in japan by two national surveillance systems: the National epidemiological surveillance of infectious diseases and Japan nosocomial infections surveillance. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(10):1189. DOI:10.3390/antibiotics10101189
- Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, et al. Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(9):1453-60. DOI:10.3201/eid1809.111515
- Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, et al. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β-lactamase-producing coliforms and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(2):137-42. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2012.10.013
- Parietti JJ, Cattoir V, Thibon P, et al. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect*. 2011;78(2):118-22. DOI:10.1016/j.jhin.2011.03.008
- Conlon-Bingham GM, Aldeyab M, Scott M, et al. Effects of Antibiotic Cycling Policy on Incidence of Healthcare-Associated MRSA and *Clostridioides difficile* Infection in Secondary Healthcare Settings. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(1):52-62. DOI:10.3201/eid2501.180111
- Li XJ, Liu Y, Du L, Kang Y. The effect of antibiotic-cycling strategy on antibiotic-resistant bacterial infections or colonization in intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2020;17(4):319-28. DOI:10.1111/wvn.12454
- Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистомы, ее объем, разнообразие и развитие. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013;58(5-6):38-48 [Vinogradova KA, Bulgakova VG, Polin AN, Kozhevnikov PA. Microbial antibiotic resistance: resistome, its volume, diversity and development. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2013;58(5-6):38-48 (in Russian)].
- Makowska N, Bresa K, Koczura R, et al. Urban wastewater as a conduit for pathogenic Gram-positive bacteria and genes encoding resistance to β-lactams and glycopeptides. *Sci Total Environ*. 2021;765:144176. DOI:10.1016/j.scitotenv.2020.144176
- Van Boeckel TP, Pires J, Silvester R, et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*. 2019;365(6459):aaw1944. DOI:10.1126/science.aaw1944

23. Щекотихин А.Е., Олсуфьева Е.Н., Янковская В.С. Антибиотики и родственные вещества. М.: Лаборатория знаний, 2022 [Shchekotihin AE, Olsufeva EN, Yankovskaya VS. Antibiotics and related compounds. Moscow, 2022 (in Russian)].
24. Gouliouris T, Raven KE, Ludden C, et al. Genomic surveillance of *Enterococcus faecium* reveals limited sharing of strains and resistance genes between livestock and humans in the United Kingdom. *mBio*. 2018;9(6):e01780-18. DOI:10.1128/mBio.01780-18
25. Каменкова Т.С., Зайцева Е.А. Современные представления о механизмах резистентности к антимикробным препаратам *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):38-48 [Kamenkova TS, Zaitceva EA. Modern View on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* resistance mechanisms to antibiotics. *Antibiotiki i himioterapiya*. 2020;65(11-12):38-48 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-38-48
26. Lhermie G, La Ragione RM, Weese JS, et al. Indications for the use of highest priority critically important antimicrobials in the veterinary sector. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1671-80. DOI:10.1093/jac/dkaa104
27. Лавренова В. Обзор ветеринарных антибиотиков группы макролидов. Ценовик. *Сельскохозяйственное обозрение*. 2018;1:93-109 [Lavrenova V. Review of veterinary antibiotics of the macrolide group. *Tsenovik. Sel'skhozyaistvennoe obozrenie*. 2018;1:93-109 (in Russian)].
28. Postma M, Vanderhaeghen W, Sarrazin S, et al. Reducing antimicrobial usage in pig production without jeopardizing production parameters. *Zoonoses Public Health*. 2017;64(1):63-74. DOI:10.1111/zph.12283
29. Roskam JL, Lansink AGJMO, Saatkamp HW. The technical and economic impact of veterinary interventions aimed at reducing antimicrobial use on broiler farms. *Poult Sci*. 2019;98(12):6644-58. DOI:10.3382/ps/pez517
30. China will reduce the use of antibiotics on farms. April 27, 2018. Available at: https://www.pig333.com/latest_swine_news/china-will-reduce-the-use-of-antibiotics-on-farms_13669/ Accessed: 05.10.2022.
31. Diallo OO, Baron SA, Abat C, et al. Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:430-8. DOI:10.1016/j.jgar.2020.10.009

Статья поступила в редакцию/The article received: 13.04.2022



OMNIDOCTOR.RU

Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров

О.Н. Дзгоева✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья представляет собой свод рекомендаций по интерпретации данных электрокардио- и эхокардиографии у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца. Амилоидная кардиомиопатия – прогрессирующее заболевание, которое характеризуется развернутой картиной застойной сердечной недостаточности, низким качеством жизни и плохим прогнозом. В настоящее время появились медикаментозные препараты, способные улучшить прогноз у пациентов с амилоидозом сердца. Повышение осведомленности специалистов о специфических инструментальных признаках заболевания является важной и актуальной задачей.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, амилоидная кардиомиопатия, электрокардиография, эхокардиография, функциональная диагностика

Для цитирования: Дзгоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. Терапевтический архив. 2023;95(1):96–102. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202081

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review

Olga N. Dzгоеva✉

National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

The article is a set of recommendations for the interpretation of electrocardiography and echocardiography data in patients with suspected amyloidosis of the heart. Amyloid cardiomyopathy is a progressive disease characterized by a detailed picture of congestive heart failure, poor quality of life and poor prognosis. Currently, medications have appeared that can improve the prognosis in patients with amyloidosis of the heart. Therefore, raising awareness of specialists about specific instrumental signs of the disease is an important and urgent task.

Keywords: amyloidosis of the heart, amyloid cardiomyopathy, electrocardiography, echocardiography, functional diagnostics

For citation: Dzгоеva ON. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):96–102. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202081

Введение

Амилоидоз сердца – форма инфильтративной кардиомиопатии, обусловленная отложением амилоидных фибрилл в миокарде [1, 2]. Наиболее распространенными являются следующие типы амилоидоза сердца:

- моноклональный амилоидоз легких цепей иммуноглобулина (AL), который возникает вследствие патологического синтеза белка-предшественника плазматическими клетками костного мозга;
- транстиретиновый (TTR) амилоидоз, который подразделяется на дикий тип (wtATTR) или наследственный/вариантный (vATTR) и возникает вследствие нарушения синтеза белка-предшественника TTR – сывороточного транспортного белка гормонов щитовидной железы и ретинола, который синтезируется главным образом в печени.

TTR амилоидная кардиомиопатия (АКМП) дикого типа встречается чаще у пожилых пациентов старше 60 лет и ха-

рактеризуется клиническими проявлениями сердечной недостаточности с умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса [1]. Истинная распространенность TTR-АКМП в Российской Федерации неизвестна. Причиной этому служит низкая осведомленность врачей первичного звена о ранних симптомах и признаках заболевания, отсутствие специфических критериев и схожесть электрокардиографической (ЭКГ) и эхокардиографической (ЭхоКГ) картины с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поскольку амилоидоз сердца является заболеванием с неблагоприятным прогнозом, необходимость раннего выявления этой патологии очень важна, особенно учитывая наличие новых терапевтических возможностей и вариантов лечения. Именно поэтому **цель статьи** – уточнение патогномоничных критериев АКМП, которые можно выявить с помощью методов функциональной диагностики в разных клинических центрах, с учетом разной мощности, уровня профессиональных компетенций специалистов и наличия экспертного оборудования.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Дзгоева Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, рук. лаб. кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии ФГБУ НМИЦ ТПМ, проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(916)614-18-21; e-mail: dzгоеvaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

✉ **Olga N. Dzгоеva.** E-mail: dzгоеvaon@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5384-3795

ЭКГ-признаки АКМП

Специфических высокочувствительных и ЭКГ-критериев, указывающих на АКМП, нет. Классическая триада ЭКГ-изменений включает низковольтажные комплексы (определяемые по общей высоте QRS в отведениях от конечностей меньше 5 и 10 мм в прекардиальных отведениях), псевдоинфарктный паттерн (патологические зубцы Q, составляющие не менее 1/4 амплитуды R) или зубцы QS в двух последовательных отведениях при отсутствии предшествующих ишемической болезни сердца, блокады левой ножки пучка Гиса или нарушений движения стенки левого желудочка (ЛЖ), проводимости и брадиаритмии [3–5]. На **рис. 1** представлена ЭКГ пациента с TTR-АКМП, на которой можно увидеть эти признаки.

