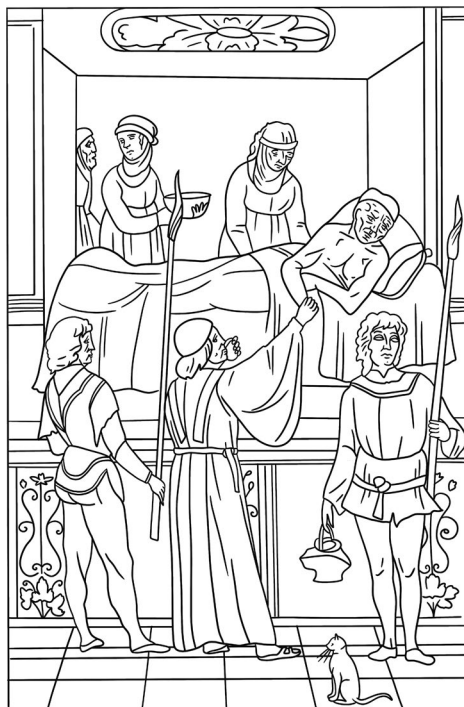


TER-ARKHIV.RU

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



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 96

—  
1.2024

CONSILIUM | OmniDoctor  
MEDICUM

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

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

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-  
речень ведущих рецензируемых научных жур-  
налов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публи-  
кация основных результатов диссертационных  
исследований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSIUМ**  
MEDICUM

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации 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](http://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: 25.01.2024  
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 96

1.2024

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. ГЛЯНЦЕВ (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),  
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),  
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),  
M. 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:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

[e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru](mailto:e.gorbacheva@ter-arkhiv.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 25.01.2024

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 96

1.2024

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 улучшения госпитального и отдаленного прогнозов при нестабильной стенокардии

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Д.А. Винокурова, Е.С. Куликов, О.С. Кобякова, И.А. Деев, С.В. Федосенко, Е.А. Старовойтова, Г.Э. Черногорюк, Е.А. Чернышева, Н.Д. Яровой**

Влияние приема антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе на течение и исходы внебольничной пневмонии в стационарах г. Томска

**Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин**

Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств

**Е.М. Римская, О.В. Стукалова, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, Т.В. Кузнецова, П.В. Чумаченко, С.П. Голицын**

Воспаление и фиброз миокарда: есть ли связь с блокадой левой ножки пучка Гиса

**Д.Ф. Гареева, И.А. Лакман, А.А. Агапитов, Л.Ф. Садикова, П.А. Давтян, В.Л. Каюмова, Г.М. Нуртдинова, Е.А. Бадыкова, М.С. Курбанов, И.Р. Идигов, Л. Фидлер, Л.Я. Мотлох, А.-М. Деплингер, В.М. Тимирьянова, Н.Ш. Загидуллин**

Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19

**А.В. Яковлев, И.А. Ефремов, Н.Ф. Яковлева, С.Н. Шилов, А.Н. Рябиков, А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, К.В. Копеева, И.В. Широких**

Эффективность аппаратной PAP-терапии при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдроме обструктивного апноэ во сне

**Т.Е. Романова, О.П. Абаева, Н.В. Присяжная, С.В. Романов, В.А. Бердугин**

Взаимоотношения врачей и пациентов инфекционного госпиталя в периоды 1 и 2-й волн пандемии COVID-19

**И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова**

Комбинированная терапия продуктивного кашля при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и остром бронхите в реальной клинической практике

## EDITORIAL ARTICLE

**5 Sergey A. Boytsov, Sergei I. Provatorov**

Possibilities for improving hospital and remote forecasts for unstable angina

## ORIGINAL ARTICLES

**11 Daria A. Vinokurova, Evgeny S. Kulikov, Olga S. Kobyakova, Ivan A. Deev, Sergey V. Fedosenko, Elena A. Starovoytova, Georgy E. Chernogoryuk, Ekaterina A. Chernysheva, Nikolay D. Yarovoy**

The effect of taking antibacterial therapy on the outpatient stage and outcomes of community-acquired pneumonia in Tomsk hospitals

**17 Tatiana G. Nonka, Elena V. Lebedeva, Alexey N. Repin**

Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders

**22 Elena M. Rimskaya, Olga V. Stukalova, Olga P. Aparina, Nataliia A. Mironova, Tatiana V. Kuznetsova, Petr V. Chumachenko, Sergey P. Golitsyn**

Inflammation and myocardial fibrosis: is there a relation with left bundle branch block

**29 Diana F. Gareeva, Irina A. Lakman, Alexander A. Agapitov, Liana F. Sadikova, Paruir A. Davtian, Valeriia L. Kayumova, Guzel M. Nurtidinova, Elena A. Badykova, Magomed S. Kurbanov, Islam R. Idigov, Lukas Fiedler, Lukas Jaroslav Motloch, Anna-Maria Dieplinger, Venera M. Timiryanova, Naufal Sh. Zagidullin**

Dynamics of hospital mortality in COVID-19 pandemia

**36 Alexey V. Yakovlev, Ivan A. Efremov, Natalia F. Yakovleva, Sergey N. Shilov, Andrew N. Ryabikov, Alexander T. Teplyakov, Elena V. Grakova, Kristina V. Kopeva, Ilya V. Shirokikh**

The effectiveness of hardware CPAP therapy in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome

**42 Tatyana E. Romanova, Olga P. Abaeva, Nadezhda V. Prisyazhnaya, Sergey V. Romanov, Vitaly A. Berdutin**

Relationships of doctors and patients of the infection hospital during the 1st and 2nd waves of the COVID-19 pandemic

**46 Igor V. Leshchenko, Natalia A. Esaulova**

Combination therapy for productive cough in acute respiratory viral infection (ARVI) and acute bronchitis in real clinical practice

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

## CASE REPORTS

**И.В. Озерская, А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, В.Д. Денисова, В.А. Барина, И.В. Гребенева**  
Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка

**53 Irina V. Ozerskaia, Alexander B. Malakhov, Alyona Yu. Sedova, Veronika D. Denisova, Veronika A. Barinova, Irina V. Grebeneva**  
Vaping use-associated lung injury in a teenager

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

**О.Я. Васильцева, А.Г. Едемский, Д.Ф. Зейналов, Е.Н. Кливер, В.Ю. Усов, Д.С. Гранкин, Д.А. Сирота, А.М. Чернявский**  
Возможности успешного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

**58 Oksana Ya. Vasil'tseva, Alexander G. Edemskiy, Devran F. Zeinalov, Elena N. Kliver, Wladimir Yu. Ussov, Denis S. Grankin, Dmitry A. Sirota, Aleksandr M. Chernyavskiy**  
Therapies of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

**Ю.Г. Самойлова, О.Е. Ваизова, А.Е. Станкова, М.В. Матвеева, Д.В. Подчиненова, Д.А. Кудлай, А.А. Борозинец, Т.А. Филиппова, И.Р. Гришкевич, А.В. Партала, Д.А. Герасимова**  
Фармакогенетика ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2-го типа

**63 Iuliia G. Samoilova, Olga E. Vaizova, Anastasia E. Stankova, Mariia V. Matveeva, Daria V. Podchinenova, Dmitry A. Kudlay, Anastasiia A. Borozinets, Tatyana A. Filippova, Ivan R. Grishkevich, Anastasia V. Partala, Diana A. Gerasimova**  
Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus

## КОНСЕНСУС

## CONSENSUS

**В.И. Мазуров, Л.И. Алексеева, И.Б. Беляева, И.Г. Беленький, А.Л. Бурулев, И.З. Гайдукова, Е.В. Зонова, О.В. Калюжин, О.Б. Несмеянова, Э.Н. Оттева, Е.А. Трофимов**  
Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов

**68 Vadim I. Mazurov, Liudmila I. Alekseeva, Irina B. Belyaeva, Igor G. Belenkiy, Artem L. Burulev, Inna Z. Gaydukova, Elena V. Zonova, Oleg V. Kalyuzhin, Olga B. Nesmeyanova, Elvira N. Otteva, Evgeniy A. Trofimov**  
Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D<sub>3</sub> in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

## HISTORY OF MEDICINE

**Ю.Л. Караулова, Е.О. Котова, А.С. Писарюк, Н.М. Поваляев, Ж.Д. Кобалава**  
История изучения инфекционного эндокардита в России

**75 Julia L. Karaulova, Elizaveta O. Kotova, Alexandra S. Pisaryuk, Nikita M. Povalyaev, Zhanna D. Kobalava**  
History of the study of infective endocarditis in Russia

# Возможности улучшения госпитального и отдаленного прогнозов при нестабильной стенокардии

С.А. Бойцов<sup>1,2</sup>, С.И. Проваторов<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Нестабильная стенокардия (НС) представляет собой вариант течения острого коронарного синдрома (ОКС), при котором не развивается ишемическое повреждение миокарда. Основным критерием диагностики НС при ОКС является отсутствие изменений концентрации кардиоспецифического тропонина в крови больного. При небольшом объеме поражения выявление инфаркта миокарда у больного с помощью низкочувствительных тестов, способствующих определению уровня кардиоспецифического тропонина в крови, может быть затруднено. Соответственно, это может приводить к гипердиагностике НС у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Оптимальная медикаментозная терапия и своевременно выполненная реваскуляризация коронарных артерий существенно снижают риск смерти и развития инфаркта миокарда в госпитальном и отдаленном периодах у пациентов с НС. Диспансерное наблюдение и получение льготного лекарственного обеспечения могут снизить смертность в отсроченном периоде после перенесенного эпизода НС.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, оптимальная медикаментозная терапия, сердечный тропонин, коронарные артерии, реваскуляризация, диспансерное наблюдение, прогноз

**Для цитирования:** Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности улучшения госпитального и отдаленного прогнозов при нестабильной стенокардии. Терапевтический архив. 2024;96(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202555

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Possibilities for improving hospital and remote forecasts for unstable angina

Sergey A. Boytsov<sup>1,2</sup>, Sergei I. Provatorov<sup>✉1</sup>

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

<sup>2</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia

## Abstract

Unstable angina (UA) is a type of acute coronary syndrome (ACS) without ischemic myocardial damage. The main criterion for the diagnosis of UA in ACS is the absence of changes in the concentration of cardiac troponin in the patient's blood. When the volume of myocardial damage is small, it may be difficult to detect myocardial infarction in a patient using low-sensitivity tests for determining of cardiac troponin in the blood. This issue may lead to overdiagnosis of UA in patients with non-STE ACS. Optimal drug therapy and revascularization of the coronary arteries significantly reduce the risk of death and the development of myocardial infarction both in the hospital and in the long-term period in patients with UA. Outpatient follow-up and provision of free of charge medications to patients may reduce long-term mortality after an episode of UA.

**Keywords:** unstable angina, acute coronary syndrome, myocardial infarction, optimal drug therapy, cardiac troponin, coronary arteries, revascularization, outpatient follow-up, prognosis

**For citation:** Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities for improving hospital and remote forecasts for unstable angina. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202555

## Введение

Среди возможных вариантов течения острого коронарного синдрома (ОКС) нестабильная стенокардия (НС) является наиболее разнородной группой в отношении клинических проявлений и в плане прогноза. Приведенная нозология включает пациентов не только с минимальными проявлениями ишемии миокарда, связанными с постепенным прогрессированием коронарного стеноза до гемодинамически значимого уровня, но и с тотальной ишемией левого желудочка (ЛЖ), вызванной критическим стенозом ствола левой коронарной

артерии (КА). В первом случае прогноз может быть благоприятным при активной медикаментозной терапии, во втором задержка с проведением реваскуляризации может привести к смерти пациента. Больные с НС представляют сложную группу как в плане диагностики, так и в отношении последующей оценки риска. Первое связано с отсутствием четких критериев диагноза НС, который ставится методом исключения, второе – с выраженной разнородностью приведенной категории пациентов и сохраняющимися противоречиями в данных относительно отдаленного прогноза.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Проваторов Сергей Ильич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. совершенствования оказания медицинской помощи больным с ишемической болезнью сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: semaver@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7936-3634

Бойцов Сергей Анатольевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». 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

### Определение и эпидемиология

Термин «нестабильная стенокардия» впервые одновременно использовали N. Fowler [1], С. Conti и соавт. [2] в 1971 г. В обеих публикациях его применяли как синоним понятия «предынфарктная стенокардия». НС представляет собой вариант течения ОКС, при котором, несмотря на наличие проявлений ишемии миокарда, не происходит его ишемического повреждения и, соответственно, отсутствует динамика содержания кардиоспецифического тропонина (сТр) в крови.

К проявлениям НС относят дебют стенокардии, возникновение затяжных приступов стенокардии в покое, увеличение частоты, длительности имеющихся приступов стенокардии, снижение порога возникновения приступов стенокардии, а также появление стенокардии вскоре после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [3].

Распространенность НС в популяции оценить сложно. По сведениям автоматизированной системы мониторинга медицинской статистики (АСММС), в 2022 г. в Центральном федеральном округе Российской Федерации (ЦФО) лечение в стационарах прошли 104 182 пациента с ОКС, среди которых у 60 318 установлен ИМ. Соответственно, количество госпитализаций по поводу НС в ЦФО в 2022 г. можно оценить в 43 864 – 112 случаев на 100 тыс. населения. При этом значительное количество случаев НС остаются вне поля зрения медицинской статистики. Многие пациенты переносят эпизод НС, не обращаясь к врачу. В большом числе случаев происходит спонтанная стабилизация стенокардии, а о перенесенном эпизоде нестабильности коронарного кровотока становится известно только ретроспективно. Данные о том, в каком проценте случаев НС непосредственно предшествует развитию ИМ, противоречивы. По сведениям R. Nagreg и соавт. (1979 г.) [4], НС предшествовала развитию ИМ у 39% госпитализированных пациентов. В исследовании TIMI-9B у пациентов, госпитализированных с ИМ, предынфарктная стенокардия отмечена только в 14% случаев [5].

### Диагностика НС

НС не имеет специфических инструментальных и лабораторных критериев, присущих именно этому заболеванию. Диагноз формулируется фактически методом исключения ИМ среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Ключевым симптомом у большинства пациентов является типичная для стенокардии боль либо дискомфорт в груди. В то же время у 20% пациентов, госпитализированных с ОКС, симптоматика носит атипичный характер: боль не имеет типичной для стенокардии локализации либо отсутствует вовсе, наблюдаются одышка, слабость, тошнота или общий дискомфорт [3]. В случае наличия типичных динамических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) можно подтвердить ишемию миокарда, но их отсутствие не исключает наличия у пациента ОКС.

Наиболее значимым диагностическим тестом, позволяющим исключить ИМ и, соответственно, подтвердить НС у пациента с ОКСбпST, является определение содержания маркеров повреждения миокарда в крови. Изначально в качестве таких маркеров выступали креатинфосфокиназа (КФК) и ее МВ-фракция (КФК-МВ), затем стали использовать сТр. Внедрение в практику определения содержания сТр высокочувствительным методом (вч сТр) привело к более частому выявлению ишемического повреждения миокарда у пациентов с нормальным уровнем КФК-МВ или сТр, определенным полуколичественным методом. В результате количество поставленных диагнозов НС в общем массиве случаев ОКСбпST значительно снизилось. Так, в

2003 г. доля НС в структуре ОКС в США составляла 42%, тогда как в 2010 г. – только 28% [6, 7].

Действующие отечественные клинические рекомендации Российского кардиологического общества по ведению больных с ОКСбпST [8] для верификации ИМ регламентируют «исследование динамики уровня биохимических маркеров повреждения кардиомиоцитов в крови, предпочтительно сердечного тропонина Т или I». Такой метод, как вч сТр, считают предпочтительным, а качественный и полуколичественный методы – допустимыми. Формально даже использование КФК-МВ в качестве маркера повреждения миокарда не противоречит клиническим рекомендациям. На практике в значительном числе случаев используют именно качественные и полуколичественные методики определения содержания сТр в крови, что приводит к невыявлению ИМ у части пациентов, возможно весьма значительной, отнесенных к НС.

Согласно определению Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины, тест-система для определения концентрации сТр считается высокочувствительной в том случае, если у 50% здоровых людей с ее помощью уровень сТр определяется выше нижней границы детекции [9]. Следовательно, признаком повреждения миокарда является концентрация в крови вч сТр, превышающая 99-й перцентиль. Необходимо учитывать, что уровень вч сТр в крови может стабильно превышать 99-й перцентиль у некоторых пациентов, к которым относятся больные с хронической болезнью почек (ХБП) и сердечной недостаточностью, причем среди пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ также в значительном проценте случаев отмечено повышение вч сТр в крови. Так, в исследовании PARAMOUNT, в которое включены пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ, превышение порогового уровня сТр, составившего 14 нг/л, отмечено у 55% пациентов [10]. У больных с ХБП уровень сТр в крови стабильно превышает 99-й перцентиль в 38–68% случаев, что зависит от используемой тест-системы [11]. Постоянно повышенное содержание в крови вч сТр у таких пациентов создает существенные диагностические трудности, а в реальной практике в таких случаях нередко ошибочно диагностируется ИМ. Соответственно, у больных с ОКСбпST следует оценивать не только абсолютные значения концентрации вч сТр в крови, но и их изменения. Отсутствие изменений уровня вч сТр при повторных измерениях свидетельствует против диагноза ИМ у пациента и может говорить о другой причине длительного повышения содержания данного биомаркера в крови.

Стабильное повышение уровня вч сТр выше 99-го перцентиля нередко отмечают среди больных с НС. По данным регистра Sweetheart, только у 39,7% пациентов с НС уровень вчТр был ниже порогового 14 нг/л, в то время как у остальных превышал его. Доля пациентов с НС среди ОКСбпST в данном регистре в разные годы составляла 9,4–15,3% [12].

### Классификация и стратификация риска

Наиболее признанная классификация НС разработана E. Braunwald (1989 г.) [13], в которой выделяются 3 класса по степени выраженности (впервые возникающая, подострая, острая стенокардия покоя) и по обстоятельствам возникновения (вторичная, первичная, постинфарктная). Позднее предложено разделение постинфарктной стенокардии на тропонин-негативную и тропонин-позитивную [14], но в соответствии с критериями 4-го универсального определения ИМ [15] тропонин-позитивная НС представляет собой

ИМ без подъема сегмента *ST* [16], в связи с чем приведенное разделение исключено из практического применения. Выделенные классы НС различают не только по клиническим проявлениям, но и по отдаленному прогнозу [17].

С точки зрения подходов к инвазивному лечению при ОКСбпST действующие рекомендации Российского кардиологического общества [8] регламентируют выделение у пациента с НС 3 степеней риска: очень высокого, высокого, промежуточного, в соответствии с которыми определяются сроки проведения коронароангиографии (КАГ). У пациентов с отсутствующими четкими критериями риска решение об инвазивной стратегии нужно принимать после верификации ишемии в ходе нагрузочного теста. При наличии критериев очень высокого риска (нестабильность гемодинамики, характерная длительная боль в груди, повторная динамика *ST-T* на электрокардиограмме (ЭКГ), остановка кровообращения) КАГ должна быть выполнена в течение 2 ч после госпитализации. К критериям высокого риска относят смещения сегмента *ST-T* и сумму баллов по шкале GRACE > 140. У пациентов данной группы КАГ следует выполнить в течение 24 ч с момента госпитализации. По данным мониторинга АСММС, в 2022 г. в ЦФО из госпитализированных 74 341 пациента с ОКСбпST 26 368 соответствовали индексу GRACE > 140 баллов. Таким образом, в общем массиве госпитализированных пациентов с ОКСбпST доля лиц с высоким GRACE составила 35,5%.

В отечественных клинических рекомендациях приведена группа пациентов промежуточного риска, у которых вмешательство должно быть выполнено в течение 72 ч. К ним относят пациентов с ХБП, сниженной ФВ ЛЖ, ранней постинфарктной стенокардией, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ), имеющих 109–140 баллов по шкале GRACE, а также больных, у которых при неинвазивных стресс-тестах выявлена ишемия миокарда.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества 2023 г. при выборе подхода к срокам реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST выделяют категории больных высокого и очень высокого риска, а остальных относят к низкому риску, для которых рекомендован избирательный подход к проведению КАГ [3].

Шкала GRACE является основным неинвазивным инструментом в оценке госпитального и отдаленного рисков у больных с ОКС. При сумме баллов 140 и более доказана польза от проведения ранней реваскуляризации [18]. В то же время имеются указания на необоснованное повышение риска при раннем проведении реваскуляризации у пациентов с низким баллом по шкале GRACE. Так, данные исследования VERDICT свидетельствуют о том, что у пациентов с GRACE < 140 ранняя инвазивная стратегия (РИС) (проведение ЧКВ в первые 12 ч) сопряжена с повышенным риском смерти в отдаленном периоде, в то время как у пациентов с GRACE > 140 РИС улучшала отдаленный прогноз [19]. Анализ значимости отдельных пунктов шкалы GRACE для отдаленного прогноза в исследовании VERDICT показал, что ключевое значение имеют частота сердечных сокращений (при > 87 предпочтительна РИС), систолическое артериальное давление (при низком предпочтительна РИС, при повышенном – отсроченная инвазивная стратегия), изменения сегмента *ST-T* на ЭКГ (при их наличии РИС более предпочтительна).

У пациентов, не имеющих загрудинных болей, ишемической динамики на ЭКГ и диагностически значимого повышения концентрации сТр, верификация ишемии миокарда позволяет уточнить показания к проведению КАГ.

Оптимальными исследованиями для приведенной цели являются стресс-эхокардиография (Стресс-ЭхоКГ) либо одnofотонная позитронно-эмиссионная компьютерная томография с физической нагрузкой, которая в реальных условиях может быть выполнена в единичных медицинских организациях, в то время как Стресс-ЭхоКГ может проводиться практически в любом региональном сосудистом центре при наличии оборудования и квалифицированных специалистов. Стресс-ЭхоКГ у пациентов с НС может быть выполнена в ранние сроки. Отрицательный результат данной пробы свидетельствует о благоприятном отдаленном прогнозе [20]. В отличие от Стресс-ЭхоКГ, чувствительность которой может быть повышена с помощью контрастного усиления, использование традиционной нагрузочной пробы с ЭКГ-контролем имеет ограниченное прогностическое значение [21].

Существенную помощь в стратификации риска и определении показаний к проведению КАГ может оказать мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА с контрастированием. Согласно результатам исследования VERDICT, проведенная у пациентов с ОКС МСКТ позволила выявить, что отрицательная прогностическая ценность составляет 90,9%, позитивная прогностическая ценность – 87,9%, чувствительность – 96,5%, специфичность – 72,4% [22]. В тех случаях, когда МСКТ не позволяла выявить имеющееся значимое стенозирование КА, пораженный участок размещался в дистальном отделе магистральной КА либо в боковой ветви небольшого диаметра. Таким образом, отсутствие значимого стенозирования КА по данным МСКТ у пациента с подозрением на НС, не имеющего критериев высокого риска, практически исключает необходимость проведения у него КАГ.

### **КАГ и реваскуляризация**

Результаты КАГ являются ключевыми для определения прогноза пациента и выбора оптимальной тактики реваскуляризации. При принятии решения о проведении КАГ у пациента с ОКСбпST необходимо исходить из объективных проявлений ишемии либо ишемического повреждения миокарда, однако в реальной клинической практике у пациентов с НС верификацию ишемии миокарда перед проведением КАГ выполняют редко.

Значительное число госпитализированных с НС пациентов имеют множественное поражение коронарного русла. По данным исследования TIMACS, только у 31% госпитализированных с ОКС выявлено однососудистое поражение КА, тогда как у остальных – двух- или трехсосудистое [23]. Проведение реваскуляризации у тех, у кого имеется распространенное коронарное поражение (КП), улучшает прогноз в сравнении с медикаментозной терапией [24]. Основным методом реваскуляризации у больных с ОКСбпST в настоящее время является коронарное стентирование. По данным АСММС, в 2022 г. в ЦФО у 74 341 (39,5%) госпитализированного с данным синдромом больного выполнено 29 185 процедур ЧКВ, в то время как у всех госпитализированных пациентов с ОКС – лишь 583 операции КШ. Следствием проведения ЧКВ у пациента с диффузным многососудистым КП часто является проведение неполной реваскуляризации КА. Отдаленный прогноз у пациентов, перенесших неполную реваскуляризацию, значительно хуже, чем у тех, которым выполнено полное восстановление коронарного кровотока [25]. Для количественной оценки полноты коронарной реваскуляризации у пациентов, перенесших ЧКВ, предложено определение остаточного индекса SYNTAX, абсолютное



значение которого коррелирует с отдаленным прогнозом у пациентов с ОКСбпST, перенесших реваскуляризацию [26]. Использование КШ у пациентов с многососудистым поражением ST на ЭКГ (ИМбпST) позволяет достичь более полной реваскуляризации и лучшего прогноза [27]. Наличие у пациентов с ОКСбпST и многососудистым КП сахарного диабета может быть дополнительным аргументом в пользу КШ, поскольку у таких больных уже в первые 30 дней после вмешательства отмечен лучший прогноз в сравнении с пациентами, перенесшими ЧКВ [28]. Если при ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМнпST) возможности проведения КШ могут быть ограничены у пациентов с выраженным подъемом сТр, у которых раннее проведение операции не улучшает прогноз [29], то при НС широкое использование КШ ограничено, прежде всего, отсутствием кардиохирургической службы в ряде регионов. В этой ситуации проведение телемедицинской консультации с удаленным кардиохирургическим центром позволяет согласовать тактику оперативного лечения и осуществить срочный перевод пациента для КШ. В ряде случаев КШ может быть выполнено II этапом после стентирования симптом-связанного поражения. Стентирование только целевого сосуда у многососудистых пациентов с ОКСбпST сопряжено с необходимостью проведения повторной реваскуляризации в отдаленном периоде [30], но не приводит к значительному повышению вероятности смерти либо развития нового ИМ. Приведенный подход не может рассматриваться как успешная окончательная стратегия лечения, но является возможным вариантом в качестве «моста» для последующего отсроченного проведения КШ.

### **Отдаленный прогноз после перенесенной НС**

Прогноз пациентов, перенесших НС, существенно менялся по мере внедрения новых подходов к лечению и вторичной профилактике. В первых публикациях, посвященных длительному наблюдению пациентов после приступа НС, летальность в течение года приближалась к 20% [31]. Применение ацетилсалициловой кислоты снизило летальность в отсроченном периоде после НС вдвое [32]. Использование нитратов,  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция не оказало существенного влияния на прогноз пациентов с НС: около 10% умирали в течение первого года, у сопоставимого числа развивался ИМ [33]. Добавление клопидогрела к ацетилсалициловой кислоте привело к дополнительному снижению летальных исходов на 20% и сердечно-сосудистых событий (ССС) в отсроченном периоде после перенесенного ОКСбпST [34]. Использование агрессивной холестеринснижающей терапии позволило дополнительно снизить число СССР на 15% [35]. Ключевое значение для улучшения прогноза у пациентов, госпитализированных с ОКС, имеет своевременно выполненная и полная реваскуляризация.

В большинстве публикаций отдаленный прогноз больных, перенесших ОКСбпST, оценивали в общей группе, без выделения пациентов, перенесших НС. Несмотря на то что в госпитальном периоде пациенты с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) имеют более высокую летальность в сравнении с пациентами с ОКСбпST, в отдаленном периоде пациенты, перенесшие ОКСбпST, имеют более высокую летальность. Так, по данным регистра РЕКОРД-3, летальность в течение 12 мес после перенесенного события составила у пациентов с ОКСпST 4,8%, после ОКСбпST – 10,5% [36]. Согласно полученным результатам у пациентов, проходивших лечение в региональном сосудистом центре, летальность в отсроченном периоде

после эпизода НС значимо не отличается от таковой после перенесенного ИМ (9,9% против 10,8% при медиане наблюдения 1,5 года) [37]. По сведениям А. Roos и соавт. (2022 г.) [38], смертность в первые 3 года после выписки из стационара пациентов с НС была сопоставима с таковой у тех, кто перенес ИМбпST с минимальным (15–49 нг/л) повышением содержания вч сТр в крови, составив 16%. У больных с более высоким подъемом вч сТр смертность в отсроченном периоде составляла 27–39% в зависимости от уровня вч сТр в остром периоде.

Повышение уровня сТр у пациентов с коронарным атеросклерозом, не связанное с ишемическим повреждением миокарда, также сопряжено с повышенной вероятностью сердечно-сосудистой смерти либо ИМ в отдаленном периоде [39]. В то же время пациенты, у которых не обнаружено повышения вч сТр и не выявлено других критериев высокого риска, имеют хороший отдаленный прогноз [40].

### **Диспансерное наблюдение после перенесенного эпизода НС**

Для предотвращения смерти и СССР в отсроченном периоде после эпизода НС необходимо последующее диспансерное наблюдение пациента. Постановка больных, перенесших ОКС, на диспансерное наблюдение приводит к существенному снижению летальности в отсроченном периоде [41]. В обеспечении благоприятного прогноза после перенесенного ОКС важное значение имеют быстрое достижение и поддержание целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, приверженность приему назначенной медикаментозной терапии, модификация образа жизни [42] и своевременное проведение отсроченной реваскуляризации.

Диспансерное наблюдение пациентов, в том числе перенесших ОКС, регламентирует Приказ Минздрава России от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [43]. Данный документ не выделяет пациентов, перенесших НС, в отдельную группу, которые по умолчанию приравниваются к другим категориям пациентов с ишемической болезнью сердца и чаще всего наблюдаются терапевтом. Больные, перенесшие реваскуляризацию КА, страдающие стенокардией высокого функционального класса, имеющие выраженную сопутствующую патологию, например сахарный диабет, хроническую сердечную либо почечную недостаточность, подлежат наблюдению кардиологом.

Лекарственное обеспечение пациентов, перенесших ОКС и/или реваскуляризацию КА, регламентировано Приказом Минздрава России от 29 сентября 2022 г. №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» [44]. В соответствии с данным нормативным документом каждый пациент, перенесший ИМ и/или реваскуляризацию КА и состоящий под диспансерным наблюдением, имеет право на бесплатное получение в течение 2 лет 31 наименования лекарственных препаратов, включая несколько антиагрегантов и статинов, если он не относится к иным льготным категориям. Больные, перенесшие доказанный эпизод НС, но не подвергши-

еся ревазуляризации, не могут претендовать на льготное лекарственное обеспечение согласно данному документу. Таким образом, те, кто перенес эпизод НС, имеют меньшие возможности в сравнении с перенесшими ИМ и/или ревазуляризацию КА в получении не только квалифицированного диспансерного наблюдения, но и льготного лекарственного обеспечения, что может негативно сказаться на их прогнозе.

### Заключение

НС представляет собой заболевание с неоднородными клиническими проявлениями и с вариабельным прогнозом, который в значительной степени зависит от успешности своевременно выполненной ревазуляризации и правильной организации последующего диспансерного наблюдения за пациентом. Существующая практика требует усовершенствования не только регламентирования обязательного наблюдения кардиологом пациентов, перенесших эпизод НС, но и лекарственного обеспечения. Необходимы дополнительные исследования стратификации риска пациентов с НС и оценки отдаленного прогноза после перенесенного эпизода НС.

### Список сокращений

АСММС – автоматизированная система мониторинга медицинской статистики  
вч сТр – определение кардиоспецифического тропонина высокочувствительным методом  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ  
КА – коронарная артерия  
КАГ – коронароангиография  
КП – коронарное поражение  
КФК – креатинфосфокиназа  
КФК-МВ – креатинфосфокиназа и ее МВ-фракция  
КШ – коронарное шунтирование  
ЛЖ – левый желудочек  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НС – нестабильная стенокардия

**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.

ОКС – острый коронарный синдром  
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ  
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на ЭКГ  
РИС – ранняя инвазивная стратегия  
ССС – сердечно-сосудистое событие  
сТр – кардиоспецифический тропонин  
Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография  
ФВ – фракция выброса  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЦФО – Центральный федеральный округ Российской Федерации  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ЭКГ – электрокардиограмма

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation*. 1971;44(5):755-8. DOI:10.1161/01.cir.44.5.755
- Conti CR, Greene B, Pitt B, et al. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation*. 1971;44(Suppl. 2):154.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. DOI:10.1093/eurheartj/ehad191
- Harper RW, Kennedy G, DeSanctis RW, Hutter AM Jr. The incidence and pattern of angina prior to acute myocardial infarction: a study of 577 cases. *Am Heart J*. 1979;97(2):178-83. DOI:10.1016/0002-8703(79)90353-3
- Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B. *Circulation*. 1998;97(11):1042-5. DOI:10.1161/01.cir.97.11.1042
- Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
- Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449 [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4449
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem*. 2012;58(11):1574-81. DOI:10.1373/clinchem.2012.192716
- Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*. 2014;7(6):953-9. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427
- deFilippi C, Seliger SL, Kelley W, et al. Interpreting cardiac troponin results from high-sensitivity assays in chronic kidney disease without acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2012;58(9):1342-51. DOI:10.1373/clinchem.2012.185322
- Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Unstable Angina in the Era of Cardiac Troponin Assays with Improved Sensitivity – a Clinical Dilemma. *Am J Med*. 2017;130(12):1423-30.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2017.05.037
- Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989;80(2):410-4. DOI:10.1161/01.cir.80.2.410
- Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102(1):118-22. DOI:10.1161/01.CIR.102.1.118
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462
- Katus HA, Giannitsis E. Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *Clin Chem*. 2018;64(2):396-7. DOI:10.1373/clinchem.2017.272799

17. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(6):1286-92. DOI:10.1016/0735-1097(95)00009-5
18. Beigel R, Matetzky S, Gavrielov-Yusim N, et al. Predictors of high-risk angiographic findings in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(5):677-83. DOI:10.1002/ccd.25081
19. Butt JH, Kofoed KF, Kelbæk H, et al. Importance of Risk Assessment in Timing of Invasive Coronary Evaluation and Treatment of Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the VERDICT Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(19):e022333. DOI:10.1161/JAHA.121.022333
20. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):202-9. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.112.980797
21. Gaibazzi N, Reverberi C, Badano L. Usefulness of contrast stress-echocardiography or exercise-electrocardiography to predict long-term acute coronary syndromes in patients presenting with chest pain without electrocardiographic abnormalities or 12-hour troponin elevation. *Am J Cardiol.* 2011;107(2):161-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.08.066
22. Linde JJ, Kelbek H, Hansen TF, et al. Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):453-63. DOI:10.1016/j.jacc.2019.12.012
23. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75. DOI:10.1056/NEJMoa0807986
24. Desperak P, Hawranek M, Gąsior P, et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol J.* 2019;26(2):157-68. DOI:10.5603/CJ.a2017.0110
25. Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):1421-31. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.033
26. Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) score. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(24):2165-74. DOI:10.1016/j.jacc.2012.03.010
27. Farmer D, Jimenez E. Re-evaluating the Role of CABG in Acute Coronary Syndromes. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(11):148. DOI:10.1007/s11886-020-01386-y
28. Ramanathan K, Abel JG, Park JE, et al. Surgical Versus Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2995-3006. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.029
29. Benedetto U, Sinha S, Mulla A, et al. Implications of elevated troponin on time-to-surgery in non-ST elevation myocardial infarction (NIHR Health Informatics Collaborative: TROP-CABG study). *Int J Cardiol.* 2022;362:14-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2022.04.067
30. Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. Meta-analysis of multivessel versus culprit-only percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multivessel coronary disease. *Am J Cardiol.* 2015;115(8):1027-32. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.01.530
31. Gazes PC, Mobley Jr. EM, Faris Jr. HM, et al. Preinfarctional (unstable) angina – a prospective study – ten year follow-up. Prognostic significance of electrocardiographic changes. *Circulation.* 1973;48(2):331-7. DOI:10.1161/01.CIR.48.2.331
32. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med.* 1985;313(22):1369-75. DOI:10.1056/NEJM198511283132201
33. Mulcahy R, Conroy R, Katz R, Fitzpatrick M. Does intensive medical therapy influence the outcome in unstable angina? *Clin Cardiol.* 1990;13(10):687-9. DOI:10.1002/clc.4960131003
34. Valentín V. Clopidogrel in acute coronary syndromes with non-ST elevation. Clinical implications of the CURE trial. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(10):1127-34 (in Spanish).
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
36. Эрлих А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в российский регистр «РЕКОРД-3». *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):23-30 [Erlikh AD. Twelve months outcomes in patients with acute coronary syndrome, by the national registry RECORD-3. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;3:23-30 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-23-30
37. Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А. Сопоставление госпитальной и отдаленной летальности и оценка их предикторов у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию. *Альманах клинической медицины.* 2023;51(2):77-85 [Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA, et al. Comparison of in-hospital and long-term mortality and assessment of their predictors in patients with myocardial infarction and unstable angina. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):77-85 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2023-51-013
38. Roos A, Edgren G, Holzmann MJ. Unstable Angina Pectoris With Myocardial Injury Versus Myocardial Infarction in the Era of High-Sensitivity Cardiac Troponin. *Am J Cardiol.* 2022;169:32-41. DOI:10.1016/j.amjcard.2021.12.044
39. Katus HA, Giannitsis E. Prognostic Value of Serum Troponin T in Unstable Angina. *Clin Chem.* 2018;64(2):396-7. DOI:10.1373/clinchem.2017.272799
40. Sasaki S, Inoue K, Shiozaki M, et al. One-Year Outcome of Patients with Chest Pain in the Rule-Out Group According to the 0-Hour/1-Hour Algorithm. *Int Heart J.* 2023;64(4):590-5. DOI:10.1536/ihj.23-076
41. Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А., и др. Сопоставление эффективности вторичной профилактики и отдаленной летальности после перенесенного острого коронарного синдрома в зависимости от формы диспансерного наблюдения. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(7S):9-10 [Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA, et al. Comparison of the effectiveness of secondary prevention and long-term mortality after acute coronary syndrome depending on the form of follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(7S):9-10 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-7S
42. Chow CK, Brieger D, Ryan M, et al. Secondary prevention therapies in acute coronary syndrome and relation to outcomes: observational study. *Heart Asia.* 2019;11(1):e 011122. DOI:10.1136/heartasia-2018-011122
43. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми: приказ Минздрава России от 15.03.2022 г. №168н. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdrav-prikaz168-site-dok.html>. Ссылка активна на 03.12.2023 [Ob utverzhdenii poriadka provedeniia dispansernogo nabludeniia za vzroslymi: prikaz Minzdrava Rossii ot 15.03.2022 g. №168n. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdrav-prikaz168-site-dok.html>. Accessed: 03.12.2023 (in Russian)].
44. 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: приказ Минздрава России от 29.09.2022. №639н. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Ссылка активна на 03.12.2023 [Ob utverzhdenii perechnia lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia v tseliakh obespecheniia v ambulatornykh usloviakh lits, nakhodiashchikhsia pod dispansernym nabludeniem, kotorye perenesli ostroie narushenie mozgovogo krovoobrashcheniia, infarkt miokarda, a takzhe kotorym vypolnenu aortokoronarnoe shuntirovanie, angioplastika koronarnykh arterii so stentirovaniem i kateternaia abliatsiia po povodu serdechno-sosudistykh zabolevanii, v techenie 2 let s daty postanovki diagnoza i (ili) vypolneniia khirurgicheskogo vmeshatel'stva: prikaz Minzdrava Rossii ot 29.09.2022. №639n. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Accessed: 03.12.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2023





# Влияние приема антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе на течение и исходы внебольничной пневмонии в стационарах г. Томска

Д.А. Винокурова<sup>1</sup>, Е.С. Куликов<sup>1</sup>, О.С. Кобякова<sup>2</sup>, И.А. Деев<sup>2</sup>, С.В. Федосенко<sup>1</sup>, Е.А. Старовойтова<sup>✉1</sup>, Г.Э. Черногорюк<sup>1</sup>, Е.А. Чернышева<sup>3</sup>, Н.Д. Яровой<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2», Томск, Россия;

<sup>4</sup>ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из наиболее распространенных бактериальных инфекций, требующих госпитализации, при этом весомая доля больных уже получают антибиотики до поступления в стационар.