Низкоамплитудные комплексы на ЭКГ в сочетании с увеличением толщины стенки желудочка на ЭхоКГ – классический признак АКМП [3]. Тем не менее низковольтажные комплексы не являются универсальным критерием диагноза амилоидоза сердца: данные об их распространенности в литературе сильно различаются: от 46 до 70% [3]. Низкий вольтаж, по-видимому, более характерен для группы AL-АКМП, чем для TTR-АКМП [4]. При подтвержденной TTR-АКМП низкий вольтаж выявлялся только у 25% исследуемой популяции [5]. Возможная причина такой разницы в результатах заключается в том, что TTR-АКМП проявляется как медленно прогрессирующая кардиомиопатия [1, 10], которая характеризуется медленным отложением амилоида в камерах сердца и проводящей системе.

AL-АКМП напоминает острый миокардит с ранним началом симптомов и быстрым прогрессированием заболевания до конечной стадии сердечной недостаточности, несмотря на меньшую степень инфильтрации из-за токсического действия цепей AL [6]. Изучая популяцию пациентов с TTR-АКМП J. Dungu и соавт. [6] обнаружили, что комплексы ЭКГ с низким вольтажом были нечувствительным маркером АКМП. Тем не менее исследователи заметили, что амплитуда вольтаж при первоначальном обращении и во время последующего наблюдения отрицательно коррелировала с продолжительностью симптомов. Таким образом, уменьшение амплитуды комплекса QRS, вероятно, отражает увеличение накопления амилоидного белка с течением времени. Это прогрессирующее снижение вольтаж у пациентов с длительным течением TTR-АКМП также отмечено в других работах [15, 16]. Таким образом, комплексы с низким вольтажом на ЭКГ являются относительно поздним признаком TTR-АКМП и могут быть бесполезны для ранней идентификации заболевания.

Фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается при TTR-АКМП, чем при AL-амилоидозе. F. Carrelli и соавт. [4] обнаружили, что распространенность ФП при TTR-АКМП в 4–6 раз выше, чем при AL-форме. В других исследованиях продемонстрированы аналогичные результаты: значимо большее количество пациентов с TTR-АКМП имели нарушения ритма по типу ФП, чем лица с AL-АКМП [5–9]. Особенностью ФП у больных с АКМП является невысокая частота желудочкового ответа, то есть бради- или нормоформы аритмий [10–13].

Что касается нарушений проводимости, у пациентов с TTR-АКМП также наблюдается более высокая их распространенность, включая атриовентрикулярные блокады различной градации и внутрижелудочковые нарушения проведения [4, 10–13]. Этот факт также является отличительной особенностью в случаях TTR-АКМП по сравнению с AL-АКМП, когда частота развития нарушений проводимости намного ниже [3, 4, 14]. По данным исследований, доля па-

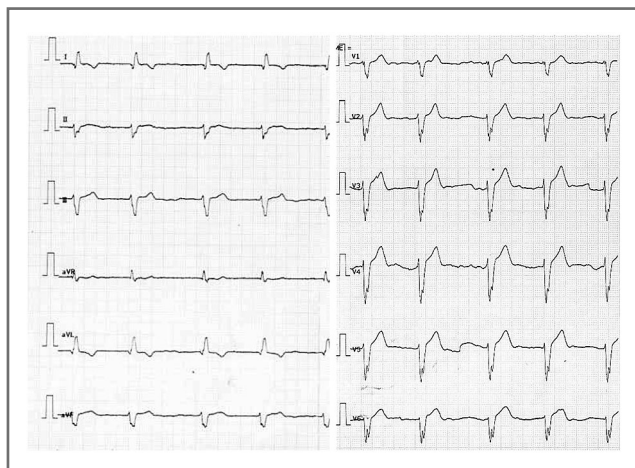


Рис. 1. ЭКГ пациента с подтвержденным диагнозом TTR-АКМП.

Fig. 1. ECG of patient with confirmed diagnosis of TTR-amyloid cardiomyopathy.

циентов с TTR-АКМП, нуждающихся в электрокардиостимуляции, намного выше, чем с AL-АКМП [3, 4, 14–16].

Псевдоинфарктный паттерн на ЭКГ определяется патологическими зубцами Q (1/4 амплитуды R) или зубцами QS в 2 последовательных отведениях при отсутствии ранее диагностированных (подтвержденных) ишемической болезни сердца, блокады левой ножки пучка Гиса и является частым ЭКГ-признаком АКМП. Возможное объяснение наличия патологического зубца Q на ЭКГ у пациентов без явной эпикардиальной коронарной обструкции может быть связано с отложением амилоида в микроциркуляторном русле и более мелких интрамиокардиальных артериях, что связано с худшим прогнозом [17].

При TTR-АКМП псевдоинфарктный паттерн выявляют примерно у 60% больных и в основном он выражен в передних отведениях. Его наличие у пациентов с TTR-АКМП ассоциировано с увеличением толщины межжелудочковой перегородки и является наиболее частым изменением при более толстых стенках сердца [5].

Если у пациента с клинической картиной сердечной недостаточности есть патогномоничные изменения на ЭКГ, для оценки показателей структурного ремоделирования и параметров внутрисердечной гемодинамики необходимо провести трансторакальную ЭхоКГ.

ЭхоКГ-признаки АКМП

ЭхоКГ является наиболее широко используемым неинвазивным тестом у пациентов с сердечной недостаточностью. При АКМП могут значительно изменяться структурно-функциональные показатели сердечной деятельности, некоторые из которых весьма специфичны для данного заболевания [18–20]. Преимуществами этого метода визуализации являются безопасность, доступность, портативность, относительно низкая стоимость и возможность оценки внутрисердечной гемодинамики. Хотя ЭхоКГ не позволяет верифицировать и дифференцировать тип АКМП (AL против TTR), она является основным методом раннего выявления проблемы и скорейшей маршрутизации пациентов в экспертные центры.

Специфическую картину ЭхоКГ у пациентов с амилоидозом сердца обнаружили еще в самых простых модальностях, когда в арсенале специалистов был только М-режим – уже можно было увидеть утолщенные стенки ЛЖ с нормальным размером его полости, увеличение левого предсердия (ЛП) и

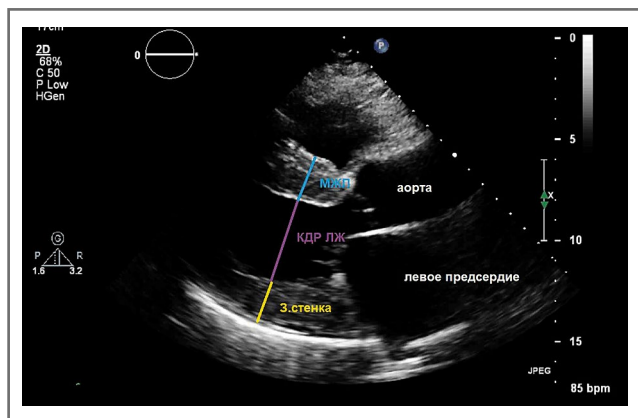


Рис. 2. Оценка структур из парастерального доступа в позиции по длинной оси ЛЖ.

Fig. 2. Assessment of parasternal access structures in positions along the long axis of the left ventricle.

иногда – перикардиальный выпот. На поздней стадии болезни выявлено уменьшение фракционного укорочения (ФУ) ЛЖ, но даже в этом случае дилатация полости ЛЖ встречается крайне редко [18].

Показатель ФУ ЛЖ редко используется в реальной клинической практике специалистов инструментальной диагностики. У пациентов с АКМП при сохраненной или слегка сниженной фракции выброса ЛЖ снижение ФУ может служить дополнительным параметром, позволяющим заподозрить это заболевание. Для оценки ФУ ЛЖ используют парастеральный доступ с позицией по длинной оси ЛЖ. Расчет проводится по формуле:

$$\text{ФУ (\%)} = \frac{\text{КДР} - \text{КСР}}{\text{КДР}} \times 100\%$$

Снижение фракционного укорочения менее 30% является клинически значимым и может служить одним из дополнительных критериев подозрения на АКМП.

С внедрением и распространением метода двумерной ЭхоКГ отмечены дополнительные признаки инфильтративной кардиомиопатии, а именно увеличение двух предсердий, утолщение створок клапанов, правого желудочка (ПЖ) и межпредсердной перегородки. Некоторые ученые также отмечают признак «дополнительных ярких включений» в структуре межжелудочковой перегородки. К сожалению, нередко такие признаки, как утолщение створок и межпредсердной перегородки, наличие ярких включений в межжелудочковой перегородке имеют субъективные критерии из-за отсутствия валидации, пороговых значений, а также разных технических возможностей аппаратуры, программного обеспечения, освещения, при котором проводится исследование. Во избежание ошибок в условиях реальной клинической практики и ранней диагностики мы рекомендуем воздержаться от субъективных характеристик, не имеющих четких количественных критериев [18, 20].

Существует несколько типичных морфологических и функциональных признаков АКМП, которые можно четко измерить, и с высокой степенью вероятности они ассоциированы с этим заболеванием:

- утолщение стенки ЛЖ и ПЖ;
- биатриальная дилатация;
- повышенное давление наполнения ЛЖ;
- выраженное снижение тканевой доплеровской скорости митрального кольца;
- сниженная глобальная базальная продольная деформация с апикальным сохранением;

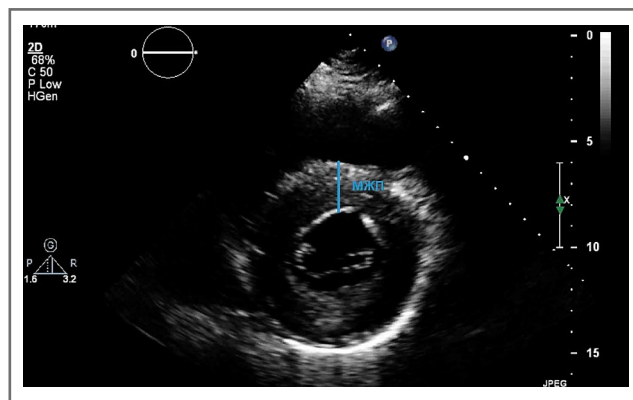


Рис. 3. Оценка толщины межжелудочковой перегородки из парастерального доступа в позиции по короткой оси.

Fig. 3. Estimated thickness of ventricular septum from parasternal access to short axis positions.

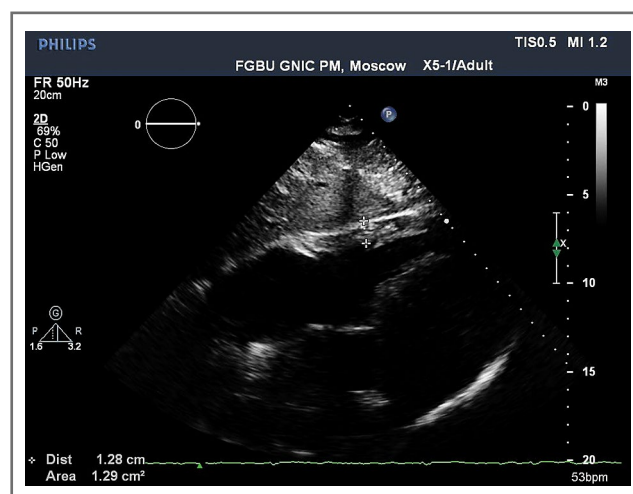


Рис. 4. Оценка толщины свободной стенки ПЖ из субкостального доступа.

Fig. 4. Evaluation of the thickness of the free wall of the right ventricle from the subcoastal access.

- низкопоточный, низкоградиентный аортальный стеноз;
- небольшой перикардиальный выпот;
- сохраненная фракция выброса с низкой ФУ.

При измерении из парастерального доступа в позиции по длинной оси ЛЖ необходимо оценить соотношение поперечного размера аорты и ЛП, толщину межжелудочковой перегородки, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, толщину задней стенки (рис. 2). Измерение толщины межжелудочковой перегородки может быть затруднено из-за таких структур ПЖ, как трабекулы, наджелудочковый гребень и модераторный пучок. Толщина стенки может быть проверена дополнительно в парастеральной позиции по короткой оси (рис. 3).

Измерение толщины стенки ПЖ является обязательной процедурой у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца. Этот параметр лучше всего оценивать из субкостального доступа, с увеличенным фокусом на ПЖ. Измерения следует проводить в конце диастолы примерно на 1 см ниже кольца трехстворчатого клапана, на уровне кончика передней створки, когда клапан полностью открыт (рис. 4).

Измерение индексированного объема ЛП нужно проводить для определения выраженности его дилатации.



Рис. 5. Оценка продольной деформации миокарда ЛЖ. В базальных передне-перегородочных и нижне-перегородочных сегментах отмечается снижение продольной деформации, а в апикальных смежных сегментах этот показатель сохранен.

Fig. 5. Evaluation of longitudinal myocardial deformation of the left ventricle. In the basal anterior-distillation and lower-distillation segments, a decrease in longitudinal deformation is noted, and in apical adjacent segments this indicator is maintained.

«Срезание» ЛП является распространенной проблемой, возникающей при стандартных апикальных проекциях, фокусирующихся на ЛЖ. Специальные проекции с фокусом на ЛП, которые демонстрируют всю его длину, должны быть получены в апикальной 4-камерной и 2-камерной проекциях. Изображение ЛП без ракурса не всегда находится в той же плоскости, что и ЛЖ. Следует соблюдать осторожность, чтобы получить сфокусированные осевые изображения, включающие ЛП в его максимальном размере при визуализации легочных вен. Увеличенные изображения ЛП могут помочь определить его точные границы. При АКМП ЛП часто расширено, и для подтверждения его дилатации необходимо измерить точные объемы, индексированные на площадь поверхности тела.

Внедрение импульсно-волновой, затем непрерывно-волновой и наконец цветовой доплерографии не только повысило диагностическую точность ЭхоКГ при амилоидозе сердца, но и дало представление о патофизиологии сердечной недостаточности при этом состоянии. Цветная доплерография обычно показывает, что клапанная регургитация обычно незначительна по объему и как таковая редко вносит весомый вклад в развитие застойных явлений. Показано, что тяжелое нарушение наполнения ЛЖ встречается относительно часто, с прогрессирующей дисфункцией, которая возникает по мере утолщения стенок [18–20].

Инфильтрация амилоидными фибриллами миокарда приводит к патологическому расслаблению ЛЖ и прогрессирующему нарастанию давления наполнения. Значение давления наполнения ЛЖ часто является отражением течения заболевания, причем более тяжелые формы дис-

функции проявляются в более поздние сроки заболевания. Для оценки давления в ЛП (давления наполнения ЛЖ) рекомендуется провести следующие измерения:

1. Импульсно-волновая доплерография: в то время как паттерн нарушенной релаксации может присутствовать на ранних стадиях заболевания, у большинства пациентов псевдонормальный и/или рестриктивный паттерн проявляется к моменту развернутой клинической картины сердечной недостаточности.
2. Тканевая доплерография митрального кольца: септальная и латеральная кольцевые скорости часто очень низкие (~5 см/сек), что отражает аномальное расслабление и растяжимость миокарда.
3. Импульсно-волновая доплерография легочных вен: скорость кровотока в легочных венах отражает повышенное давление наполнения ЛЖ и предсердную дисфункцию с прогрессирующим снижением легочной волны S (из-за повышенного давления в ЛП) и одновременным увеличением волны D по мере прогрессирования заболевания. Может наблюдаться увеличенная скорость реверсивного потока в легочных венах предсердий, отражающая повышенное конечно-диастолическое давление в ЛЖ.

Импульсно-волновая доплерография на уровне митрального клапана необходима для оценки типа наполнения ЛЖ. Размер контрольного объема (оптимально 1–3 мм) может влиять на внешний вид доплеровского сигнала. Правильное расположение контрольного объема также имеет решающее значение – он должен размещаться между кончиками створок митрального клапана (не быть смещенным в полость желудочка или предсердия). Смещение контрольного объема слишком далеко в ЛЖ может привести к недооценке скоростей E и A и спровоцировать неправильное определение модальности скорости.

Точные скоростные показатели тканевого доплера важны для пациентов с амилоидозом сердца. Общие ошибки включают выбор оператором небольшого размера контрольного объема (рекомендовано 5–10 мм), неправильное положение (контрольный объем должен быть только на вентрикулярной стороне фиброзного митрального кольца, на уровне базальных сегментов), плохое доплеровское выравнивание (курсор должен быть совмещен с осью движения кольцевой плоскости) и отсутствие учета фаз дыхания (рекомендуется запись видеофрагмента делать в конце выдоха).