**Цель.** Оценить связь между амбулаторным приемом антибактериальных препаратов и последующей внутрибольничной смертностью и тяжестью течения ВП.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены данные взрослых пациентов с ВП, госпитализированных в стационары г. Томска в период с 1 января по 31 декабря 2017 г.

**Результаты.** Среди 1412 больных 22,2% получали антибиотики до поступления в стационар, процент умерших пациентов в этой группе оказался достоверно ниже и составил 3,8% против 10,6% умерших, не получавших антибиотикотерапии ( $p < 0,001$ ). Пациенты, получившие antimicrobные препараты амбулаторно, реже требовали нахождения в отделении реанимации и введения вазопрессоров в отличие от больных, которые не получали антибиотики на догоспитальном этапе: 5,1 и 10,6% ( $p = 0,003$ ); 7,1 и 4,7% ( $p = 0,018$ ) соответственно. При делении пациентов на степени тяжести согласно критериям IDSA/ATS среди больных с тяжелым течением только 11,8% принимали антибиотики до госпитализации, тогда как у нетяжелых частота приема составила 16,6% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Амбулаторный прием антибактериальных препаратов положительно влиял на дальнейшее течение и исходы ВП в условиях стационара, уменьшал потребность в вазопрессорах и нахождении в отделении реанимации, но не связан с необходимостью в инвазивной искусственной вентиляции легких.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, антибиотики, пневмония, тяжесть

**Для цитирования:** Винокурова Д.А., Куликов Е.С., Кобякова О.С., Деев И.А., Федосенко С.В., Старовойтова Е.А., Черногорюк Г.Э., Чернышева Е.А., Яровой Н.Д. Влияние приема антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе на течение и исходы внебольничной пневмонии в стационарах г. Томска. Терапевтический архив. 2024;96(1):11–16. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202574

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Старовойтова Елена Александровна** – д-р мед. наук, зав. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: elena-starovoytova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4281-1157

**Винокурова Дарья Александровна** – зав. факультетской терапевтической клиникой ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-8422-8349

**Куликов Евгений Сергеевич** – д-р мед. наук, ректор ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-0088-9204

**Кобякова Ольга Сергеевна** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ ЦНИИОИЗ. ORCID: 0000-0003-0098-1403

**Деев Иван Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по организации здравоохранения ФГБУ ЦНИИОИЗ. ORCID: 0000-0002-4449-4810

**Федосенко Сергей Вячеславович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6655-3300

**Черногорюк Георгий Эдинович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-5780-6660

**Чернышева Екатерина Андреевна** – врач ОГБУЗ «МСЧ №2». ORCID: 0000-0002-0553-4410

**Яровой Николай Дмитриевич** – врач ОГАУЗ ТООД. ORCID: 0000-0003-3619-6095

✉ **Elena A. Starovoytova.** E-mail: elena-starovoytova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4281-1157

**Daria A. Vinokurova.** ORCID: 0000-0002-8422-8349

**Evgeny S. Kulikov.** ORCID: 0000-0002-0088-9204

**Olga S. Kobyakova.** ORCID: 0000-0003-0098-1403

**Ivan A. Deev.** ORCID: 0000-0002-4449-4810

**Sergey V. Fedosenko.** ORCID: 0000-0001-6655-3300

**Georgiy E. Chernogoryuk.** ORCID: 0000-0001-5780-6660

**Ekaterina A. Chernysheva.** ORCID: 0000-0002-0553-4410

**Nikolay D. Yarovoy.** ORCID: 0000-0003-3619-6095

## The effect of taking antibacterial therapy on the outpatient stage and outcomes of community-acquired pneumonia in Tomsk hospitals

Daria A. Vinokurova<sup>1</sup>, Evgeny S. Kulikov<sup>1</sup>, Olga S. Kobayakova<sup>2</sup>, Ivan A. Deev<sup>2</sup>, Sergey V. Fedosenko<sup>1</sup>, Elena A. Starovoytova<sup>3</sup>, Georgy E. Chernogoryuk<sup>1</sup>, Ekaterina A. Chernysheva<sup>3</sup>, Nikolay D. Yarovoy<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Medical and Sanitary Unit №2, Tomsk, Russia;

<sup>4</sup>Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

### Abstract

**Background.** Community-acquired pneumonia (CAP) remains one of the most common diseases requiring urgent hospitalization, with a significant part of patients already receiving antibiotics before admission to the hospital.

**Aim.** To assess the relationship between outpatient antibacterial therapy and in-hospital mortality and the severity of the CAP.

**Materials and methods.** The retrospective study included the data of adult patients with CAP who were hospitalized in Tomsk from January 1 to December 31, 2017.

**Results.** Among 1412 patients, 22.2% received antibiotics before admission to the hospital, the proportion of deaths in this group was significantly lower – 3.8% compared with 10.6% among patients without antibiotic therapy ( $p < 0.001$ ). Subjects who received antibiotics on outpatient basis were less likely to require being in the intensive care unit and administering vasopressors, in contrast to patients without prior antibiotic therapy: 5.1 and 10.6% ( $p = 0.003$ ); 7.1 and 4.7% ( $p = 0.018$ ) respectively. In patients with severe CAP on a scale IDSA/ATS, only 11.8% of cases were detected with antibiotics before hospitalization, while in mild CAP the frequency of administration was 16.6% ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Ambulatory antibacterial therapy had a positive effect on the subsequent course and outcomes of CAP in a hospital setting. Patients had a predominantly mild course of the disease, needing for vasopressors, and being in the intensive care unit, but was not consistent with the need for invasive mechanical ventilation.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, antibiotics, pneumonia, severity

**For citation:** Vinokurova DA, Kulikov ES, Kobayakova OS, Deev IA, Fedosenko SV, Starovoytova EA, Chernogoryuk GE, Chernysheva EA, Yarovoy ND. The effect of taking antibacterial therapy on the outpatient stage and outcomes of community-acquired pneumonia in Tomsk hospitals. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):11–16. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202574

### Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является распространенным заболеванием и совместно с другими инфекциями нижних дыхательных путей входит в десятку ведущих причин смерти во всем мире [1].

В России заболеваемость ВП также занимает весомую долю среди всей экстренной патологии, составив 492,2 случая на 100 тыс. населения в 2018 г. [2].

До 35% пациентов, госпитализированных с диагнозом ВП, на момент поступления в больницу имеют анамнез приема антимикробных препаратов (АМП) в условиях первичной медицинской помощи [3].

Вопрос о том, связана ли предшествующая терапия антибиотиками на догоспитальном этапе с исходами ВП во время госпитализации, является крайне актуальным, но исследования, имеющиеся на эту тему, немногочисленны и их сведения противоречивы. Так, по данным E. Van de Garde и соавт. (2006 г.), предварительная амбулаторная антибактериальная терапия не влияла на исход ВП у госпитализированных пациентов в общей популяции, но увеличивала смертность у больных с хронической сердечной недостаточностью [4]. Результаты работы под руководством B. Chakrabarti (2018 г.) продемонстрировали увеличение вероятности летального исхода во время госпитализации среди лиц, принимавших антибиотики амбулаторно [5].

Вместе с тем имеются работы, доказывающие положительный эффект от приема антибиотиков на амбулаторном этапе. Так, группой исследователей под руководством R. Amaro (2017 г.) показана более низкая частота септического шока и меньшая потребность в инвазивной вентиляции легких (искусственной вентиляции легких – ИВЛ) у больных, принимавших АМП на момент госпитализации, в отличие от пациентов, не получавших лечения [6].

Из приведенных данных можно сделать вывод о том, что информация о влиянии догоспитального лечения

антибиотиками на проявления и исходы ВП во время госпитализации остается ограниченной. В этой связи нами спланировано и проведено сплошное ретроспективное исследование, посвященное особенностям течения и исходов у пациентов с ВП, госпитализированных в стационары г. Томска.

### Материалы и методы

В рамках исследования проведен комплексный анализ данных всех пациентов в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных в дежурные стационары г. Томска с диагнозом ВП в период с 1 января по 31 декабря 2017 г. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (заключение №5789 от 26.02.2018).

В рамках статьи приведены данные, полученные при обследовании пациента на момент поступления в стационар: жалобы, анамнез, информация о лечении на догоспитальном этапе, данные социально-демографического статуса, результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также параметры объективного осмотра. Анализ данных выполнен при помощи пакета статистических программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75-й процентиля), качественных – с указанием абсолютных и относительных частот  $n$  (%). Сравнение независимых выборок проводилось при помощи непараметрического  $U$ -критерия Манна–Уитни и  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера (при числе ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы  $2 \times 2$  менее 5). Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все пациенты ( $n=1412$ ) разделены на 2 группы в зависимости от того, зарегистрирован у них прием АМП на амбулаторном этапе или нет. Предшествующее госпитализации

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование****Table 1. Characteristics of patients involved in the study**

Показатель		Описание	
		прием АМП амбулаторно	без приема АМП амбулаторно
Все пациенты, абс. (%)		313 (22,2)	1099 (77,8)
<i>Социально-демографические параметры, абс. (%)</i>			
Возраст, лет	Всей популяции	54 (36; 69)*	63 (41; 77)
	Мужчины	147 (47)	643 (58,5)
Пол	Женщины	166 (53)*	456 (41,5)
	Работающий	123 (39,3)*	288 (26,2)
Социальная категория	Не работающий	63 (20,1)	231 (21,0)
	Студент	15 (4,8)	27 (2,5)
	Пенсионер	105 (33,5)	531 (48,4)
	Инвалид	7 (2,2)	21 (1,9)
<i>Курение</i>			
Не курит, абс. (%)		228 (72,8)	839 (76,4)
Курит, абс. (%)		74 (23,6)	220 (20,0)
Стаж курения, лет		25,0 (16,0; 35,0)*	26,5 (19,5; 40,0)
Индекс курильщика, пачка/лет		20 (10,0; 30,0)	20 (10,0; 40)
<i>Сопутствующая патология, абс. (%)</i>			
Ишемическая болезнь сердца		85 (27,2)*	443 (40,3)
Сахарный диабет		27 (8,6)*	140 (12,7)
Застойная сердечная недостаточность		44 (14,1)*	301 (27,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких		45 (14,4)*	214 (19,5)
ВИЧ		40 (12,8)	115 (10,5)
Хроническая болезнь почек III–V-й стадии		43 (13,7)	173 (15,7)
Инъекционная наркомания		23 (7,3)	94 (8,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе		14 (4,5)*	86 (7,8)
Алкоголизм		9 (2,9)*	89 (8,1)
Текущая онкопатология (вне органов дыхания)		17 (5,4)	55 (5,0)
Тяжелые неврологические нарушения		11 (3,5)*	81 (7,4)

\*Здесь и далее в табл. 2–4:  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами, не принимавшими АМП амбулаторно.

применение антибиотика определялось как использование АМП в течение не менее 24 ч до поступления в стационар для лечения текущего эпизода пневмонии.

Среди включенных больных 313 (22,2%) человек принимали АМП до госпитализации. При этом они достоверно позже обращались за медицинской помощью от момента появления первых симптомов заболевания в отличие от пациентов, не получавших терапию: 7 (4; 11) и 5 (3; 7) дней соответственно ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем сроки госпитализации оказались одинаковыми в обеих группах и составили 11 (9; 14) дней ( $p = 1,000$ ).

При анализе номенклатуры антибактериальных препаратов, назначаемых врачами в амбулаторном звене либо применяемых больными самостоятельно, наиболее используемыми оказались амоксициллин – 23,6% случаев в монотерапии и 2,6% с последующей сменой на макролид, цефалоспорин III генерации или левофлоксацин; амоксициллин/клавулановая кислота – 10,5% в монотерапии и 1,9% в комбинации с макролидами; азитромицин – 8,0%; ципрофлоксацин – 6,7%; кларитромицин – 3,8%; левофлоксацин – 3,8%; цефиксим – 3,5%; цефтриаксон – 3,2%; цефотаксим – 2,2%; ампициллин – 1,9%; в единичных случаях использовались цефазолин, амикацин, Ровамицин, тетрациклин, триметоприм/сульфометоксозол, оксациллин и моксифлоксацин. У 20,4% больных в истории болезни имелась информация о приеме АМП амбулаторно, но пациенты не смогли назвать применяемый антибиотик либо сведения о наименовании лекарства отсутствовали.

Также мы проанализировали частоту использования нестероидных противовоспалительных препаратов. В изучаемой популяции 217 (15,4%) субъектов применяли эту группу лекарственных средств на догоспитальном этапе, при этом лица, прибегавшие к терапии антибиотиками, достоверно чаще использовали нестероидные противовоспалительные препараты – 22% против 13,5% ( $p < 0,001$ ) не принимавших АМП соответственно.

### Общая характеристика пациентов

При анализе социально-демографических данных установлено, что антибиотики амбулаторно чаще принимали работающие пациенты, преимущественно женского пола. Эти больные реже злоупотребляли алкоголем и имели меньше хронических заболеваний (табл. 1).

Также установлено, что курящие и некурящие больные с одинаковой частотой прибегали к антибиотикотерапии, но среди курильщиков, получавших АМП, стаж курения оказался меньше и составил 25,0 (16,0; 35,0) года, нежели у лиц, не принимавших препараты: 26,5 (19,5; 40,0) года ( $p = 0,047$ ).

### Особенности клинико-лабораторной картины

Мы сравнили, влияет ли амбулаторный прием АМП на симптомы ВП в момент госпитализации и дальнейшее течение болезни. Установлено, что пациенты, прибегавшие к применению АМП амбулаторно, достоверно чаще жаловались на кашель, гнойную мокроту, лихорадку и реже имели состояния, при которых продуктивный контакт с больным и адекватный сбор жалоб оказались невозможны из-за тяжести заболевания (табл. 2).

Кроме того, мы выявили, что пациенты, прибегавшие к приему антибиотиков, достоверно чаще имели острую инфекцию верхних дыхательных путей в дебюте заболевания (19,3%) в отличие от не принимавших антибиотиков (9,3%), что может говорить о том, что, несмотря на все меры, принимаемые для сдерживания необоснованного использова-

ния АМП, данный факт имеет место в том числе при респираторных инфекциях вирусной этиологии (см. табл. 2).

При анализе лабораторных параметров выявлено, что в обеих группах лейкоциты крови оказались выше нормальных значений. При этом больные с предыдущим приемом АМП имели более низкие показатели лейкоцитоза:  $9,1 (6,7; 12,4) \times 10^9/\text{л}$  – в отличие от пациентов, не принимавших антибиотики:  $10,1 (7,3; 14,2) \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,001$ ). Уровень С-реактивного белка, являющегося маркером воспалительного процесса, оказался повышен, но статистически не различался в обеих группах и составил 70 (20; 120) мг/л у пролеченных лиц и 60 (18,8; 130) мг/л среди больных, не получавших терапии ( $p=0,992$ ).

### Оценка тяжести и исходов ВП

Среди всех пациентов, включенных в исследование, умерли в стационаре 128 (9,1%) человек. В группе лиц, принимавших АМП на догоспитальном этапе, процент умерших оказался достоверно ниже и составил 12 (3,8%) случаев против 116 (10,6%;  $p<0,001$ ).

Мы сравнили распределение пациентов по группам риска летального исхода согласно шкале CURB-65, позволяющей определить условия лечения больного (амбулаторно или в больнице) [7].

При сравнении риска летального исхода согласно CURB-65 мы выявили, что в группах с двумя (средний риск смерти), тремя и четырьмя (высокий риск смерти) баллами преобладали пациенты, не получавшие антибиотики до госпитализации (табл. 3).

Кроме того, все пациенты разделены на 2 группы тяжести ВП согласно шкале IDSA/ATS, позволяющей выявлять пациентов с потребностью в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [8]. В исследуемой популяции 1243 (88,0%) субъекта имели нетяжелое течение ВП и 169 (11,9%) – тяжелое. Выявлено, что АМП до госпитализации чаще принимали больные с нетяжелым течением – 16,6%, тогда как среди больных с тяжелой ВП к приему антибиотиков прибегали только 11,8% ( $p<0,001$ ).

Установлено, что лица, не применявшие антибиотики, достоверно чаще поступали в ОРИТ, также требовали введения вазопрессоров и кислородотерапии. При этом длительность нахождения в ОРИТ, а также сроки введения вазопрессоров не отличалась у пациентов с анамнезом приема антибиотиков и без него (табл. 4).

Также выявлено, что прием антибиотиков не влиял на потребность в инвазивной ИВЛ и ее длительность (см. табл. 4).

Дополнительно проведен более детальный анализ развития и тяжести ВП у пациентов, принимавших рекомендуемые на сегодняшний день группы препаратов для лечения данной нозологии: макролиды (кларитромицин, азитромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин/клавулановая кислота, ампициллин), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); табл. 5.

При сравнении различных клинических параметров в зависимости от группы антибиотиков, использованных для амбулаторной терапии (см. табл. 5), статистически достоверные различия выявлены только в сроках госпитализации у пациентов, принимавших респираторные фторхинолоны и макролиды. Для 1-й группы длительность составила 15 (9; 21) дней, для 2-й – 11 (8; 13) дней ( $p=0,048$ ). При сравнении всех остальных показателей различий не выявлено.

### Обсуждение

По данным исследования, почти 1/4 всех пациентов, поступивших в терапевтические отделения больниц г. Томска

**Таблица 2. Клинические проявления и особенности развития ВП, выявленные на момент госпитализации у пациентов, получавших и не получавших лечение АМП амбулаторно**

**Table 2. Clinical manifestations and developmental features of community-acquired pneumonia (CAP) identified at the time of hospitalization of patients who received and did not receive antibacterial therapy on an outpatient basis**

Жалобы	Прием АМП амбулаторно, абс. (%)	Без приема АМП амбулаторно, абс. (%)	
Число пациентов в группах	313 (100)	1099 (100)	
Сбор жалоб у пациента невозможен	6 (1,9)*	79 (7,2)	
Кашель	293 (93,6)*	915 (83,3)	
Гнойная мокрота	128 (40,9)*	338 (30,8)	
Лихорадка	268 (85,6)*	805 (73,2)	
Боль в грудной клетке	86 (27,5)	273 (24,8)	
Одышка	116 (37,1)	471 (42,9)	
Общая слабость	209 (66,8)	701 (63,8)	
Озноб	22 (7,0)	49 (4,5)	
Кровохарканье	4 (1,3)	29 (2,6)	
<i>Особенности развития ВП</i>			
Пневмония в данном году	Впервые	312 (99,7)	1062 (96,6)
	Повторно	1 (0,3)	37 (3,4)
Острое начало	143 (45,7)	507 (46,1)	
Переохлаждение	41 (13,1)	133 (12,1)	
Начало острого респираторного заболевания	60 (19,2)*	102 (9,3)	
Острое респираторное заболевание у родственников/соседей	7 (2,2)	13 (1,2)	

**Таблица 3. Распределение пациентов с ВП по группам риска летального исхода согласно шкале CURB-65 среди получавших и не получавших АМП амбулаторно**

**Table 3. The classification of patients by risk group according to the CURB-65 scale, among those who received and did not receive antibacterial therapy on an outpatient basis**

Показатель	Балл	Прием АМП амбулаторно, абс. (%)	Без приема АМП амбулаторно, абс. (%)
CURB-65	2	38 (12,1)*	256 (23,3)
	3	10 (3,2)*	78 (7,1)
	4	1 (0,3)*	29 (2,6)
	5	2 (0,6)	8 (0,7)

*Примечание.* 2 балла – средний риск смерти, рекомендуется краткосрочная госпитализация; >3 баллов – высокий риск смерти, рекомендуется госпитализация; 4–5 баллов – высокий риск смерти с вероятностью перевода в ОРИТ.

с ВП, прибегали к лечению АМП на амбулаторном этапе. Наши результаты соответствуют данным других работ, по сведениям которых до поступления в больницу АМП получают от 17 до 22% больных [3, 5].

**Таблица 4. Потребность в нахождении в ОРИТ, введении вазопрессоров и инвазивной ИВЛ во время госпитализации у пациентов с ВП, получавших и не получавших АМП амбулаторно**

*Table 4. The need to be in the intensive care unit, the introduction of vasopressors and invasive mechanical ventilation during hospitalization of patients with CAP who received and did not receive antibacterial therapy on an outpatient basis*

Показатель	Описание	
	прием АМП амбулаторно	без приема АМП амбулаторно
Все пациенты, абс. (%)	313 (22,2)	1099 (77,8)
Нахождение в ОРИТ, абс. (%)	16 (5,1)*	116 (10,6)
Длительность нахождения в ОРИТ, дни	3 (1; 5,5)	2 (1; 5)
Назначение вазопрессоров, абс. (%)	5 (1,7)*	49 (4,7)
Длительность введения вазопрессоров, дни	1,5 (0,8; 3,0)	1 (1; 3)
ИВЛ, абс. (%)	5 (1,7)	44 (4,2)
Длительность ИВЛ, дни	3,0 (1,5; 4,0)	1 (1; 3)
Кислородотерапия, абс. (%)	25 (8,3)*	151 (14,3)

**Таблица 5. Клиническое течение ВП у госпитализированных пациентов, получавших различные группы АМП до госпитализации**

*Table 5. The clinical course of CAP of hospitalized patients who received various groups of antibacterial therapy before hospitalization*

Параметры	Пенициллины (n=115)	Макролиды (n=29)	Респираторные фторхинолоны (n=14)
Длительность терапии, дни	3 (3; 7)	3 (3; 5)	5 (2; 6)
Летальный исход, абс. (%)	4 (3,4)	1 (3,4)	2 (14,3)
Нахождение в ОРИТ, абс. (%)	4 (3,4)	3 (10,3)	2 (14,3)
Применение вазопрессоров, абс. (%)	2 (1,7)	–	–
ИВЛ, абс. (%)	1 (0,9)	1 (3,4)	1 (7,1)
Тяжелая пневмония, абс. (%)	5 (4,4)	4 (13,8)	1 (7,1)
Длительность госпитализации (койко/дней)	11 (9; 13)	11 (8; 13)*	15 (9; 21)

\* $p < 0,05$  по сравнению с пациентами, получавшими респираторные фторхинолоны.

Вопрос о связи между амбулаторным приемом антибиотиков и исходами ВП в настоящее время является дискуссионным. Ряд исследователей демонстрируют ассоциацию между приемом АМП на догоспитальном этапе с увеличением внутрибольничной смертности [5]. По нашим данным, пациенты, получавшие АМП амбулаторно, имели более

легкое течение, реже требовали нахождения в ОРИТ и введения вазопрессорных препаратов, а также процент умерших в данной группе пациентов оказался ниже. При этом не установлено различий по перечисленным параметрам в зависимости от используемых групп препаратов (пенициллины, макролиды, респираторные фторхинолоны).

Наши результаты сопоставимы с итогами исследования R. Amato и соавт. (2017 г.), по данным которого пациенты, принимавшие антибиотики до установления диагноза ВП, имели более низкую частоту септического шока по сравнению с теми, кто не имел анамнеза приема АМП [6]. Этот вопрос является крайне важным, поскольку септико-индуцированная гипотензия, развивающаяся как осложнение тяжелой инфекции, является независимым фактором летального исхода при ВП [9]. Полученные нами результаты могут иметь важное значение в предотвращении развития септического шока, и в перспективе данный вопрос требует более детального изучения.

В литературе имеются данные о том, что применение АМП снижает частоту потребности в ИВЛ [6]. Мы не выявили различий в сравниваемых группах в отношении связи между использованием антибиотиков на амбулаторном этапе и последующей потребностью в инвазивной ИВЛ и ее продолжительностью. Данный факт является весьма значимым, поскольку ряд исследований определяет ИВЛ как фактор госпитальной летальности для пациентов с тяжелой пневмонией и именно потребность в ИВЛ при поступлении в стационар показывает самый высокий риск трехдневной смертности [10].

При использовании прогностических шкал мы выявили, что больные, получавшие АМП амбулаторно, чаще попадали в группу низкого риска летального исхода согласно шкале CURB-65 и реже имели тяжелое течение ВП с потребностью госпитализации в ОРИТ согласно критериям IDSA/ATS. Полученные нами данные позволяют предположить, что раннее начало антибактериальной терапии на амбулаторном этапе способствует более легкому течению заболевания.

Что касается клинических проявлений ВП, то, по данным A. Simonetti и соавт. (2014 г.), в момент госпитализации о кашле, головной боли и артралгии чаще сообщали пациенты, уже получавшие АМП амбулаторно, вместе с тем они реже имели лихорадку и лейкоцитоз [11]. По нашим данным, больные, имевшие анамнез приема антибиотиков до попадания в стационар, достоверно чаще жаловались на кашель, гнойную мокроту и лихорадку, что может свидетельствовать о прямой связи между выраженностью симптомов инфекции дыхательных путей и началом лечения АМП. Кроме того, у пациентов с предшествующей антибиотикотерапией отмечались более низкие показатели уровня лейкоцитов крови, но не выявлено связи с уровнем С-реактивного белка в сравнении с пациентами, не получавшими АМП амбулаторно.

Особого внимания заслуживает тот факт, что 19,2% пациентов, получавших АМП до поступления в стационар, имели признаки острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Это позволяет предполагать назначение антибиотиков при вирусных инфекциях, когда точка приложения для препарата отсутствует. Наши результаты подтверждаются данными других исследователей. По данным F. Navers и соавт. (2018 г.), среди пациентов, получавших антибиотики по поводу инфекций верхних дыхательных путей различной локализации, 41% имели диагнозы, не подразумевающие назначение АМП, а у 17% лабораторно подтвержден грипп [12]. Очевидно, что своевременная



антибактериальная терапия жизненно важна для благоприятного прогноза при бактериальных инфекциях, но в равной степени важно минимизировать необоснованное использование АМП, неуклонно ведущее к росту антибиотикорезистентности.

### Заключение

Результаты данного исследования продемонстрировали положительное влияние амбулаторного приема АМП на дальнейшее течение ВП и исходы в условиях стационара в виде более легкого течения заболевания, уменьшения потребности в вазопрессорах и нахождении в отделении реанимации, но не выявили различий в потребности в ИВЛ. Определенно, поднятая тема требует дальнейшего изучения с акцентом на микробиологическую картину возбудителей ВП.

**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 ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол №5789 от 26.02.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University (Protocol №5789 от 26.02.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

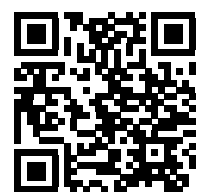
АМП – антимикробный препарат  
ВП – внебольничная пневмония

ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 10 ведущих причин смерти в мире. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Ссылка активна на 01.12.2022 [The top 10 causes of death. World health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed: 01.12.2022 [(in Russian)].
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Режим доступа: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277). Ссылка активна на 15.01.2024 [Infectious morbidity in the Russian Federation for January – December 2018 Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. Available at: [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277). Accessed: 15.01.2024 (in Russian)].
- Bjarnason A, Westin J, Lindh M, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy010. DOI:10.1093/ofid/ofy010
- Van de Garde EM, Souverein PC, Van den Bosch JM, et al. Prior outpatient antibacterial therapy as prognostic factor for mortality in hospitalized pneumonia patients. *Respir Med*. 2006;100(8):1342-8. DOI:10.1016/j.rmed.2005.11.024
- Chakrabarti B, Wootton D, Lane S, et al. The association between pre-hospital antibiotic therapy and subsequent in-hospital mortality in adults presenting with community-acquired pneumonia: an observational study. *Pneumonia (Nathan)*. 2018;10:2. DOI:10.1186/s41479-018-0047-4
- Amaro R, Sellarés J, Polverino E, et al. Antibiotic therapy prior to hospital admission is associated with reduced septic shock and need for mechanical ventilation in patients with community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2017;74(5):442-9. DOI:10.1016/j.jinf.2017.01.009
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. DOI:10.1136/thorax.58.5.377
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2:S27-72. DOI:10.1086/511159
- Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Viasus D, et al. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(6):567.e1-5677. DOI:10.1016/j.cmi.2016.03.015
- Kolditz M, Bauer TT, König T, et al. 3-day mortality in hospitalised community-acquired pneumonia: frequency and risk factors. *Eur Respir J*. 2016;47(5):1572-4. DOI:10.1183/13993003.00113-2016
- Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, et al. Impact of pre-hospital antibiotic use on community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):O531-7. DOI:10.1111/1469-0691.12524
- Havers FP, Hicks LA, Chung JR, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180243. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2018.0243

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.12.2022



OMNIDOCTOR.RU



# Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств

Т.Г. Нонка<sup>✉</sup>, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить влияние депрессивного расстройства (ДР) на клиническое течение и отдаленный прогноз пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

**Материалы и методы.** Обследован 101 пациент со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с перенесенным ИМ давностью более полугода: 67 больных с ИБС с депрессией (1-я группа) и 34 больных с ИБС без депрессии (2-я группа). Клинические симптомы коронарной болезни оценивались по жалобам, дневникам самоконтроля и пробам с физической нагрузкой. Наличие и выраженность ДР определялись с помощью шкал BDI (шкала депрессии Бека), HADS (Госпитальная шкала тревоги и депрессии) и заключения психиатра. Информация о 5-летней выживаемости получена методом телефонного интервью с пациентами и их родственниками.

**Результаты.** У больных с ИБС с ДР в сравнении с пациентами без ДР по дневникам самоконтроля выявлены более частые приступы стенокардии – 9 [6; 12] vs 6 [4; 7] в неделю ( $p=0,0001$ ), большая потребность в приеме сублингвальных нитратов – 2 [0; 9] таблетки vs 0 [0; 4] таблеток ( $p=0,0001$ ). На фоне ДР отмечено значительное снижение толерантности к физической нагрузке: по тесту 6-минутной ходьбы – 370 [250; 450] м vs 435 [350; 500] м ( $p=0,04$ ), по результатам велоэргометрии – 50 [25; 75] Вт vs 75 [50; 75] Вт ( $p=0,03$ ). У пациентов с сочетанной патологией (ИБС и ДР) отмечалось большее число летальных исходов – 13 (19,4%) vs 2 (5,9%) соответственно, выжили 54 (80,6%) vs 32 (94,1%) пациентов (критерий Гехана–Уилкоксона,  $p=0,04$ ).

**Заключение.** Коморбидность ИБС и ДР приводит к ухудшению клинического течения коронарной болезни и прогноза выживаемости больных, что актуализирует необходимость верификации диагноза ДР и своевременного назначения антидепрессивной терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, выживаемость, смертность

**Для цитирования:** Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Клинические особенности ишемической болезни сердца и 5-летняя выживаемость больных после перенесенного инфаркта миокарда на фоне депрессивных расстройств. Терапевтический архив. 2024;96(1):17–21. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202560

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders

Tatiana G. Nonka<sup>✉</sup>, Elena V. Lebedeva, Alexey N. Repin

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess the features of the clinical picture of coronary artery disease (CAD) and the prognosis of patients with myocardial infarction with depressive disorder (DD).

**Materials and methods.** We examined 101 patients with stable CAD who had myocardial infarction more than six months ago: 67 CAD patients with depression (Group 1) and 34 CAD patients without depression (Group 2). The clinical picture of CAD was assessed by complaints, angina self-monitoring diaries, and exercise tests. The presence and severity of DD was determined using psychometric scales: BDI (Beck Depression Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) and the opinion of a psychiatrist. Five-year survival information was obtained through telephone interviews with patients and their relatives.

**Results.** In patients with CAD and DD in comparison with patients without DD self-monitoring diaries revealed more frequent angina attacks: 9 [6; 12] vs 6 [4; 7] per week ( $p=0.0001$ ), the greater need for sublingual nitrates: 2 [0; 9] pills vs 0 [0; 4] pills ( $p=0.0001$ ). DD significantly reduced exercise tolerance: 370 [250; 450] meters vs 435 [350; 500] meters using the six-minute walk test ( $p=0.04$ ), according to the results of bicycle ergometry – 50 [25; 75] W vs 75 [50; 75] W ( $p=0.03$ ). After 5 years of follow-up patients with comorbidities (CAD and DD) had a greater number of deaths: 13 (19.4%) vs 2 (5.9%), respectively, survived – 54 (80.6%) vs 32 (94.1%) (Gehan–Wilcoxon test,  $p=0.04$ ).

**Conclusion.** The comorbidity CAD and DD leads to a worsening of the clinical course of CAD and prognosis, which actualizes the need for verification of the diagnosis of DD and timely prescription of antidepressant therapy.

**Keywords:** coronary artery disease, depressive disorders, survival, mortality

**For citation:** Nonka TG, Lebedeva EV, Repin AN. Clinical features of coronary artery disease and 5-year survival of patients after myocardial infarction against the background of depressive disorders. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):17–21. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202560

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Нонка Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии. E-mail: tatiananonka@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7913-3732

Лебедева Елена Владимировна – д-р мед. наук, науч. сотр. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии, ст. науч. сотр. отделения аффективных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья. ORCID: 0000-0001-6117-6454

<sup>✉</sup>Tatiana G. Nonka. E-mail: tatiananonka@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7913-3732

Elena V. Lebedeva. ORCID: 0000-0001-6117-6454

## Введение

В настоящее время вызывает широкий научный и практический интерес взаимосвязь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и депрессивными расстройствами (ДР). В докладе Всемирной организации здравоохранения отмечено, что к 2030 г. ожидается лидерство ИБС и депрессии в качестве причин смертности и нетрудоспособности населения [1, 2]. По данным статистики, за последние 10 лет (с 2007 по 2017 г.) число случаев ДР в мире увеличилось на 17,8% и составило 264 млн [3]. При этом на фоне депрессии (даже субклинической) увеличивается 10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных низкого и умеренного риска в 3–7 раз [4]. Особенно высока смертность в течение депрессивного эпизода (2 года) [5]. После острого инфаркта миокарда (ИМ) ДР констатируются в 40%, и при такой сочетанной патологии риск смерти значительно возрастает (в 6 раз) [6]. Не все больные сообщают о психологических нарушениях врачам, что вызывает скрытое течение депрессии с отсутствием как диагноза, так и лечения психического расстройства [7]. Одной из причин развития сердечно-сосудистых катастроф у этой категории больных является невыполнение врачебных рекомендаций по здоровому образу жизни и базовой терапии [5, 8]. В европейском руководстве по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г. рекомендуется: пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышенным уровнем стресса направить к специалистам по психотерапевтическому управлению стрессом для улучшения исходов сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшения симптомов стресса [9]. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения проблемы коморбидности ИБС и ДР.

**Цель исследования** – оценить особенности клинической картины и 5-летнюю выживаемость больных с ИБС после перенесенного ИМ на фоне ДР.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в рамках государственного задания комплексной темы НИР АААА-А19-119020690013-2 «Комплексное исследование клинико-психопатологических закономерностей и патобиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики»; протокол №115 от 26.11.2018, дело №115/1.2018. На стационарном этапе после подписания информированных согласий обследован 101 пациент со стабильной ИБС, с перенесенным в анамнезе ИМ более полугода назад. Больные разделены на 2 группы: 1-я группа включала 67 пациентов с коронарной болезнью сердца (КБС) и естественным течением ДР, категорически отказавшихся от терапии антидепрессантами по разным причинам (нежелание принимать «лишние» лекарства, отрицание ДР, финансовые затруднения и др.); 2-я группа – 34 пациентов с КБС без депрессии. Для скрининга и уровня ДР использовались Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS): при 8 баллах выставлялось вероятное ДР, а также шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI):

диагностическим считался уровень более 19 баллов. Валидность, чувствительность и специфичность психометрических шкал (HADS, BDI) продемонстрированы в недавно проведенном исследовании [10]. Подтверждение диагноза депрессии осуществлял врач-психиатр в соответствии с диагностическими критериями по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Для оценки влияния ДР на клиническую картину ИБС пациенты вели дневник самоконтроля стенокардии, куда самостоятельно записывали появление ангинозной боли и прием нитроглицерина. Проводили также пробы с физической нагрузкой (велоэргометрию, тест 6-минутной ходьбы). Функциональный класс стенокардии выставлялся по жалобам, данным дневниковых записей и результатам велоэргометрии (Вт). Через 5 лет после выписки из стационара проводился анализ медицинской документации и телефонное интервью с пациентами и их родственниками, на основании чего получена информация о выживаемости. Пациенты, наблюдавшиеся до 5 лет и выбывшие из-под контроля по неизвестным причинам, относились к цензурированным.