Продольное сокращение желудочков нарушается задолго до снижения фракции выброса, и систолическая дисфункция (определяемая нарушением продольной деформации) предшествует развернутой клинической картине сердечной недостаточности. Глобальный продольный стрейн показывает довольно типичную находку для сердечного амилоидоза в виде значимого нарушения продольной деформации в основании ЛЖ с относительно хорошо сохранившейся апикальной деформацией (так называемый феномен «вишенка на торте»). При цветовой кодировке штамма отмечается довольно типичный вид «бычьего глаза» (рис. 5). Это может быть полезно при диагностике амилоидоза сердца у пациентов с необъяснимым утолщением ЛЖ, но требует специального программного обеспечения, которое не всегда доступно на эхокардиографических сканерах.

Двумерную визуализацию с отслеживанием спеклов используют для измерения деформации миокарда. Глобальная продольная деформация полезна для диагностики и количественной оценки дисфункции миокарда при АКМП.

Таблица 1. Индексы углубленной оценки систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с амилоидной кардиомиопатией и значения глобальной продольной деформации [18]**Table 1. Indexes for advanced assessment of left ventricular systolic dysfunction in patients with amyloid cardiomyopathy and global longitudinal deformation [18]**

Индекс	Описание	Значение
Общий индекс глобальной продольной деформации	Среднее значение глобальной продольной деформации всех апикальных сегментов/среднее значение глобальной продольной деформации всех базальных + средних сегментов	Больше 1,0
«Вишенка на торте»	Соотношение глобальной продольной деформации апикального к базальным сегментам	Больше 2,1
Индекс систолической функции	Соотношение фракции выброса с общей глобальной продольной деформацией	Больше 4,1

Снижение ее показателей свидетельствует о наличии систолической дисфункции. Глобальная продольная деформация представляет собой безразмерную меру продольной деформации с отрицательным значением, которое обозначает большую деформацию или более выраженное укорочение. Следовательно, значения, близкие к 0%, указывают на акинез, положительные значения – на дискинез, а отрицательные – на укорочение/сокращение. Нормальные значения глобальной продольной деформации различаются у разных поставщиков оборудования, но усредненное нормальное значение обычно считается более отрицательным, чем -20%, со стандартным отклонением $\pm 2\%$ (нижний предел нормального значения – от -16 до -18% в зависимости от модели ультразвукового сканера).

Первоначальное описание этой региональной вариации глобальной продольной деформации по типу «вишенки на торте», наблюдаемой при амилоидозе, предполагало, что феномен был высокочувствительным и специфичным для диагностики этого типа кардиомиопатии по сравнению с другими причинами увеличения толщины стенки ЛЖ. По мере изучения проблемы в экспертных лабораториях по кардиовизуализации были предложены и другие индексы (табл. 1). Отношение фракции выброса ЛЖ к показателю глобальной продольной деформации также является клинически значимым, поскольку отражает расхождение

между значениями фракции выброса ЛЖ и значением деформации, которое в свою очередь отражает систолическую дисфункцию у пациентов с АКМП. Но данный метод имеет ограничение, поскольку этот индекс не валидирован в качестве инструмента ранней диагностики в популяции. Кроме того, значения деформации могут различаться в разных сегментах ЛЖ, таким образом, продольная деформация является самой высокой в эндокарде и самой низкой в эпикарде, что подчеркивает важность четкости и точности измерения.

Оценка деформации является технически сложным, нерутинным методом диагностики, который в настоящий момент представляет большой исследовательский интерес, и с учетом отсутствия валидации параметров и подтверждения данных на большой выборке пациентов этот метод рекомендуется использовать с осторожностью и под контролем экспертов трансторакальной ЭхоКГ.

В ежедневной клинической практике специалисты инструментальной диагностики регулярно проводят исследования пациентам с сердечной недостаточностью. Мы предлагаем своеобразную «диагностическую пирамиду», представляющую собой чек-лист эхокардиографических признаков, которые могут быть доступны на сканерах как среднего, так и экспертного класса. Она представлена с пояснениями в табл. 2, 3.

Таблица 2. Чек-лист интерпретации данных трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца [18]**Table 2. Checklist of transthoracic EchoCG data interpretation in patients with suspected heart amyloidosis [18]**

Показатель	Выявленные отклонения	Примечания
Толщина стенки ЛЖ	Увеличение толщины стенки ЛЖ (больше 1,2 см) и увеличение относительной толщины стенки (больше 0,42)	Несоответствие между увеличенной толщиной стенки ЛЖ и вольтажом QRS на ЭКГ является диагностическим признаком, но у пациентов с амилоидозом сердца также может быть нормальный вольтаж ЭКГ
Эхогенность миокарда	Повышенная эхогенность миокарда (блестящая, гиперрефрактивная «текстура» миокарда)	Невысокая специфичность (дифференциальный диагноз включает терминальную стадию почечной недостаточности или другие инфильтративные кардиомиопатии), может быть использован в экспертной лаборатории в сочетании с сильно сниженной продольной деформацией ЛЖ
Размер и функция ЛП	Увеличение индексированного объема (больше 34 мл/м ²) и нарушение резервуарного стрейна (меньше 18%) ЛП	Неспецифические, но важные данные, подтверждающие диагноз и потенциально дающие представление о риске инсульта или артериальной эмболии
Межпредсердная перегородка и клапаны	Увеличение толщины межпредсердной перегородки и клапанов (больше 0,5 см)	Неспецифический, но наводит на мысль о диагнозе. Требует четких измерений толщины данных структур
Перикардиальный выпот	Сепарация листков перикарда более 3 мм за ЛЖ и ПЖ	Неспецифический, но в сочетании с другими Эхо-признаками позволяет предположить диагноз

Таблица 2. Чек-лист интерпретации данных трансторакальной ЭхоКГ у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца [18] (Окончание)
Table 2. Checklist of transthoracic EchoCG data interpretation in patients with suspected heart amyloidosis [18] (End)

Показатель	Выявленные отклонения	Примечания
Давление наполнения ЛЖ	Высокое соотношение Е/А (больше 1,5) и уменьшенного времени замедления Е (меньше 150 мс)	Помогает оценить прогноз. Сильно сниженная скорость волны А может быть связана с недостаточностью ЛП, что может быть полезно при определении риска инсульта. Волна А<30 см/с свидетельствует о более высоком риске тромбоэмболии при синусовом ритме в СА. Оценка реверсирования потоков легочных вен может указывать на повышенное конечно-диастолическое давление ЛЖ и дисфункцию предсердий
Расчетное систолическое давление в правом предсердии	Повышенное давление (больше 35 мм рт. ст. для легочной артерии, 10 мм рт. ст. и больше для правого предсердия)	Это важные параметры для оценки волеимического статуса и оптимизации дозирования диуретиков
Доплеровская тканевая скорость кольца митрального клапана	Уменьшенные доплеровские скорости тканей s', e' и a'	При наличии признака «5-5-5» (скорость доплеровского сканирования всех тканей меньше 5 см/с) может быть полезным и, как правило, в значительной степени указывает на диагноз, но может быть нечувствительным для диагностики при ранних формах заболевания
Продольная деформация ЛЖ	Снижение глобальной продольной деформации ЛЖ	Спекл-трекинг ЭхоКГ показывает характерные проявления деформации миокарда у пациентов с амилоидозом сердца
Картирование продольной деформации ЛЖ в круговом секторе	Относительное сохранение апикальной продольной деформации по сравнению с базальной и средней продольной деформацией ЛЖ (средняя апикальная LS/средняя комбинированная срединная + базовая LS>1)	Характерный паттерн «бычий глаз», вероятно, является наиболее специфическим признаком для диагностики амилоидоза сердца

Табл. 3. Вероятность инфильтративной кардиопатии в зависимости от эхокардиографических данных у пациентов с подозрением на амилоидоз сердца [18]
Table 3. Probability of infiltrating cardiopathy depending on echocardiographic data in patients with suspected heart amyloidosis [18]

Невысокая вероятность АКМП	Нормальная толщина стенки (менее 12 мм) ЛЖ и ПЖ (менее 5 мм)
	Нормальный индекс массы миокарда ЛЖ (менее 95 г\м ² у женщин и 115 г\м ² у мужчин с нормальным индексом массы тела)
	Нормальный размер предсердий (индекс конечного диастолического объема ЛП менее 34 мл\м ²)
	Септальная или латеральная скорость e' митрального кольца больше 10 см/с
Высокая вероятность АКМП (при отсутствии плохо контролируемой артериальной гипертензии)	Фракция укорочения ЛЖ (более 36%)
	Увеличение толщины стенки ЛЖ и/или ПЖ
	Увеличение массы ЛЖ
	Рестриктивный паттерн наполнения
	«Вишенка на торте»
	Сегментарная или латеральная митральная кольцевая скорость e'<5 см/с
	Расширение двух предсердий
	Небольшой митральный зубец А у пациентов при сохраненном синусовом ритме
Небольшой перикардальный и/или плевральный выпот	

Заключение

В завершение хотелось бы предложить специалистам инструментальной диагностики некоторые положения по структуре и содержанию заключений у пациентов с подозрением на АКМП. Если результаты вызывают подозрение в отношении амилоидоза сердца, это должно быть внесено в заключение (а не скрыто за общими формулировками в протоколе).

- Предлагаемые формулировки:
- Признаки убедительно свидетельствуют об инфильтративной кардиопатии (АКМП).
 - Данные свидетельствуют о возможной инфильтративной кардиопатии (АКМП).
 - Результаты ЭхоКГ предполагают возможную инфильтративную кардиопатию: перечисление в свободной форме.

- Данные не указывают на амилоидную/инфильтративную кардиомиопатию.
- Выводы неоднозначны в отношении амилоидной/инфильтративной кардиомиопатии.

Формулировки вариabельны в зависимости от возможностей сканера и опыта специалиста. Врачам функциональной диагностики рекомендуется рассматривать стандартные формулировки, соответствующие их практике, а лечащим врачам необходимо знать возможности дальнейшей маршрутизации пациентов на обследования, подтверждающие диагноз АКМП.

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

Список сокращений

АКМП – амилоидная кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ПЖ – правый желудочек

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.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584-95 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584-95 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201465
2. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):98. DOI:10.1186/s12968-017-0415-x
3. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.026
4. Cappelli F, Vignini E, Martone R, et al. Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):e006619. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006619
5. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart*. 2016;3(1):e000289. DOI:10.1136/openhrt-2015-000289
6. Dzung J, Sattianayagam PT, Whelan CJ, et al. The electrocardiographic features associated with cardiac amyloidosis of variant transthyretin isoleucine 122 type in Afro-Caribbean patients. *Am Heart J*. 2012;164(1):72-9. DOI:10.1016/j.ahj.2012.04.013
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
8. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al; THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-72. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.596
9. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.10.028
10. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(2):417-23. DOI:10.1016/0735-1097(94)00371-v
11. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.843334
12. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehs123
13. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(7):398-408. DOI:10.1038/nrcardio.2010.67
14. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *Am J Med*. 1977;62(5):677-86. DOI:10.1016/0002-9343(77)90870-1
15. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.003
16. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 2016;214:477-81. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.030
17. Zhao L, Li J, Tian Z, Fang Q. Clinical correlates and prognostic values of pseudoinfarction in cardiac light-chain amyloidosis. *J Cardiol*. 2016;68(5):426-30. DOI:10.1016/j.jcc.2015.11.004
18. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, et al. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(9):A31-40. DOI:10.1016/j.echo.2022.06.006
19. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. DOI:10.1016/j.echo.2018.06.004
20. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6(11):1267-74. DOI:10.1001/jamacardio.2021.3070

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

Деятельность Н.А. Семашко в годы эвакуации с 1-м Московским ордена Ленина медицинским институтом в Уфу (1941–1942 гг.)

В.А. Решетников¹, З.А. Стрижкова^{✉1}, А.У. Киньябулатов², А.А. Хазиманова², А.Е. Стрижков¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Предпринята попытка систематизировать основные направления деятельности Н.А. Семашко во время эвакуации 1-го Московского ордена Ленина медицинского института (1-го МОЛМИ) в годы Великой Отечественной войны в Уфу (октябрь 1941 – март 1942 г.). Дана оценка значения ее результатов для Башкирского государственного медицинского института (ныне – Башкирский государственный медицинский университет). Показано, что совместная работа Н.А. Семашко с профессорско-преподавательским составом 1-го МОЛМИ и Башкирского государственного медицинского института способствовала повышению педагогической и научной квалификации преподавателей Башкирского государственного медицинского института, усовершенствованию имеющихся и созданию новых форм организации учебной, научной и воспитательной работы в военное время. В непростых условиях эвакуации профессор Н.А. Семашко активно работал по нескольким направлениям. Помимо педагогической и научной деятельности он занимался подготовкой научно-педагогических кадров, принимал участие в повышении квалификации врачей и средних медицинских работников, организовал просветительскую работу с населением, сам читал блестящие лекции при переполненных залах. Кроме того, как первый нарком здравоохранения РСФСР он помогал Наркомздраву Башкирской АССР в организации работы эвакуогоспиталей и оказании помощи учреждениям здравоохранения, находящимся на территории Башкирской АССР.

Ключевые слова: история здравоохранения, социальная гигиена, Н.А. Семашко, Великая Отечественная война, 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт, Башкирский государственный медицинский институт

Для цитирования: Решетников В.А., Стрижкова З.А., Киньябулатов А.У., Хазиманова А.А., Стрижков А.Е. Деятельность Н.А. Семашко в годы эвакуации с 1-м Московским ордена Ленина медицинским институтом в Уфу (1941–1942 гг.). Терапевтический архив. 2023;95(1):103–107. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202041

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Activity of N.A. Semashko during the evacuation of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute to Ufa (1941–1942)

Vladimir A. Reshetnikov¹, Zulfiya A. Strizhkova^{✉1}, Azat U. Kinyabulatov², Adel A. Khazimanova², Alexey E. Strizhkov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

An attempt is made to systematize the main directions of N.A. Semashko's activity during the evacuation of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute (MOLMI) during the Great Patriotic War to Ufa (October 1941 – March 1942) is undertaken. The significance of its results for the Bashkir State Medical Institute (now Bashkir State Medical University) is evaluated. It is shown that the joint work of N.A. Semashko with the teaching staff of the 1st MOLMI and Bashkir medical institute improved the pedagogical and scientific qualification of teachers at Bashkir medical institute, improved the existing forms of teaching, scientific and educational work during the period of war and created new ones. Professor N.A. Semashko actively worked in several directions during complicated conditions of evacuation. Besides pedagogical and scientific activities, he was occupied with the training of scientific-pedagogical personnel, took part in advanced training of physicians and medical workers, organized educational work with the population, delivered brilliant lectures to the crowded halls. In addition, as the first People's Commissar of Health of the RSFSR, he helped the People's Commissariat of Health of the Bashkir ASSR in organizing the work of evacuation hospitals and rendering assistance to health care institutions located on the territory of the Bashkir ASSR.

Keywords: history of healthcare, social hygiene, N.A. Semashko, the Great Patriotic War, 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute, Bashkir Medical Institute

For citation: Reshetnikov VA, Strizhkova ZA, Kinyabulatov AU, Khazimanova AA, Strizhkov AE. Activity of N.A. Semashko during the evacuation of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute to Ufa (1941–1942). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):103–107. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202041

Информация об авторах / Information about the authors

✉Стрижкова Зульфия Ахнафовна – канд. мед. наук., ст. преподаватель каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)356-33-11; e-mail: strizhkova_z_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2244-6922

Решетников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7853-7356

✉Zulfiya A. Strizhkova. E-mail: strizhkova_z_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2244-6922

Vladimir A. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-7853-7356

В феврале 2022 г. исполнилось 100 лет с начала работы первой в России кафедры социальной гигиены. Создателем кафедры стал народный комиссар здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко. Он обосновал важную роль социальной гигиены среди других, в первую очередь клинических, дисциплин. 20 февраля 1922 г. Н.А. Семашко прочел студентам медицинского факультета 1-го Московского государственного университета¹ вводную лекцию на тему «Социальная гигиена, ее сущность, метод и значение» [1]. Новая дисциплина была призвана способствовать переводу всего медицинского образования на профилактические рельсы. В 1930 г. кафедра социальной гигиены структурно вошла в состав 1-го Московского медицинского института, а в 1941 г. ее переименовали в кафедру организации здравоохранения. Профессор Н.А. Семашко руководил этой кафедрой до конца своей жизни (1949 г.).