Статистический анализ проводился согласно закону нормального распределения. В случае подчинения количественных данных закону результаты представлялись в виде  $M \pm SD$ , для проверки достоверности использовался  $t$ -критерий, для сравнения групп –  $t$ -критерий Стьюдента. При неподчинении закону проводился непараметрический анализ ( $Me$  [25%; 75%], критерий Манна–Уитни). Таблицы сопряженности и критерий  $\chi^2$  мы применяли для сравнения качественных переменных. Для оценки выживаемости использовался критерий Гехана–Уилкоксона, метод Каплана–Мейера, данные представлены графически. Статистически значимым считался  $p < 0,05$ .

## Результаты

Возрастных и половых различий в группах не отмечалось. В 1-ю группу включены 58 мужчин и 9 женщин, во 2-ю – 31 мужчина и 3 женщины ( $p=0,5$ ), средний возраст –  $58,1 \pm 7,3$  года против  $57,5 \pm 7,4$  года соответственно ( $p=0,7$ ). При обследовании определялась сопоставимая клиническая характеристика больных с депрессией и без ДР (табл. 1).

Пациенты получали стандартную терапию КБС без различий по группам (табл. 2).

Получены следующие результаты тестирования психометрическими шкалами: HADS –  $8,9 \pm 2,4$  балла vs  $4,8 \pm 1,9$  балла ( $p=0,0001$ ), BDI –  $21,5 \pm 5,4$  балла vs  $16,0 \pm 5,1$  балла в 1 и 2-й группах соответственно ( $p=0,000005$ ). Синдромально ДР у пациентов после перенесенного ИМ представлены следующим образом. Преобладал тревожно-депрессивный синдром (61,2%,  $n=41$ ), у 18% ( $n=12$ ) больных имели место раздражительность и гневливость (дисфорический синдром), у 13,4% ( $n=9$ ) – астенодепрессивная симптоматика, 6% – депрессивный синдром ( $n=4$ ), 1,5% – смешанный ( $n=1$ ).

Первые возникшие депрессивные эпизоды выявлены у 29,8% ( $n=20$ ). Повторные депрессивные эпизоды обнаружены в рамках диагнозов: рекуррентное ДР – 16,4% случаев ( $n=11$ ), а также биполярное аффективное расстрой-

## Информация об авторах / Information about the authors

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии. ORCID: 0000-0001-7123-0645

Alexey N. Repin. ORCID: 0000-0001-7123-0645

**Таблица 1. Клиническая характеристика групп**  
**Table 1. Clinical characteristics of groups**

Показатели	Группа		p
	1-я (n=67)	2-я (n=34)	
Давность ИМ, мес (Me [25%; 75%])	37,5 [12; 96]	24 [7; 72]	0,2
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	67 (100)	34 (100)	1,0
Стаж гипертонической болезни, мес (Me [25%; 75%])	108 [24; 180]	90 [36; 132]	0,8
Курение, абс.	32	15	0,7
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	28,9±4,5	28,5±3,5	0,9
Фракция выброса, В-режим, % (M±SD)	61,5 [53; 68]	63,5 [54; 67]	0,8
Общий холестерин, ммоль/л (Me [25%; 75%])	5,3 [4,4; 6,3]	5,3 [4,6; 6,3]	0,8
Триглицериды, ммоль/л (Me [25%; 75%])	1,8 [1,3; 2,3]	1,6 [1,4; 2,0]	0,5
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе, абс.	49	27	0,5
Функциональный класс стенокардии, абс.			
II	45	26	0,3
III	22	8	0,3
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (M±SD)	121 [110; 130]	121 [112; 124]	0,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [25%; 75%])	77 [70; 82]	76 [73; 78]	0,7
Средний пульс в минуту	64 [61; 67]	65 [62; 71]	0,3

ство в 15% случаев (n=10), в том числе циклотимия (n=1). В 38,8% случаев (n=26) диагностирована дистимия (хроническое ДР). Медианная длительность дистимии составила 10 [5; 10] лет.

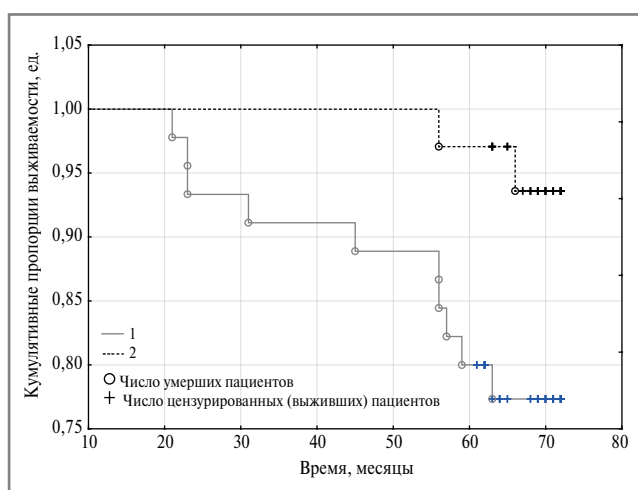
В 7 случаях (10,4%) зафиксирована «двойная» депрессия, т.е. депрессивный эпизод развился на фоне дистимии.

По степени тяжести депрессивные эпизоды (n=41) оказались представлены следующим образом: легкие 7,3% (n=3), умеренные без соматических симптомов – 34,1% (n=14), умеренные с соматическими симптомами – 58,5% (n=24).

Медианная длительность рекуррентного и биполярного аффективных расстройств составила 9 [1; 20] лет. Медианная продолжительность текущего депрессивного эпизода оказалась 6 [2; 12] мес. Только около 1/3 больных ранее обращались к психиатрам, но по разным причинам на момент госпитализации в кардиологический стационар не принимали назначенное лечение.

**Таблица 2. Сравнительная характеристика терапии КБС**  
**Table 2. Comparative characteristics of coronary disease therapy**

Препараты	Группа, абс. (%)		p
	1-я (n=67)	2-я (n=34)	
β-Адреноблокаторы	64 (95,5)	32 (94,1)	0,8
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	63 (94)	31 (91,2)	0,6
Дезагреганты	67 (100)	34 (100)	1,0
Статины	66 (98,5)	34 (100)	0,5
Антагонисты кальция	17 (25,4)	7 (20,6)	0,6
Нитраты	1 (1,5)	1 (2,9)	0,6
Диуретики	16 (23,9)	5 (14,7)	0,3



**Рис. 1. График выживаемости по методу Каплана–Мейера больных с ИБС с ДР (1) в сравнении с пациентами с ИБС без ДР (2).**

**Fig. 1. Analysis of Kaplan–Meier survival in coronary artery disease patients with depressive disorder (1) compared with coronary artery disease patients without depressive disorder (2).**

Пациенты обеих групп были сопоставимы по функциональному классу стенокардии напряжения, однако у пациентов с ИБС и ДР в сравнении с пациентами без ДР по дневникам самоконтроля выявлены более частые приступы стенокардии: 9 [6; 12] vs 6 [4; 7] в неделю (p=0,0001), большая потребность в приеме сублингвальных нитратов: 2 [0; 9] таблетки vs 0 [0; 4] таблеток (p=0,0001). На фоне ДР отмечено значительное снижение толерантности к физической нагрузке: по тесту 6-минутной ходьбы – 370 [250; 450] м vs 435 [350; 500] м (p=0,04), по результатам велоэргометрии – 50 [25; 75] Вт vs 75 [50; 75] Вт (p=0,03).

Через 5 лет наблюдения мы оценивали 5-летнюю выживаемость больных при анализе медицинской документации и телефонном интервью с пациентами и их родственниками. При анализе информации выживших больных оказалось 86 (85,1%), умерли 15 больных (14,9%). У лиц с сочетанной патологией (ИБС и ДР) отмечалось большее число летальных исходов – 13 (19,4%) vs 2 (5,9%) соответственно, выжили 54 (80,6%) vs 32 (94,1%) пациентов (критерий Гехана–Уилкоксона; p=0,04).

При графическом представлении выживаемости по методу Каплана–Мейера также выявлено значимое различие (рис. 1).

### Обсуждение

В мировой науке широко представлены данные исследований, доказавших, что ДР выступают в качестве предиктора сердечно-сосудистой смертности (ENRICH [11], Cardiovascular Health Study [12], INTERHEART [13], MONICA [14], SADHEART [15]). В основном в этих исследованиях принимали участие больные с острым коронарным синдромом. В то же время в литературе мало работ по изучению влияния ДР на течение КБС и прогноз больных в отдаленный период. Именно поэтому когортой наших пациентов стала группа лиц со стабильной стенокардией в постинфарктный период давностью более 6 мес с оценкой прогноза через 5 лет. В настоящее время для диагностики аффективных расстройств существует достаточно широкий арсенал психометрических шкал и тестов разного уровня. Для скрининга депрессивных расстройств у наших больных мы использовали шкалы BDI, HADS – одни из самых распространенных и стандартизированных опросников [16]. После консультации психиатра-психотерапевта выявлено, что у пациентов с ИБС чаще встречаются депрессивные эпизоды средней степени тяжести (впервые возникшие и повторяющиеся). Имеются особенности течения ИБС на фоне ДР. Так, более тяжелая картина КБС отмечена у лиц с ИБС в сочетании с ДР, о чем свидетельствовали данные дневниковых записей больных (у пациентов с депрессией присутствовали частые жалобы на ангинозные боли, требующие сублингвального приема нитратов) и велоэргометрической пробы, а также теста 6-минутной ходьбы. Подобные особенности клинического течения ИБС у пациентов с депрессией описаны и ранее в ряде работ [4, 16]. Однако отдаленный прогноз больных с хронической ИБС не анализировался. Мы оценили 5-летнюю выживаемость пациентов с ИБС, коморбидной с ДР, с помощью метода Каплана–Мейера: выживаемость в данной группе оказалась значительно ниже. В литературе описываются общие патогенетические механизмы, которые могли повлиять на летальность. Во-первых, на фоне ДР увеличивается риск тромбообразования и, как следствие, развивается осложненное течение КБС в виде нестабильной стенокардии, ИМ [17, 18]. Во-вторых, в литературе отмечена вегетативная дисфункция и гиперактивация симпатoadренальной системы, что влечет за собой появление жизнеугрожающих аритмий и повышает риск внезапной смерти [19–21]. Существуют также общие генетические механизмы, нейроэндокринные нарушения, изменения в иммунной системе и другие теории [22]. Кроме того, психосоциальные факторы могут выступать как барьеры в соблюдении здорового образа жизни, в приверженности терапии основного заболевания, соответственно дополнительно ухудшается и качество жизни, и прогноз выживаемости таких больных.

Итак, результаты нашего исследования показывают, что ДР негативно влияют как на клиническое течение КБС, так и на смертельный прогноз пациентов после перенесенного ИМ. Ограничением текущего исследования является отсутствие группы больных с ДР, получавших антидепрес-

сивную терапию для оценки влияния на прогноз в данной группе пациентов с ИБС. Мы планируем провести такой анализ в будущих работах.

Число пациентов с ИБС, коморбидной с ДР, увеличивается с каждым годом, что требует ранней диагностики аффективных расстройств, совместного ведения таких больных междисциплинарной командой кардиологов и психиатров. Пристальное наблюдение и лечение пациентов с ИБС в сочетании с депрессией совместной командой сможет снизить летальность, серьезно улучшить отдаленный прогноз после перенесенного ИМ.

### Заключение

Коморбидность ИБС и ДР приводит к ухудшению клинического течения КБС и прогноза выживаемости больных, что актуализирует необходимость верификации диагноза ДР и своевременного назначения антидепрессантов. Целесообразно совместное наблюдение и лечение больных с ИБС в сочетании с депрессией врачом-кардиологом и психиатром для повышения выживаемости данной категории 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.

**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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол №177 от 30.10.2018. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, Protocol №177, 30.10.2018. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

ДР – депрессивное расстройство  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
КБС – коронарная болезнь сердца

BDA (Beck Depression Inventory) – шкала депрессии Бека  
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Patel H, Mazur W, Williams KASr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(1):24-37. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.001
2. Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: Findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry.* 2020;25(7):1477-86. DOI:10.1038/s41380-019-0395-3
3. Психическое здоровье. Информационный бюллетень ВОЗ от 3 октября 2019. Женева. ВОЗ. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/mental-health>. Ссылка активна на 20.11.2023 [Mental health. WHO newsletter dated October 3, 2019. Geneva. WHO. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/mental-health>. Accessed: 20.11.2023 (in Russian)].
4. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Свирида О.Н., и др. Психологический статус больных и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с низким и умеренным риском по данным десятилетнего наблюдения. *Кардиологический вестник*. 2020;15(2):57-62 [Smirnova MD, Fofanova TV, Svirida ON, et al. Psychological status of patients and development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension with low and moderate risk by data of ten-year observation. *Russian Cardiology Bulletin = Kardiologicheskii Vestnik.* 2020;15(2):57-62 (in Russian)]. DOI:10.36396/MS.2020.10.34/008
5. Лебедева Е.В., Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., и др. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области. *Суицидология*. 2017;8(3):84-93 [Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, et al. Influence of affective disorders with different risk of suicidal behavior on survival of patients receiving conservative therapy of chronic coronary artery disease. *Suicidology.* 2017;8(3):84-93 (in Russian)].
6. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Фишер Я.А., и др. Влияние депрессивной симптоматики на риск смерти от всех причин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших сердечную ресинхронизирующую терапию. *Кардиология*. 2019;59(1):5-11 [Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Fisher YA, et al. Effect of depressive symptoms on the risk of death from all causes in patients with chronic heart failure who underwent cardiac resynchronization therapy. *Cardiology.* 2019;59(1):5-11 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.1.10211
7. Arat S, de Cock D, Moons P, et al. Modifiable correlates of illness perceptions in adults with chronic somatic conditions: A systematic review. *Res Nurs Health.* 2018;41(2):173-84. DOI:10.1002/nur.21852
8. Doyle F, McGee H, Conroy R, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of sex differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: A MINDMAPS study. *Psychosom Med.* 2015;77(4):419-28. DOI:10.1097/PSY.0000000000000174
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):5-115. DOI:10.1093/eurjpc/zwab154
10. Андрущенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CESD, BDI и HADS в диагностике депрессий в общемединской практике. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2003;5:11-8 [Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CESD, BDI and HADS scales in the diagnosis of depression in general medical practice. *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2003;5:11-8 (in Russian)].
11. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al.; ENRICHD trial. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(7):792-8. DOI:10.1001/archpsyc.62.7.792
12. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, et al. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000;102(15):1773-9. DOI:10.1161/01.cir.102.15.1773
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640-9. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67663-5
14. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Восьмилетнее изучение влияния депрессии на риск возникновения инфаркта миокарда в популяции мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ MONICA). *Терапевтический архив*. 2005;77(9):60-4 [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV. An eight-year study of the effect of depression on the risk of myocardial infarction in a population of men aged 25–64 years (an epidemiological study based on the WHO MONICA program). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2005;77(9):60-4 (in Russian)]. PMID:16281492
15. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al.; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002;288(6):701-9. DOI:10.1001/jama.288.6.701
16. Ren Y, Yang H, Browning C, et al. Performance of screening tools in detecting major depressive disorder among patients with coronary heart disease: A systematic review. *Med Sci Monit.* 2015;21:646-53. DOI:10.12659/MSM.892537
17. Чапала Т.В. Исследование депрессии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Концепт*. 2015;28:31-5 [Chapala TV. Research of depression in patients with coronary heart disease. *Concept.* 2015;28:31-5 (in Russian)].
18. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease. *Am Heart J.* 2000;140(4 Suppl.):57-62. DOI:10.1067/mhj.2000.109978
19. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., и др. Влияние агомелатина на состояние плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(7):1414-9 [Poponina TM, Gunderina KI, Poponina YuS, et al. Effect of agomelatine on plasma hemostasis in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders. *J Clin Med.* 2015;1(7):1414-9 (in Russian)].
20. Boldoueva S, Shabrov A, Trofimova O, Zhuk V. The influence of psychologic factors on heart rate variability after myocardial infarction. *Europ Heart J.* 2003;24:947. DOI:10.1016/S0195-668X(03)94239-4
21. Попонина Т.М., Гундерина К.И., Попонина Ю.С., Солдатенко М.В. Влияние Агомелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(3):36-45 [Poponina TM, Gunderina KI, Poponina YuS, Soldatenko MV. The effects of Agomelatine on heart rate variability in patients with anxiety-depressive disorders who suffered acute coronary syndrome. *Siberian Medical Journal.* 2018;33(3):36-45 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45
22. Нонка Т.Г., Репин А.Н., Сергиенко Т.Н. Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы. *Кардиосомастика*. 2014;5(3-4):5-8 [Nonka TG, Repin AN, Sergienko TN. The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: A modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns. *Cardiosomatics.* 2014;5(3-4):5-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Воспаление и фиброз миокарда: есть ли связь с блокадой левой ножки пучка Гиса

Е.М. Римская<sup>✉</sup>, О.В. Стукалова, О.П. Апарина, Н.А. Миронова, Т.В. Кузнецова, П.В. Чумаченко, С.П. Голицын

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить структурные изменения миокарда при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

**Материалы и методы.** Семьдесят три пациента с клинико-инструментальными признаками дилатационной кардиомиопатии, которые разделены на 2 группы: с БЛНПГ (1-я группа;  $n=41$ ) и без БЛНПГ (2-я группа;  $n=32$ ). Кроме того, включены 15 пациентов с БЛНПГ без признаков органического поражения миокарда (3-я группа) и 10 здоровых добровольцев. Оценка фиброза и выявление признаков воспаления в миокарде у больных всех групп выполнялись с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Наличие воспаления подтверждалось у 15 больных 1-й группы и 16 больных 2-й группы с помощью эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ). Кроме того, пациентам всех групп и здоровым добровольцам выполнено исследование трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ).

**Результаты.** По результатам ЭМБ у пациентов 1-й группы в 46,7% случаев выявлен диффузный воспалительный процесс. Частота выявления воспаления у пациентов 1 и 2-й групп являлась сопоставимой ( $p=0,64$ ) как по данным ЭМБ, так и при МРТ (12,2% в 1-й группе против 50% во 2-й группе;  $p=0,18$ ). Очаги отсроченного контрастирования левого желудочка, в том числе интрамуральное поражение межжелудочковой перегородки в виде «стрий» по данным МРТ, в 1 и 2-й группах также обнаруживались в сопоставимом проценте случаев: в 16 (39%) против 17 (53%) случаев ( $p=0,35$ ) и 6 (14,6%) против 7 (22%;  $p=0,12$ ) соответственно. В 3-й группе очаги отсроченного контрастирования не обнаруживались, однако оказался повышен уровень ТФР- $\beta 1$ .

**Заключение.** Очаговый фиброз миокарда левого желудочка не связан с наличием БЛНПГ. Пациенты с «идиопатической» БЛНПГ отличаются повышенной концентрацией ТФР- $\beta 1$  в сыворотке крови при полном отсутствии фиброзных изменений миокарда. Диффузный воспалительный процесс у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и БЛНПГ может способствовать прогрессированию систолической дисфункции, но не является непосредственной причиной возникновения БЛНПГ.

**Ключевые слова:** блокада левой ножки пучка Гиса, дилатационная кардиомиопатия, фиброз, магнитно-резонансная томография, отсроченное контрастирование, воспаление, эндомиокардиальная биопсия

**Для цитирования:** Римская Е.М., Стукалова О.В., Апарина О.П., Миронова Н.А., Кузнецова Т.В., Чумаченко П.В., Голицын С.П. Воспаление и фиброз миокарда: есть ли связь с блокадой левой ножки пучка Гиса. Терапевтический архив. 2024;96(1):22–28.

DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202575

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Inflammation and myocardial fibrosis: is there a relation with left bundle branch block

Elena M. Rimskaya<sup>✉</sup>, Olga V. Stukalova, Olga P. Aparina, Nataliia A. Mironova, Tatiana V. Kuznetsova, Petr V. Chumachenko, Sergey P. Golitsyn

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To assess myocardial changes during left bundle branch block (LBBB) in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and in structurally normal hearts.

**Materials and methods.** Seventy three patients with clinic-instrumental signs of DCM, were divided into 2 groups with LBBB (group 1;  $n=41$ ) and without LBBB (group 2;  $n=32$ ). Moreover, 15 patients with LBBB with no signs of structural heart diseases (group 3) and 10 healthy subjects were included in the study. Fibrosis assessment and the inflammation detection was performed by cardiovascular magnetic resonance (CMR). The inflammation in 15 patients from group 1 and 16 patients from group 2 was confirmed by endomyocardial biopsy (EMB). Moreover, the level of transforming growing factor  $\beta 1$  was assessed in serum of all patients and healthy subjects (TGF- $\beta 1$ ).

**Results.** The diffuse inflammatory process was defined in 46.7% cases of group 1 according to EMB data. The frequency of inflammation detection in groups 1 and 2 was comparable in EMB analyses ( $p=0,64$ ) and CMR analyses (12,2% positive cases in group 1 vs 50% in group 2;  $p=0,18$ ). The frequency of focal left ventricular fibrosis and intramural scar in the interventricular septum (“stria”) was also comparable in groups 1 and 2: 16 (39%) positive cases with focal fibrosis in group 1 versus 17 (53%) cases in group 2;  $p=0,35$  and 6 (14,6%) cases with intramural scar in group 1 versus 7 (22%) in group 2;  $p=0,12$ . Patients from group 3 demonstrated no late gadolinium enhancement on CMR images but increased TGF- $\beta 1$  level in the serum.

**Conclusion.** Focal myocardial fibrosis is not related to the LBBB. Patients with idiopathic LBBB are characterized by increased TGF- $\beta 1$  level with no myocardial fibrosis. Diffuse inflammation in LBBB-DCM patients may contribute to the progression of systolic dysfunction but is not the reason for LBBB formation.

**Keywords:** left bundle branch block, dilated cardiomyopathy, cardiovascular magnetic resonance, late gadolinium enhancement, inflammation, endomyocardial biopsy

**For citation:** Rimskaya EM, Stukalova OV, Aparina OP, Mironova NA, Kuznetsova TV, Chumachenko PV, Golitsyn SP. Inflammation and myocardial fibrosis: is there a relation with left bundle branch block. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):22–28.

DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202575

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Римская Елена Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца.  
E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0063-5474

<sup>✉</sup>Elena M. Rimskaya. E-mail: eleno4ka\_g@mail.ru;  
ORCID: 0000-0002-0063-5474

## Введение

За последние десятилетия электрокардиографический феномен блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) стал привлекать к себе все больше внимания исследователей в связи с его этиопатогенетической ролью в развитии сердечной дисфункции при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [1]. Высокая (почти 40% случаев) частота обнаружения БЛНПГ среди пациентов с ДКМП по сравнению со здоровыми молодыми лицами (от 0,1 до 0,8% у бессимптомных взрослых) [2, 3] не может не заставлять задуматься о причине, лежащей в основе ее возникновения при этом заболевании.

Существует несколько гипотез, объясняющих этиологию БЛНПГ у лиц с сердечной недостаточностью (СН). По одной из них повышение диастолического давления и увеличение давления наполнения левого желудочка (ЛЖ) могут приводить к нарушению коронарной перфузии субэндокардиальных слоев миокарда и способствовать формированию субэндокардиального фиброза ЛЖ, вовлекая расположенные субэндокардиально волокна левой ножки пучка Гиса [3]. В пользу этого свидетельствует наличие у 1/3 больных с ДКМП интрамурального фиброза в межжелудочковой перегородке (МЖП) по типу «стрии», выявляемого по данным «золотого стандарта» диагностики фиброзных изменений миокарда – магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца [4, 5].

С другой стороны, СН может сопровождаться воспалительными процессами, приводящими к фиброзированию и повреждению не только проводящей системы сердца с формированием БЛНПГ, но и рабочего миокарда в целом [1]. В пользу этого свидетельствуют новейшие данные, полученные при электрофизиологическом картировании проводящей системы сердца и предположившие этиологическую роль диффузного поражения миокарда ЛЖ, а именно диффузного фиброза, в формировании БЛНПГ [6].

Процессы фиброирования миокарда регулируются трансформирующим фактором роста  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), повышенные концентрации которого можно обнаружить при дилатационной, гипертрофической или ишемической кардиомиопатии [7, 8]. В то же время на сегодняшний день нет данных о взаимосвязи его повышенной концентрации с наличием фибротических изменений в миокарде как больных с ДКМП, так и больных с БЛНПГ.

Отсутствие в современной литературе сложившегося представления о причинах возникновения БЛНПГ и приведенные выше гипотезы послужили поводом для проведения настоящего исследования.

## Материалы и методы

Обследованы 88 пациентов, которые в дальнейшем разделены на 4 группы. Клинико-инструментальные характеристики обследованных пациентов представлены в **табл. 1**.

В первые 2 группы (**1-я группа**;  $n=41$  и **2-я группа**;  $n=32$ ) вошли 73 больных, данные клинико-инструментального обследования у которых соответствовали диагнозу ДКМП (наличие дилатированных камер сердца, снижение сократительной функции ЛЖ). На момент включения в исследование всем пациентам проводилась оптимальная медикаментозная терапия хронической СН согласно действующим рекомендациям [9].

В **1-ю группу** ( $n=41$ ; пациенты с ДКМП и БЛНПГ) включены пациенты с ДКМП и ЭКГ-признаками БЛНПГ. **Вторую группу** сформировали остальные ( $n=32$ ) пациенты с ДКМП без признаков БЛНПГ. Кроме того, в исследование включены 15 больных (**3-я группа**, 8 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $39,3 \pm 11,0$  года) со случайно выявленной на ЭКГ БЛНПГ, у которых в процессе клинико-инструментального обследования не обнаружено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы, что позволило считать нарушения проводимости у пациентов этой группы идиопатическими.

Группу контроля (**4-я группа**) составили 10 здоровых добровольцев (ЗД), сопоставимых по половозрастным характеристикам с пациентами **3-й группы**, у которых в процессе клинико-инструментального обследования не выявлено признаков органического заболевания сердечно-сосудистой системы и патологические изменения ЭКГ отсутствовали.

Согласно действующим клиническим рекомендациям [10] и в связи с подозрением на воспалительное поражение миокарда для верификации морфологического диагноза 31 пациенту **1** и **2-й групп** выполнена эндокардиальная биопсия (ЭМБ). Обработку полученных образцов, гистологический анализ, иммуногистохимическую оценку присутствия иммунных клеток (CD3+, CD4+, CD8+,

## Информация об авторах / Information about the authors

**Стукалова Ольга Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. томографии. ORCID: 0000-0001-8377-2388

**Апарина Ольга Петровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-4414-698X

**Миронова Наталия Александровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0002-2374-3718

**Кузнецова Татьяна Виленовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID: 0000-0001-5403-3885

**Чумаченко Петр Валерьевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID: 0000-0002-1162-6055

**Голицын Сергей Павлович** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца. ORCID: 0000-0001-9913-9974

**Olga V. Stukalova.** ORCID: 0000-0001-8377-2388

**Olga P. Aparina.** ORCID: 0000-0002-4414-698X

**Nataliia A. Mironova.** ORCID: 0000-0002-2374-3718

**Tatiana V. Kuznetsova.** ORCID: 0000-0001-5403-3885

**Petr V. Chumachenko.** ORCID: 0000-0002-1162-6055

**Sergey P. Golitsyn.** ORCID: 0000-0001-9913-9974



**Таблица 1.** Клинико-инструментальные характеристики обследованной группы больных, включенных в исследование  
**Table 1.** Clinical and instrumental characteristics of the examined group of study patients

Параметры	1-я группа, ДКМП с БЛНПГ (n=41)	2-я группа, ДКМП без БЛНПГ (n=32)	p (1–2)	3-я группа, идиопатиче- ская БЛНПГ (n=15)	4-я группа, ЗД (n=10)
Средний возраст, лет	47,7±7,1	35,4±11,3	0,26	39,3±11,0	32,5±8,3
Мужской пол, абс. (%)	19 (46,3)	12 (37,5)	0,22	8 (53,3)	6 (60)
Ширина комплекса QRS, мс	174,8±24,1	80±12,1	–	146,3±10,9	86±8,5
СН, ФК (NYHA)	II–IV	II–IV	–	0	0
	ФВ ЛЖ, %	31,0±5,7	0,18	≥60	≥60
Данные ЭхоКГ	КДР ЛЖ, см	7,1±1,0	0,16	4,8±0,5	4,8±0,4
	КСР ЛЖ, см	6,1±0,8	0,11	3,5±0,5	3,1±0,4
	иАПФ/БАР/ сакубитрил/валсартан	41 (100)	0,74	–	–
Терапия, абс. (%)	β-Адреноблокаторы	38 (92,7)	0,66	–	–
	Диуретики	33 (80,5)	0,77	–	–
	АМР	38 (92,7)	0,56	–	–

*Примечание.* Данные представлены как  $M (\pm \sigma)$ , как  $Me$  [25; 75] или как число больных (в %); ФК – функциональный класс, ЭхоКГ – эхокардиография, ФВ – фракция выброса, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов, АМР – антагонисты минералкортикоидных рецепторов.

CD64+, CD45RO), а также количественный анализ фиброза миокарда в образцах проводили по ранее описанной методике [11].

### Методика выполнения МРТ сердца с внутривенным контрастированием

МРТ сердца при синхронизации с ЭКГ и внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом (Магневист, фирма Schering, Германия) выполнялась у пациентов всех трех исследуемых групп на сверхпроводящем магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл по ранее описанному протоколу с оценкой отека миокарда на T2-взвешенных изображениях (ВИ), раннего контрастирования (РК) на T1-ВИ и отсроченного контрастирования (ОК). Активный воспалительный процесс в миокарде диагностировался при наличии двух из трех перечисленных феноменов (Lake Louise Criteria) [12, 13].

**Определение уровня цитокинов в сыворотке крови** проводилось у пациентов всех групп. Исследование концентрации ТФР-β1 в сыворотке проводили стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с помощью набора Human TGF-β1 Platinum ELISA (eDioscience – Bender Medsystems, США–Австрия). Результаты сопоставлены с референсными значениями диагностического набора.

### Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных результатов включала методы описательной статистики: вычисление средних значений, стандартных отклонений, а также медианы, 25 и 75-го перцентилей в зависимости от нормальности распределения. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при  $n < 50$ ). Сравнение групп осуществлялось с помощью U-критерия

Манна–Уитни, t-критерия Стьюдента, T-критерия Уилкоксона, точного критерия Фишера. Анализ номинальных переменных проводился с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. Для оценки меры связи номинальных использовался коэффициент сопряженности  $\phi$  и коэффициент V Крамера, метод точечной бисериальной корреляции или метод Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Ввод данных, их редактирование и статистический анализ осуществлялись с помощью статистических пакетов Statistica 8, SPSS 20.

### Результаты

#### Результаты ЭМБ

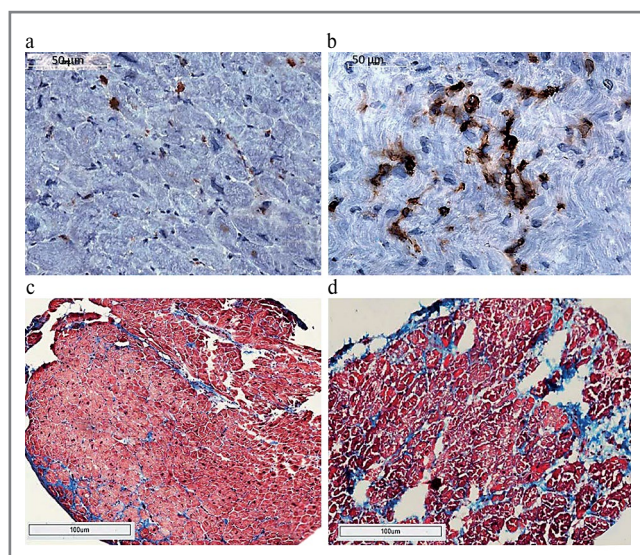
ЭМБ выполнена 15 больным 1-й группы и 16 больным 2-й группы. Гистологические и иммуногистохимические изменения в эндомикардиальных биоптатах больных с ДКМП сопоставлены в зависимости от наличия или отсутствия БЛНПГ (табл. 2).

В ходе гистологического и иммуногистохимического анализов в обеих группах обнаружен сопоставимый процент больных с выявленным миокардиальным воспалением. Присутствие клеточной инфильтрации, соответствующее критериям миокардита [10], обнаружено в 7 (46,7%) случаях у больных с БЛНПГ (1-я группа) и в 8 (50%) случаях больных без БЛНПГ (2-я группа);  $p = 0,64$ . Инфильтрация в биоптатах больных 1-й группы (ДКМП с БЛНПГ) во всех случаях имела диффузный характер без формирования очаговых клеточных скоплений и представлена в основном макрофагами. Отличительной особенностью клеточных инфильтратов у больных с БЛНПГ стало низкое количество CD3+ T-клеток, что указывало на менее выраженную «остроту» воспаления в миокарде у пациентов этой группы (рис. 1, а). Этот признак вместе с более выраженной гипертрофией миокарда, возможно, указывает на значимую длительность и «хронизацию» патологического процесса в миокарде, что может вносить определенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сердца

**Таблица 2. Сопоставление показателей данных ЭМБ у больных с ДКМП 1-й группы (с БЛНПГ) и 2-й группы (без БЛНПГ)**  
**Table 2. Comparison of endomyocardial biopsy (EMB) data in patients with dilated cardiomyopathy of group 1 (with left bundle branch block) and group 2 (without left bundle branch block)**

Параметры	1-я группа, ДКМП с БЛНПГ (n=15)	2-я группа, ДКМП без БЛНПГ (n=16)	p
Гистологические характеристики			
Процент интерстициального фиброза в препарате	28,1±12,8	22,7±0,7	0,35
Степень гипертрофии кардиомиоцитов по трехбалльной шкале	2,0±0,7	1,5±0,7	<b>0,046</b>
Признаки активного миокардита, абс. (%)	7 (46,7)	8 (50)	0,64
Данные ЭМБ			
Качественный и количественный состав клеток в инфильтрате			
CD3+ (Т-клетки)	6,0 [1,5; 8,5]	11,0 [4,0; 17,0]	<b>0,04</b>
CD4+ (Т-хелперы)	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [1,0; 10,0]	0,07
CD8+ (Т-киллеры)	4,5 [1,0; 6,5]	5,5 [3,0; 18,0]	0,24
CD68+ (макрофаги)	5,5 [1,5; 15,5]	5,0 [3,0; 66,0]	0,17
CD45RO (активированные Т-клетки)	2,0 [0; 3]	3,5 [1; 5,75]	0,33

*Примечание.* Данные представлены как  $M (\pm\sigma)$ , как  $Me$  [25;75] или как число больных (%). Здесь и далее на рис. 2, 3: значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.



**Рис. 1. Препараты ЭМБ больных с ДКМП: a, c – больные 1-й группы (ДКМП с БЛНПГ); b, d – больные 2-й группы (ДКМП без БЛНПГ); a, b – препараты ЭМБ, иммуногистохимически окрашенные на воспалительные (коричневый цвет) – CD3 Т-лимфоциты; a – в препарате присутствуют единичные клетки, b – очаговый клеточный инфильтрат. Ядра клеток докрашены гематоксилин-эозином; c, d – оценка интерстициального фиброза в препаратах ЭМБ, окрашенных по Массону. Синим обозначены участки интерстициального фиброза миокарда.**

**Fig. 1. EMB specimens from patients with dilated cardiomyopathy: a, c – group 1 patients (with left bundle branch block); b, d – group 2 patients (without left bundle branch block); a, b – EMB specimens immunohistochemically stained for inflammatory CD3 T-lymphocytes (brown); a – single cells are present in the specimen, b – focal cell infiltrate. Cell nuclei are stained with hematoxylin; c, d – assessment of interstitial fibrosis in endomyocardial biopsy specimens stained with Masson's trichrome stain. Blue indicates areas of interstitial myocardial fibrosis.**

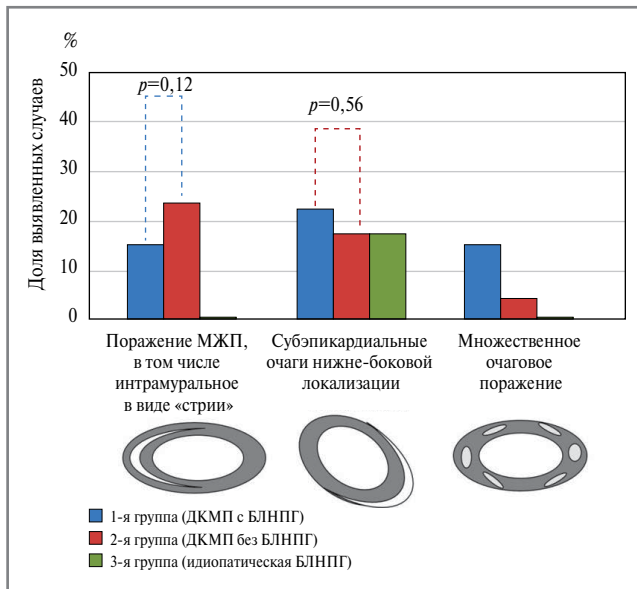
у больных с БЛНПГ. Напротив, у 2 больных **2-й группы** наблюдалось классическое очаговое поражение миокарда с массивными инфильтратами, представленными скоплением воспалительных клеток, в которых доминировали активированные Т-лимфоциты CD8+, CD45RO-клетки. Располагались данные инфильтраты по ходу интрамуральных сосудов и сопровождалась отложением фибрина (**рис. 1, b**).