Жизнь и деятельность Н.А. Семашко достаточно хорошо изучены отечественными исследователями [1–7], однако некоторые этапы его биографии освещены неполно. Один из таких периодов связан с деятельностью Н.А. Семашко во время эвакуации 1-го Московского ордена Ленина медицинского института (1-го МОЛМИ) в октябре 1941 – марте 1942 г. в Уфу. По мнению сотрудников Башкирского государственного медицинского университета, на базе которого работал 1-й МОЛМИ в годы эвакуации, Н.А. Семашко внес неоценимый вклад в становление этого учебного заведения. В связи со сложной ситуацией, сложившейся на Можайской оборонительной линии, Государственным комитетом обороны 15 октября 1941 г. издано Постановление №801 «Об эвакуации столицы СССР Москвы». На следующий день, 16 октября 1941 г., вышел приказ по 1-му МОЛМИ №423/У², согласно которому 23 сотрудника направлялись в распоряжение Башкирского государственного медицинского института им. 15-летия ВЛКСМ (БГМИ). Среди них был заведующий кафедрой социальной гигиены профессор Н.А. Семашко (рис. 1). Эвакуация была организована в кратчайшие сроки. В октябре в Уфу прибыл основной профессорско-преподавательский состав и студенты 1-го МОЛМИ общей численностью порядка 600 человек.

В годы Великой Отечественной войны в Башкирскую АССР эвакуировано более 100 организаций и учреждений. В столице Башкирской АССР Уфе располагались Президиум Исполнительного комитета Коммунистического интернационала, Народный комиссариат (НК) Госконтроля СССР, НК здравоохранения (НКЗ) РСФСР, НК нефтяной промышленности СССР, НК связи СССР, Президиум Верховного Совета, Совет Народных Комиссаров и ЦК Коммунистической партии Литовской ССР, Московский нефтяной институт им. И.М. Губкина, Рыбинский авиационный институт, Московский институт эпидемиологии и микробиологии им. И.И. Мечникова, 20 научно-исследовательских институтов (НИИ) Академии наук Украинской ССР, Союз композиторов, Союз писателей и Союз художников

Киньябулатов Азат Уранович – канд. мед. наук, доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-7994-0737

Хазиманова Аделя Азатовна – аспирант ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-8263-1129

Стрижков Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0730-347X

¹Так с 1918 г. стал называться Императорский Московский университет.

²ЦГА Москвы. Ф. Р-726. Оп. 1. Д. 67. Л. 283.

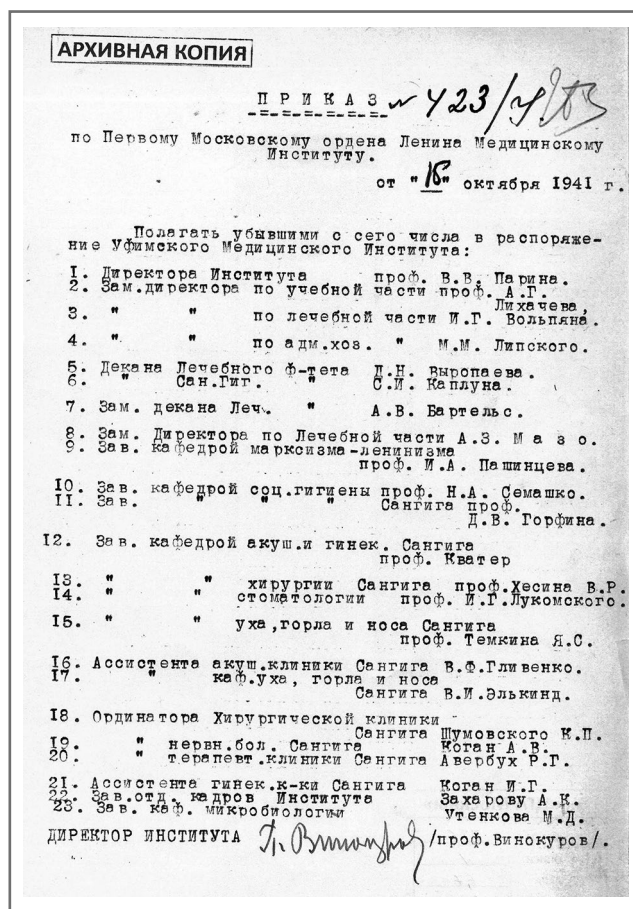


Рис. 1. Страница Приказа №423/У о направлении 23 сотрудников в распоряжение Башкирского государственного медицинского института им. 15-летия ВЛКСМ (БГМИ).

Fig. 1. Page of Order №423/Y on sending 23 employees to the disposal of Bashkir State Medical Institute.

Украинской ССР, НИИ связи НК электропромышленности СССР, Центральный НИИ авиационного моторостроения, Государственный институт проектирования авиационной промышленности СССР, НИИ керамики, НИИ высоких давлений НК нефтяной промышленности СССР, Государственный архив Воронежской области и ряд других союзных и республиканских учреждений [8].

Базой для размещения 1-го МОЛМИ стал БГМИ, учрежденный в 1932 г. для подготовки врачей из местного, коренного населения Башкирии. На момент создания вуза большинство жителей республики плохо владели русским языком, что затрудняло оказание медицинской помощи врачами, приехавшими из других регионов страны. До 1938 г. шло

Azat U. Kinyabulatov. ORCID: 0000-0002-7994-0737

Adel A. Khazimanova. ORCID: 0000-0001-8263-1129

Alexey E. Strizhkov. ORCID: 0000-0003-0730-347X

становление БГМИ, создавались новые кафедры, осваивались клинические базы. Учебные и хозяйственные подразделения БГМИ располагались в старых зданиях постройки XIX в. Но уже в 1940 г. был сдан в эксплуатацию новый биофизиологический корпус. Кафедра социальной гигиены в БГМИ организована в 1936 г. Ее возглавил Н.А. Шерстенников – ученик (аспирант и докторант) профессора Н.А. Семашко.

В военное время сроки обучения были изменены, так как перед медицинскими вузами была поставлена задача: создать такие условия, чтобы за 4 года обучения студенты в полном объеме освоили программу 5-летней подготовки. В связи с этим был изменен учебный график. Занятия продолжались по 12 ч в сутки, экзаменационной сессии не было (оценки выставляли после завершения цикла по текущей успеваемости). Предпринятые методические изменения позволили не сокращать количество принятых на обучение студентов: в 1942 г. на 1-й курс были приняты 600 человек в БГМИ и 250 человек в 1-й МОЛМИ.

С первых дней войны были сокращены учебные площади БГМИ. Так, к тому времени, когда в Уфу прибыли сотрудники 1-го МОЛМИ, биофизиологический корпус, а также основное общежитие были переданы армии для развертывания эвакуогоспиталей. БГМИ и 1-й МОЛМИ проводили занятия в оставшихся помещениях в две смены. Однако не хватало не только учебных помещений, но и преподавателей, поэтому часть кафедр двух вузов была объединена. Для решения проблемы дефицита педагогических кадров на работу были приглашены сотрудники научных учреждений, эвакуированных в Уфу из Украины, Белоруссии и Москвы. Так, например, кафедру биологии возглавил профессор Я.В. Ролл (из Зоологического института Академии наук Украинской ССР), кафедру физики – профессор Н.Д. Маргулис (из Института физики Академии наук Украинской ССР), кафедру общей химии – профессор Е.С. Буксер (из Института геологических наук Академии наук Украинской ССР). На других кафедрах заведующими работали профессора Н.Д. Стражеско (НИИ клинической медицины Академии наук Украинской ССР), А.В. Палладин (Институт биохимии Академии наук Украинской ССР), В.Х. Василенко (Киевский институт усовершенствования врачей) и многие другие [9].

Зима 1941–1942 гг. в Уфе была очень холодной, что вызвало дополнительные проблемы. Из-за низкой температуры, опускавшейся до -50°C , замерзли трубы городского водопровода. Воду в БГМИ, расположенный на высоком и крутом берегу реки Белой, приходилось носить из проруби на коромыслах ведрами [10]. Отопление в учебных помещениях и общежитии было печное. По словам очевидцев, аудитории плохо отапливались, студенты занимались в верхней одежде. Дров выделили недостаточно, поэтому студенты обоих институтов, помимо учебы, работали на заготовке дров: с лесных участков, расположенных на окраине города, вручную переправляли бревна по льду Белой и поднимали их на ее высокий берег.