При сопоставлении степени интерстициального фиброза в исследуемых образцах биоптатов больных с БЛНПГ и без нее значимых различий выявить не удалось (28,1±12,8% у пациентов **1-й группы** против 22,7±0,7% у больных **2-й группы** от общей площади эндокардиального биоптата;  $p=0,35$ ); **рис. 1, c, d**. Полученные результаты, вероятно, указывают на длительно протекающий патологический процесс, а также на хронический характер воспалительной клеточной реакции в миокарде больных с ДКМП и БЛНПГ, ведущий к значительному структурному ремоделированию в первую очередь самих кардиомиоцитов, а не интерстициального пространства.

### Результаты МРТ

Данные МРТ сердца с контрастированием, выполненной у пациентов всех трех групп, представлены в **табл. 3**. Активный согласно Лейк-Луизским критериям [12, 13] воспалительный процесс выявлен в миокарде 5 (12,2%) больных **1-й группы** и у 16 (50%) больных **2-й группы**, не выявлялся у больных **3-й группы**. Обнаружить соответствия результатов ЭМБ и МРТ в выявлении воспалительного поражения миокарда у больных **1 и 2-й групп** в ходе корреляционного анализа не удалось, что, вероятно, связано как с чувствительностью Лейк-Луизских критериев воспаления, так и чувствительностью самого метода ЭМБ.

Характеристика очагов фиброза в группах обследованных больных представлена на **рис. 2**. При сопоставлении пациентов 1 и 2-й групп обнаруживался схожий характер очагов ОК (**рис. 3**). Так, интрамуральное поражение МЖП в виде «стрий» в группах пациентов с ДКМП с БЛНПГ и без БЛНПГ обнаружено в сопоставимом проценте случаев (**рис. 3**): в 6 (14,6%) случаях в **1-й группе** и в 7 (22%) случаях во **2-й группе** ( $p=0,12$ ) и не обнаруживалось у пациентов с идиопатической БЛНПГ (3-я группа). Кроме того, пациен-



**Рис. 2.** Характер очагов ОК по данным МРТ у обследованных больных.

**Fig. 2.** The nature of the foci of delayed contrast enhancement according to MRI in the examined patients.

ты 1 и 2-й групп также статистически значимо не различались по наличию субэпикардальных очагов фиброза ниже-боковой локализации. Это позволяет предположить, что очаговый фиброз миокарда, в том числе локализованный в МЖП, не всегда является необходимым условием для формирования БЛНПГ как у пациентов с таким тяжелым органическим поражением сердца, как ДКМП, так и у больных без признаков органического поражения сердечно-сосудистой системы.

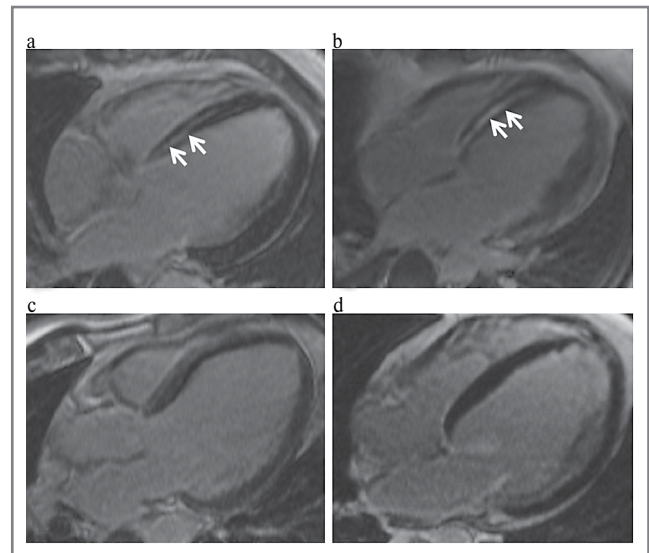
### Исследование уровня ТФР-β1

При анализе уровня этого цитокина (рис. 4) наибольший процент пациентов со значительным превышением референсных значений обнаружен в **3-й группе**, у больных с идиопатической БЛНПГ – 73,3% (11 случаев), что достоверно чаще, чем в **1 и 2-й группах** ( $p=0,024$  и  $0,019$  соответственно; см. рис. 4). Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие связи повышенного уровня ТФР-β1 в сыворотке крови с фактом наличия фиброза как такового по данным МРТ ( $r=0,15$  соответственно). Повышение уровня ТФР-β1 в сыворотке крови у больных с идиопатической БЛНПГ, возможно, отражает изолированное прогрессирующее фибрирование проводящей системы

**Таблица 3.** Оценка результатов МРТ сердца по трем стандартным методикам, выполненной у больных всех трех исследуемых групп

**Table 3.** Evaluation of cardiac MRI results using three standard methods in patients of all three study groups

	1-я группа, ДКМП с БЛНПГ (n=41)	2-я группа, ДКМП без БЛНПГ (n=32)	p (1–2)	3-я группа, идиопатическая БЛНПГ (n=15)
Пациенты с признаками отека на T2-ВИ, абс. (%)	4 (12,2)	12 (37,5)	0,11	2 (13,3)
Пациенты с феноменом РК, абс. (%)	2 (4,8)	8 (25)	0,08	4 (26,6)
Пациенты с наличием ОК, абс. (%)	16 (39)	17 (53)	0,35	2 (13)
Число пациентов с двумя и более положительными МРТ-феноменами (положительными Лейк-Луизскими критериями), абс. (%)	5 (12,2)	16 (50)	0,18	0



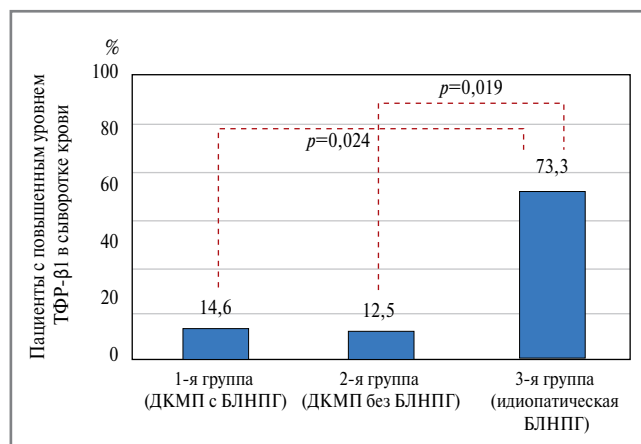
**Рис. 3.** Изображения МРТ с ОК, 4-камерная длинная ось ЛЖ: a, c – пациенты 1-й группы (ДКМП с БЛНПГ); b, d – пациенты 2-й группы (ДКМП без БЛНПГ); a, b – отмечается однотипное очаговое накопление контрастного препарата по типу «стрии» в МЖП (указано стрелками); c, d – пациенты без признаков очагового накопления контрастного препарата в миокарде.

**Fig. 3.** Images of MRI with delayed contrast enhancement, 4-chamber long axis of the left ventricle: a, c – group 1 patients (dilated cardiomyopathy with left bundle branch block); b, d – group 2 patients (dilated cardiomyopathy without left bundle branch block); a, b – uniform focal "striae"-type accumulation of the contrast agent in the interventricular septum (indicated by arrows); c, d – patients without signs of focal accumulation of contrast agent in the myocardium.

сердца, недоступное для выявления современными методами визуализации.

### Обсуждение

Научные исследования последних десятилетий привели к смене парадигмы представлений о БЛНПГ от простого электрокардиографического феномена до значимого диагностического критерия, влияющего на выбор стратегий лечения пациентов с СН и предопределяющего его результаты. Тесная патогенетическая связь между БЛНПГ и ДКМП привела к возникновению гипотезы о кардиомиопатии, индуцированной БЛНПГ, объясняющей обратимость систолической дисфункции у части пациен-



**Рис. 4.** Процент пациентов с уровнем ТФР-β1, превышающим референсные значения, в 1, 2 и 3-й группах.

**Fig. 4.** Percentage of patients with transforming growth factor β1 exceeding the reference values in groups 1, 2 and 3.

тов [14, 15]. В то же время причина возникновения самой БЛНПГ по-прежнему остается неизвестной. В этой связи мы проанализировали наиболее вероятные потенциальные причины ее возникновения – воспаление и фиброз – с помощью ЭМБ и МРТ сердца. Несмотря на то, что уже в ходе анализа эндомикардиальных биоптатов существенных отличий в степени интерстициального фиброза у больных с ДКМП при наличии и отсутствии БЛНПГ обнаружить не удалось, именно результаты МРТ сердца с ОК, полученные в нашем исследовании, позволили опровергнуть гипотезу о ключевой этиологической роли очагового фиброза миокарда в развитии БЛНПГ. Свидетельством тому является тот факт, что для лиц с идиопатической БЛНПГ (без клинико-инструментальных признаков структурного поражения сердца и нарушения систолической функции ЛЖ) характерно отсутствие значимого очагового фиброза по данным МРТ. Кроме того, среди пациентов с клиническими признаками ДКМП и БЛНПГ очаги ОК обнаружены в 39% случаев, что даже несколько реже, чем в группе ДКМП без БЛНПГ (53%). Более того, результатами данного исследования не обнаружено связи между описанным ранее «типичным» [4, 5] поражением МЖП по типу «стрии» и БЛНПГ. Отсутствие каких-либо отличительных особенностей, характерных для миокарда больных с БЛНПГ, позволяет предположить, что в формировании БЛНПГ принимают участие более тонкие ультраструктурные изменения, затрагивающие межклеточные контакты кардиомиоцитов как рабочего миокарда, так и проводящей системы.

Большая острота воспалительного процесса в миокарде, обнаруженная у пациентов с ДКМП без БЛНПГ, проявляющаяся классическими очаговыми клеточными инфильтратами, а также более высоким содержанием CD3+ Т-лимфоцитов в эндомикардиальных биоптатах, вероятно, отражает исход активного воспалительного процесса в миокарде этой категории больных. Кроме того, именно у пациентов этой подгруппы чаще выявлялись положительные Лейк-Луизские критерии воспаления. В то же время у пациентов ДКМП с БЛНПГ инфильтрация во всех случаях имела диффузный характер без очаговых клеточных скоплений, тем не менее достигая критериев активного миокардита по данным ЭМБ в 46,7% случаев. Эти данные, возможно, являются следствием более продолжительного течения заболевания в таких случаях, а также указывают

на хронический характер воспалительного процесса в миокарде, ведущий к прогрессирующему структурному ремоделированию миокарда и сердечной дисфункции, что подтверждает наблюдение, сделанное ранее А. Angelini и соавт. [16]. Необходимо отметить, что в рамках нашего исследования среди больных с ДКМП с БЛНПГ миокардит по данным МРТ выявлялся всего лишь в 12,2% случаев, что гораздо реже, чем по данным ЭМБ (46,7%). Эти результаты согласуются с данными об ограниченной чувствительности МРТ при так называемом аритмическом варианте миокардита, для которого характерны более низкие проявления некроза и апоптоза [12, 13, 17].

С учетом известной роли ТФР-β1 в регуляции фибротических процессов нами проведена попытка выявить взаимосвязь его повышенной концентрации в периферической крови и выраженности фиброза миокарда. Однако при анализе уровня этого цитокина наибольший процент пациентов со значительным превышением референсных значений показателя обнаружен именно в группе больных с идиопатической БЛНПГ, где фиброз миокарда чаще отсутствовал либо имел минимальные проявления. ТФР-β1 является хорошо известным регулятором многих процессов миокардиального ремоделирования, его повышенный уровень определяет обусловленный воспалением фиброз [18]. Можно предположить, что повышение этого маркера у пациентов с идиопатической БЛНПГ может быть свидетельством изолированного фиброобразования проводящей системы сердца, как это описывали в своих классических работах в 1960-х годах J. Lenegre и M. Lev [19, 20].

## Заключение

Очаговый фиброз МЖП не является фактором развития БЛНПГ как у больных с уже имеющейся систолической дисфункцией ЛЖ, так и у больных с сохранной насосной функцией сердца. Пациенты с «идиопатической» БЛНПГ отличаются повышенной концентрацией ТФР-β1 в сыворотке крови, что обнаруживается при полном отсутствии фиброзных изменений миокарда. Можно предположить, что повышенная концентрация ТФР-β1 является отражением необходимых для формирования БЛНПГ тонких ультраструктурных изменений как клеток проводящей системы сердца, так и рабочего миокарда. Выявляемые в ряде случаев данными ЭМБ признаки диффузного воспалительного процесса у пациентов с ДКМП и БЛНПГ, вероятно, также вносят свой вклад в прогрессирование систолической дисфункции у этих больных, но не могут в полной мере рассматриваться в качестве непосредственной причины возникновения БЛНПГ при ДКМП.

**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 patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

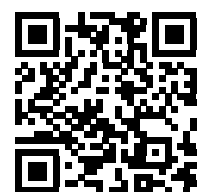
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса  
ВИ – взвешенное изображение  
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия  
ЗД – здоровые добровольцы  
ЛЖ – левый желудочек  
МЖП – межжелудочковая перегородка

МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОК – отсроченное контрастирование  
РК – раннее контрастирование  
СН – сердечная недостаточность  
ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста β1  
ЭМБ – эндомикардиальная биопсия

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Римская Е.М., Миронова Н.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Блокада левой ножки пучка Гиса – дилатационная кардиомиопатия – сердечная недостаточность: общие звенья замкнутой цепи патогенеза. *Кардиология*. 2023;63(2):68-76 [Rimskaya EM, Mironova NA, Sokolov SF, Golitsyn SP. Left bundle branch block – dilated cardiomyopathy – heart failure: common links in the closed pathogenetic chain. *Kardiologiya*. 2023;63(2):68-76 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2023.2.n1773
2. Kuhn H, Breithardt G, Knieriem HJ, et al. Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). *Postgraduate Medical Journal*. 1978;54(633):451-61. DOI:10.1136/pgmj.54.633.45
3. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Eurpace*. 2005;7(6):604-10. DOI:10.1016/j.eupc.2005.06.005
4. Leyva F, Foley PW, Chaili S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(1):29. DOI:10.1186/1532-429X-13-29
5. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309(9):896-908. DOI:10.1001/jama.2013.1363
6. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns: Mechanistic Evidence of Left Intrahisian Block Circumvented by His Bundle Pacing. *Circulation*. 2019;139(16):1876-88. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648
7. Khan R, Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology*. 2006;118(1):10-24. DOI:10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x
8. Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(5):425-35. DOI:10.1016/j.jacep.2017.03.002
9. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
10. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790 [Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4790
11. Гупало Е.М., Миронова Н.А., Рогова М.М., и др. Исследование клинико-инструментальных и морфологических показателей, а также экспрессии Коксаки-аденовирусного рецептора у больных воспалительными заболеваниями миокарда. *Кардиология*. 2014;54(5):8-15 [Gupalo EM, Mironova NA, Rogova MM, et al. Assessment of Clinical-Instrumental, Morphological Data and Expression of Coxsackie Adenovirus Receptor in Patients With Inflammatory Cardiac Pathology. *Kardiologiya*. 2014;54(5):8-15 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2014.5.8-15
12. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1475-87. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.007
13. Стукалова О.В., Гупало Е.М., Чумаченко П.В., и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике миокардита с различным клиническим течением. *Терапевтический архив*. 2019;91(4):28-36 [Stukalova OV, Gupalo EM, Chumachenko PV, et al. The value of cardiovascular magnetic resonance in myocarditis with different clinical presentation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(4):28-36 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.04.000078
14. Sze E, Daubert JP. Left bundle branch block-induced left ventricular remodeling and its potential for reverse remodeling. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(3):343-52. DOI:10.1007/s10840-018-0407-2
15. Blanc JJ, Fatemi M, Bertault V, et al. Evaluation of left bundle branch block as a reversible cause of non-ischaemic dilated cardiomyopathy with severe heart failure. A new concept of left ventricular dyssynchrony-induced cardiomyopathy. *Eurpace*. 2005;7(6):604-10. DOI:10.1016/j.eupc.2005.06.005
16. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential diagnosis. *Heart*. 2000;84:245-50. DOI:10.1136/heart.84.3.245
17. Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:254-63. DOI:10.1016/j.jcmg.2013.10.011
18. Yu Q, Horak K, Larson DF. Role of T lymphocytes in hypertension-induced cardiac extracellular matrix remodeling. *Hypertension*. 2006;48(1):98-104. DOI:10.1161/01.HYP.0000227247.27111.b2
19. Lenegre J. Etiology and pathology of bilateral bundle branch block in relation to complete heart block. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964;6:409-44. DOI:10.1016/s0033-0620(64)80001-3
20. Lev M. The pathology of complete atrioventricular block. *Prog Cardiovasc Dis*. 1964;6:317-26. DOI:10.1016/s0033-0620(64)80005-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.08.2023



OMNIDOCOR.U



# Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19

Д.Ф. Гареева<sup>✉1</sup>, И.А. Лакман<sup>2</sup>, А.А. Агапитов<sup>2</sup>, Л.Ф. Садикова<sup>2</sup>, П.А. Давтян<sup>1</sup>, В.Л. Каюмова<sup>1</sup>, Г.М. Нуртдинова<sup>1</sup>, Е.А. Бадькова<sup>1</sup>, М.С. Курбанов<sup>1</sup>, И.Р. Идигов<sup>1</sup>, Л. Фидлер<sup>3</sup>, Л.Я. Мотлох<sup>4-6</sup>, А.-М. Деплингер<sup>7</sup>, В.М. Тимирьянова<sup>2</sup>, Н.Ш. Загидуллин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия;

<sup>3</sup>Государственная больница, Винер-Нойштадт, Австрия;

<sup>4</sup>Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия;

<sup>5</sup>Отделение внутренней медицины II, Клиника Зальцкаммергут, Фёклабрюк, Австрия;

<sup>6</sup>Университетская больница Кеплера, медицинский факультет, Университет Иоганна Кеплера, Линц, Австрия;

<sup>7</sup>Институт сестринского дела и науки, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия

## Аннотация

**Введение.** Во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечена значительная изменчивость как симптомов болезни, так и тяжести течения, в частности летальности госпитализированных пациентов. Выделен целый ряд вариантов, или штаммов, SARS-CoV-2: Альфа, Дельта, Омикрон и др.

**Цель.** Изучить госпитальную летальность у пациентов с разными штаммами COVID-19 в период с апреля 2020 по апрель 2022 г.

**Материалы и методы.** В ретроспективном сплошном нерандомизированном исследовании изучены 4749 истории болезни госпитализированных пациентов со штаммами Альфа ( $n=2400$ , апрель – декабрь 2020 г.), Дельта ( $n=1722$ , 2021 г.), Омикрон ( $n=627$ , январь – апрель 2022 г.). У всех включенных пациентов выявлена COVID-19-ассоциированная пневмония средней и тяжелой степеней тяжести, требующая госпитализации.

**Результаты.** Госпитальная летальность в группах составила при различных штаммах COVID-19: Альфа – 6%, Дельта – 5,7%, Омикрон – 1,5%;  $p<0,001$ . Выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и хроническая болезнь почек являются факторами риска летального исхода при штаммах Альфа и Дельта, но не при варианте Омикрон. Отмечено значительное снижение срока госпитализации при штаммах Дельта [7 дней (5; 9)] и Омикрон [7 (5; 11)] по сравнению с вариантом Альфа [11 (9; 13)];  $p<0,001$ , а также обнаружены различия в факторах риска летальности между исследованными COVID-вариантами.

**Заключение.** Выявлены различия в летальности и факторах риска летального исхода между вариантами COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, Альфа, Дельта, Омикрон, госпитальная смертность

**Для цитирования:** Гареева Д.Ф., Лакман И.А., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Давтян П.А., Каюмова В.Л., Нуртдинова Г.М., Бадькова Е.А., Курбанов М.С., Идигов И.Р., Фидлер Л., Мотлох Л.Я., Деплингер А.-М., Тимирьянова В.М., Загидуллин Н.Ш. Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(1):29–35. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202558

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гареева Диана Фирдавиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1874-8661

Лакман Ирина Александровна – канд. техн. наук, доц., вед. науч. сотр. управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0001-9876-9202

Агапитов Александр Александрович – лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0002-3618-2657

Садикова Лиана Флоритовна – лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0001-9250-5548

Давтян Паруйр Артакович – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-5972-6418

Каюмова Валерия Леонидовна – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0004-9006-6536

Нуртдинова Гузель Масхутовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-1662-821X

Бадькова Елена Альбертовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-8167-4271

Курбанов Магомед Салманович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0005-0788-5336

Идигов Ислам Ризванович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0000-4314-3704

Фидлер Лукас – доктор медицины (MD), ст. врач и электрофизиолог клиники внутренних болезней, кардиологии, нефрологии и интенсивной терапии Государственной больницы. ORCID: 0000-0003-2626-3098

<sup>✉</sup>Diana F. Gareeva. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1874-8661

Irina A. Lakman. ORCID: 0000-0001-9876-9202

Alexander A. Agapitov. ORCID: 0000-0002-3618-2657

Liana F. Sadikova. ORCID: 0000-0001-9250-5548

Paruir A. Davtian. ORCID: 0000-0002-5972-6418

Valeriia L. Kayumova. ORCID: 0009-0004-9006-6536

Guzel M. Nurtdinova. ORCID: 0000-0002-1662-821X

Elena A. Badykova. ORCID: 0000-0002-8167-4271

Magomed S. Kurbanov. ORCID: 0009-0005-0788-5336

Islam R. Idigov. ORCID: 0009-0000-4314-3704

Lukas Fiedler. ORCID: 0000-0003-2626-3098

## Dynamics of hospital mortality in COVID-19 pandemia

Diana F. Gareeva<sup>1</sup>, Irina A. Lakman<sup>2</sup>, Alexander A. Agapitov<sup>2</sup>, Liana F. Sadikova<sup>2</sup>, Paruir A. Davtian<sup>1</sup>, Valeriia L. Kayumova<sup>1</sup>, Guzel M. Nurtdinova<sup>1</sup>, Elena A. Badykova<sup>1</sup>, Magomed S. Kurbanov<sup>1</sup>, Islam R. Idigov<sup>1</sup>, Lukas Fiedler<sup>3</sup>, Lukas Jaroslav Motloch<sup>4-6</sup>, Anna-Maria Dieplinger<sup>7</sup>, Venera M. Timiryanova<sup>2</sup>, Naufal Sh. Zagidullin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

<sup>3</sup>Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Wiener Neustadt, Austria;

<sup>4</sup>Clinic II for Internal Medicine, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria;

<sup>5</sup>Department of Internal Medicine II, Salzkammergut Klinikum, Vöcklabruck, Austria;

<sup>6</sup>Department of Cardiology, Kepler University Hospital, Medical Faculty, Johannes Kepler University, Linz, Austria;

<sup>7</sup>Institute for Nursing Science and Practice, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

### Abstract

**Background.** During the pandemic of coronavirus infection (COVID-19) caused by a virus SARS-CoV-2 there has been significant variability in symptoms of the disease over time, severity of the course and in particular hospital mortality. Several SARS-CoV-2 variants have been identified such as Alpha, Delta, Omicron and others.

**Aim.** To investigate the hospital mortality in patients with different strain variants during the period from April 2020 to April 2022. All included patients had moderate to severe COVID-19-associated pneumonia requiring hospitalization.

**Materials and methods.** In this retrospective, conclusive, non-randomized, non-controlled study 4854 clinical records of hospitalized patients with Alpha ( $n=2400$ , April – December 2020), Delta ( $n=1722$ , 2021) and Omicron ( $n=627$ , January – April 2022) variants were investigated.

**Results.** Hospital mortality is 6% in Alpha variant patients (6%), 5.7% in Delta and significantly lower in Omicron (1.5%;  $p<0,001$ ). Cardiovascular disease (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure), diabetes mellitus and chronic kidney disease were risk factors for death in Alpha and Delta, but not in Omicron. There was also a significant decrease in the duration of hospitalization with strains Delta [7 days (5; 9)] and Omicron [7 (5; 11)] compared with Alpha [11 (9; 13);  $p<0,001$ ], and differences in factors the risk of mortality between the tested COVID variants.

**Conclusion.** Thus, differences in mortality and risk factors for death between COVID-19 variants could be shown in our cohort.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Alpha, Delta, Omicron, hospital mortality

**For citation:** Gareeva DF, Lakman IA, Agapitov AA, Sadikova LF, Davtian PA, Kayumova VL, Nurtdinova GM, Badykova EA, Kurbanov MS, Idigov IR, Fiedler L, Motloch LJ, Dieplinger A-M, Timiryanova VM, Zagidullin NSh. Dynamics of hospital mortality in COVID-19 pandemia. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(1):29–35. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202558

### Введение

За 3 года пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, в мире подтверждено более 6,5 млрд случаев заболевания и более 6 млн летальных исходов [1]. Уровень госпитализации и смертности от COVID-19 составил 1–4%. Хотя SARS-CoV-2 демонстрирует более низкую частоту мутаций по сравнению с другими вирусами, геном которых представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК-вирусы), включая грипп и вирус иммунодефицита человека, во всем мире выявлено более 1800 мутаций [2, 3]. За время пандемии вирус SARS-CoV-2 прошел определенную эволюцию с развитием древа генотипов [4]. Первым штаммом, который появился в г. Ухань и являлся максимально активным в России в 2020 г., является

Альфа. Так называемый штамм Дельта (2021 г.) обладал более высокой потенциальной способностью к передаче, что обусловило, в том числе, распространение повторного инфицирования. Мутаций в штамме Омикрон, который появился в конце 2021 г., было больше, чем в любом предыдущем штамме вируса, – почти 50, из которых более 26 приходится на область его спайкового белка, что отражало процесс интенсивной мутации и адаптации к человеческому организму [5]. В литературе приведены исследования разных волн популяций, начиная с жалоб, клинических симптомов, частоты госпитализации и смертности [6, 7]. Однако в настоящее время отсутствует достоверная характеристика различий в госпитальной смертности у пациентов с различными штаммами COVID-19.

### Информация об авторах / Information about the authors

**Мотлах Лукас Ярослав** – д-р медицины, д-р философии (MD, PhD), проф. Университетской клиники внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, зав. отд-ния внутренней медицины II, Клиника Зальцкаммергут, каф. кардиологии Университетской больницы Кеплера, медицинский фак-т, Университет Иоганна Кеплера. ORCID: 0000-0002-5829-6743

**Деплингер Анна-Мария** – д-р медицины, д-р философии (MD, PhD), сотрудник (cooperator) Института сестринского дела и науки, Медицинский университет Парацельса. ORCID: 0000-0002-4332-2347

**Тимирьянова Венера Маратовна** – д-р экон. наук, доц., вед. науч. сотр. управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0002-1004-0722

**Загидуллин Науфаль Шамилович** – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института кардиологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-2386-6707

**Lukas Jaroslav Motloch.** ORCID: 0000-0002-5829-6743

**Anna-Maria Dieplinger.** ORCID: 0000-0002-4332-2347

**Venera M. Timiryanova.** ORCID: 0000-0002-1004-0722

**Naufal Sh. Zagidullin.** ORCID: 0000-0003-2386-6707

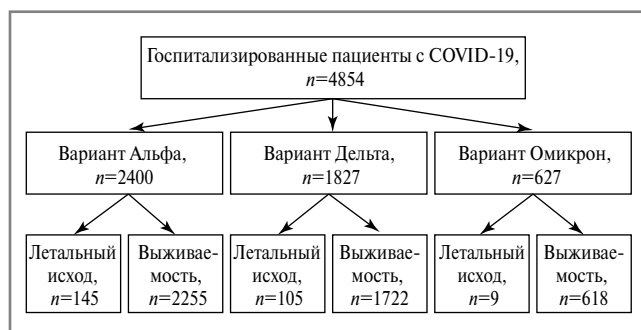


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

**Цель** – изучить госпитальную смертность у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при разных вариантах (Альфа, Дельта и Омикрон) в динамике пандемии.

### Материалы и методы

В ретроспективном нерандомизированном неконтролируемом сплошном исследовании изучено 4749 историй болезни пациентов, госпитализированных в ковидные госпитали г. Уфы (Клиника ФГБОУ ВО БГМУ и ГБУЗ ГКБ №3) в 2020–2022 гг. За 2020 г. госпитализированы 2440 пациентов, в основном с вариантом Альфа, за 2021 г. – 1722, преимущественно с вариантом Дельта, а за 2022 г. – 627, с преобладанием варианта Омикрон. Все включенные пациенты были старше 18 лет и имели COVID-19-ассоциированную пневмонию средней и тяжелой степеней тяжести, требующую госпитализации.

Первоначальный диагноз установлен с помощью сбора анамнеза, клинического исследования, компьютерной томографии, теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции, определения специфических антител к COVID-19 при поступлении в соответствии с действующими в Российской Федерации рекомендациями по данному заболеванию. Неотложная медикаментозная терапия, включая противовирусную, проведена в соответствии с принятыми на момент болезни пациентами рекомендациями Минздрава России. Постановку дальнейшего актуального диагноза осуществляли на основании данных анамнеза, клинических симптомов и других инструментальных и лабораторных исследований при необходимости.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Подробная история болезни получена при поступлении, включая текущие клинические симптомы, а также сведения о данном и сопутствующих заболеваниях, лекарственной терапии.

Конечной точкой исследования принята госпитальная летальность.

Вариант вируса определяли в тот или иной период времени в соответствии с отчетами регионального отделения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Вариант Альфа устанавливали с начала открытия COVID-госпитала в Клинике БГМУ с апреля по декабрь 2020 г., Дельта – с января по декабрь 2021 г., Омикрон – с января по апрель 2022 г.

Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по ФГБОУ ВО БГМУ по клиническим дисциплинам (№9 от 17 декабря 2021 г.).

**Статистика.** Для представления характеристик пациентов 3 групп использовали медиану (*Me*) и межквар-

тильный интервал ( $Q_1-Q_3$ ) для непрерывных числовых признаков, абсолютные и относительные частоты для номинальных признаков, %. Для оценки различий в характеристиках применяли тесты Мана-Уитни (для непрерывных числовых признаков) и  $\chi^2$ -критерий для частот встречаемости (в том числе с поправкой Йейтса в случае, если в одной из групп сравнения признак наблюдали редко, т.е. менее 5%, или вовсе не наблюдали). Считали, что различия значимы, если *p*-уровень отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии не превышал 0,05.

Для определения различий в госпитальной смертности использовали множительные оценки Каплана-Мейера, при этом для расчета доверительных интервалов применяли метод Гринвуда. Для оценки различий в выживаемости в 3 группах применяли логранговый критерий.

Для выявления предикторов риска госпитальной смертности использовали унивариантные (однофакторные) регрессионные модели выживаемости Кокса следующего вида:

$$h(t|x_i) = h_0(t) \exp(\beta \times x_i),$$

где  $h(t|x_i)$  – риск смерти в период *t* при условии воздействия предиктора  $x_i$ ,  $h_0(t)$  – базовый риск смерти (риск, который существует без влияния факторов),  $\beta$  – коэффициент риска, оцениваемый методом частичного правдоподобия. Здесь под предикторами риска  $x_i$  рассматривали как бинарные переменные, такие как мужской пол, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, так и числовые признаки, в частности возраст, индекс массы тела (ИМТ).

Для интерпретации результатов моделирования на основе полученных оценок коэффициентов  $\beta$  рассчитывали отношение рисков (HR) по формуле:

$$HR(x_i) = (h(t|x_i)) / (h_0(t)) = \exp(x_i \beta).$$

Для отношения рисков рассчитывали доверительный интервал с надежностью 95%. Все статистические расчеты проводили с использованием языка R.

### Результаты

Всех пациентов распределили на 3 группы в зависимости от преобладающего штамма: Альфа, Дельта и Омикрон. Результаты простого статистического сравнения (табл. 1) показали, что различия в возрасте между пациентами волн Альфа и Дельта отсутствуют, но пациенты, госпитализированные в волну Омикрон, являлись значимо старше ( $p < 0,001$ ). Самая большая продолжительность госпитализации выявлена у пациентов, госпитализированных в волну Альфа, самая меньшая – в волну Дельта ( $p < 0,001$ ). Примечательно, что в среднем по росту, весу и, соответственно, по ИМТ пациенты 3 волн имели существенные различия ( $p < 0,05$ ). По половому составу госпитализированные также различались: доля мужчин для волны Альфа составила 43%, что значимо больше, чем для волн Дельта и Омикрон ( $p < 0,001$ ). В волнах Дельта и Омикрон чаще госпитализировали пациентов с наличием АГ ( $p < 0,001$ ), ХБП ( $p < 0,001$ ), ИБС ( $p < 0,001$ ) и ХОБЛ ( $p < 0,001$ ). Встречаемость ХСН значимо чаще наблюдали у пациентов в волну Альфа ( $p < 0,001$ ), а перенесенный инсульт в анамнезе – в волну Дельта ( $p < 0,001$ ). По частоте наличия СД у госпитализированных и ИМ в анамнезе группы между собой не имели различий ( $p > 0,1$ ).



Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в 3 вариантах COVID-19

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in 3 variants of COVID-19

Параметр	Вся когорта, N=5224	Альфа, n <sub>1</sub> =2400	Дельта, n <sub>2</sub> =1827	Омикрон, n <sub>3</sub> =627	p-уровень
Характеристика признаков Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ), различия согласно тесту Манна-Уитни (p <sub>1</sub> – между вариантами Альфа и Дельта, p <sub>2</sub> – между вариантами Дельта и Омикрон, p <sub>3</sub> – между вариантами Омикрон и Альфа)					
Возраст, лет	59,5 (49; 70)	59 (48; 67)	62 (40; 70)	66 (45,5; 74)	p <sub>1</sub> =0,855 p <sub>2</sub> <0,001*** p <sub>3</sub> <0,001***
Продолжительность госпитализации, дни	9 (6; 12)	11 (9; 13)	7 (5; 9)	7 (5; 11)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,011 p <sub>3</sub> <0,001***
Рост, см	166 (160; 172)	166 (160; 173)	165 (159; 171)	164 (158; 170)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,029* p <sub>3</sub> <0,001***
Вес, кг	77,5 (67; 88)	78 (69; 90)	77 (67; 88)	72 (63; 83)	p <sub>1</sub> =0,001** p <sub>2</sub> <0,001*** p <sub>3</sub> <0,001***
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (24; 31)	28 (25; 31)	27 (24; 31)	27 (23; 31)	p <sub>1</sub> =0,067 p <sub>2</sub> <0,001*** p <sub>3</sub> <0,001***
Характеристика частоты встречаемости факторов риска, абс. (%), различия согласно χ <sup>2</sup> -критерию (p <sub>1</sub> – между вариантами Альфа и Дельта, p <sub>2</sub> – между вариантами Дельта и Омикрон, p <sub>3</sub> – между вариантами Омикрон и Альфа)					
Пол, м/ж	1902/3368	1055/1386 (43,2/56,8)	622/1210 (33,9/66,1)	219/408 (34,9/65,1)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,657 p <sub>3</sub> <0,001***
АГ	2411 (46,2)	958 (39,9)	1048 (57,4)	359 (57,3)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,964 p <sub>3</sub> <0,001***
СД	681 (13)	311 (12,9)	256 (14)	96 (15,3)	p <sub>1</sub> =0,320 p <sub>2</sub> =0,424 p <sub>3</sub> =0,125
ХБП	135 (2,6)	95 (3,9)	19 (1)	21 (3,3)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> <0,001*** p <sub>3</sub> =0,480
ИБС	719 (13,8)	254 (10,6)	363 (19,9)	89 (14,2)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,002** p <sub>3</sub> =0,012*
Перенесенный ИМ	175 (3,3)	72 (3)	70 (3,8)	28(4,5)	p <sub>1</sub> =0,138, p <sub>2</sub> =0,484 p <sub>3</sub> =0,068
ХСН	366 (7)	229 (9,5)	105 (5,7)	31(4,9)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,449 p <sub>3</sub> <0,001***
Перенесенный инсульт	128 (2,5)	46 (1,9)	66 (3,6)	16 (2,6)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,203 p <sub>3</sub> =0,318
ХОБЛ	242 (4,6)	87 (3,6)	108 (5,9)	43 (6,9)	p <sub>1</sub> <0,001*** p <sub>2</sub> =0,395 p <sub>3</sub> <0,001***

Здесь и далее в табл. 2: \*, \*\*, \*\*\* – различия значимы при уровне p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно.

Анализ характеристик выживших и умерших в госпитале пациентов всех 3 волн (табл. 2) показал значимое их различие по возрасту: умершие пациенты в среднем всегда были старше. Выжившие и умершие пациенты волны Дельта значимо различались по продолжительности госпитализации, а также по росту и весу: умершие имели меньший рост и больший вес. Пациенты мужского пола значимо чаще умирали в волнах Альфа (p<0,01) и Омикрон (p<0,05). В вол-

нах Альфа и Дельта чаще летальный исход фиксировали у пациентов с АГ (p<0,001), ИБС (p<0,001), ХБП (p<0,05), СД (p<0,001 и p<0,05 соответственно). Умершие пациенты, госпитализированные в волну Альфа, чаще имели в анамнезе ХСН (p<0,001), инсульт (p<0,05) и ХОБЛ (p<0,01).