Несмотря на все хозяйственные и организационные трудности и сокращение сроков подготовки врачей, объем учебной программы не менялся. Во время работы в Уфе Н.А. Семашко был председателем государственной экзаменационной комиссии БГМИ (8-й выпуск врачей). По итогам экзаменов он отметил высокий уровень профессиональной подготовки выпускников, большая часть которых после получения диплома была мобилизована и направлена на фронт. Заведующий кафедрой социальной гигиены БГМУ

Н.А. Шерстенников вспоминал: «О хорошей подготовке врачей писалось в полученных институтом отзывах военно-санитарных организаций фронта и тыла. Институту известно, что о “башкирских” врачах весьма одобрительно отзывался главный хирург Советской Армии Н.Н. Бурденко» [9].

В Уфе в непростых условиях эвакуации профессор Н.А. Семашко активно работал по нескольким направлениям. Помимо педагогической и научной деятельности он занимался подготовкой научно-педагогических кадров, принимал участие в оказании помощи учреждениям здравоохранения, находящимся на территории Башкирской АССР, в просветительской работе с населением Уфы и Башкирии. Еще задолго до начала Великой Отечественной войны народный комиссар здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко активно участвовал в организации оказания медицинской помощи населению Башкирии – первой автономной республики в составе России. По распоряжению председателя Совнаркома В.И. Ленина в 1919 г. он вел активную работу, связанную с восстановлением больниц, разрушенных во время боев в годы Гражданской войны, привлечением в республику врачей и средних медработников для борьбы с эпидемией тифа [11]. Одним из направлений деятельности Н.А. Семашко было развитие санаторно-курортного дела в Советской России [7], в том числе в Башкирии. В 1920 г. нарком Н.А. Семашко взял под патронаж кумысолечебницу в Шафраново.

Педагогическая деятельность профессора Н.А. Семашко в эвакуации не ограничивалась только обучением студентов, он также включился в работу по повышению квалификации врачей и средних медицинских работников, которая в республике велась очень активно: «...За время войны было проведено 10 курсов по подготовке заведующих райздоров, госсанврачей, эпидемиологов и их помощников, статистиков, дезинфекторов с охватом более 400 человек. Велико было участие научных работников в состоявшихся многочисленных (свыше 30) декадах, конференциях, семинарах, проводившихся не только в Уфе, но и в республике и охватывавших широкие круги медицинских работников» [9]. При непосредственном участии Н.А. Семашко издан сборник учебно-методических материалов «В помощь сельским медицинским работникам» [11].

Существенный вклад Н.А. Семашко внес в создание Музея истории медицины при БГМИ: предложенная им структура разделов, как и правила подбора экспонатов, долгое время не менялись. В Уфе Н.А. Семашко не прекращал и научную работу: рецензировал диссертации и статьи, руководил диссертационными исследованиями. Так, 19 января 1942 г. состоялась защита докторской диссертации его ученика, заведующего кафедрой социальной гигиены БГМИ Н.А. Шерстенникова на тему «Здравоохранение в Башкирской АССР». Защита проходила на открытом заседании Ученого совета 1-го МОЛМИ, официальными оппонентами были профессора 1-го МОЛМИ – заведующий кафедрой социальной гигиены санитарно-гигиенического факультета Д.В. Горфин, профессор кафедры коммунальной гигиены А.Н. Сысин [12]³.

Н.А. Семашко руководил научными исследованиями Н.А. Шерстенникова еще с довоенных лет. В 1935 г. Н.А. Шерстенников поступил в аспирантуру 1-го МОЛМИ, и его научным руководителем был назначен Н.А. Семашко. Через 16 мес он с успехом защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Санитарное состояние Уржумского района Кировской об-

³Во время войны также успешно защитили диссертации на степень доктора наук С.З. Лукманов (кафедра нормальной анатомии), В.А. Жухин (кафедра патологической анатомии), Н.И. Чурбанов (кафедра гистологии), Е.М. Губарев (кафедра биохимии), Н.И. Мельников (кафедра микробиологии) [9].

ласти за 1912–1934 гг.». [11]. После защиты Н.А. Шерстенников по рекомендации Н.А. Семашко направлен в Уфу, где возглавил новую кафедру социальной гигиены БГМИ. Однако общение с Н.А. Семашко не прервалось: профессор продолжал консультировать молодого заведующего кафедрой. В письмах довоенных лет Н.А. Семашко уделял много внимания «советам по укреплению и улучшению преподавания на кафедре социальной гигиены, а также советам по докторской диссертации» [11]⁴.

Совместная работа в годы эвакуации сотрудников 1-го МОЛМИ с коллегами из БГМИ, по признанию башкирских ученых-медиков, способствовала дальнейшему развитию научных исследований в разных направлениях фундаментальной и клинической медицины в послевоенный период.

В годы Великой Отечественной войны в Башкирии сформировано 53 эвакуационных госпиталя, оказавших медицинскую помощь более чем 300 тыс. больных и раненых красноармейцев, 36 из них были дислоцированы в Уфе [13]. Находившийся в эвакуации Н.А. Семашко, как и другие преподаватели 1-го МОЛМИ, участвовал в оказании практической помощи здравоохранению Башкирии. Будучи членом Госпитального совета при НКЗ Башкирской АССР, Н.А. Семашко организовал консультативную работу специалистов института в эвакогоспиталях, работающих на территории Башкирской АССР. В связи с этим значительная часть времени сотрудников 1-го МОЛМИ помимо педагогической деятельности отводилась клинической работе. Так, в эвакогоспиталях консультировали профессора М.С. Малиновский, А.Г. Лихачев, Б.Б. Коган, Е.И. Кватер, А.Г. Гукосян, Э.Е. Штайншайдер [12]. Наркомом здравоохранения Башкирии в то время был заведующий кафедрой нормальной анатомии БГМИ С.З. Лукманов⁵, выпускник 2-го Московского государственного медицинского института [13]. По воспоминаниям Н.А. Шерстенниковой, «башкирские организации – Обком партии, Совнарком, Наркомздрав, областной комитет Красного Креста – во время пребывания Семашко в Уфе часто обращались к нему с просьбами помочь во многих делах, выдвинутых войной. Николай Александрович энергично помогал Наркомздраву БАССР в организации работы эвакогоспиталей, медицинской помощи трудящимся, участвовал в конференциях и совещаниях организаторов здравоохранения, врачей, актива общества Красного Креста, выступал с лекциями и повышал квалификацию местных врачей» [11].

В связи с резко возросшей нагрузкой на инфраструктуру Уфы, обусловленной эвакуацией в город большого количества заводов и учреждений, а также дислокацией многих эвакогоспиталей возникла реальная угроза распространения эпидемий. Профессора-гигиенисты 1-го МОЛМИ Н.А. Семашко, А.В. Мольков, С.И. Каплун, Д.В. Горфин, С.Н. Черкинский разработали план по оздоровлению санитарно-гигиенической обстановки в Уфе [12]. Благодаря своевременно принятым мерам сохранилось санитарно-эпидемиологическое благополучие в городе.

Особое внимание Н.А. Семашко уделял просветительской работе с населением [3]. В 1941 г. при Башкирской государственной филармонии был создан музыкально-литературный лекторий. В нем выступали эвакуированные в Уфу театральные, литературные и музыкальные критики: С.А. Андреев-Кривич, К.Н. Державин, М.Г. Пизов, Г.М. Свердлов, музыковеды Л.Н. Лебединский, Г.А. Поляновский, композиторы Ф.Е. Козицкий, Н.К. Чемберджи и

артисты Киевского театра оперы и балета Украинской ССР им. Т.Г. Шевченко З.М. Гайдай, К.А. Лаптев, М.И. Литвиненко-Вольгемут, И.И. Масленникова, И.С. Паторжинский и др. [9].

Помимо этого направления Н.А. Семашко организовал в музыкально-литературном лектории работу по санитарному просвещению населения. Рассматривались вопросы, наиболее актуальные для этого времени: инфекционные заболевания и предупреждение их развития, польза физических упражнений, в том числе лечебной физической культуры для больных и раненых, находящихся в эвакуационных госпиталях. На выступления академика Н.А. Семашко в музыкально-литературном лектории стремились попасть не только студенты, но и преподаватели учебных заведений, а также сотрудники НИИ. Энциклопедические знания лектора стали эталоном для многих преподавателей, которые копировали манеру его речи и выступлений.

К просветительской работе Н.А. Семашко активно привлекал не только своих коллег, но и учащихся медицинских вузов. Ученые и студенты старших курсов выступали с лекциями и докладами на санитарно-гигиенические темы, проводили беседы среди гражданского населения и служащих в воинских частях (500–700 выступлений в сезон) [10].