Множительные оценки Каплана-Мейера госпитальной летальности в волнах Альфа, Дельта и Омикрон показали значимые различия (p<0,001); рис. 2. Такой же вывод под-

**Таблица 2. Характеристика выживших и умерших в госпитале пациентов в группах Альфа, Дельта и Омикрон**  
**Table 2. Characteristics of patients who survived and died in the hospital in the Alpha, Delta and Omicron groups**

Параметр	Альфа, $n_1=2400$		Дельта, $n_2=1827$		Омикрон, $n_3=627$	
	выжившие	умершие	выжившие	умершие	выжившие	умершие
	2255 (94)	145 (6)	1722 (94,3)	105 (5,7)	618 (98,5)	9 (1,5)
<i>Характеристика признаков Me (Q1; Q3), различия согласно тесту Манна–Уитни</i>						
Возраст, лет	58 (48; 60)	70 (63; 75)	59 (49; 69)	74 (66; 82)	66 (45; 74)	76 (63; 82)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,033$	$p=0,033$
Продолжительность госпитализации, дни	11 (9; 13)	11 (7; 17)	7 (5; 9)	12 (7; 17)	7 (5; 11)	7 (6; 12)
	$p=0,642$	$p=0,642$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,696$	$p=0,696$
Рост, см	166 (160; 173)	167 (160; 173)	165 (159; 171)	163 (156; 170)	164 (158; 170)	168 (165; 170)
	$p=0,507$	$p=0,507$	$p=0,038^*$	$p=0,038^*$	$p=0,315$	$p=0,315$
Вес, кг	78 (69; 90)	90 (72; 96)	77 (67; 88)	81 (68; 94)	73 (63; 83)	70 (61; 70)
	$p=0,055$	$p=0,055$	$p=0,044^*$	$p=0,044^*$	$p=0,139$	$p=0,139$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (25; 31)	29 (25; 32)	28 (24; 31)	29 (25; 32)	27 (23,5; 31)	24 (22,5; 24)
	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,096$	$p=0,096$
<i>Характеристика частоты встречаемости, абс. (%)</i>						
Пол, м/ж	955/1300 (42,4/57,6)	79/66 (54,5/45,5)	582/1140 (33,8/66,2)	38/67 (36,2/63,8)	213/405 (34,5/65,5)	6/3 (66,6/33,4)
	$p=0,005^{**}$	$p=0,005^{**}$	$p=0,616$	$p=0,616$	$p=0,045^*$	$p=0,045^*$
АГ	880 (39)	80 (55,2)	969 (56,3)	79 (75,2)	353 (57,1)	6 (66,7)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,566$	$p=0,566$
СД	269 (11,9)	43 (29,7)	233 (13,5)	23 (21,9)	94 (15,2)	2 (22,2)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,017^*$	$p=0,017^*$	$p=0,562$	$p=0,562$
ХБП	84 (3,7)	11 (7,6)	15 (0,87)	4 (3,8)	21 (3,4)	0
	$p=0,021^*$	$p=0,021^*$	$p=0,018^*, \#$	$p=0,018^*, \#$	$p=0,511^\#$	$p=0,511^\#$
ИБС	211 (9,4)	43 (29,7)	328 (19,0)	35 (33,3)	88 (14,2)	1 (11,1)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,831^\#$	$p=0,831^\#$
Перенесенный ИМ	64 (2,8)	8 (5,5)	64 (3,7)	6 (5,7)	27 (4,4)	1 (11,1)
	$p=0,067$	$p=0,067$	$p=0,301$	$p=0,301$	$p=0,874^\#$	$p=0,874^\#$
ХСН	189 (8,4)	40 (27,6)	100 (5,8)	5 (4,8)	30 (4,9)	1 (11,1)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,818^\#$	$p=0,818^\#$	$p=0,933^\#$	$p=0,933^\#$
Перенесенный инсульт	40 (1,8)	6 (4,1)	60 (3,5)	6 (5,7)	16/602	0
	$p=0,045^*$	$p=0,045^*$	$p=0,235$	$p=0,235$	$p=0,565^\#$	$p=0,565^\#$
ХОБЛ	75 (3,3)	12 (8,3)	99 (5,7)	9 (8,6)	42 (6,8)	1 (11,1)
	$p=0,002^{**}$	$p=0,002^{**}$	$p=0,234$	$p=0,234$	$p=0,877^\#$	$p=0,877^\#$

\*При оценке различий использовали поправку Йейтса.

твердил логранговый критерий. Различия значимы при уровне  $p<0,001$ .

Результаты унивариантного анализа выживаемости Кокса показали, что для пациентов, госпитализированных в период волны Альфа, мужской пол увеличивал риск госпитальной смерти в 1,5 раза, наличие АГ – в 1,6, СД – в 1,8, ХОБЛ – в 2,3, ИБС – в 3,4, ХСН – в 3,1 раза. Возраст госпитализируемых в период волны Альфа также являлся значимым фактором риска – увеличение возраста пациента на 1 год относительно среднего (59,5 года) повышало риск смерти в 1,06 раза. Возраст пациента являлся значимым предиктором риска госпитальной смертности и для пациентов в волну Дельта: увеличение возраста пациента на 1 год относительно среднего (62 года) повышало риск

смерти в 1,07 раза. Предиктором, снижающим вероятность выживания для пациентов в волну Дельта, также являлось наличие ИБС с отношением рисков 1,8. Для пациентов, госпитализированных в волну Омикрон, достоверных факторов риска при  $p<0,05$  не выявлено. При  $p<0,1$  для пациентов с Омикрон низкий ИМТ значимо повышал вероятность госпитальной смерти.

### Обсуждение

Агрессивный мутационный ландшафт SARS-CoV-2 связан с высокими уровнями аффинности к сайтам связывания клеточной мембраны (функциональным рецепторам), повышенными скоростями внутриклеточной репликации вируса, высокой передаваемостью/инфекционностью и,

наконец, тяжелым фенотипом заболевания (повышенные уровни заболеваемости и смертности) в подгруппе инфицированных пациентов с определенными демографическими, клиническими и генетическими/эпигенетическими сигналами [8, 9]. В мировых исследованиях смертность в 2020–2022 гг. в разных странах мира составляла 2–5%, причем в Российской Федерации она одна из самых высоких [10].

В нашем исследовании показано различие клинко-демографических параметров госпитализированных пациентов при сравнении 3 вариантов вируса. Более того, выявлена значимая разница в уровне госпитальной смертности, причем максимальная смертность характерна для варианта Альфа (6%), меньшая – для варианта Дельта (5,7%), значительно меньшая – для варианта Омикрон (1,5%;  $p < 0,001$ ). Данный факт выявлен и в других публикациях, в которых отмечено снижение «агрессивности» последнего штамма [11]. Высокая смертность в начале пандемии при варианте Альфа могла быть связана и с отсутствием доказанных клинических стратегий и рекомендаций по лечению заболевания в начале пандемии, таких как антикоагулянтная терапия, эффективная и безопасная противовирусная терапия, использование глюкокортикоидов и биологической терапии [12]. Большая смертность в нашем исследовании, чем в популяции (2–5%), связана с анализом только госпитальной смертности, т.е. у изначально более тяжелых пациентов. Штамм Омикрон появился, когда человечество стояло на пороге достижения всемирного иммунитета с помощью глобальной вакцинации против SARS-CoV-2, а снижение летальности штамма может быть связано как с интенсивной мутацией вируса, так и с повсеместной вакцинацией [13, 14]. Нами отмечено значительное снижение срока госпитализации при штаммах Дельта [7 дней (5; 9)] и Омикрон [7 (5; 11)] по сравнению с вариантом Альфа [11 (9; 13);  $p < 0,001$ ], что связано, возможно, с увеличением опыта диагностики и лечения пациентов в специализированных стационарах.

Выявлены различия в факторах риска летальности между исследованными COVID-вариантами. В частности, характерен достоверно больший возраст пациентов с вариантом Альфа ( $p < 0,001$ ) по сравнению с остальными. Среди умерших для первых 2 штаммов больше характерен женский пол, тогда как в варианте Омикрон было больше мужчин. Такие сердечно-сосудистые заболевания, как АГ, ИБС, ХСН, а также ХБП и СД являлись факторами риска летального исхода при вариантах Альфа и Дельта, но не при штамме Омикрон. Данные факторы риска в отношении смертности при COVID-19 подтверждены в целом ряде других исследований [12, 15–17]. Многие авторы считают, что появление варианта Омикрон в большей степени с «респираторным» фенотипом по сравнению с «кардиоваскулярным» фенотипом при вариантах Альфа и Дельта обеспечило резкое снижение смертности/летальности при инфицировании [11, 18]. Вероятно, уменьшение смертности от варианта Омикрон и влияния соматических факторов риска на смертность свидетельствует об ограничении роли самого COVID-19 и увеличении влияния на смертность уже основной патологии (респираторные, эндокринологические и сердечно-сосудистые заболевания).

Следует отметить, что, несмотря на резкое снижение уровней заболеваемости COVID-19, госпитализации и летальности, все изучаемые штаммы остаются в популяции, особенно в закрытых когортах, и могут заново вызывать эндемичные очаги, учитывая повсеместное снижение частоты/отказ от вакцинации против COVID-19. Соответственно, полученные результаты представляют интерес в

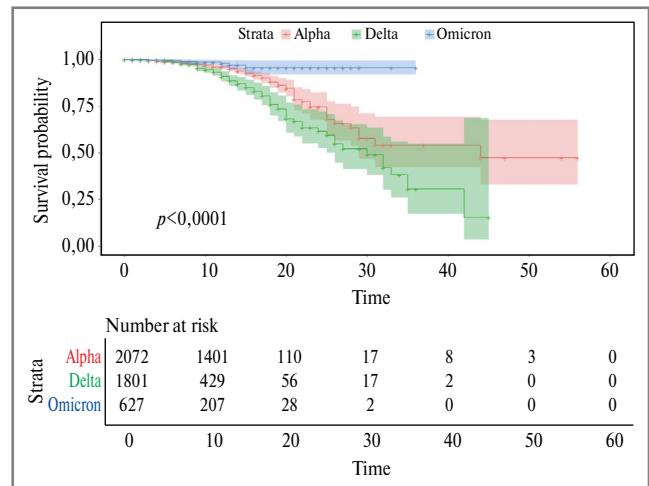


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера госпитальной летальности в стационаре.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for in-hospital mortality.

условиях возможностей быстрой и несложной идентификации варианта вируса [4].

### Заключение

Показано различие в уровне госпитальной летальности между вариантами COVID-19, причем наибольшая выявлена при варианте Альфа, несколько меньшая – при Дельта, значительно меньшая – при штамме Омикрон. Показаны различия среди факторов риска летального исхода между вариантами, в частности выявлено, что сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, ХСН, СД, ХБП) являлись факторами риска летального исхода для вариантов Альфа и Дельта, но не для штамма Омикрон.

**Ограничения исследования.** Исследование явилось одноцентровым. Вирусологическая идентификация штаммов проводилась только у части госпитализированных больных. Критерии диагностики, схемы лечения и критерии госпитализации постоянно трансформировались в течение 2020–2022 гг. в соответствии с рекомендациями Минздрава России, что могло оказать влияние на летальность пациентов. В нашем исследовании мы также не анализировали воздействие вакцинации госпитализированных пациентов, начавшейся в 2020 г.

**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 БГМУ по клиническим дисциплинам (№9 от 17 декабря 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Bashkir State Medical University in clinical disciplines (No. 9 dated December 17, 2021).

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда 22-18-20123.

**Finding source.** The study was supported by Russian Science Foundation's grant 22-18-20123.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
СД – сахарный диабет

ХБП – хроническая болезнь почек  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed: 02.08.2023.
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2021;397(10273):462. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00298-1
- Winger A, Caspari T. The spike of concern – the novel variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2021;13(6):1002. DOI:10.3390/v13061002
- Molina-Mora JA, Cordero-Laurent E, Calderón-Osorno M, et al. Metagenomic pipeline for identifying co-infections among distinct SARS-CoV-2 variants of concern: study cases from Alpha to Omicron. *Sci Rep*. 2022;12(1):9377. DOI:10.1038/s41598-022-13113-4
- Bazargan M, Elahi R, Esmaeilzadeh A.OMICRON: Virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2022;24(7):e3435. DOI:10.1002/jgm.3435
- Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Мандель И.А., и др. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;4:57-65 [Bychinin MV, Klypa TV, Mandel IA, et al. Clinical and laboratory characteristics of intensive care patients of the first and second waves of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;4:57-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology202204157
- Haklai Z, Goldberger NF, Gordon E-S. Mortality during the first four waves of COVID-19 pandemic in Israel: March 2020 – October 2021. *Isr J Health Policy Res*. 2022;11(1):24. DOI:10.1186/s13584-022-00533-w
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70. DOI:10.1038/s41579-020-00468-6
- Marchi R, Sugita B, Centa A, et al. The role of microRNAs in modulating SARS-CoV-2 infection in human cells: a systematic review. *Infect Genet Evol*. 2021;91:104832-9. DOI:10.1016/j.meegid.2021.104832
- COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513-36. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02796-3
- Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, COVID-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*. 2022;376:e069761. DOI:10.1136/bmj-2021-069761
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе. *Кардиология*. 2022;62(12):38-49 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Analysis of the impact of comorbid cardiovascular pathology on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients during the first and second waves of the pandemic in the Eurasian region. *Kardiologiya*. 2022;62(12):38-49 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.12.n2125
- Rahmani S, Rezaei N. Omicron (B.1.1.529) variant: Development, dissemination, and dominance. *J Med Virol*. 2021;94(5):1787-9. DOI:10.1002/jmv.27563
- Gu H, Krishnan P, Ng DYM, et al. Probable Transmission of SARS-CoV-2 Omicron Variant in Quarantine Hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):460-2. DOI:10.3201/eid2802.212422
- Zagidullin NS, Motloch LJ, Musin TI, et al. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0257982. DOI:10.1371/journal.pone.0257982
- Лакман И.А., Мусин Т.И., Галиуллина А.Р., и др. Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(1):33-42 [Lakman IA, Musin TI, Galiullina AR, et al. Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):33-42 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1673
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
- El-Shabasy RM, Nayel MA, Taher MM, et al. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol*. 2022;204:161-8. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.01.118

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Эффективность аппаратной PАР-терапии при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдроме обструктивного апноэ во сне

А.В. Яковлев<sup>✉1</sup>, И.А. Ефремов<sup>1</sup>, Н.Ф. Яковлева<sup>1</sup>, С.Н. Шилор<sup>1</sup>, А.Н. Рябиков<sup>1</sup>, А.Т. Тепляков<sup>2</sup>, Е.В. Гракова<sup>2</sup>, К.В. Копьева<sup>2</sup>, И.В. Широких<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Барнаул, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность аппаратной терапии, предусматривающей длительное проведение респираторной поддержки (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP-терапия), и выявить ее вероятные предикторы у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС).

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 207 мужчин с СНсФВ и СОАС (индекс апноэ/гиппноэ >15 в час), не имеющих исходно ишемическую болезнь и другую структурную патологию сердца. При включении в исследование выполняли полисомнографию и эхокардиографию с оценкой диастолической функции и глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка, проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и определяли уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови. Аппаратную CPAP-терапию получали 80 пациентов, 127 человек составили группу контроля. Через 12 мес повторно проводили ТШХ, определяли NT-proBNP и ретроспективно оценивали клинические исходы.

**Результаты.** В группе CPAP-терапии госпитализированных пациентов было меньше на 16% ( $p=0,011$  [95% доверительный интервал – ДИ 4,29]), отмечена тенденция к увеличению дистанции ТШХ ( $p=0,065$ ). Для оценки вероятных предикторов эффективности CPAP-терапии выделена подгруппа респондеров, характеризующаяся увеличением дистанции по ТШХ, снижением уровня NT-proBNP, отсутствием за период наблюдения неблагоприятных клинических событий. Обнаружены значимые различия между респондерами и нереспондерами по индексу апноэ/гиппноэ ( $p=0,01$  [95% ДИ -10,6; -2,5]), параметрам глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка ( $p=0,05$  [95% ДИ -4,7; 0]), показателю диастолической функции E/A ( $p=0,02$  [95% ДИ -0,1; 0]).

**Заключение.** CPAP-терапия улучшает клинические исходы и функциональный статус у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС. Построенная с использованием выявленных предикторов эффективности прогностическая модель может быть использована для разработки персонализированного алгоритма лечения исследуемой когорты пациентов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, синдром обструктивного апноэ во сне, диастолическая дисфункция, CPAP-терапия, прогноз

**Для цитирования:** Яковлев А.В., Ефремов И.А., Яковлева Н.Ф., Шилор С.Н., Рябиков А.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В., Широких И.В. Эффективность аппаратной PАР-терапии при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка и синдроме обструктивного апноэ во сне. Терапевтический архив. 2024;96(1):36–41. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202563

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Яковлев Алексей Владимирович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: alex-yak-card@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4763-0961

**✉Alexey V. Yakovlev** – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: alex-yak-card@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4763-0961

**Ефремов Иван Андреевич** – аспирант каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-1704-2528

**Ivan A. Efremov** – Graduate Student, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1704-2528

**Яковлева Наталья Фаритовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-4736-6486

**Natalia F. Yakovleva** – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4736-6486

**Шилор Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-7777-6419

**Sergey N. Shilov** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7777-6419

**Рябиков Андрей Николаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0001-9868-855X

**Andrew N. Ryabikov** – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-9868-855X

**Тепляков Александр Трофимович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0003-0721-0038

**Alexander T. Teplyakov** – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0003-0721-0038

**Гракова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0003-4019-3735

**Elena V. Grakova** – D. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0003-4019-3735

**Копьева Кристина Васильевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения патологии миокарда Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ ТНИМЦ РАН. ORCID: 0000-0002-2285-6438

**Kristina V. Kopeva** – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. ORCID: 0000-0002-2285-6438

**Широких Илья Валерьевич** – врач-стажер ФГБУ ФЦТОЭ. ORCID: 0000-0002-5324-3132

**Ilya V. Shirokikh** – Resident Physician, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty. ORCID: 0000-0002-5324-3132

## The effectiveness of hardware CPAP therapy in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome

Alexey V. Yakovlev<sup>✉1</sup>, Ivan A. Efremov<sup>1</sup>, Natalia F. Yakovleva<sup>1</sup>, Sergey N. Shilov<sup>1</sup>, Andrew N. Ryabikov<sup>1</sup>, Alexander T. Teplyakov<sup>2</sup>, Elena V. Grakova<sup>2</sup>, Kristina V. Kopeva<sup>2</sup>, Ilya V. Shirokikh<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Barnaul, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the effectiveness of hardware Continuous Positive Airway Pressure therapy (CPAP therapy) and its likely predictors in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

**Materials and methods.** The study involved 207 men with HFpEF and OSAS (apnea/hypopnea index >15 per hour) who did not initially have ischemic disease and other structural heart pathology. At inclusion in the study, polysomnography and echocardiography were performed with an assessment of diastolic function and global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium, as well as a 6-minute walk test (6MWT) and the level of the brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) in the blood was determined. 80 patients received hardware CPAP therapy, 127 patients made up the control group. After 12 months, 6MWT was repeated, NT-proBNP was determined, and clinical outcomes were assessed retrospectively.

**Results.** The CPAP group had 16% fewer hospitalizations ( $p=0.011$  [95% confidence interval – CI 4.29]) and showed a trend towards an increase in the 6MWT distance ( $p=0.065$ ). To assess the likely predictors of the effectiveness of CPAP therapy, a subgroup of “responders” was identified, characterized by an increase in the distance according to the 6MWT, a decrease in the level of NT-proBNP, and the absence of adverse clinical events during the observation period. There were significant differences between responders and non-responders in apnea/hypopnea index ( $p=0.01$  [95% CI -10.6; -2.5]), global longitudinal deformation of the left ventricular myocardium ( $p=0.05$  [95% CI -4.7; 0]), diastolic function E/A ( $p=0.02$  [95% CI -0.1; 0]).

**Conclusion.** CPAP therapy improves clinical outcomes and functional status in patients with OSAS-associated HFpEF. The predictive model built using the identified efficacy predictors can be used to develop a personalized treatment algorithm for this cohort of patients.

**Keywords:** heart failure, obstructive sleep apnea syndrome, diastolic dysfunction, CPAP therapy, prognosis

**For citation:** Yakovlev AV, Efremov IA, Yakovleva NF, Shilov SN, Ryabikov AN, Teplyakov AT, Grakova EV, Kopeva KV, Shirokikh IV. The effectiveness of hardware CPAP therapy in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and obstructive sleep apnea syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):36–41. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202563

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из актуальных современных проблем практической кардиологии. До 50% всех случаев ХСН выявлено у пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. В данной когорте пациентов особый интерес представляет сочетание с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [2], что обусловлено его широкой распространенностью и дополнительным увеличением сердечно-сосудистых рисков [3].

Наиболее эффективным методом коррекции дыхательных расстройств во сне является длительное проведение респираторной поддержки CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) [4]. Однако при наличии убедительных данных об улучшении качества жизни пациентов с СОАС и положительном влиянии на такие отдельные факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия (АГ), избыточный вес, дислипидемия и сахарный диабет [5–7], эффект CPAP-терапии в отношении конечных сердечно-сосудистых точек пока окончательно не определен. Результаты одного из наиболее крупных и продолжительных клинических исследований – SAVE – не продемонстрировали положительного влияния аппаратной CPAP-терапии на сердечно-сосудистые исходы [8]. В исследовании SERV-HF с участием пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) и центральным апноэ продемонстрирован даже некоторый рост сердечно-сосудистой смертности [9]. При этом влияние CPAP-терапии на клинические исходы при СНсФВ исследовано в значительно меньшей степени.

Дополнительные проблемы связаны с низкой доступностью аппаратной CPAP-терапии для обширной популяции пациентов с СОАС и недостаточной приверженностью лечению, которая, согласно исследованиям, не превышает 80% [10]. С целью разработки персонализированной стратегии лечения СОАС у пациентов с ХСН ощутимую практическую пользу может принести определение возможных предикторов эффективности аппаратной CPAP-терапии.

**Цель исследования** – оценить эффективность аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, и выявить ее вероятные предикторы.

### Материалы и методы

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Новосибирска. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании и должны были соответствовать приведенным далее критериям включения.

**Критерии включения в исследование:**

- 1) индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) >14 в час;
- 2) АГ;
- 3) мужской пол и возраст <65 лет;
- 4) ФВ ЛЖ ≥50%;
- 5) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥125 пг/мл.

**Критерии исключения:**

- 1) поражения клапанов сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥2-й степени, стенозы клапанов);
- 2) высокая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии ≥45 мм рт. ст.);
- 3) обострение и тяжелое течение хронической бронхолегочной патологии;
- 4) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии;
- 5) ишемическая болезнь сердца;
- 6) хроническая форма фибрилляции предсердий (ФП);
- 7) центральное апноэ сна;
- 8) выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м<sup>2</sup>) и печеночная недостаточность;
- 9) отказ от участия в исследовании.

Таблица 1. Исходные характеристики групп с различными вариантами терапии

Table 1. Initial characteristics of groups with different therapies

Характеристики	CPAP не проводили, n=127*	CPAP проводили, n=80*	p [95% ДИ]**
Возраст, лет	44 [41; 52]	46 [45; 51]	0,065 [-4; -1]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	34,2 [32,1; 38,56]	35 [32,68; 39,09]	0,527 [-1,8; 0,64]
Стаж АГ, лет	6,5 [2; 8,5]	7,2 [2,5; 8,8]	0,078 [-1; 0]
ИАГ	35 [28; 39]	33,5 [27; 39]	0,757 [-2; 3]
Шкала Эпворта, балл	4 [3; 5]	4 [3; 6]	0,379 [-1; 0]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	67,8 [61,7; 73,5]	63,8 [58,1; 73,8]	0,028*** [-16; -3]
Фракция выброса ЛЖ, %	64 [62; 67]	65 [62; 67]	0,712 [-1; 1]

\*Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)/медиана [1 и 3-й квантили]», \*\*p-значения U-критерия Манна-Уитни [95% ДИ для разницы медиан], скорректированные поправкой Бенджамини-Хохберга, \*\*\*p-value<0,05.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводили полисомнографическое исследование с использованием диагностической системы SOMNOlab2PSG (Weinmann, Германия). Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) и оценивали степень дневной сонливости по шкале Эпворта.

Эхокардиографию проводили с использованием аппарата Vivid S70 (GE HealthCare, США). Оценивали линейные и объемные параметры камер сердца: толщину стенок ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), индекс массы миокарда ЛЖ. Для оценки систолической функции оценивали ФВ ЛЖ (по Симпсону) и продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (Global Longitudinal Strain – GLS) методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D Speckle Tracking Imaging). Диастолическую функцию ЛЖ рассматривали в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества по диагностике и лечению ХСН (2020) [11]. Систолическую функцию ПЖ оценивали по амплитуде смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Для проведения аппаратной CPAP-терапии использовали аппараты Prisma 20a и Somnobalance (Levenstein, Германия). Респираторную поддержку всех пациентов осуществляли в режиме автоCPAP с индивидуально подобранными параметрами. Оценку эффективности CPAP-терапии и приверженности ей проводили при выгрузке автоматизированного отчета из памяти аппарата на контрольном визите пациента через 12 мес. Критерием эффективности считали остаточный ИАГ<5 в час, критерием приверженности лечению – использование аппарата не менее 4 ч за ночь не реже 70% ночей. Получаемая всеми пациентами медикаментозная терапия АГ и ХСН являлась оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Через 12 мес наблюдения всем пациентам повторно выполняли ТШХ, определяли уровень NT-proBNP и ретроспективно оценивали клинические исходы. Учитывали госпитализации в стационар, связанные с декомпенсацией СН, развитие острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, пароксизмальной ФП.

При проведении статистического анализа для оценки значимости различий средних двух связанных групп использовали t-критерий Стьюдента, для оценки значимости различий частот в категориальных переменных – точный тест Фишера, для оценки значимости различий медиан двух групп – U-критерий Манна-Уитни. С целью распределения пациентов по характеру ответа на CPAP-терапию проводили кластерный анализ. Для выявления предикторов и вероятности попадания пациентов в тот или иной кластер использовали метод логистической регрессии. Точность

классификации, оптимальное пороговое значение определяли с помощью ROC-анализа – построением графика чувствительности в зависимости от значения (1 минус специфичность) теста классификации. Различия признавали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p<0,05$ . Статистический анализ проводили в программной среде RStudio software Inc., Boston, MA, версия 1.2.1335.

## Результаты

Во время проведения ретроспективного анализа после 12-месячного периода наблюдения обнаружено, что 80 из 207 участников исследования получали аппаратную CPAP-терапию, а 127 составили группу контроля. При этом на этапе включения группы являлись однородными по возрасту участников, их антропометрическим показателям и стажу АГ (табл. 1). По результатам проведенного анализа обнаружены (табл. 2) значимые различия между группами по частоте госпитализаций ( $p=0,011$ ). Госпитализации на 16% (95% доверительный интервал – ДИ 4,29) чаще встречались при отсутствии проведения CPAP-терапии. Обнаружена тенденция к увеличению дистанции ТШХ в группе с CPAP-терапией ( $p=0,065$ ).

Далее нами предпринята попытка выявить возможные предикторы успешного ответа на аппаратную CPAP-терапию. Все пациенты, получавшие ее, поделены на респондеров и нереспондеров. У респондеров регистрировали увеличение дистанции по ТШХ с повышением класса по NYHA, уменьшение концентрации NT-proBNP в динамике, а также отсутствие неблагоприятных клинических событий, таких как госпитализация в стационар, пароксизм ФП, инфаркт миокарда и инсульт. Данные критерии использованы при проведении кластерного анализа с целью распределения пациентов по ответу на CPAP-терапию. Наиболее отдаленные кластеры определены как пациенты, ответившие ( $n=25$ ) и не ответившие ( $n=17$ ) на CPAP-терапию (респондеры и нереспондеры соответственно). Средний кластер пациентов определен как «серая зона» по ответу на CPAP-терапию и исключен из дальнейшего анализа.

Выделенные кластеры статистически значимо не имели различий по возрасту и индексу массы тела (табл. 3). Обнаружены статистически значимые различия между респондерами и нереспондерами по ИАГ ( $p=0,01$  [95% ДИ -10,6; -2,5]), баллам шкалы Эпворта ( $p=0,005$  [95% ДИ -3; -1]), GLS ( $p=0,05$  [95% ДИ -4,7; 0]), отношению E/A ( $p=0,02$  [95% ДИ -0,1; 0]), TRV ( $p=0,05$  [95% ДИ -0,1; 0]), исходному уровню NT-proBNP.

На следующем этапе осуществляли построение логистической регрессионной модели зависимости попадания

**Таблица 2. Распределение клинических исходов в зависимости от проведения СРАР-терапии****Table 2. Distribution of clinical outcomes by СРАР**

Исходы	СРАР не проводили, n=127	СРАР проводили, n=80	p-value [95% ДИ]*	Все наблюдения (n=207)
ТШХ, абс. (%)				
Без динамики	17 (13)	17 (21)		34 (16)
Увеличение дистанции	47 (37)	36 (45)	<b>0,065**</b>	83 (40)
Уменьшение дистанции	63 (50)	27 (34)		90 (44)
Пароксизмы ФП, абс. (%)				
да	44 (35)	19 (24)	0,121 [-3; 24]	63 (30)
нет	83 (65)	61 (76)		144 (70)
Госпитализации, абс. (%)				
да	43 (34)	14 (17)	<b>0,011*** [4; 29]</b>	57 (28)
нет	84 (66)	66 (83)		150 (72)

\*p-значения точного теста Фишера [95% ДИ для разности пропорций], \*\*p-value <0,1, \*\*\*p-value <0,05.

**Таблица 3. Клинико-демографические показатели пациентов в зависимости от ответа на СРАР-терапию****Table 3. Clinical-demographic indicators of patients depending on the response to СРАР**

Характеристики	Респондеры, n=20*	Нереспондеры, n=15*	p-value [95% ДИ]**
Возраст, лет	48,5 [44,75; 57]	46 [43,5; 54]	0,404 [-3; 8]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,25 [33,45; 38,19]	39,5 [34,15; 42,26]	0,117 [-6,4; 0,4]
ИАГ	32,2 [27; 34,25]	41 [32; 42,5]	0,01**** [-10,6; -2,5]
Средняя сатурация	94 [94; 95]	94 [93; 94,5]	0,12 [0; 1]
Индекс десатурации	34 [28,75; 38]	38 [32; 41,35]	0,147 [-10; 0]
Шкала Эпворта, балл	3,5 [3; 4,25]	6 [5; 6,75]	0,005**** [-3; -1]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,2 [1,2; 1,3]	1,3 [1,3; 1,3]	0,123 [-0,1; 0]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 [1,1; 1,41]	1,3 [1,3; 1,4]	0,151 [-0,2; 0,05]
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2,7</sup>	64,4 [60,7; 71,6]	68,9 [62,8; 76,5]	0,376 [-7; 18]
ФВ ЛЖ, %	65 [62; 66]	65 [63; 66]	0,96 [-2; 2]
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	25,5 [23; 26,25]	24 [22; 24]	0,169 [-1; 4]
Смещение фиброзного кольца трикуспидального клапана, см	2,6 [2,12; 2,8]	2,3 [2,25; 2,4]	0,374 [-0,1; 0,5]
GLS, %	-17,8 [-21; -16,58]	-16,3 [-17,9; -14,75]	0,051*** [-4,7; 0]
Диастолическая дисфункция (Е/А)	0,9 [0,9; 0,9]	1 [0,9; 1]	0,02**** [-0,1; 0]
Диастолическая дисфункция (Е/е)	13 [13; 15]	15 [13; 16]	0,051*** [-2; 0]
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,6 [2,58; 2,7]	2,7 [2,7; 2,7]	0,05 [-0,1; 0]
Индекс объема левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	34 [32; 35]	34 [31,5; 36]	0,986 [-1; 3]
NTproBNP до лечения, пг/мл	171,87 [144,57; 218,98]	225,4 [204,3; 275]	0,021**** [-86,8; -6,9]

\*Данные представлены в формате «число наблюдений (пропорция наблюдений в группе)/медиана [1 и 3-й квантили]», \*\*p-значения точного теста Фишера [95% ДИ для разницы пропорций]/U-критерия Манна-Уитни [95% ДИ для разницы медиан], \*\*\*p-value <0,1, \*\*\*\*p-value <0,05.

в кластер респондеров или нереспондеров от исследуемых клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей. По результатам анализа статистически значимый вклад в вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания в кластер респондеров) среди оцениваемых предикторов вносят ИАГ, GLS (%), отношение Е/А (табл. 4). Исходя из полученного регрессионного уравнения вероятность ответа на СРАР-терапию (попадания пациента в кластер респондеров) определяется как  $p=1/(1+\exp^{-(16,857-0,206x-13,709y-0,199z)})$ , где  $x$  – ИАГ,  $y$  – Е/А,  $z$  – GLS (%),  $\exp$  – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. При повышении ИАГ-отношения Е/А и GLS вероятность ответа на СРАР-терапию

снижается. Увеличение ИАГ на 1 Ед. (мм) изменяет шансы ответа на СРАР-терапию в 0,814 [95% ДИ 0,647–0,945] раза, отношения Е/А – в <0,001 [95% ДИ <0,001–1,016] раза, GLS – в 0,82 [95% ДИ 0,638–1,01] раза. Наиболее оптимальные значения точности, чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 53%. Модель обладает высокими специфичностью (80%) и чувствительностью (90%).

### Обсуждение

Неоднозначные результаты проведенных ранее исследований влияния аппаратной СРАР-терапии на сердеч-



**Таблица 4. Оценка предикторов эффективности CPAP-терапии (логистическая регрессия)****Table 4. Evaluation of predictors of CPAP efficiency (logistic regression)**

	$\beta$	$\beta$ SE	OR [95% ДИ]
Intercept	16,857*	7,752	–
ИАГ	-0,206*	0,096	0,814 [0,647–0,954]
Диастолическая дисфункция (E/A)	-13,709*	7,632	0 [0–1,016]
Глобальная продольная деформация, %	-0,199	0,112	0,82 [0,638–1,01]

Общая оценка модели: отношение правдоподобия  $p < 0,001^*$ , псевдо R<sup>2</sup> – 0,481, предсказательная точность – 89%, площадь под кривой – 0,873, пороговая вероятность – 0,53, чувствительность – 90%, специфичность – 80; \* $p$ -value  $< 0,001$ .

но-сосудистые исходы в определенной степени могли быть связаны с выраженной коморбидностью участников. Доля пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ССП) была достаточно велика, особенно в исследовании SERV HF, в котором принимали участие больные с СНсФВ ЛЖ [9], что существенно затрудняло оценку изолированного вклада СОАС в развитие СПП. Наступление «твердых конечных точек» могло быть обусловлено прогрессированием имеющейся СПП. Учитывая это, мы постарались исключить при наборе пациентов выраженную СПП. В качестве оцениваемых «суррогатных точек» в более ранних исследованиях использовали в основном ЭхоКГ-маркеры [12] и различные биохимические маркеры, среди которых наиболее изученными являются NT-proBNP и его предшественник proBNP [13]. Оценка характера клинического течения СН, в том числе влияние на ключевой в прогностическом аспекте при ХСН показатель – частоту повторных госпитализаций, а также изучение функционального статуса пациентов на фоне CPAP-терапии упоминаются значительно реже. В нашей работе для оценки клинического течения ХСН кроме регистрации повторных госпитализаций и эпизодов ФП мы использовали обладающий высокой воспроизводимостью, валидностью и прогностической значимостью функциональный тест – ТШХ. Результаты проведенного исследования указывают на улучшение клинического течения СН на фоне аппаратной CPAP-терапии при условии ее раннего инициирования.

Учитывая недостаточную приверженность пациентов CPAP-терапии, важное практическое значение имеет выделение фенотипа-респондера в общей когорте пациентов с СОАС. Исследования по данной проблеме представлены в ограниченном количестве опубликованных работ, а полученные в них результаты носят достаточно противоречивый характер. Так, в работе С. Hammerstingl и соавт. (2013 г.) обнаружено значимое улучшение по основным ЭхоКГ-параметрам после 6-месячного курса CPAP-терапии при исходно более выраженном СОАС (с ИАГ более 30 в час) [14]. D. Mazotti и соавт. (2019 г.) указывают на ассоциации фенотипа «повышенная сонливость» (средний балл по шкале Эпворта – 13,7) с прогрессированием ХСН в отличие от фенотипа «с минимальной симптоматикой» (относительный риск 3,07, 95% ДИ 1,26–7,46;  $p = 0,013$ ) [15]. В другом клиническом рандомизированном исследовании RICCADSA не выявлено значимого улучшения сердечно-сосудистого прогноза на фоне CPAP-терапии у пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой формами СОАС (ИАГ > 15 в час), сопутствующей ишемической болезнью сердца и фенотипом «без повышенной сонливости» [16].

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали в группе респондеров менее выраженную исходную дневную сонливость и меньшие значения ИАГ. Таким образом, решение о начале CPAP-терапии не опре-

деляется, по-видимому, исключительно классическими критериями тяжести СОАС. Прогностическое значение исследуемых ЭхоКГ-параметров ранее уже рассматривали другие авторы. Результаты метаанализа по данным из 6 исследований, выполненного M. Tadic и соавт. (2022 г.), показали значимое увеличение величины GLS после курсов эффективной CPAP-терапии (-14,1%, -20,9% [ДИ 95%]) [17]. Не случайно, что именно значение GLS и такой ключевой параметр диастолической дисфункции, как E/A, проявили себя в качестве предикторов успешного ответа на CPAP-терапию в нашем исследовании. Исходный уровень NT-proBNP мы ассоциировали с лучшим клиническим эффектом проводимой CPAP-терапии, что можно объяснить патогенетической ролью данной биомолекулы. Приведенное утверждение согласуется с результатами работ других авторов [18].

### Заключение

В ходе проведенного исследования получены данные о клинической эффективности длительной аппаратной CPAP-терапии у пациентов с СНсФВ, ассоциированной с СОАС, демонстрирующие улучшение клинических исходов и функционального статуса пациентов. Полученные результаты выявили в качестве вероятных предикторов эффективности исследуемой стратегии лечения ЭхоКГ-маркеры и биохимические маркеры раннего этапа ремоделирования и дисфункции сердца при данной коморбидности: параметры диастолической дисфункции (E/A), снижение GLS, содержание в крови NT-proBNP. Построенная с участием приведенных показателей прогностическая модель может быть использована для разработки персонализированного алгоритма лечения исследуемой когорты пациентов, направленного на профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений СОАС.

**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 одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирска (протокол №76/2019 от 26.02.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee by Novosibirsk Clinical Hospital «RZD-Medicine» (Protocol №76/2019, 26.02.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ДИ – доверительный интервал  
ИАГ – индекс апноэ/гипнопноэ  
ЛЖ – левый желудочек  
ПЖ – правый желудочек  
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
ССП – сердечно-сосудистая патология  
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ – фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭхоКГ – эхокардиография  
CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) – аппаратная терапия, предусматривающая длительное проведение респираторной поддержки  
GLS – продольная деформация миокарда  
NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9 [Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):4-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000510
- Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2018;1:78-82 [Medvedeva EA, Korostovtseva LS, Sazonova YuV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in chronic heart failure: a cardiologist's perspective. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;1:78-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82
- Maeder MT, Schoch OD, Buser M, et al. Obstructive sleep apnea and heart failure. *Cardiovascular Medicine*. 2017;20(2):9-17. DOI:10.4414/cvm.2017.00452
- Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармако-терапия*. 2018;35:34-45 [Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;35:34-45 (in Russian)].
- Picard F, Panagiotidou P, Weing L, et al. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021;25(1):151-61. DOI:10.1007/s11325-020-02075-4
- Labarca G, Reyes T, Jorquera J, et al. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(8):2361-8. DOI:10.1111/crj.12915
- Barros D, García-Río F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence. *Sleep*. 2019;42(3):zsy236. DOI:10.1093/sleep/zsy236
- Furlow B. SAVE trial: no cardiovascular benefits for CPAP in OSA. *Lancet Respir Med*. 2016;4(11):860. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30300-9
- Carmo J, Araújo I, Marques F, Fonseca C. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(11):859-67. DOI:10.1016/j.repc.2017.06.007
- Bakker JP, Weaver TE, Parthasarathy S, Aloia MS. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There? *Chest*. 2019;155(6):1272-87. DOI:10.1016/j.chest.2019.01.012
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
- Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e62298. DOI:10.1371/journal.pone.0062298
- Cifci N, Uyar M, Elbek O, et al. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2010;14(3):241-4. DOI:10.1007/s11325-009-0306-y
- Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e76352. DOI:10.1371/journal.pone.0076352
- Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, et al. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(4):493-506. DOI:10.1164/rccm.201808-1509OC
- Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, et al. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-20. DOI:10.1164/rccm.201601-0088OC
- Tadic M, Gherbesi E, Faggiano A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on cardiac mechanics: Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(7):795-803. DOI:10.1111/jch.14488
- Msaad S, Marrakchi R, Grati M, et al. How does serum brain natriuretic peptide level change under nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome? *Libyan J Med*. 2016;11:31673. DOI:10.3402/ljm.v11.31673

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Взаимоотношения врачей и пациентов инфекционного госпиталя в периоды 1 и 2-й волн пандемии COVID-19

Т.Е. Романова<sup>1</sup>, О.П. Абаева<sup>2</sup>, Н.В. Присяжная<sup>✉2</sup>, С.В. Романов<sup>3</sup>, В.А. Бердугин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

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

<sup>3</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

**Цель.** Проведение сравнительного анализа взаимоотношения врачей и пациентов в условиях регионального инфекционного госпиталя по борьбе с осложнениями COVID-19 в периоды 1 и 2-й волн пандемии.

**Материалы и методы.** Базой исследования стал инфекционный госпиталь, развернутый во ФБУЗ «Городская клиническая больница №5» Нижнего Новгорода. В госпитале проходили лечение пациенты с осложнениями коронавирусной инфекции, имеющие сопутствующую терапевтическую или хирургическую патологию. Исследование проводилось с учетом принципов робастного управления медицинскими организациями по авторским анкетам, включавшим вопросы о социальных характеристиках участников исследования и субъективном восприятии отношений «врач – пациент». Объем исследования составил 129 человек.

**Результаты.** Исследование не выявило изменений во взаимоотношении медицинских работников и пациентов; как в 1-ю, так и во 2-ю волну пандемии они строились на взаимном уважении и сопереживании: медицинские работники максимально старались поддержать пациентов, последние, в свою очередь, понимали сложности работы медицинских сотрудников в условиях инфекционного госпиталя и испытывали чувство благодарности. Установленные факты являются убедительным доказательством высокого уровня готовности медицинских организаций и их сотрудников к работе в экстремальных условиях, связанных с напряженной эпидемической обстановкой.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о формировании в 1-ю волну пандемии коронавирусной инфекции модели взаимоотношений, построенной на принципах взаимного доверия, поддержки и избегания конфликтов между врачами и пациентами регионального инфекционного госпиталя, и сохранении данной модели в период 2-й волны пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, волна пандемии, взаимоотношения «врач – пациент»

**Для цитирования:** Романова Т.Е., Абаева О.П., Присяжная Н.В., Романов С.В., Бердугин В.А. Взаимоотношения врачей и пациентов инфекционного госпиталя в периоды 1 и 2-й волн пандемии COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(1):42–44. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202562

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Relationships of doctors and patients of the infection hospital during the 1st and 2nd waves of the COVID-19 pandemic

Tatyana E. Romanova<sup>1</sup>, Olga P. Abaeva<sup>2</sup>, Nadezhda V. Prisyazhnaya<sup>✉2</sup>, Sergey V. Romanov<sup>3</sup>, Vitaly A. Berdutin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Volga District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the relationship between doctors and patients in a regional infectious diseases hospital to combat the complications of COVID-19 during the 1st and 2nd waves of the pandemic.

**Materials and methods.** The basis of the study was the infectious diseases hospital deployed in the City Clinical Hospital No. 5 in Nizhny Novgorod. The hospital treated patients with complications of coronavirus infection with concomitant therapeutic or surgical pathology. The study was conducted taking into account the principles of robust management through questioning, on issues related to the social characteristics of patients and their subjective assessments of relationships with medical personnel. The scope of the study was 129 people.

**Results.** The study did not reveal any changes in the relationship between medical workers and patients; both in the 1st and in the 2nd wave of the pandemic, they were built on mutual respect and empathy: medical workers do their best to support patients, the latter, in turn, understand the difficulties of staff work in an infectious diseases hospital and feel gratitude. The established facts are convincing proof of the high level of readiness of medical organizations and their employees to work in extreme conditions associated with a tense epidemic situation.

**Conclusion.** Thus, the results of this study indicate the formation in the 1st wave of the pandemic of a model of relationships built on the principles of mutual trust, support and avoidance of conflicts between doctors and patients of the regional infectious diseases hospital and the preservation of this model during the 2nd wave of the pandemic.

**Keywords:** COVID-19, pandemic wave, doctor – patient relationship

**For citation:** Romanova TE, Abaeva OP, Prisyazhnaya NV, Romanov SV, Berdutin VA. Relationships of doctors and patients of the infection hospital during the 1st and 2nd waves of the COVID-19 pandemic. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(1):42–44. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202562

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Присяжная Надежда Владимировна – канд. социол. наук, зам. дир. по научной работе Института социальных наук ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: prisyazhnaya\_n\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5251-130X

✉Nadezhda V. Prisyazhnaya. E-mail: prisyazhnaya\_n\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-5251-130X

Романова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. каф. социальной медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО ПИМУ. ORCID: 0000-0001-6328-079X

Tatyana E. Romanova. ORCID: 0000-0001-6328-079X

## Введение

Отношение общества к деятельности медицинских работников (МР) в нашей стране в последние годы характеризуется низкой степенью взаимного уважения и доверия [1]. Причин маргинализации положения МР в обществе достаточно много: это и переход на резко пациентоориентированную модель организации здравоохранения, и оценка деятельности МР преимущественно с позиции оказания ими услуги, и формирование негативного образа врача средствами массовой информации. При этом все они имеют основой отсутствие государственной политики поддержки деятельности врачей и медицинских сестер, превалирование критики и санкций над оценкой высокой социальной роли МР в российском обществе [2, 3].

Пандемия COVID-19, 1-я волна которой возникла весной 2020 г., принципиально изменила жизнь населения. Многие россияне впервые в жизни ощутили эмоции, связанные со страхом за жизнь и здоровье [4]. Это кардинально изменило отношение общества к МР и значению их труда для благополучия каждого россиянина [5]. Вторую волну пандемии российская медицина встретила с более высоким уровнем готовности, а пациенты – информированности об успехах нашей страны в борьбе с новой коронавирусной инфекцией (КИ).

В связи с изложенным целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа взаимоотношения врачей и пациентов в условиях регионального инфекционного госпиталя по борьбе с осложнениями COVID-19 в периоды 1 и 2-й волн пандемии.

## Материалы и методы

Базой нашего исследования стал инфекционный госпиталь, развернутый на базе ГБУЗ ГКБ №5 Нижнего Новгорода. В соответствии с региональной схемой маршрутизации в госпитале проходили лечение пациенты с осложнениями КИ нового типа, имеющие сопутствующую терапевтическую или хирургическую патологию. Исследование проводилось с учетом принципов робастного управления медицинскими организациями по авторским анкетам, включавшим вопросы о социальных характеристиках участников исследования, применении мер профилактики заражения вирусом, субъективном восприятии системы взаимоотношений с медицинским персоналом в инфекционном госпитале, удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи [6]. Объем исследования составил 129 пациентов, опрос проводился в 2 этапа: в июне 2020 г. ( $n=68$ ) и феврале 2021 г. ( $n=61$ ), далее эти группы обозначены как 1 и 2-я группы. Пациентов опрашивали после оформления выписных эпикризов.

Результаты опроса свидетельствуют о том, что подавляющее большинство респондентов в период пандемии столкнулись с ограничениями привычного образа жизни, при этом в обеих группах была относительно небольшая

и практически равная часть участников опроса, которые продолжали вести привычный образ жизни: в 1-й группе –  $8,8\pm 3,4\%$ , во 2-й группе –  $11,5\pm 4,1\%$  ( $\chi^2=2,25$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,61$ ). Согласно полученным данным ограничили контакты  $82,4\pm 4,6\%$  респондентов 1-й группы и  $80,3\pm 5,1\%$  2-й группы ( $\chi^2=0,09$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,77$ ); стали систематически мыть руки и обрабатывать их антисептиком  $85,3\pm 4,3\%$  1-й группы и  $90,2\pm 3,8\%$  2-й группы ( $\chi^2=0,7$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,4$ ); систематически надевали маску в общественных местах  $62,8\pm 5,8\%$  1-й группы и  $88,5\pm 4,1\%$  2-й группы ( $\chi^2=12,1$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,0005$ ).

Для анализа модели взаимоотношения врача и пациента в условиях инфекционного госпиталя респондентам в ответ на вопрос о субъективном восприятии отношения к ним МР предложены на выбор 3 варианта ответа: забота и внимание, техническое выполнение необходимых медицинских вмешательств и избегание контакта. В 1-й группе 100% исследуемых выбрали 1-й вариант ответа, во 2-й группе –  $95,1\pm 2,8\%$ , остальные затруднились с выбором варианта ответа.

Респондентам было предложено оценить условия труда МР госпиталя:  $92,3\pm 3,2\%$  представителей 1-й группы и  $93,5\pm 3,1\%$  2-й группы посчитали условия труда тяжелыми, остальные участники опроса – нормальными. Оценивая экономическую и социальную эффективность выплат МР, работающим в госпиталях,  $92,7\pm 3,2\%$  интервьюированных из 1-й группы заявили о том, что, по их мнению, размер выплат недостаточен; во 2-й группе данный показатель составил  $72,1\pm 5,8\%$  ( $\chi^2=9,6$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,002$ ). Остальные участники опроса сочли размер выплат адекватным трудовым затратам врачей, никто из участников опроса не выбрал вариант, характеризующих размер выплат как чрезмерно большой. Все без исключения участники опроса поддержали руководство страны в награждении отличившихся врачей государственными наградами.

$97,1\pm 2,0\%$  участников опроса 1-й группы и  $93,5\pm 3,1\%$  представителей 2-й группы посчитали необходимым повышение внимания государства к проблемам материального обеспечения и социальной поддержки МР после окончания пандемии.

Оценивая качество оказанной медицинской помощи, 100% респондентов отметили, что они удовлетворены лечением в госпитале. При этом  $58,8\pm 6,0\%$  респондентов 1-й группы и  $26,2\pm 5,6\%$  2-й группы высказали ряд претензий к условиям лечения ( $\chi^2=13,3$  при критическом значении 3,84;  $p_{\text{value}}=0,0001$ ). Среди причин недовольства на 1-м месте находилось качество лечебного питания, также пациенты жаловались на различные аспекты условий пребывания в палате.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования не выявили принципиальных различий в отношении пациентов к соблюдению профи-

## Информация об авторах / Information about the authors

**Абаева Ольга Петровна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
ORCID: 0000-0001-7403-7744

**Романов Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, доц., дир. ФБУЗ ПММЛ. ORCID: 0000-0002-1815-5436

**Бердунин Виталий Анатольевич** – канд. мед. наук, зам. нач. договорного отд-ла ФБУЗ ПММЛ. ORCID: 0000-0003-3211-0899

**Olga P. Abaeva.** ORCID: 0000-0001-7403-7744

**Sergey V. Romanov.** ORCID: 0000-0002-1815-5436

**Vitaly A. Berdutin.** ORCID: 0000-0003-3211-0899

лактических мер заражения КИ. При крайне небольшой численности лиц, не посчитавших необходимыми изменения образа жизни в период пандемии, большинство опрошенных заявили о применении рекомендованных мер защиты от инфекции, более того, среди лиц, перенесших КИ в феврале 2021 г., использование медицинских масок в общественных местах было более распространено, чем в 1-ю волну пандемии ( $p_{\text{value}}=0,0005$ ). Вероятно, это свидетельствует о том, что поведение, связанное с профилактикой инфекции, за год пандемии стало уже привычной частью жизни для многих россиян.

Исследование не выявило изменений во взаимоотношении МР и пациентов; как в 1-ю, так и во 2-ю волну пандемии они строились на взаимном уважении и сопереживании: МР максимально старались поддержать пациентов, последние, в свою очередь, понимали сложности работы медицинских сотрудников в условиях инфекционного госпиталя и испытывали чувство благодарности.

Наиболее интересным, на наш взгляд, является факт удовлетворенности пациентов лечением в госпитале при наличии у многих респондентов замечаний по условиям пребывания в палате. Так, в обычных условиях такие неудобства могли стать причиной написания жалобы. Мы считаем, подобный парадокс связан с тем, что целью пациентов при госпитализации являлось спасение жизни и здоровья. Поскольку цель была достигнута, большие были полностью удовлетворены лечением, и имевшиеся неудобства не оказали влияния на общий уровень удовлетворенности лечением. Формирование подобной модели взаимоотношений наблюдалось также у врачей центра трансплантации и реципиентов органов, тоже имеющих достаточно высокие риски неблагоприятного исхода лечения больных [7]. Важно подчеркнуть статистически значимое снижение числа пациентов, имеющих претензии ( $p_{\text{value}}=0,0001$ ), во 2-ю волну пандемии по сравнению с 1-й. Мы считаем это подтверждением адаптации работы медицинских организаций к новым условиям.

## Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о формировании в 1-ю волну пандемии КИ модели взаимоотношений, построенной на принципах взаимного доверия, поддержки и избегания конфликтов между врачами и пациентами регионального инфекционного госпиталя, и сохранении данной модели в период 2-й волны пандемии.

**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.

## Список сокращений

КИ – коронавирусная инфекция

МР – медицинские работники

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Сergeev Ю.Д., Sokol А.Ф., Shurupova P.B. Врач и пациент: этические и правовые аспекты взаимоотношений. *Медицинское право*. 2016;(1):3-6 [Sergeev YuD, Sokol AF, Shurupova RV. Doctor and patient: Ethical and legal aspects of their mutual relations. *Medicinskoe Pravo*. 2016;(1):3-6 (in Russian)].
- Кром И.Л., Еругина М.В., Ерёмкина М.Г., и др. Современные трансформации пространства медицины от медицинской помощи к медицинской услуге. *Практическая биоэтика*. 2019;12(1):27-9 [Krom IL, Yerugina MV, Eremina MG, et al. Modern transformations of medicine space from medical care to a medical service. *Bioethics journal*. 2019;12(1):27-9 (in Russian)]. DOI:10.19163/2070-1586-2019-1(23)-27-29
- Кром И.Л., Еругина М.В., Ковалёв Е.П., и др. Маргинализация профессиональных групп института здравоохранения: социальный подход. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(4):854-6 [Krom IL, Yerugina MV, Kovalev EP, et al. Marginalization of health institute professional groups: Societal approach. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(4):854-6 (in Russian)].
- Reshetnikov A, Berdutin V, Zaporozhtsev A, et al. Predictive algorithm for the regional spread of coronavirus infection across the Russian Federation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023;23(1):48. DOI:10.1186/s12911-023-02135-1
- Бердutin В.А., Запорожцев А.В. Математическое моделирование динамики распространения COVID-19 в крупном промышленном регионе РФ. *Главврач*. 2020;(6):6-19 [Berdutin V, Zaporozhtsev A. Mathematical modeling of COVID-19 dynamics in a large industrial region of the Russian Federation. *Chief Medical Officer*. 2020;(6):6-19 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-03-2006-01
- Бердutin В.А. Робастное управление человеко-центрированной медицинской организацией. *Главврач*. 2020;(5):17-34 [Berdutin V. Robust management tools for a person-centered medical organization. *Chief Medical Officer*. 2020;(5):17-34 (in Russian)]. DOI:10.33920/med-03-2005-03
- Абаева О.П., Романов С.В., Рябова Е.Н. Особенности модели взаимоотношения пациентов, перенесших пересадку органов, и врачей центра трансплантации. *Национальное здоровье*. 2019;(1):23-6 [Abaeva OP, Romanov SV, Ryabova EN. Features of model of relationship of the patients who transferred organ transplantation and doctors of the center of transplantation. *National Health*. 2019;(1):23-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received 06.06.2023

# Комбинированная терапия продуктивного кашля при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и остром бронхите в реальной клинической практике

И.В. Лешенко<sup>1-3</sup>, Н.А. Эсаулова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>ООО «Медицинское объединение "Новая больница"», Екатеринбург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол (Аскорил АС), раствора для приема внутрь, в сравнении с монокомпонентными препаратами в терапии продуктивного кашля (ПК) у взрослых пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и острым бронхитом (ОБ).

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование включены пациенты с клиническими симптомами ОРВИ и ОБ, имеющие ПК с затруднением отхождения мокроты. Все 160 пациентов рандомизированы на 4 группы, которые получали исследуемый препарат или монопрепараты сравнения (амброксол, ацетилцистеин, Ренгалин) 3 раза в день 20 дней. Через 3, 5, 7, 9, 10, 15 и 20 дней лечения врач оценивал субъективные жалобы и эффективность терапии. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с высокой и очень высокой эффективностью, восстановление трудоспособности и клинически значимых сердечно-сосудистых событий.

**Результаты.** Удовлетворенность клиническим эффектом терапии Аскорилом АС отметили 96% пациентов, переносимость и удобство приема – 99%, соотношение цена/качество – 97%. Переносимость терапии оценена всеми пациентами как хорошая, без развития значимых нежелательных явлений. На фоне терапии ПК отмечено достоверное его уменьшение в группе Аскорила АС уже на 5-е сутки терапии (57%) и далее на всех визитах наблюдения, что достоверно больше по сравнению с другими группами лечения. Восстановление трудоспособности пациентов группы Аскорила АС в связи с полным регрессом ПК установлено у 50% пациентов на 5-е сутки лечения. На 10 и 15-е сутки 75 и 90% пациентов соответственно смогли приступить к трудовой деятельности в связи с полным купированием кашля, что достоверно больше по сравнению с другими группами лечения. Во всех случаях Аскорил АС назначен в самом начале заболевания, что позволило достичь описанных результатов.

**Заключение.** Эффективность применения нового комбинированного препарата для терапии ПК у взрослых пациентов с ОРВИ и ОБ превосходит эффективность монокомпонентной терапии препаратами сравнения. Профили безопасности исследуемого препарата и препаратов сравнения сопоставимы, в том числе и у пациентов с сердечно-сосудистым риском.

**Ключевые слова:** острый бронхит, острая респираторная вирусная инфекция, клиническое исследование, левосальбутамол, амброксол, гвайфенезин

**Для цитирования:** Лешенко И.В., Эсаулова Н.А. Комбинированная терапия продуктивного кашля при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и остром бронхите в реальной клинической практике. Терапевтический архив. 2024;96(1):46–52. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202584

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) – самая частая инфекционная патология у детей и взрослых. Несмотря на различную этиологию, проявления ОРВИ схожи по патогенезу и клинической симптоматике, основной из симптомов ОРВИ – кашель, нарушающий качество жизни (КЖ) пациента [1]. Среди причин обращения пациента к врачу кашель занимает 5-е место, а среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы, – 1-е [1, 2]. Острый бронхит (ОБ) – острое/подострое воспаление нижних отделов дыхательных путей, основным клиническим симптомом которого также является продуктивный кашель (ПК), реже – непродуктивный [2]. Пациентам с ОБ и/или ПК во время ОРВИ рекомендовано назначение мукоактивной терапии для облегчения отхождения мокроты [2, 3]. Оптимальным является назначение

комбинированных препаратов, обладающих широким спектром и свойствами различных групп мукоактивных препаратов. Комбинированные лекарственные средства сочетают активные вещества разных фармакологических групп в эффективной и безопасной дозировке. Примером такой оптимальной синергичной комбинации выступает препарат Аскорил, содержащий бромгексин (муколитик), гвайфенезин (муколитик/мукокинетик) и салбутамол (селективный  $\beta_2$ -адреномиметик, стимулятор мукоцилиарного клиренса). Развитием этой комбинации стала замена бромгексина на амброксол и салбутамола – на левосальбутамол. Амброксол является муколитически активным метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный клинический эффект [3]. Левосальбутамол представляет собой левовращающий R-изомер рацемата салбутамола, который обеспечивает терапевтический эффект салбу-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Эсаулова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. отд-нием дифференциальной диагностики туберкулеза УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: esanat@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9565-3570

Лешенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. научно-клинического отд. УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ, науч. рук. клиники ООО «МО "Новая больница"». ORCID: 0000-0002-1620-7159

✉ Natalia A. Esaulova. E-mail: esanat@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9565-3570

Igor V. Leshchenko. ORCID: 0000-0002-1620-7159

## Combination therapy for productive cough in acute respiratory viral infection (ARVI) and acute bronchitis in real clinical practice

Igor V. Leshchenko<sup>1-3</sup>, Natalia A. Esaulova<sup>✉1,2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup>LLC «Medical Association “New Hospital”», Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate effectiveness and safety of combination drug containing ambroxol, guaifenesin and levosalbutamol (Ascoril LS), oral solution, in comparison with monocomponent drugs in the treatment of productive cough in adult patients with acute respiratory viral infection (ARVI) and acute bronchitis.

**Materials and methods.** Open randomized study included patients with clinical symptoms of ARVI and acute bronchitis, having productive cough with difficulty in sputum discharge. 160 patients were randomized into 4 groups that received the study drug or comparison drugs (ambroxol, acetylcysteine, Rengalin) 3 times a day for 20 days. After 5, 10, 15 and 20 days of treatment, the doctor assessed subjective complaints and effectiveness of therapy. The primary endpoint was the proportion of patients with high and very high efficacy, recovery from work, and clinically significant cardiovascular events.

**Results.** Satisfaction with clinical effect of therapy with Ascoril LS was noted by 96% of patients, tolerability and ease of administration by 99%. 97% of patients are satisfied with price/quality ratio. The overall percentage of satisfaction with treatment Ascoril LS was 99%. Tolerability of therapy was assessed by all patients as good, without the development of significant adverse events. During therapy for productive cough, a significant decrease in cough was noted in Ascoril LS group already on the 5th day of therapy (57%) and subsequently at all follow-up visits. Restoration of working capacity of patients in Ascoril LS group due to complete regression of productive cough was established in 50% of patients on the 5th day of treatment. On days 10 and 15, 75% and 90% of patients, respectively, were able to begin work due to complete relief of cough, which is significantly more compared to other treatment groups. It is important that in all cases Ascoril LS was prescribed at the very beginning of the disease, which made it possible to achieve the described results

**Conclusion.** The effectiveness of a new combination drug containing ambroxol, guaifenesin and levosalbutamol for the treatment of productive cough in adult patients with ARVI and acute bronchitis exceeds the effectiveness of monocomponent therapy with comparator drugs. The safety profiles of the study drug and comparison drugs were comparable, including in patients with cardiovascular risk.

**Keywords:** acute bronchitis, acute respiratory viral infection, clinical study, levosalbutamol, ambroxol, guaifenesin

**For citation:** Leshchenko IV, Esaulova NA. Combination therapy for productive cough in acute respiratory viral infection (ARVI) and acute bronchitis in real clinical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2024;96(1):46–52. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202584

тамола, тогда как S-изомер фармакологически не активен. Более того, доза левосальбутамола в 2 раза меньше по сравнению с салбутамолом, что позволяет снизить риск побочных эффектов, в том числе и сердечно-сосудистых, а данный факт значим при выборе терапии в реальной клинической практике [3, 4]. Сравнительное исследование комбинированного препарата Аскорил ЛС и монопрепаратов мукоактивной терапии для лечения ПК актуально и представляет интерес для практикующих врачей.

**Цель исследования** – на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и функциональных показателей оценить эффективность, безопасность и переносимость проводимой терапии согласно имеющимся актуальным клиническим рекомендациям пациентов с ПК при ОРВИ и ОБ в клинической практике.

### Задачи исследования:

- оценить эффективность, безопасность и переносимость терапии комбинированным препаратом Аскорил ЛС;
- определить преимущество терапии Аскорилом ЛС пациентов с ПК при ОРВИ/ОРЗ, ОБ по сравнению с другой терапией в виде монокомпонентных препаратов;
- установить сроки появления положительной динамики в регрессе ПК и его полного исчезновения;
- указать сроки нетрудоспособности в группах сравнения;
- оценить удовлетворенность терапией и приверженность пациентов групп сравнения на протяжении всего периода наблюдения;
- определить частоту и выраженность нежелательных реакций.

### Материалы и методы

Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах проводилось на базе УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ в период с августа по декабрь 2023 г. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета УНИИФ. До начала процедур исследования от каждого участника получено письменное информированное согласие. Критерии диагноза соответствовали имеющимся актуальным клиническим рекомендациям. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет, имеющих клинический диагноз ОБ, ОРВИ (длительность заболевания – не более 48 ч с момента выявления ПК с затруднением отхождения мокроты). Не включали пациентов с кашлем, возможно возникшим по другой причине, такой как аллергический ринит, синусит, тонзиллит, гастроэзофагеальный рефлюкс. Пациентов с сопутствующими хроническими респираторными заболеваниями (например, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом) в исследование не включали, также не включали пациентов с пневмонией, туберкулезом либо с их признаками, выявленными при рентгенографии, онкологическими и другими клинически значимыми заболеваниями, а также беременных и кормящих женщин. На протяжении исследования пациенты не должны были принимать на постоянной основе такие препараты, как теофиллин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, к запрещенной терапии также относились антигистаминные, противовирусные, бронхолитические препараты и средства, влияющие на секрецию мокроты и подавляющие кашлевой рефлекс. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

Скрининг				
	Раствор Аскорила ЛС 10 мл 3 раза в день (n=40)	Амброксол 10 мл 3 раза в день (n=40)	Ацетилцистеин 200 мг 3 раза в день (n=40)	Ренгалин 10 мл 3 раза в день (n=40)
<b>Визит 1</b> (день 0)	<b>Комплексная оценка клинических, лабораторных и функциональных показателей на каждом визите</b>			
<b>Визит 2</b> (день 10±2)	1. Клинические симптомы (кашель, одышка и т.д.). 2. Основные витальные параметры, физикальный осмотр: АД, пульс, SpO <sub>2</sub> , температура тела, ЧСС, ЧД. 3. Общеклинический анализ мокроты, общий анализ крови, биохимический анализ крови. 4. Электрокардиография, спирометрия с бронхолитической пробой.			
<b>Визит 3</b> (день 19±2)	5. Оценка интенсивности дневного и ночного кашля по 5-балльной шкале БОК. 6. Заполнялись опросники удовлетворенности терапией.			
На 3, 5, 7, 9, 11, 13 и 15-е сутки осуществляли звонок пациенту				

Рис. 1. Дизайн исследования.

Примечание. АД – артериальное давление, SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания, БОК – шкала балльной оценки кашля.

Fig. 1. Study design.

В исследование включены 160 пациентов согласно критериям включения, невключения и рандомизированы на 4 группы лечения. Пациентам каждой группы назначена терапия согласно рандомизации: 1-я группа – 10 мл исследуемого препарата, 2, 3, 4-я – монокомпонентная терапия препаратами сравнения (амброксол, ацетилцистеин, Ренгалин) 3 раза в день в течение 20 дней. В период скрининга пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки. Электрокардиографию в 12 отведениях, клинично-лабораторное и физикальное обследование, включая аускультацию легких, и измерение жизненно важных показателей проводили на каждом визите. В течение 20-дневного периода лечения пациенты принимали 3 раза в день по 10 мл исследуемого препарата (амброксола гидрохлорида – 30 мг, гвайфенезина – 100 мг, левосальбутамол сульфата, эквивалентного левосальбутамолу, – 1 мг) или препараты сравнения (амброксол, Ренгалин, ацетилцистеин). Терапию сравнения (монокомпоненты) пациентам назначали без названия фирм-производителей, указывали только действующее вещество, дозу и кратность приема препарата. Пациенты каждой группы получали лечение согласно рандомизации. Контроль нежелательных явлений (НЯ) и сопутствующей терапии проводился на каждом визите.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие письменного согласия пациента на участие в исследовании;
- возможность лечения в амбулаторных условиях;
- кашель с отделением мокроты, имеющий связь с ОРВИ, ОБ.

Критерии невключения:

- состояние, требующее госпитализации;
- подтвержденная или предполагаемая непереносимость компонентов препарата;
- диагностированные/установленные ранее заболевания органов дыхания (туберкулез, саркоидоз, рак легкого, аллергические заболевания, бронхиальная аст-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов, n=160

Table 1. Characteristics of the study group of patients, n=160

Параметр	Число пациентов, абс.	
		%
Количество участников	160	100
Пол (мужчины/женщины)	75/85	46,9/53,1
Возраст, лет	29,09±8,6	
Наличие ПК (критерий включения)	160	100
Без сопутствующей патологии	12	7,5
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия	18	11,25
Гипертоническая болезнь в анамнезе	72	45
Инфаркт миокарда в анамнезе	10	6,25
Нарушение ритма в анамнезе	32	20
Язвенная болезнь желудка	8	5
Аллергические проявления в анамнезе	10	6,25

ма, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), декомпенсированный сахарный диабет, тахикардия, тиреотоксикоз, глаукома, выраженная печеночная и почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, период беременности и грудного вскармливания;

- наличие хронических респираторных заболеваний (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и др.);
- прием теофиллина, ингибиторов моноаминоксидазы, β-блокаторов, диуретиков, системных кортикостероидов, противокашлевых препаратов.

Характеристика исследуемой группы пациентов показана в табл. 1.

Между группами сравнения не выявлено статистически значимых различий по частоте предшествующих/сопутствующих заболеваний и частоте применения предшествующей и/или сопутствующей терапии ( $p>0,05$ ). Среднее время (стандартное отклонение), прошедшее с момента выявления ПК, на момент скрининга составило  $1,2\pm 0,42$  дня в группе исследуемого препарата и  $1,1\pm 0,44$  дня в группах сравнения. На всех визитах лечения пациенты, продолжавшие участие в исследовании, соответствовали критерию приверженности терапии (приняли не менее 90% от количества препарата, рассчитанного на дату соответствующего визита). Более 70% пациентов всех групп наблюдения имели сердечно-сосудистый риск и/или сердечно-сосудистую патологию в анамнезе.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью прикладных программ Excel 2019. Результаты представлены в виде  $M\pm t$ , где  $M$  – среднее значение величины, а  $t$  – среднее квадратичное отклонение. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по  $t$ -критерию Стьюдента для нормального распределения, различия считали достоверными для  $p<0,05$ .



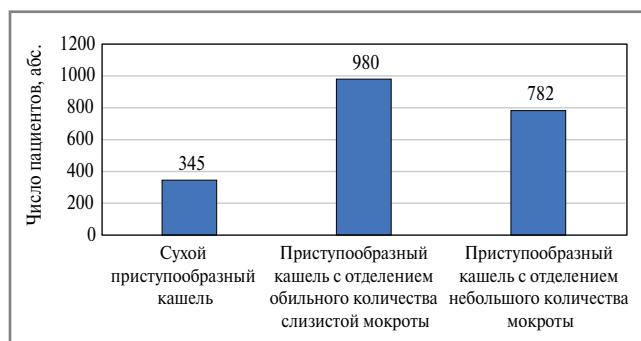


Рис. 2. Виды кашля пациентов с ОРВИ, ОБ (n=2107).

Fig. 2. Types of coughs in patients with acute respiratory infections, acute bronchitis (n=2107).

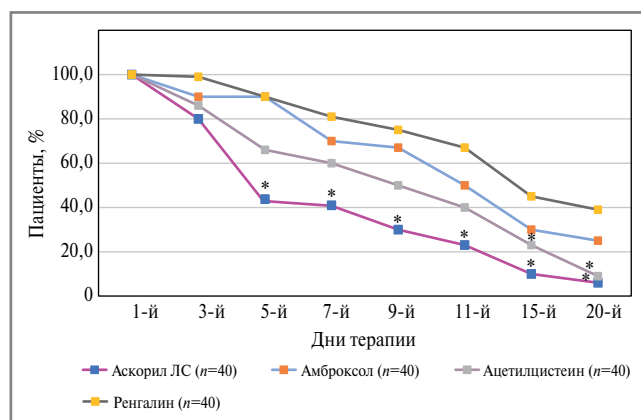


Рис. 3. Динамика регресса ПК в группах сравнения по дням. Здесь и далее на рис. 4–8: n=160; \*p<0,05.

Fig. 3. Dynamics of regression of productive cough in comparison groups by day. Here in after in Figs. 4–8: n=160, \*p<0.05.

## Результаты

Методом случайной выборки с приема пульмонолога УНИИФ (август–декабрь 2023 г.) отобраны пациенты с ОРВИ и ОБ. Независимой группой наблюдения проанализированы симптомы, послужившие поводом для обращения за медицинской помощью. Выявлена следующая закономерность: самой часто встречающейся проблемой послужило развитие приступообразного кашля в любое время суток с отделением мокроты. Анализ проводили по данным амбулаторных карт пациентов (n=2107). Из данной выборки в дальнейший анализ включили 160 пациентов. Характер кашля пациентов с ОРВИ и ОБ отражен на рис. 2.

Основным критерием включения в исследование являлось наличие ПК и его непосредственная связь с ОРВИ, поэтому все пациенты на визите 1 предъявляли жалобы на ПК. Динамика регресса данного симптома в группах сравнения по дням представлена на рис. 3.

При анализе полученных результатов определено достоверное уменьшение ПК только в группе пациентов, принимающих Аскорил ЛС, на 5-е сутки терапии и далее на всех визитах наблюдения. Достоверная разница выявлена на 5, 7, 9, 11, 15 и 20-е сутки в группе Аскорила ЛС по сравнению с тремя остальными группами лечения. Эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОРВИ, ОБ превосходила эффективность монотерапии начиная с 5-х суток

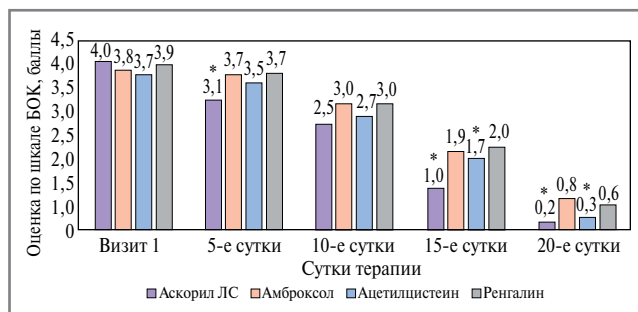


Рис. 4. Динамика регресса дневного кашля и отхождения мокроты по шкале БОК в группах лечения.

Fig. 4. Dynamics of regression of daytime cough and sputum production according to the BOC scale in treatment groups.

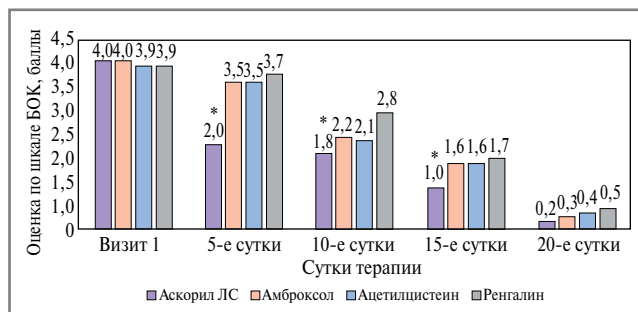


Рис. 5. Динамика регресса ночного кашля и отхождения мокроты по шкале БОК в группах лечения.

Fig. 5. Dynamics of regression of night time cough and sputum production according to the BOC scale in treatment groups.

терапии, что достоверно показано в динамике по дням лечения во всех группах наблюдения. Отмечено, что только на 15-е сутки исследования зафиксировано достоверное уменьшение кашля с отделением мокроты еще и в группе принимавших ацетилцистеин. Регресс симптома, который являлся основным поводом для обращения пациентов за медицинской помощью, значительно влиял на улучшение КЖ пациентов и восстановление трудоспособности. Детальная динамика регресса дневного и ночного кашля по шкале БОК показана на рис. 4 и 5 [2, 3, 5], сроки восстановления трудоспособности пациентов в группах исследования продемонстрированы на рис. 6.

Во всех 4 группах лечения отмечена положительная динамика восстановления трудоспособности, особенно выражена она была на 10–15-е сутки лечения. Однако восстановление трудоспособности в связи с полным регрессом ПК отмечено уже на 5-е сутки у 1/2 пациентов группы Аскорила ЛС. На 10, 15-е сутки наблюдения 75 и 90% пациентов группы Аскорила ЛС соответственно смогли приступить к трудовой деятельности в связи с полным выздоровлением. В остальных группах лечения трудоспособность пациентов восстанавливалась медленнее, и достоверная разница между группами зарегистрирована на 20-е сутки терапии у пациентов, принимающих ацетилцистеин.