По воспоминаниям современников, Н.А. Семашко «изумлял всех своей кипучей деятельностью». В Уфе «целыми днями он был занят, но внешне оставался всегда бодрым и своим примером вдохновлял других» [11]. Н.А. Семашко «из своей скромности наотрез отказался воспользоваться готовыми удобствами для своей семьи за счет стеснения кого-либо из научных работников и разместился в обыкновенной комнате студенческого общежития, взяв на себя целиком все заботы о своей семье вплоть до обогрева комнаты – топки печурки и колки дров» [12].

Несмотря на колоссальную занятость, Н.А. Семашко находил время и посещал городские библиотеки (Республиканскую библиотеку Башкирской АССР, библиотеки медицинского, педагогического институтов), Башкирский театр оперы и балета, где давал спектакли Киевский театр оперы и балета Украинской ССР им. Т.Г. Шевченко. Со многими из артистов Н.А. Семашко был знаком. С украинским поэтом П.Г. Тычиной дружил семьями (они жили напротив друг друга).

В конце марта 1942 г. Н.А. Семашко вернулся в Москву. В Уфе на платформе железнодорожного вокзала его провожал профессорско-преподавательский состав как БГМИ, так и 1-го МОЛМИ.

Н.А. Семашко продолжил свою научно-практическую деятельность в Москве, где шли подготовительные мероприятия по организации Академии медицинских наук СССР. Он писал Н.А. Шерстенникову 22 июня 1942 г.: «Я работаю полным ходом, кто только меня не „эксплуатирует“: от ВКВШ (Всесоюзного комитета по делам высшей школы при Совете Народных Комиссаров СССР) через НКЗ СССР, через НКЗ РСФСР, через Красный Крест и до горздрава и райздравов. Но такой эксплуатации я рад, ибо чувствуешь, что приносишь пользу. А это самое главное» [11].

Многогранная деятельность Н.А. Семашко в период его эвакуации с 1-м МОЛМИ в Уфу оставила глубокий след в истории БГМИ. На новый уровень поднялась учебная, научно-исследовательская и воспитательная работа, сформировались новые традиции.

В 1974 г. к 100-летию Н.А. Семашко на здании биологического корпуса (ныне корпус №1) Башкирского госу-

⁴У Н.А. Шерстенниковой сохранилось более 140 писем от Н.А. Семашко за 1936–1948 гг.

⁵Наркомом здравоохранения Башкирской АССР С.З. Лукманов был в 1940–1950 гг.

дарственного медицинского университета установлена мемориальная доска. В фойе нового учебного корпуса №3 БГМУ в НИИ общественного здоровья и организации здравоохранения им. проф. И.-Г.Г. Кадырова, торжественно открытого 2 сентября 2019 г., расположена мемориальная экспозиция, посвященная академику АМН СССР, профессору Н.А. Семашко.

В Башкирии дорожат памятью о жизни и деятельности Н.А. Семашко в Уфе в 1941–1942 гг. Именем Н.А. Семашко названа одна из улиц Уфы.

Заключение

Н.А. Семашко в период эвакуации 1-го МОЛМИ в Уфу с 1941 по 1942 г. внес значительный вклад в организацию и практическую реализацию учебного, методического и научного процессов двух медицинских вузов. Совместная работа профессорско-преподавательского состава БГМУ и 1-го МОЛМИ сыграла положительную роль в повышении педагогической и научной квалификации преподавателей Башкирского государственного медицинского института, были усовершенствованы старые и созданы новые формы организации учебной, научной и воспитательной работы в военных условиях. Непосредственная помощь Н.А. Семашко и профессорско-преподавательского состава 1-го МОЛМИ медицинским организациям, располагавшимся в то время на территории Башкирской АССР,

внесли существенный вклад в восстановление здоровья раненых и больных.

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

НИИ – научно-исследовательский институт
НК – Народный комиссариат

НКЗ – Народный комиссариат здравоохранения

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Решетников В.А., Трегубов В.Н. К истории создания и деятельности кафедры социальной гигиены медицинского факультета Первого Московского государственного университета. *История медицины*. 2021;7(1):98–106 [Reshetnikov VA, Tregubov VN. On the history of the creation and activities of the Department of Social Hygiene in the Faculty of Medicine at the First Moscow State University. *History of Medicine*. 2021;7(1):98–106 (in Russian)]. DOI:10.17720/2409-5583.7.1.2021.11k
- Мирский М.Б. Первый нарком здоровья. М.: Знание, 1974 [Mirskii MB. Pervyi narkom zdorov'ia. Moscow: Znanie, 1974 (in Russian)].
- Мирский М.Б. Н.А. Семашко (К 120-летию со дня рождения). *Гигиена и санитария*. 1995;4:46–52 [Mirskii MB. NA Semashko (K 120-letiiu so dnia rozhdeniia). *Gigiena i sanitariia*. 1995;4:46–52 (in Russian)].
- Reshetnikov VA, Nesvizhskiy YuV, Kasimovskaya NA. NA Semashko – theorist and organizer of public health. *History of Medicine*. 2014;3(3):24–9.
- Chernichenko MY. N.A. Semashko – the first people's commissar of health: A new century – new research horizons. *History of Medicine*. 2014;3(3):73–81.
- Хабриев Р.У., Егорышева И.В., Шерстнева Е.В. Николай Александрович Семашко – первый народный комиссар здравоохранения России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018;26(3):164–8 [Khabriev RU, Egorysheva IV, Sherstneva EV. Nikolai Aleksandrovich Semashko – pervyi narodnyi komissar zdavookhraneniia Rossi. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdavookhraneniia i istorii meditsiny*. 2018;26(3):164–8 (in Russian)]. DOI:10.18821/0869-866X-2018-26-3-164-168
- Arsentyev EV, Reshetnikov VA. To the biography of N.A. Semashko: On the work of the first people's commissar of health in 1920–1925. *History of Medicine*. 2018;5(3):183–92. DOI:10.3897/hmj.5.3.32480
- Башкирская энциклопедия. В 7 т. Т. 7. Ф–Я. Гл. ред. М.А. Ильгамов. Уфа: Башкирская энциклопедия, 2011 [Bashkirskaya entsiklopediia. V 7 t. T. 7. F–Ya. Pod red. M.A. Ilgama. Ufa: Bashkirskaya entsiklopediia, 2011 (in Russian)].
- Шерстневиков Н.А. Башкирский медицинский институт имени XV-летия ВЛКСМ (1932–1957 гг.): Краткий очерк. Уфа: Башкиргиздат, 1959, с. 25–28 [Sherstennikov NA. Bashkirskii meditsinskii institut imeni XV-letia VLKSM (1932–1957 gg.): Kratkii ocherk. Ufa: Bashkniгоizdat, 1959, p. 25–28 (in Russian)].
- Уфа в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Отв. ред. и автор-составитель Г.Т. Хусаинова. 2-е изд., перераб. и доп. Уфа: Восточная печать, 2020 [Ufa v gody Velikoi Otechestvennoi voiny 1941–1945 gg. Pod red. GT Khusainova. 2-e izd., pererab. i dop. Ufa: Vostochnaia pechat', 2020 (in Russian)].
- Шерстневиков Н.А. Воспоминания о Н.А. Семашко. *Советское здравоохранение*. 1961;12:67–70 [Sherstennikov NA. Vospominaniia o NA Semashko. *Sovetskoe zdavookhranenie*. 1961;12:67–70 (in Russian)].
- Первый медицинский в годы Великой Отечественной войны. Под общ. ред. П.В. Глыбочко. М.: Практическая медицина, 2015 [Pervyi meditsinskii v gody Velikoi Otechestvennoi voiny. Pod red. PV Glybochko. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2015 (in Russian)].
- Кулагина А.А., Мухаметова Г.М., Карамова Л.М., Камалов М.Х. История развития здравоохранения и медицинской науки в Башкирской АССР (1917–1980 гг.). Уфа: Башкирское книжное издательство, 1981 [Kulagina AA, Mukhametova GM, Karamova LM, Kamalov MH. Istoriia razvitiia zdavookhraneniia i meditsinskoi nauki v Bashkirskoi ASSR (1917–1980). Ufa: Bashkirskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1981 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / Thearticle received: 07.09.2022



OMNIDOCTOR.RU