Еще одним важным маркером эффективности терапии является число выздоровевших пациентов. Любое заболевание ОРВИ и ОБ приводит к полному выздоровлению, однако сроки выздоровления зависят от многих причин, в том числе и корректно назначенной терапии. На рис. 7 показана динамика по числу пациентов со значимым клиническим улучшением в группах сравнения по дням лечения.

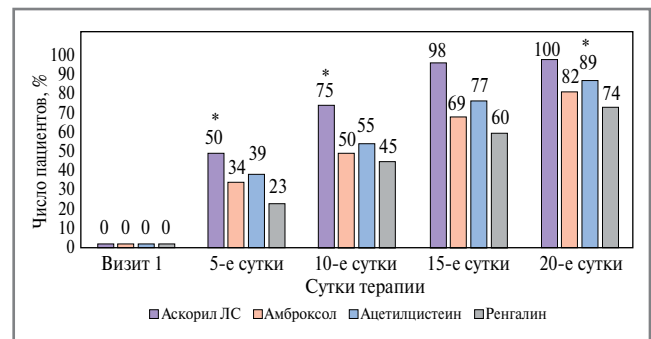
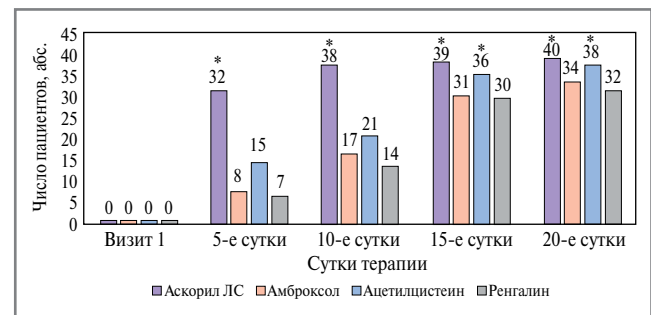
**Таблица 2. Удовлетворенность пациентов терапией Аскорилом ЛС (n=40)****Table 2. Patient satisfaction with Ascoril LC therapy (n=40)**

Показатели удовлетворенности терапией	Среднее значение, баллы
Клинический эффект терапии	4,8
Переносимость терапии	4,7
Доступность (наличие) препарата в аптеках	4,5
Соотношение цена/качество	4,8
Удобство приема	4,8

Выраженное клиническое улучшение в виде значительного регресса кашля отмечено в 80% случаев (32 пациента) в группе пациентов, принимающих Аскорил ЛС, на 5-е сутки, что достоверно больше по сравнению с другими группами лечения. Данная тенденция сохраняется и на 10-е сутки лечения. На 15-е сутки клиническое улучшение наступило у 97,5% пациентов группы принимающих Аскорил ЛС, в группе пациентов, принимающих амброксол, – 77,5%, ацетилцистеин – 90%, Ренгалин – 75%. Достоверная разница выявлена в группе пациентов, принимающих Аскорил ЛС, начиная с 5-х суток наблюдения, и в группе, принимающей ацетилцистеин, на 15 и 20-е сутки. Данная закономерность между группами лечения появилась и сохранялась только в группе пациентов, принимающих Аскорил ЛС, на 5 и 10-е сутки терапии. Пациентов, получающих лечение новой комбинацией, содержащей амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, на 5-й день терапии достоверно меньше беспокоил ПК по сравнению с пациентами других групп.

Кроме временной утраты трудоспособности острый кашель оказывает значительное влияние на физическое и психосоциальное здоровье пациентов и связан с нарушением их КЖ [5]. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), КЖ – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системе ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. КЖ определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизни человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими. Именно поэтому проанализированы основные параметры КЖ пациентов всех групп лечения. Использовался сокращенный опросник КЖ ВОЗ (ВОЗКЖ-26) (World Health Organization's Quality of Life – WHOQOL). Полученные результаты свидетельствуют и о максимальной эффективности комбинированного препарата Аскорил ЛС и его превосходстве относительно групп сравнения по данным опросника ВОЗКЖ-26: удовлетворенность пациентов трудоспособностью в группе Аскорила ЛС составила 95%, ацетилцистеина – 85%, Ренгалина – 56%, амброксола – 74%. Удовлетворенность состоянием здоровья в группе Аскорила ЛС – 98%, в группе ацетилцистеина – 82%, Ренгалина – 71%, амброксола – 69%.

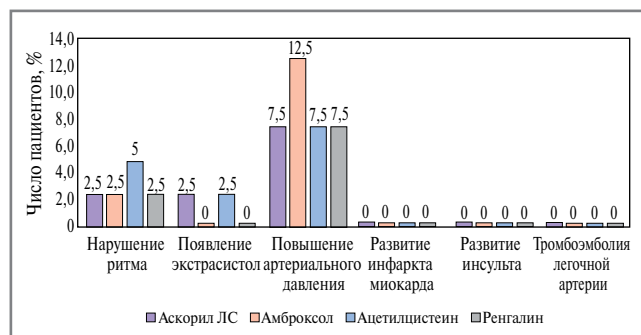
Значимым маркером эффективности является удовлетворенность терапией пациента. Одним из аспектов пациентоориентированного подхода в здравоохранении выступает формирование у пациента осознания того, что он активный участник лечебно-диагностического процесса. Важным принципом работы является принцип ориентации на пациента, что на практике предполагает определение и анализ его нужд и ожиданий, согласованность целей врача и паци-

**Рис. 6. Сроки восстановления трудоспособности пациентов в группах исследования.****Fig. 6. Terms of recovery of working capacity of patients in study groups.****Рис. 7. Динамика выздоровления пациентов в группах сравнения.****Fig. 7. Dynamics of recovery of patients in comparison groups.**

ента [6, 7]. Основные критерии удовлетворенности терапией на основании опроса пациентов оценивались в баллах (максимальное число – 5 баллов). Удовлетворенность пациентов терапией Аскорилом ЛС отражена в **табл. 2**.

Клиническим эффектом терапии Аскорилом ЛС были удовлетворены 96% пациентов, переносимость и удобством приема – 99%. Соотношением цена/качество препарата удовлетворены 97% пациентов. Общий процент удовлетворенности лечением Аскорилом ЛС составил 99%, что свидетельствует о высокой эффективности и безопасности терапии ПК фиксированной комбинацией амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола в составе раствора Аскорила ЛС. Переносимость терапии оценена всеми пациентами как хорошая, без развития значимых НЯ.

С учетом проведения исследования в реальной клинической практике и наличия сопутствующей патологии у пациентов всех групп лечения, в том числе и сердечно-сосудистой, оценка безопасности являлась первичной конечной точкой протокола исследования. Всего за период наблюдения зарегистрировано развитие НЯ у 21 (13,1%) пациента во всех группах, в группе исследуемого препарата – у 2 (5%) пациентов. Наиболее частыми НЯ были головная боль (10% в группах монотерапии vs 2,5% в группе Аскорила ЛС), першение в горле (3,3% vs 2,5%), головокружение (2,5% – только в группах приема Ренгалина и ацетилцистеина), тошнота (0,8% – только в группе ацетилцистеина). Ни одно из НЯ не удовлетворяло критериям серьезности и не привело к досрочному выбыванию пациентов из исследования. Достоверной разницы в развитии сердечно-сосудистых событий в группах лечения не зарегистрировано, что показано на **рис. 8**.



**Рис. 8.** Частота развития сердечно-сосудистых событий в группах сравнения.

**Fig. 8.** Incidence of cardiovascular events in comparison groups.

## Обсуждение

ОРВИ и ОБ являются самой частой патологией у детей и взрослых, проявляющейся ПК, который нарушает КЖ и трудоспособность пациентов. Своевременность и корректность назначенной терапии играют определяющую роль в скорости регресса клинических симптомов и выздоровлении. Согласно результатам проведенного исследования эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОРВИ и ОБ превосходит эффективность терапии монопрепаратами (амброксолом, ацетилцистеином, Ренгалином). Согласно механизму все компоненты препарата оказывают синергичное действие, потенцируя мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию менее вязкого бронхиального секрета, улучшая его реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов, что подтверждено в реальной клинической практике. Эффективность терапии оценивали на основании изучения динамики выраженности дневного и ночного кашля, характера и количества откашливаемой мокроты, восстановления трудоспособности и КЖ пациентов. В результате лечения Аскорилом ЛС отмечено уменьшение интенсивности и частоты дневного и ночного кашля, более быстрые сроки восстановления трудоспособности пациентов по сравнению с применением монокомпонентных препаратов. Высокая эффективность и удовлетворенность пациентов терапией наблюдались в 99% случаев в сочетании с высоким профилем безопасности лечения, в том числе и у больных сердечно-сосудистого риска. Профили безопасности исследуемого препарата и препаратов сравнения были сопоставимыми. Большая эффективность новой комбинации была ожидаема, так как амброксол превосходит бромгексин по клиническому эффекту при ПК [8, 9], а левосальбутамол является активным компонентом салбутамола. Левосальбутамол демонстрирует в 2 раза большее сродство к  $\beta$ -адренорецепторам, чем рацемат салбутамола, и в 100 раз больше, чем S-энантиомер [8–11]. Кроме значимой эффективности, замена бромгексина и салбутамола на их активные компоненты позволяет снизить фармакологическую нагрузку на пациента, что способствует благоприятному профилю безопасности терапии и его большей приверженности лечению. Гвайфенезин характеризуется муколитической и мукокинетической активностью [9, 11]. Мукокинетические свойства гвайфенезина связаны с его способностью раздражать рецепторы желудка, стимулировать гастропульмональный рефлекс, усиливать секрецию бронхиальных желез, увеличивать долю золевого компонента трахеобронхиального секрета (его жидкой части) и восстанавливать двигательную

функцию ресничек мерцательного эпителия. Муколитические свойства гвайфенезина проявляются в деполимеризации кислых мукополисахаридов, выработке нейтральных полисахаридов и снижении вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета [11].

## Заключение

Аскорил ЛС в стандартных дозах является высокоэффективным мукоактивным препаратом для лечения ПК с доказанной эффективностью в качестве препарата выбора. Соотношение пользы и риска применения комбинации амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола для лечения ПК на фоне ОРВИ и ОБ благоприятно. Немаловажным является назначение Аскорила ЛС на старте терапии ПК на фоне ОРВИ/ОБ для быстрого достижения высоких результатов и максимального комплаенса.

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

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

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

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

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

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

**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.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний».

**Appreciation.** The authors of the article express their gratitude to the staff of the Ural Research Institute of Phthiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Ural Research Institute of Phthiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Список сокращений**

БОК – шкала балльной оценки кашля  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
КЖ – качество жизни  
НЯ – нежелательные явления

ОБ – острый бронхит  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ПК – продуктивный кашель

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Острый бронхит. Методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2022 [Zaitsev AA, Leshchenko IV. Ostryi bronkhit. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko, 2022 (in Russian)].
2. Morice AH, McGarvey L, Pavord I; British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(Suppl. 1):i1-24. DOI:10.1136/thx.2006.065144
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85-91 [Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):85-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861285-91
4. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Современные возможности мукоактивной терапии. *Фарматека*. 2015;14:81-4 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kryukov EV. Modern potentials of mucoactive therapy. *Pharmateka*. 2015;14:81-4 (in Russian)].
5. Yousaf N, Lee KK, Jayaraman B, et al. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). *Cough*. 2011;7(1):4. DOI:10.1186/1745-9974-7-4
6. Brat K, Stastna N, Merta Z, et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215997. DOI:10.1371/journal.pone.0215997
7. Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, et al. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol*. 1996;9(5-6):299-308. DOI:10.1006/pulp.1996.0039
8. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ*. 2011;23:1450 [Okovityi SV, Anisimova NA. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *RMJ*. 2011;23:1450 (in Russian)].
9. Зайцев А.А., Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):236-42 [Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):236-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202099
10. Лиджиева А.А., Смолярчук Е.А. Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы. *Ведомости НЦЭСМП*. 2015;(2):25-8 [Lidzhieva AA, Smolyarchuk EA. Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies). *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2015;(2):25-8 (in Russian)].
11. Малявин А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Болиева Л.З., и др. Практические аспекты применения новой фиксированной комбинации препаратов амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол в терапии острого бронхита у взрослых. Резолюция совета экспертов. *Профилактическая медицина*. 2023;26(6):108-12 [Malyavin AG, Belotserkovskaya YuG, Bolieva LZ, et al. Practical aspects of the application of a new drug combination of ambroxol + guaifenesin + levosalbutamol in the treatment of acute bronchitis in adults. Experts council resolution. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(6):108-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202326061108

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2024



OMNIDOCTOR.RU

## Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка

И.В. Озерская<sup>✉</sup>, А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, В.Д. Денисова, В.А. Барина, И.В. Гребенева

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

### Аннотация

В последние 10–15 лет, особенно среди молодежи, отмечается увеличение распространенности вейпинга, который частично вытесняет курение обычных сигарет. Входящие в состав жидкости для вейпов химические вещества могут провоцировать развитие неинфекционного воспалительного пневмонита. Симптомы заболевания, как правило, появляются в течение нескольких месяцев после начала курения электронных сигарет. Вейп-ассоциированное поражение легких является клиническим диагнозом и устанавливается после исключения других болезней органов дыхания. В статье описан клинический случай вейп-ассоциированного поражения легких у подростка 17 лет.

**Ключевые слова:** вейпинг, электронные сигареты, поражение легких, EVALI, подростки

**Для цитирования:** Озерская И.В., Малахов А.Б., Седова А.Ю., Денисова В.Д., Барина В.А., Гребенева И.В. Вейп-ассоциированное поражение легких у подростка. Терапевтический архив. 2024;96(1):53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

## Vaping use-associated lung injury in a teenager. Case report

Irina V. Ozerskaia<sup>✉</sup>, Alexander B. Malakhov, Alyona Yu. Sedova, Veronika D. Denisova, Veronika A. Barinova, Irina V. Grebeneva

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

### Abstract

In the last 10–15 years, especially among young people, there has been an increase in the prevalence of vaping, which partially replaces the smoking of conventional cigarettes. The chemicals in vape liquids can provoke the development of non-infectious inflammatory pneumonitis. Symptoms of the disease usually appear within a few months after the start of smoking electronic cigarettes. Vape-associated lung disease is a clinical diagnosis and is established after the exclusion of other respiratory diseases. The article describes a clinical case of vape-associated lung injury in a 17-year-old teenager.

**Keywords:** vaping, electronic cigarettes, lung damage, EVALI, teenagers

**For citation:** Ozerskaia IV, Malakhov AB, Sedova AYU, Denisova VD, Barinova VA, Grebeneva IV. Vaping use-associated lung injury in a teenager. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):53–57. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202561

### Введение

Курение во всем мире является серьезной медико-социальной и экономической проблемой. Ежегодно от последствий курения погибают около 6 млн человек [1]. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие негативное воздействие никотина на организм, организацию мер по профилактике курения, запрет на продажу

табачной продукции несовершеннолетним, курение и его последствия остаются актуальной проблемой медицины, в том числе педиатрии.

В последние 10–15 лет, особенно среди молодежи, отмечается увеличение распространенности вейпинга, который частично вытесняет курение обычных сигарет. Вейпинг – парение, процесс курения электронных сигарет (ЭС), ис-

### Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Озерская Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова. E-mail: ozerskaya\_i\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5334

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова. ORCID: 0000-0002-2686-8284

Седова Алена Юрьевна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства, аспирант каф. детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова. ORCID: 0000-0003-0381-6702

Денисова Вероника Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства. ORCID: 0000-0002-4033-6380

Барина Вероника Алексеевна – студентка V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0009-0008-6611-5528

Гребенева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением Сеченовского центра материнства и детства. ORCID: 0009-0008-9212-6917

<sup>✉</sup>Irina V. Ozerskaia. E-mail: ozerskaya\_i\_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6062-5334

Alexander B. Malakhov. ORCID: 0000-0002-2686-8284

Alyona Yu. Sedova. ORCID: 0000-0003-0381-6702

Veronika D. Denisova. ORCID: 0000-0002-4033-6380

Veronika A. Barinova. ORCID: 0009-0008-6611-5528

Irina V. Grebeneva. ORCID: 0009-0008-9212-6917

парителей и других подобных устройств, которые состоят из атомайзера (испарителя), аккумулятора и картриджа с жидкостью. Под действием электрического тока происходит нагрев и превращение жидкости в аэрозоль, который человек затем вдыхает.

Основной жидкости для ЭС являются растворители – глицерин и пропиленгликоль. В большинстве случаев в состав жидкости также входит никотин и различные ароматизаторы. Нормы изготовления и состава жидкостей для ЭС не установлены, они могут содержать значительную концентрацию вредных веществ [2].

Вейпинг начал распространяться с 2000-х годов, сначала в странах Северной Америки как средство, помогающее отказаться от курения обычных сигарет. Скачок популярности вейпинга произошел в 2013–2015 гг., что было связано с появлением новых ароматизаторов, агрессивной рекламой ЭС среди молодежи и продвижением идеи безопасности вейпинга [3].

Из-за относительной новизны вейпинга пока нет достаточного количества данных о его долгосрочном воздействии на здоровье [2, 3]. Многие считают вейп безопасной альтернативой курению обычных сигарет, но в 2016 г. Рабочая конвенция ВОЗ по борьбе с табаком отметила токсическое воздействие ЭС на организм человека [1].

В парах ЭС обнаружено более 30 химических соединений, в том числе окись пропилена и глицидол, которые являются вероятными канцерогенами [4]. В аэрозолях ЭС также могут содержаться нитрозамины, альдегиды, металлы, летучие органические соединения, фенольные соединения, полициклические ароматические углеводороды, алкалоиды табака, ароматизаторы и наркотические вещества [5]. Аэрозоль ЭС вызывает окислительный стресс и воспалительную реакцию респираторного эпителия, гибель эпителиальных клеток, нарушает работу иммунной системы [6, 7]. Цитотоксичность аэрозолей ЭС коррелирует с количеством вкусовых добавок [8]. При нагревании пропиленгликоля и глицерина происходит высвобождение акролеина и формальдегида. Акролеин раздражает слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, а также обладает мутагенным свойством. Формальдегид, помимо перечисленного, негативно влияет на центральную нервную систему [4]. Ароматизаторы, используемые в жидкостях для ЭС, могут приводить к развитию аллергических реакций, а также обострению заболеваний у людей с хронической патологией респираторного тракта [9].

Вейпинг может провоцировать развитие острых и хронических заболеваний легких [8]. Заболевание легких, связанное с использованием ЭС, в англоязычной литературе получило название EVALI (e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury). В русскоязычной литературе предлагается использовать термины ПЛАВЭС (повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами), «болезнь вейперов», «вейп-ассоциированное поражение легких» [5]. EVALI – это неинфекционный воспалительный пневмонит, вызванный ингаляцией химических веществ, входящих в состав аэрозоля ЭС, который запускает иммунный ответ [3].

Первые случаи поражения легких у вейперов зафиксированы еще в 2012 г. [10]. К 2019 г. в США зарегистрировано 142 случая EVALI; в период с 2019 по 2020 г. в США и Канаде – примерно 3 тыс. случаев EVALI, 15% пациентов были младше 18 лет [3]. В 2019–2020 гг. в США госпитализированы более 2800 пациентов с EVALI (большинство пациентов были в возрасте от 18 до 24 лет), 2,4% случаев закончились летальным исходом [5, 11].

Особенно часто «болезнь вейперов» развивалась при использовании ЭС с тетрагидроканнабинолом и ацетатом витамина Е. Сроки возникновения симптомов заболевания могут различаться, но, как правило, появляются в течение нескольких месяцев после начала курения ЭС [12].

Для EVALI характерны такие симптомы, как похудение, лихорадка, одышка, боль в грудной клетке, кашель и кровохарканье, тахипноэ, тахикардия. Возможны симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота, диарея). При тяжелом поражении легких пациенты нуждаются в дозации кислорода, а в некоторых случаях – в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5].

В отечественной литературе имеются единичные сообщения о вейп-ассоциированном поражении легких, что и определило актуальность нашей работы.

### Описание клинического случая

Девочка-подросток 17 лет поступила в пульмонологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в апреле 2022 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, эпизоды затрудненного дыхания, сопровождающиеся дистанционными свистящими хрипами, головокружением, выраженными головными болями.

Семейный анамнез отягощен по атопическим заболеваниям у родственников 1-й линии: у матери – атопический дерматит, поллиноз; у младшего брата – аллергический ринит. Со слов матери, курящих в семье нет. Аллергоанамнез у ребенка: медикаментозной и пищевой аллергий не отмечено, однако весной и осенью беспокоит ринит, зуд глаз.

**Анамнез заболевания.** С 2017 г. у девочки отмечались рецидивирующие эпизоды бронхиальной обструкции, которые возникали 5–6 раз в год, чаще в осенний и весенний периоды, и всегда сопровождались дистанционными свистящими хрипами и экспираторной одышкой. Получала ингаляции ипратропия бромидом с фенотеролом с положительным эффектом.

Один из эпизодов в 2019 г. потребовал вызова бригады скорой медицинской помощи в связи с некупирующейся экспираторной одышкой на фоне проводимой ингаляционной бронхолитической терапии. Девочка была экстренно госпитализирована с дыхательной недостаточностью 2-й степени. При поступлении: частота дыхательных движений – 30 в минуту. Сатурация кислорода 93%. Аускультативно: множественные свистящие хрипы по всем полям легких. Получала преднизолон внутривенно, цефтриаксон, будесонид 1000 мкг/сут + ипратропия бромид + фенотерол, с положительным эффектом. Выписана с диагнозом: «бронхиальная астма, среднетяжелое течение, обострение».

Амбулаторно проведено дополнительное обследование: функция внешнего дыхания в норме (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> 103%, форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ 96%), проба с сальбутамолом отрицательная. Иммуноглобулин (IgE) общий 480 МЕ/мл. IgE специфические: высокий уровень – сорные травы. Рекомендована базисная терапия – монтелукаст, будесонид/формотерол 80/4,5 мкг 2 раза в день на 3 мес, на фоне которой эпизоды бронхообструкции не беспокоили.

До 2019 г. в течение 7 лет занималась танцами, но была вынуждена прекратить занятия в связи с жалобами на выраженную одышку во время тренировок. С 2020 г. стала беспокоить одышка при минимальной физической нагрузке (быстрой ходьбе, подъеме по лестнице), сильные головные боли, головокружение, эпизоды затрудненного дыхания до



**Рис. 1.** КТ органов грудной клетки: а – аксиальный срез; б – корональный срез.

**Fig. 1.** Chest computed tomography: a – axial scan modes; b – coronal scan modes.

4–5 раз в неделю, которые купировались ингаляцией сальбутамола. С 2022 г. начала заниматься йогой, однако через 2 мес прекратила тренировки в связи с усилением одышки во время занятий. В апреле 2022 г. отмечено ухудшение состояния в виде выраженной заложенности носа, зуда глаз, учащения эпизодов затрудненного дыхания. Девочка была госпитализирована в пульмонологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства.

В отделении проведено обследование с уточнением анамнеза жизни и заболевания. В общем анализе крови: эозинофилия (9,1%, 810 кл/мкл). IgE общий 381 МЕ/мл (норма до 87 МЕ/мл). IgE специфические – поливалентная сенсibilизация к клещу домашней пыли, сорным травам. Тиреотропный гормон, тироксин свободный – норма. Панель на респираторные вирусы – отрицательно. Антитела IgM, IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, пневмоцистам – отрицательно. Антитела IgM, IgG к SARS-CoV-2 – отрицательно. Антитела к гепатитам С, В, ВИЧ – отрицательно. Результат эхокардиографии – норма. Спирография с сальбутамолом: ОФВ<sub>1</sub> 103–108% (прирост на 5%), ФЖЕЛ 96–94%, пиковая объемная скорость выдоха 86–84%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 91–97% (прирост на 7%), максимальная объемная скорость воздуха – МОС<sub>50</sub> 82–116% (прирост на 42%), МОС<sub>25–75</sub> 95–130% (прирост на 37%), МОС<sub>75</sub> 79–111% (прирост на 41%).

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК): участки полисегментарного уплотнения легочной ткани в обоих легких (в S<sub>III</sub>, S<sub>V,VI</sub> справа и S<sub>VI</sub> слева определяются неправильной формы зоны уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»); **рис. 1, а, б.**

После выявления изменений на КТ ОГК проведена дополнительная беседа с подростком, в ходе которой выяснилось, что девочка в течение 4 лет (с 2017 г.) использует вейпинг. Пациентка тщательно скрывала вредную привычку от родителей и врачей, что затруднило сбор анамнеза при поступлении.

Диагноз: «Вейп-ассоциированное поражение легких. Бронхиальная астма, аллергическая, среднетяжелое течение. Аллергический риносинусит, интермиттирующее течение». Получала будесонид 1500 мкг/сут + ипратропия бромид + фенотерол. Выписана с положительной динамикой. Строго рекомендовано прекратить вейпинг, а также продолжить ингаляции будесонида 1500 мкг/сут и Атровент в течение 6 мес. На этом фоне одышка купировалась, однако при пропуске ингаляций возникали эпизоды затрудненного дыхания.

В октябре 2022 г. повторно поступила в пульмонологическое отделение для оценки эффективности проводимой терапии и проведения контрольной КТ ОГК. Отмечается стойкая положительная динамика клинической картины, одышки во время физической нагрузки нет. Объективно: сатурация 98%, одышки нет. При аускультации легких хрипов нет. Носовое дыхание свободное.

КТ ОГК: патологических изменений в легких не выявлено. На фоне проводимой терапии отмечается разрешение участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла».

Спирография: ОФВ<sub>1</sub> 95–108% (прирост на 13%), ФЖЕЛ 95–95%, пиковая объемная скорость выдоха 80–80%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 86–96% (прирост на 12%), МОС<sub>50</sub> 65–82% (прирост на 25%), МОС<sub>25–75</sub> 76–114% (прирост на 50%), МОС<sub>75</sub> 61–114% (прирост на 88%).

В связи с наличием у ребенка бронхиальной астмы среднетяжелого течения в качестве базисной терапии рекомендовано: тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 дозы утром и будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день.

В марте 2023 г. девочка осмотрена амбулаторно: активных жалоб не предъявляет. При осмотре: одышки, хрипов нет. Сатурация 99%. Рекомендовано продолжить ингаляционную терапию в полном объеме до конца мая, в конце мая рекомендован повторный амбулаторный контроль для решения вопроса о возможности сокращения объема терапии.

## Результаты и обсуждение

В последние годы во всем мире нарастает популярность ЭС среди подростков [13]. В США использование ЭС среди старшеклассников увеличилось с 1,5% в 2011 г. до 20,8% в 2018 г., а среди учащихся средних школ – с 0,6% в 2011 г. до 4,9% в 2018 г. [5]. ЭС являются самым распространенным табачным изделием у молодежи. В 2017–2019 гг. доля регулярных курильщиков ЭС составляла от 0,7% среди японских школьников до 18,4% среди украинских, при среднем показателе в 22 странах 8,1% [14]. Большинство вейперов (83%) предпочитают ароматизированные ЭС: чаще всего с фруктовым и мятным ароматами [15]. Из пробовавших вейпинг 87% использовали никотинсодержащие жидкости [3].

Популярность ЭС среди молодежи во многом связана со вкусовыми добавками, а не стремлением бросить курить. Одной из главных причин распространения ЭС в

России являлось полное отсутствие контроля их продажи и рекламы до 2020 г., а также возможность курить ЭС в общественных местах в отличие от обычных сигарет. С 2020 г. в России ЭС приравнивают к табачной продукции с соответствующим запретом на использование в общественных местах, их рекламы и свободной выкладки данного товара.

По результатам проведенного Всемирной организацией здравоохранения глобального исследования употребления табака среди молодежи Global Youth Tobacco Survey, в России в 2015 г. доля потребителей ЭС среди школьников 13–15 лет составила в среднем по стране 8,5%: 10,3% среди мальчиков и 6,5% – среди девочек, в Москве – 14,5%: 15,7% среди мальчиков и 13,4% – среди девочек [16].

Вейп-ассоциированное поражение легких является клиническим диагнозом и устанавливается после исключения других болезней органов дыхания. Для диагностики EVALI очень важен тщательный сбор анамнеза. Характерных лабораторных признаков EVALI нет. Наиболее частым признаком на рентгенограммах и компьютерных томограммах являются различные паттерны организующейся пневмонии, а также паттерны диффузного альвеолярного повреждения (участки «матового стекла»).

Критериями постановки диагноза EVALI являются следующие [5, 17]:

1. Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное).
2. Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация).
3. Исключение инфекции респираторного тракта:
  - полимерная цепная реакция или экспресс-тест на грипп;
  - респираторная вирусная панель;
  - респираторные инфекции (*Legionella* spp., *Streptococcus pneumoniae* и др.);
  - оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ (при необходимости).
4. Отсутствие альтернативного диагноза.

Сложности диагностики вейп-ассоциированного поражения легких связаны как с недооценкой распространенности состояния, так и с отсутствием патогномичных симптомов [10].

Единые рекомендации по терапии вейп-ассоциированного поражения легких отсутствуют. В настоящее время не существует оптимальной схемы лечения «болезни вейперов». Главным принципом терапии является устранение повреждающего действия ЭС – полное прекращение вейпинга. Поддерживающая терапия заключается в проведении кислородотерапии через носовые канюли при уровне насыщения крови кислородом ниже 92%, при необходимости – проведение искусственной вентиляции легких. Кроме того, согласно данным последних зарубежных и отечественных публикаций, рекомендовано применение ингаляционных глюкокортикостероидов в высокой дозе (1000–2000 мкг/сут) в комбинации с бронхолитической терапией. Данных о естественном развитии EVALI и долгосрочных последствиях пока недостаточно [5, 18].

В данном клиническом случае поставить верный диагноз девочке-подростку с предрасположенностью к аллергическим состояниям удалось благодаря дополнению повторному тщательному сбору анамнеза, т.к. выявленные изменения на КТ легких не были характерны для бронхиальной астмы. На фоне проводимой терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика как клинической картины, так и КТ-картины легких.

## Заключение

Необходимо повышать информированность врачей о вейп-ассоциированном поражении легких с целью своевременной диагностики и раннего назначения терапии, а также проведения профилактических мероприятий. Следует также расширить информирование о вреде вейпинга среди подростков с привлечением семьи, школы, медицинских работников. Необходимы законодательные возрастные ограничения на реализацию устройств для вейпинга, а также строгий государственный контроль за содержанием и маркировкой ЭС.

В апреле 2023 г. принят Федеральный закон №178-ФЗ от 28.04.2023 о запрете продажи несовершеннолетним вейпов, в том числе без содержания никотина [19]. В документе, помимо ограничения продажи устройств, прописано также ограничение их рекламы и дистанционной торговли ЭС.

Педиатрам важно проявлять бдительность в отношении использования ЭС как у подростков, так и у детей других возрастных групп: выявлять это в профессиональной беседе, а также с использованием специальных опросников.

**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.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** The authors obtained the written consent of the patient's legal representatives for the analysis and publication of medical data and photographs.

## Список сокращений

КТ – компьютерная томография  
МОС – максимальная объемная скорость воздуха  
ОГК – органы грудной клетки  
ОФV<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ЭС – электронные сигареты  
Ig – иммуноглобулин



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tobacco. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Accessed: 30.09.2023.
2. Профилактика табакокурения у детей и подростков – проблемы современности. Практическое руководство. Под ред. Н.А. Геппе, И.М. Османова, Н.Ф. Герасименко, и др. М.: МедКом-Про, 2020 [Profilaktika tabakokureniiia u detei i podrostkov – problemy sovremennosti. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. NA Geppe, IM Osmanova, NF Gerasimenko, et al. Moscow: MedKom-Pro, 2020 (in Russian)].
3. Chadi N, Vyver E, Bélanger RE. Protecting children and adolescents against the risks of vaping. *Paediatr Child Health*. 2021;26(6):358-74. DOI:10.1093/pch/pxab037
4. Sleiman M, Logue JM, Montesinos VN, et al. Emissions from electronic cigarettes: Key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environ Sci Technol*. 2016;50(17):9644-51. DOI:10.1021/acs.est.6b01741
5. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., и др. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(4):52-61 [Karpenko MA, Ovsyannikov DYU, Frolov PA, et al. E-cigarette or vaping use-associated lung injury. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(4):52-61 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61
6. Ween MP, Moshensky A, Thredgold L, et al. E-cigarettes and health risks: More to the flavor than just the name. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(4):L600-14. DOI:10.1152/ajplung.00370.2020
7. Reinikovaite V, Rodriguez IE, Karoor V, et al. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: Direct comparison to tobacco smoke. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1701661. DOI:10.1183/13993003.01661-2017
8. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, et al. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:67-76. DOI:10.1164/rccm.201710-2033OC
9. Di Cicco M, Sepich M, Beni A, et al. How e-cigarettes and vaping can affect asthma in children and adolescents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(2):86-94. DOI:10.1097/ACI.0000000000000807
10. Пальмова Л.Ю., Зиннатуллина А.Р., Кулакова Е.В. Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2022;25(10):6-10 [Palmova LYU, Zinnatullina AR, Kulakova EV. Lung lesions caused by vaping: new challenges and new solutions (literature review). *Lechaschi Vrach*. 2022;10(25):6-10 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.10.001
11. Hayes D Jr, Board A, Calfee CS, et al. Pulmonary and critical care considerations for e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *Chest*. 2022;162(1):256-64. DOI:10.1016/j.chest.2022.02.039
12. Deliwala S, Sundus S, Haykal T, et al. E-cigarette, or Vaping, Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Acute lung illness within hours of switching from traditional to e-cigarettes. *Cureus*. 2020;12(4):e7513. DOI:10.7759/cureus.7513
13. Гамбарян М.Г. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть I. Электронные сигареты – угроза для людей и анти-табачной политики в России. Актуальность правового регулирования. *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):7-15 [Gambarian MG. The whole truth of electronic cigarettes: the Russian reality. Part I. Electronic cigarettes a threat to people and Tobacco control policy in Russia. Urgency for legal regulation. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(5):7-15 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2019220517
14. Electronic Nicotine and Non-Nicotine Delivery Systems. World Health Organization. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350474>. Accessed: 30.09.2023.
15. Wang TW, Neff LJ, Park-Lee E, et al. E-cigarette use among middle and high school students – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1310-2. DOI:10.15585/mmwr.mm6937e1
16. Гамбарян М.Г., Драпкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):45-62 [Gambarian MG, Drapkina OM. Prevalence of tobacco consumption in Russia: Dynamics and trends. Analysis of global and national survey results. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(5):45-62 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20182105145
17. Schier JG, Meiman JG, Layden J, et al; CDC 2019 Lung Injury Response Group. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – Interim guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(36):787-90. DOI:10.15585/mmwr.mm6836e2
18. Jatlaoui TC, Wiltz JL, Kabbani S, et al. Update: Interim guidance for health care providers for managing patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury – United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:1081-6. DOI:10.15585/mmwr.mm6846e2externalicon
19. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации. Федеральный закон от 28 апреля 2023 г. №178-ФЗ. Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406712309/?ysclid=lrage2dr21850311729>. Ссылка активна на 30.05.2023 [O vnesenii izmenenii v ot del'nye zakonodate'l'nye akty Rossiiskoi Federatsii. Federal'nyi zakon ot 28 apreliia 2023 g. №178-FZ. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/406712309/?ysclid=lrage2dr21850311729>. Accessed: 30.05.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Возможности успешного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

О.Я. Васильцева, А.Г. Едемский, Д.Ф. Зейналов<sup>✉</sup>, Е.Н. Кливер, В.Ю. Усов, Д.С. Гранкин, Д.А. Сирота, А.М. Чернявский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Аннотация

Статья посвящена возможностям успешного лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ). Рассматриваются основные проблемы ведения пациентов на различных этапах диагностики и лечения, вопросы распространенности и патогенеза ХТЭЛГ. Оцениваются ближайшие и отдаленные исходы после проведенного лечения. Цель исследования – представить современные возможности успешного лечения пациентов с ХТЭЛГ.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, легочная эндартерэктомия

**Для цитирования:** Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Зейналов Д.Ф., Кливер Е.Н., Усов В.Ю., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Чернявский А.М. Возможности успешного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2024;96(1):58–62. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202557

© ООО «КОНСУЛЬТИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Therapies of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review

Oksana Ya. Vasil'tseva, Alexander G. Edemskiy, Devran F. Zeinalov<sup>✉</sup>, Elena N. Kliver, Wladimir Yu. Ussov, Denis S. Grankin, Dmitry A. Sirota, Aleksandr M. Chernyavskiy

Meshalkin National Medical Research Center, Moscow, Russia

## Abstract

The article addresses therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). The main challenges of patient management at various stages of diagnosis and treatment and the prevalence and pathogenesis of CTEPH are described. Immediate and long-term outcomes after treatment are evaluated. The study aims to present current therapies for CTEPH.

**Keywords:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, pulmonary endarterectomy

**For citation:** Vasil'tseva OYa, Edemskiy AG, Zeinalov DF, Kliver EN, Ussov WYu, Grankin DS, Sirota DA, Chernyavskiy AM. Therapies of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):58–62. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202557

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – достаточно редкая патология. Опыт диагностики и ведения пациентов с ХТЭЛГ у врачей разных специальностей ограничен. Выявление данного заболевания задерживается на срок от одного года до нескольких лет. Федеральные центры, которые занимаются легочной гипертензией (ЛГ), часто имеют дело с запущенными

случаями, когда возможности применения всего спектра специализированной помощи пациентам уже значительно ограничены тяжестью их состояния.

Ведущей жалобой при ХТЭЛГ обычно является одышка, в связи с чем заболевание часто скрывается под «масками» различных состояний, сопровождающихся указанным симптомом. В отношении ЛГ появилось понятие «время

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Зейналов Девран Фикрадович – врач-кардиолог. E-mail: devranzeinalov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0315-6145

Васильцева Оксана Ярославна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-2932-3159

Едемский Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-6661-7826

Кливер Елена Николаевна – д-р мед. наук, врач-кардиолог. ORCID: 0000-0002-1119-4870

Усов Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ORCID: 0000-0001-7978-5514

Гранкин Денис Сергеевич – канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. ORCID: 0000-0002-0083-8888

Сирота Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-9940-3541

Чернявский Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-9818-8678

<sup>✉</sup>Devran F. Zeinalov. E-mail: devranzeinalov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0315-6145

Oksana Ya. Vasil'tseva. ORCID: 0000-0002-2932-3159

Alexander G. Edemskiy. ORCID: 0000-0002-6661-7826

Elena N. Kliver. ORCID: 0000-0002-1119-4870

Wladimir Yu. Ussov. ORCID: 0000-0001-7978-5514

Denis S. Grankin. ORCID: 0000-0002-0083-8888

Dmitry A. Sirota. ORCID: 0000-0002-9940-3541

Aleksandr M. Chernyavskiy. ORCID: 0000-0001-9818-8678

задержки диагностики», отражающее интервал от появления первых симптомов до проведения в экспертном центре (ЭЦ) инвазивной ангиопульмонографии и тензиометрии малого круга кровообращения (МКК). Согласно исследованиям, в среднем у пациентов с ЛГ время задержки диагностики составляет 14 мес [1]. Прогноз в большинстве подобных случаев связан с уровнем давления в легочной артерии (ЛА) и тяжестью сопутствующей патологии. С увеличением приведенных показателей выживаемость пациентов стремительно снижается, составляя при среднем давлении в ЛА (СрДЛА) 50 мм рт. ст. и выше около 5% в течение 10 лет [2]. Соответственно, важность своевременного поступления лиц с ХТЭЛГ в специализированный федеральный центр ЛГ, в котором будет определена оптимальная тактика ведения и осуществлена ее реализация, трудно переоценить.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения ХТЭЛГ относится к 4-й группе [3]. Указанная группа включает ХТЭЛГ, а также обструкции ЛА, обусловленные ангиосаркомой и другими внутрисосудистыми опухолями, артериитом, врожденными аномалиями легочного артериального русла (стеноз клапана ЛА и др.), паразитарными заболеваниями (эхинококкоз, альвеококкоз).

Помимо выявления жалоб, анамнеза и общего физического осмотра диагностика ХТЭЛГ включает инструментальные методы, такие как запись электрокардиограммы, рентгенография грудной клетки, эхокардиография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием ЛА. Окончательно диагноз устанавливают в специализированном по вопросам ЛГ экспертном центре, в котором, согласно действующим клиническим рекомендациям, проводят инвазивную ангиопульмонографию с катетеризацией правых отделов сердца и тензиометрией МКК, а также окончательно определяют функциональный статус пациента [4].

В соответствии с принятыми в августе 2022 г. Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с ЛГ гемодинамическими критериями ЛГ, в том числе постэмболической ЛГ (ПЭЛГ), предложено считать СрДЛА > 20 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 160 дин·с/см<sup>5</sup> (> 2 ед. Вуда) [5]. Для диагностики ХТЭЛГ необходимо также наличие доказанных ангиографически стойких тромботических препятствий в легочном русле на фоне непрерывного приема антикоагулянтов не менее 3 мес после эпизода тромбоза ЛА (ТЭЛА) [6].

ХТЭЛГ в большинстве случаев представляет собой исход ТЭЛА. Однако только в 75% случаев четко установлен анамнез перенесенного эпизода острой ТЭЛА или рецидивирующей ТЭЛА выявлена у 100–200 человек из 100 тыс. населения [7]. Согласно данным разных авторов, частота исхода ТЭЛА в ХТЭЛГ составляет 0,4–9% [8–14].

В настоящее время лечение ХТЭЛГ включает хирургические и консервативные направления. К хирургическим методам лечения относят легочную эндартерэктомию (ЛЭЭ), баллонную ангиопластику (БАП) ЛА, радиочастотную абляцию (РЧА) ЛА, трансплантацию легкого/легких или сердечно-легочного комплекса. Консервативное направление включает лечение хронической сердечной недостаточности и специфическую терапию при легочной артериальной гипертензии, или ЛАГ-специфическую терапию.

Необходимо подчеркнуть, что решение о тактике ведения пациентов с ХТЭЛГ должны принимать центры, которые способны оказать им весь спектр хирургической и медикаментозной помощи. При наличии технической возможности предпочтение отдают ЛЭЭ, которая сохраняет статус «золотого стандарта» лечения больных ПЭЛГ.

Оценку операбельности пациента должен проводить ЭЦ, критерии которого представлены в клинических рекомендациях. ЭЦ ХТЭЛГ имеет опыт проведения ежегодно не менее 20 операций ЛЭЭ, 30 операций БАП ЛА и лечения не менее 50 больных с ХТЭЛГ терапевтического профиля [4]. Однако следует подчеркнуть, что даже в условиях ЭЦ решение о тактике ведения пациента принимает консилиум, представленный мультидисциплинарной командой врачей, имеющих большой опыт в работе с указанной категорией пациентов, в который входят сердечно-сосудистый хирург, рентгеноваскулярный хирург, специально обученный вмешательству на ЛА, кардиолог, анестезиолог-реаниматолог и, по мере необходимости, пульмонолог. Кроме того, в случае вынесения заключения о том, что пациент является неоперабельным, ЭЦ придерживаются правила второго мнения – представляют его данные в другой ЭЦ для повторной оценки возможности проведения ЛЭЭ.

В настоящее время мировой опыт выполнения подобных операций достиг более 8000 (суммарно, в нескольких ЭЦ) [15]. Открытое оперативное вмешательство (ОВ) позволяет удалить организованные тромбы, проксимальная часть которых находится в главных, долевых и проксимальных отделах сегментарных ветвей ЛА. ЛЭЭ является единственным способом лечения ХТЭЛГ, обеспечивающим немедленный и длительный лечебный эффект, поскольку прерывает патогенез развития ХТЭЛГ, воздействуя на звенья патологического процесса, в частности:

- 1) устраняет механическое препятствие кровотоку путем удаления организованных тромбоземболов из русла ЛА;
- 2) восстанавливает кровоток в участках ЛА ниже места обтурации;
- 3) улучшает показатели гемодинамики путем снижения нагрузки на правый желудочек;
- 4) предотвращает прогрессирование дисфункции правого желудочка вследствие уменьшения ЛГ;
- 5) улучшает вентиляционно-перфузионные функции легких за счет включения в вентиляцию ранее перфузируемых участков легочной ткани;
- 6) предотвращает возникновение восходящего тромбоза и обструкции новых ветвей ЛА в зоне уже имеющегося тромботического поражения;
- 7) предупреждает развитие и прогрессирование вторичных васкулопатий в артериях, расположенных вне зоны тромбоза, как правило дистальнее места обструкции.

Госпитальная летальность составляет 4,4–23,5% в зависимости от опыта центра. Такие факторы, как возраст старше 70 лет, IV функциональный класс согласно Всемирной организации здравоохранения, наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), очень высокие уровни ЛГ, правожелудочковая недостаточность, выраженная трикуспидальная недостаточность, многолетнее существование ЛГ, могут неблагоприятно повлиять на исход ОВ. Значительную прогностическую ценность представляет пред- и послеоперационное ЛСС. Опыт медицинского центра Калифорнийского университета показал, что у пациентов с ЛСС < 1000 дин·с/см<sup>5</sup> периоперационная смертность не превышала 1,3%. Если ЛСС было выше этого значения, смертность возрастала до 10,1% [16]. У большинства прооперированных пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном после ЛЭЭ периоде улучшались показатели гемодинамики и функционального класса по тесту 6-минутной ходьбы.

Согласно мировой статистике, резидуальная ЛГ после ЛЭЭ в послеоперационном периоде формируется в период до 12 мес после хирургического лечения и составляет, по данным разных оперирующих центров, 20–40%. Критерии ее диагностики противоречивы. Одни специалисты используют в качестве критерия уровень ЛСС, тогда как другие – различные уровни среднего давления в ЛА. Резидуальную ЛГ считают одной из основных причин, формирующих отдаленную летальность у лиц с ХТЭЛГ.

В России наибольший опыт хирургических вмешательств в указанном направлении имеет ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина». С 22 ноября 2004 по 6 июня 2023 г. здесь выполнено 435 открытых ОВ (ЛЭЭ) пациентам в возрасте 19–78 лет (средний возраст составил  $49,9 \pm 12,7$  года).

По нашим данным, время задержки диагностики (время от появления клинических симптомов до инвазивной ангиопульмонографии и тензиометрии МКК в клинике ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина») составило  $6,9 \pm 8,4$  мес. После верификации ХТЭЛГ *время ожидания пациентом ОВ* составляло  $3,2 \pm 4,0$  мес, причем оно затрачено пациентом на процедуру получения талона высокотехнологичной медицинской помощи органами здравоохранения по месту его жительства через портал системы мониторинга оказания высокотехнологичной медицинской помощи Минздрава России на основании проведенного в экспертном центре обследования и приезд на госпитализацию. Следует подчеркнуть, что указанные сроки не связаны с очередью на ОВ в клинике, а обусловлены исключительно перечисленными организационными мероприятиями.

Таким образом, время от клинических проявлений ХТЭЛГ до ОВ в среднем составило  $10,2 \pm 10,09$  мес. Нам представляется уместным назвать данный период «*время задержки лечения*». Пациенту с наиболее продолжительным периодом задержки лечения ОВ выполнено через 7,5 года после появления клинических симптомов.

В течение *госпитального периода* ( $28,9 \pm 14,0$  сут) ЛГ после операции сохранена у 111 (25,5%) человек. Согласно данным тензиометрии в отдаленном послеоперационном периоде она зафиксирована у 73 (16,8%) пациентов.

Проспективное наблюдение показало, что на 1 января 2022 г. летальный исход в отдаленном послеоперационном периоде зафиксирован у 19 (5,5%) пациентов, у которых рассчитан абсолютный риск смерти от ССЗ атеросклеротического генеза по шкале SCORE в ближайшие 10 лет. Высокий и очень высокий суммарный сердечно-сосудистый риск определен у 14 (73,7%) человек, при этом смертельное сердечно-сосудистое событие в течение ближайших 10 лет реализовано только у двух, где в одном случае имел место инфаркт мозга, а в другом – инфаркт миокарда. У остальных 12 человек с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий летальные исходы обусловлены патологией, не относящейся к ССЗ атеросклеротического генеза (рецидив ТЭЛА, COVID-19-ассоциированная пневмония, острая печеночная недостаточность, ангиосаркома и несчастный случай).

В других исследованиях также продемонстрировано, что ХТЭЛГ является потенциально излечимой патологией при выборе оптимальной тактики ведения [1, 17, 18].

Обобщенные результаты ЭЦ других стран показали, что в большинстве случаев при успешно выполненной операции ЛЭЭ дальнейшие исходы обусловлены патологией, не связанной с ХТЭЛГ [19, 20].

На основании последних исследований, которые положены в основу Европейских клинических рекомендаций 2022 г., сформирована мультимодальная стратегия ведения

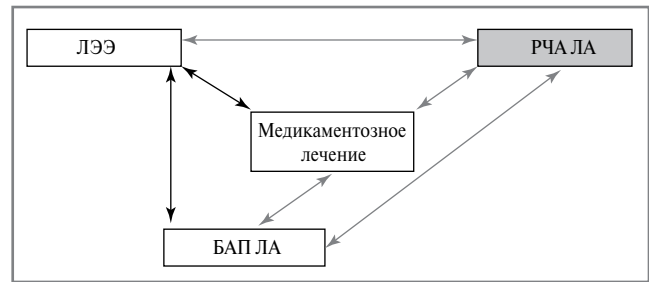


Рис. 1. Мультимодальный подход к ведению ХТЭЛГ.

Fig. 1. Multimodal approach to managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

ХТЭЛГ, которая предусматривает последовательное применение нескольких методов лечения у одного пациента, например при наличии показаний и технических возможностей – выполнение ЛЭЭ, БАП и назначение ЛАГ-специфической терапии [21]. Необходимо подчеркнуть, что в зависимости от клинической целесообразности порядок применения приведенных методов может меняться. Варианты их сочетания представлены на рис. 1. ЛЭЭ, БАП ЛА и медикаментозная терапия в действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов представлены как основные варианты лечения ХТЭЛГ, а РЧА ЛА – как экспериментальный метод, который зарекомендовал себя с положительной стороны, но требует дальнейшего изучения [6, 22].

Убедительно показано, что более раннее проведение пациенту с ХТЭЛГ ОВ (ЛЭЭ) приводит не только к существенному улучшению его самочувствия, более эффективному восстановлению гемодинамики и функции дыхания, снижению количества осложнений в послеоперационном периоде и объема последующей лекарственной терапии на амбулаторном этапе, но и к значительному уменьшению материальных затрат на этапе ОВ [23].

Полученные нами по материалам историй болезни 435 пациентов данные о *времени задержки диагностики и времени ожидания ОВ*, которые фактически являются этапами оказания медицинской помощи пациентам с ХТЭЛГ, свидетельствуют о необходимости их значительного сокращения. Согласно полученным нами данным наибольшее промедление происходит на этапе верификации диагноза.

Причинами задержки диагностики, помимо неспецифичности клинических проявлений ХТЭЛГ, по нашему мнению, являются:

- 1) наличие традиционных трудностей в своевременной диагностике ТЭЛА, которые на современном этапе развития медицины не преодолены [24];
- 2) отсутствие необходимого медицинского наблюдения за пациентами с перенесенной ТЭЛА и эхокардиографического контроля через 3 мес при наличии показаний;
- 3) отсутствие ясных представлений врачебного сообщества о своевременной диагностике ХТЭЛГ, если ТЭЛА на предыдущем этапе по разным причинам не диагностирована или ее клинические проявления отсутствовали [25];
- 4) сосредоточенность внимания лечащих врачей и специалистов ультразвуковой диагностики на состоянии левых камер сердца ввиду распространенности связанных с ними ССЗ;
- 5) недостаточная информированность кардиологов и терапевтов о возможности и эффективности хирургического лечения ХТЭЛГ [25];

- 6) необоснованный отказ лечащих врачей представлять документы для рассмотрения в ЭЦ из-за наличия у пациента сопутствующей патологии или возраста старше 50 лет.

По данным национальных регистров европейских стран, на 1 млн взрослого населения заболеваемость ХТЭЛГ в Германии составляет около 5,7 новых случаев, во Франции – 5–6, в Великобритании – 1,75, в Испании – 0,9 [26–28]. Приведенная информация подтверждает целесообразность организации медицинской помощи пациентам с ПЭЛГ в Европе в ограниченном числе выбранных медицинских центров, которые, соответственно, получили возможность приобрести значительный опыт ведения патологии, благодаря чему в настоящее время летальность при хирургическом лечении составляет не более 2–5,6% [29]. Кроме того, отмечена задержка диагностики в процессе оказания медицинской помощи, которая составила 7 мес и более.

Следует отметить, что попытки реализовать хирургическое лечение (проведение ЛЭЭ или БАП ЛА) по месту жительства, ввиду отсутствия опыта подобных вмешательств у центров, не специализирующихся на ЛГ, обычно приводят к низкой эффективности и большему количеству осложнений: в отношении ЛЭЭ – к удалению только проксимально расположенных организованных тромбоцитарных масс, что не обеспечивает условий для гемодинамической разгрузки правых камер сердца, т.е. не снижает дальнейшее прогрессирование правожелудочковой недостаточности; в отношении БАП – к тяжелому реперфузионному отеку, легочному кровотечению, острой сердечной и дыхательной недостаточности. В подобных ситуациях, если летального исхода удается избежать, через 1–3 года ввиду отсутствия гемодинамического эффекта и стойкого клинического улучшения пациенты все же обращаются в ЭЦ, однако оказанная на предыдущих этапах медицинская помощь значительно осложняет выбор дальнейшей оптимальной тактики ведения.

Таким образом, очевидно необходимость сокращения временного интервала от появления клинических симптомов до проведения ЛЭЭ в ЭЦ ЛГ, поскольку чем раньше будет диагностирована ХТЭЛГ, тем больше возможностей имеется для получения лучшего результата лечения и снижения финансовых затрат на его достижение. При этом персонализированный подход к стратегии ведения, определяемый ЭЦ с большим опытом лечения подобной патологии, расширение спектра ОВ и совершенствование техники их выполнения в течение последних лет позволили значительно улучшить качество и продолжительность жизни при ХТЭЛГ, а своевременное выявление и направление в ЭЦ пациентов с данным заболеванием являются важным резервом их успешного ведения, который нам еще предстоит реализовать.

**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 было поддержано правительством. Госзадание №121031300225-8.

**Funding source.** The study was supported by the Governmental. Task, assignment number 121031300225-8.

## Список сокращений

БАП – баллонная ангиопластика  
ЛА – легочная артерия  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия  
МКК – малый круг кровообращения  
ОВ – оперативное вмешательство

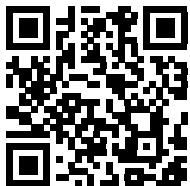
ПЭЛГ – постэмболическая легочная гипертензия  
РЧА – радиочастотная абляция  
СрДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия  
ЭЦ – экспертный центр

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–81. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Акчурин Р.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90–101 [Chazova IE, Martynyuk TV. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90–101 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688990-101.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(Suppl. 12):5–12. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.037
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1):6–43 [Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eur Heart J*. 2021;(1):6–43 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–731. DOI:10.1093/eurheartj/ehac237
6. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:69–78. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
7. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, et al. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135–40. DOI:10.1053/j.tvir.2017.07.002

8. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160112. DOI:10.1183/16000617.0112-2016
9. Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4751-63. DOI:10.21037/jtd.2018.07.106
10. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64. DOI:10.1056/nejmoa032274
11. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130(1):172-5. DOI:10.1378/chest.130.1.172
12. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792. DOI:10.1183/13993003.01792-2016
13. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40(3):596-603. DOI:10.1183/09031936.00101211
14. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1122-7. DOI:10.1164/rccm.200712-1841OC
15. Madani MM. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: state-of-the-art 2020. *Pulm Circ.* 2021;11(2):20458940211007372. DOI:10.1177/20458940211007372
16. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915. DOI:10.1183/13993003.01915-2018
17. Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., и др. Путь от тромбоза легочной артерии к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: факторы риска. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2021;25(3):11-9 [Kliver EN, Edemskiy AG, Grankin DS, et al. From pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: risk factors. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2021;25(3):11-9 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2021-3-11-19
18. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(1):97-103. DOI:10.1016/j.athoracsur.2012.04.004
19. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016;133(8):1761-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
20. Brookes JDL, Li C, Chung STW, et al. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022;11(2):68-81. DOI:10.21037/acs-2021-pte-25
21. Martin-Suarez S, Loforte A, Cavalli GG, et al. Therapeutic alternatives in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pulmonary endarterectomy to balloon pulmonary angioplasty to medical therapy. State of the art from a multidisciplinary team. *Ann Cardiothorac Surg.* 2022;11(2):120-7. DOI:10.21037/acs-2021-pte-23
22. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., и др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Новосибирск: СО РАН, 2019 [Cherniavskii AM, Edemskii AG, Novikova NV, et al. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi tromboembolicheskoi legochnoi gipertenzii. Novosibirsk: SO RAN, 2019 (in Russian)].
23. Едемский А.Г., Иванов С.Н., Кливер Е.Н., и др. Путь пациента от острой тромбоэмболии легочной артерии до хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: вопросы диагностики и лечения. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):108-14 [Edemskiy AG, Ivanov SN, Kliver EN, et al. Patient's way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic and treatment options. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(8):108-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000316
24. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Силиванова И.Х., и др. К вопросу о маршрутизации пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(6):72-7 [Vasil'tseva OYa, Vorozhtsova IN, Selivanova IKh, et al. An issue of the patients routing in case of pulmonary embolism. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(6):72-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-6-72-77
25. Konstantinides SV. Detection and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: still a lot of homework to do. *Hellenic J Cardiol.* 2018;59(1):24-5. DOI:10.1016/j.hjc.2018.02.012
26. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(7):548-53. DOI:10.1007/s00392-018-1215-5
27. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(10):1122-27. DOI:10.1164/rccm.200712-1841OC
28. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012;40(3):596-603. DOI:10.1183/09031936.00101211
29. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Pérez Vela JL, et al. Pulmonary endarterectomy outputs in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Med Clin (Barc).* 2017;149(1):1-8. DOI:10.1016/j.medcli.2016.12.032

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Фармакогенетика ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2-го типа

Ю.Г. Самойлова<sup>✉1</sup>, О.Е. Ваизова<sup>1</sup>, А.Е. Станкова<sup>1</sup>, М.В. Матвеева<sup>1</sup>, Д.В. Подчиненова<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2-4</sup>, А.А. Борозинец<sup>2</sup>, Т.А. Филиппова<sup>1</sup>, И.Р. Гришкевич<sup>1</sup>, А.В. Партала<sup>1</sup>, Д.А. Герасимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России

## Аннотация

В обзоре рассмотрены публикации, в которых исследованы генетические полиморфизмы генов, потенциально оказывающих влияние на эффективность терапии сахароснижающими препаратами группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Поиск публикаций осуществляли в базе данных PubMed с 2017 по 2023 г. Полиморфизмы нескольких генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) связаны с фармакокинетикой и эффективностью ингибиторов дипептидилпептидазы-4, что может быть перспективным в отношении персонализации лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

**Ключевые слова:** полиморфизм, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, сахарный диабет 2-го типа, *GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*

**Для цитирования:** Самойлова Ю.Г., Ваизова О.Е., Станкова А.Е., Матвеева М.В., Подчиненова Д.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.А., Филиппова Т.А., Гришкевич И.Р., Партала А.В., Герасимова Д.А. Фармакогенетика ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2-го типа. Терапевтический архив. 2024;96(1):63–67. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202553

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A review

Iuliia G. Samoiloва<sup>✉1</sup>, Olga E. Vaizova<sup>1</sup>, Anastasia E. Stankova<sup>1</sup>, Mariia V. Matveeva<sup>1</sup>, Daria V. Podchinenova<sup>1</sup>, Dmitry A. Kudlay<sup>2-4</sup>, Anastasiia A. Borozinets<sup>2</sup>, Tatyana A. Filippova<sup>1</sup>, Ivan R. Grishkevich<sup>1</sup>, Anastasia V. Partala<sup>1</sup>, Diana A. Gerasimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberia State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

## Abstract

The review addresses publications on genetic polymorphisms that potentially impact the effectiveness of therapy with hypoglycemic drugs of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor group. The literature was searched in the PubMed database from 2017 to 2023. Polymorphisms of several genes (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) are associated with the pharmacokinetic values and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, which may be promising for personalizing the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** polymorphism, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, *GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP-4*, *KCNQ1*

**For citation:** Samoiloва IuG, Vaizova OE, Stankova AE, Matveeva MV, Podchinenova DV, Kudlay DA, Borozinets AA, Filippova TA, Grishkevich IR, Partala AV, Gerasimova DA. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):63–67. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202553

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. E-mail: samoilova\_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

Ваизова Ольга Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Станкова Анастасия Евгеньевна – ординатор 2-го года обучения по специальности «эндокринология» ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0003-0481-2751

Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии с курсом эндокринологии, каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Подчиненова Дарья Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6212-4568

<sup>✉</sup>Iuliia G. Samoiloва. E-mail: samoilova\_y@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-2667-4842

Olga E. Vaizova. ORCID: 0000-0003-4083-976X

Anastasia E. Stankova. ORCID: 0009-0003-0481-2751

Mariia V. Matveeva. ORCID: 0000-0001-9966-6686

Daria V. Podchinenova. ORCID: 0000-0001-6212-4568

## Введение

За последние 30 лет сахарный диабет 2-го типа (СД 2) вызвал глобальный кризис, угрожающий здравоохранению и экономике всех стран мира. Особенно остро эта проблема затрагивает развивающиеся страны, где проживают около 75% всех пациентов с СД 2 [1]. Это заболевание ассоциируется с сокращением продолжительности жизни и негативным влиянием на ее качество, так как у подавляющего большинства пациентов развиваются осложнения [2].

По данным IDF (International Diabetes Federation – Международная диабетическая федерация) Diabetes Atlas от 2021 г., распространенность СД 2 среди лиц в возрасте 20–79 лет в 2021 г. оценивалась в 536,6 млн человек, а к 2045 г. она возрастет до 783,2 млн человек [3]. В настоящее время СД 2 является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний, являющихся серьезной проблемой здравоохранения во многих странах.

В лечении большинства пациентов с СД 2, помимо немедикаментозных мер, например модификации образа жизни (диетотерапии, расширения физической активности), основным компонентом является медикаментозная терапия пероральными гипогликемическими препаратами. В течение последних 25 лет в практику лечения СД 2 вошли препараты с новыми механизмами воздействия на различные звенья патогенеза заболевания, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). При выборе группы препаратов необходимо учитывать индивидуальные особенности конкретного пациента.

Фармакогенетика – это раздел генетики, изучающий, как геном влияет на индивидуальную чувствительность и эффективность к лекарственному препарату и частоту возникновения побочных эффектов [4].

В обзоре проведен анализ данных, опубликованных за последние 5 лет, выделены клинические проблемы, возникающие при назначении различных групп сахароснижающих препаратов, и наиболее информативные генетические варианты, ассоциированные с ответом на прием сахароснижающих препаратов иДПП-4, аГПП-1, иНГЛТ-2. Поиск осуществляли по базе данных PubMed с 2017 по 2023 г.

## Механизм действия иДПП-4

Инкретиновые гормоны в норме отвечают за большую часть постпрандиальной секреции инсулина (до 80%), тогда как у пациентов с СД 2 инкретиновый эффект практически не реализуется [5].

В 90-х годах прошлого века ингибирование ДПП-4 изучено в качестве мишени для лечения и управления СД 2. В основе применения этой группы препаратов – появление данных о том, что фермент ДПП-4 определяет биологическую активность инкретинов ГПП-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида – ГИП [6]. Препараты группы иДПП-4 сами по себе не обладают гипогликемической активностью. Гликемический контроль достигается в основном за счет повышения уровней эндогенных субстратов после ингибирования активности ДПП-4.

ГПП-1 – это инкретин, который активно регулирует концентрацию глюкозы плазмы за счет стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и подавляет секрецию глюкагона [7]. ГПП-1 является непосредственным субстратом для действия фермента ДПП-4, который расщепляет ГПП-1 до метаболитов и таким образом инактивирует его. Это стало основой для вывода о пролонгировании действия ГПП-1 за счет замедления процессов его деградации и, как результат, усиления гипогликемического эффекта.

Другим физиологическим субстратом ДПП-4 является второй инкретин – ГИП, его уровень также повышается при ингибировании активности ДПП-4 [5]. Действие ГИП во многом аналогично ГПП-1, гипогликемический эффект реализуется за счет глюкозозависимого инсулиноотропного действия. По данным исследований, его способность стимулировать секрецию инсулина значительно ниже, чем ГПП-1, что не позволяет говорить о его существенном вкладе в терапевтические эффекты и ДПП-4 [5].

## Эффективность иДПП-4

ИДПП-4 снижают уровень гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  на 0,5–1,0% в месяц и являются менее эффективными в этом по сравнению с метформином, тиазолидиндионами, иНГЛТ-2 и аГПП-1 [7, 8]. Снижение уровня  $HbA_{1c}$  одинаково для различных иДПП-4 [9].

## Информация об авторах / Information about the authors

**Кудлай Дмитрий Анатольевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. фармакогнозии и промышленной фармации фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии». ORCID: 0000-0003-1878-4467

**Борозинец Анастасия Антоновна** – студентка V курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0008-4980-1489

**Филиппова Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0001-6423-7187

**Гришкевич Иван Романович** – студент V курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-8581-7049

**Партала Анастасия Владимировна** – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0009-9424-6813

**Герасимова Диана Алексеевна** – студентка VI курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0009-0005-6197-4575

**Dmitry A. Kudlay.** ORCID: 0000-0003-1878-4467

**Anastasiia A. Borozinets.** ORCID: 0009-0008-4980-1489

**Tatyana A. Filippova.** ORCID: 0000-0001-6423-7187

**Ivan R. Grishkevich.** ORCID: 0000-0002-8581-7049

**Anastasia V. Partala.** ORCID: 0009-0009-9424-6813

**Diana A. Gerasimova.** ORCID: 0009-0005-6197-4575



Комбинированная терапия иДПП-4 и иНГЛТ-2 безопасна и эффективна, есть данные о снижении риска урогенитальных иНГЛТ-2-ассоциированных инфекций при совместном приеме с иДПП-4. Однако на глюкозоснижающий эффект иНГЛТ-2 в комбинации с иДПП-4 значительно влияет исходный уровень  $HbA_{1c}$  [10, 11].

В силу механизма действия иДПП-4 не вызывают гипогликемию, но могут потенцировать гипогликемию, вызываемую инсулином или препаратами сульфонилмочевины [7].

ИДПП-4 не снижают риски смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин, риски развития инфаркта миокарда, инсульта, не увеличивают количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [12–14].

Препараты иДПП-4 не увеличивают вероятность ухудшения функции почек, не повышают риски переломов и развития гипогликемии. Есть данные о повышенном риске манифестации острого панкреатита при приеме иДПП-4, однако не выявлена связь иДПП-4 и развития рака поджелудочной железы [10, 12, 15]. Следует отметить, что абсолютный риск развития острого панкреатита невелик (0,13%), что привело бы к одному-двум дополнительным случаям острого панкреатита на каждую 1 тыс. пациентов, получавших лечение в течение 2 лет. Таким образом, панкреатит является редким побочным эффектом иДПП-4 [10].

ИДПП-4 способны повышать частоту возникновения артралгии [16]. Известно, что риск развития артрита/артралгии у пациентов, принимающих иДПП-4, увеличивался в 3,77 раза по сравнению с не принимающими препарат, причем этот риск возрастал в 2,43 раза за каждый год использования иДПП-4. Статистически значимой разницы между молекулами иДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин или вилдаглиптин) не обнаружено, что позволяет предположить, что данный результат является эффектом класса препаратов иДПП-4 [17].

На настоящий момент выявлена связь между иДПП-4 и некоторыми провоспалительными молекулами, такими как стромальный клеточный фактор-1 (SDF-1), а также матриксные металлопротеиназы 1 и 3. В исследованиях показано, что SDF-1 $\alpha$  и  $\beta$  модулируются ДПП-4. SDF-1 $\alpha$  и  $\beta$  играют определенную роль в патофизиологии ревматоидного артрита, а SDF-1 также известен как провоспалительный маркер. Однако не отмечено повышение аутоиммунных маркеров на фоне артралгии. Это позволяет предположить, что наличие артралгии при применении данной группы препаратов не отражает реального аутовоспалительного ревматологического процесса [17].

Частота серопозитивности реальных воспалительных ревматологических состояний не отличалась у пациентов, принимающих и не принимающих иДПП-4 [18].

### Побочные эффекты иДПП-4

Препараты – иДПП-4 являются безопасными с минимальным количеством побочных эффектов и хорошо переносятся пациентами [10]. Очень редко возникают реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, отек лица, анафилаксию, ангионевротический отек и эксфолиативные заболевания кожи, буллезный пемфигоид – БП [9, 11].

БП – это аутоиммунное заболевание кожи с образованием буллезных высыпаний, при котором мишенью аутоантител становятся гемидесмосомные белки BP180 и BP230, нарушающие стабильность адгезии между эпидермисом и дермой [19].

Механизм, с помощью которого иДПП-4 способствуют развитию БП, остается неясным, однако выдвинуты гипотезы. ДПП-4 в норме функционирует как рецептор плазми-

ногена на поверхности клетки с последующей активацией плазминогена и образованием плазмина – сериновой протеазы [19]. Ингибирование ДПП-4 приводит к снижению образования плазмина, который в норме расщепляет BP180. Таким образом, происходит неадекватное расщепление BP180 с последующим нарушением функции и повышением антигенности продукта расщепления BP180 [19, 20].

Многочисленные исследования продемонстрировали более тесную связь между конкретными препаратами из класса иДПП-4 и БП, в частности вилдаглиптином и линаглиптином [21]. Высказано предположение, что более выраженная связь с БП наблюдается при использовании вилдаглиптина и линаглиптина вследствие их большего объема распределения, а также меньшей селективности в отношении фермента ДПП-4 и большей в отношении ДПП-8 и ДПП-9. ДПП-9 относится к внутриклеточным протеазам, способствующим активации Т-клеток, что приводит к развитию иммунопатогенных процессов в коже с последующим формированием субэпидермальных булл [21, 22].

Однако есть данные о связи селективности иДПП-4 и развития БП. При этом воздействие иДПП-4 более высокой/специфичной селективности (тенелиглиптин, омариглиптин) ассоциировалось с более частой манифестацией БП [22]. Таким образом, в настоящее время остается неясным патогенез БП, связанный с приемом иДПП-4, а также причины того, что некоторые препараты этого класса ведут к более высокой частоте развития БП.

Некоторые цитокины (интерлейкин-2, интерферон  $\gamma$ ) транспортируются Р-гликопротеином, являющимся продуктом гена *ABCB1*. Полиморфизмы в гене *ABCB1* могут способствовать возникновению БП. В исследовании М. Rychlik-Sych и соавт. (2018 г.) выявили, что в группе пациентов из Польши риск развития БП в 5 раз выше у пациентов с генотипом 2677ТА и в 2 раза выше у пациентов с генотипом 2677ТТ в *ABCB1* [23].

Несмотря на доказанные эффективность и безопасность иДПП-4, существует значительная вариабельность гликемического ответа на прием препаратов данной группы. В последнее время все больше работ посвящено генетическим механизмам, которые вносят свой вклад в эффективность сахароснижающей терапии иДПП-4. Наиболее изученными являются ассоциации с вариантами генов рецептора ГПП-1 (*GLP1R*), транскрипционного фактора 7 подобного 2 (*TCF7L2*), гена ДПП-4 (*DPP-4*), калиевого потенциал-зависимого канала KQT-like subfamily member 1 (*KCNQ1*) [24].

### GLP1R

ИДПП-4 повышают уровень эндогенного ГПП-1. Предполагается, что генетические изменения в гене, кодирующем рецептор GLP-1 (*GLP1R*), могут влиять на метаболический ответ ингибирования ДПП-4.

По данным М. Juavorsky и соавт. (2016 г.), у больных СД 2 с генотипом Ser/Ser наблюдалось меньшее снижение  $HbA_{1c}$  при лечении иДПП-4 [25]. М. Mashayekhi и соавт. (2019 г.) сообщили, что у пациентов с одной или двумя копиями аллеля дикого типа наблюдалось увеличение постпрандиальной секреции глюкозы по сравнению с испытуемыми Ser/Ser на фоне лечения ситаглиптином [26]. А. Ūrgeová и соавт. (2020 г.) по результатам исследования центральной европейской популяции из 206 пациентов с СД 2 доказали ассоциацию между плохим гликемическим контролем в ответ на 6-месячную терапию иДПП-4 и миссенс-вариантом rs6923761 в гене *GLP1R* [27]. Однако этот же полиморфизм связан с более высокой эффективностью лираглутида, к тому же отмечено, что он увеличивает потерю веса и жировой массы [27].

Другой вариант мутации rs3765467 приводит к замене глутамина на аргинин в положении 131. Показано, что у носителей минорного аллеля наблюдалось более значительное снижение уровня HbA<sub>1c</sub> в процессе лечения иДПП-4 [24].

### TCF7L2

Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, необходимый для обеспечения базальной и GLP1R-индуцированной пролиферации β-клеток [24]. Генетические вариации в гене *TCF7L2* влияют на эффективность терапии иДПП-4. Rs7903146 является одним из наиболее изученных полиморфизмов в гене *TCF7L2*, ассоциированных с СД 2 [24]. Показано, что у носителей аллеля Т в меньшей степени происходит снижение уровня HbA<sub>1c</sub> при лечении иДПП-4 [24].

В то же время, по данным исследования М. Ferreira и соавт., носители аллеля Т более чувствительны к лечению препаратами группы агПП-1 [28].

### DPP4

Фермент, кодируемый геном *DPP4*, является молекулой-мишенью для иДПП-4, поэтому полиморфизмы гена *DPP4* могут влиять на эффективность препарата. Первое исследование, проведенное для оценки влияния гена *DPP4* на терапевтический ответ иДПП-4, не выявило значимой связи [16]. Впоследствии Wilson и соавт. продемонстрировали, что носители Т-аллеля rs2909451 и С-аллеля rs759717 имеют повышенную активность ДПП-4 при лечении ситаглиптином [26].

### KCNQ1

*KCNQ1* – ген, кодирующий α-субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала [24]. Известно, что эти каналы играют важную роль в секреции ГПП-1 и ГИП в эндокринных клетках кишечника, а также в секреции инсулина в β-клетках поджелудочной железы [29].

Rs163184, расположенный в интроне гена *KCNQ1*, признан фактором предрасположенности к СД 2 по данным GWAS (Genome-Wide Association Studies – Полногеномные ассоциативные исследования). Ассоциация аллеля G с меньшим снижением уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,6% в сравнении с гомозиготными носителями Т-аллеля на фоне лечения иДПП-4 продемонстрирована в нескольких независимых исследованиях [24, 27, 29].

### Другие ассоциации

Ассоциация между плохой эффективностью иДПП-4 и аллелем Т гена *KCNJ11* rs2285676 продемонстрирована в

исследованиях. Вариант rs7202877 также оказался связан с меньшим снижением уровня HbA<sub>1c</sub> у носителей аллеля G при лечении иДПП-4, но не агПП-1 [24].

Доказано, что Rs738409 в гене *PNPLA3* оказывает влияние на развитие инсулинорезистентности и диабета [30]. У носителей аллеля G, получавших лечение алоглиптином, наблюдалась положительная корреляция между снижением уровня HbA<sub>1c</sub> и печеночных трансаминаз, улучшением показателей общего холестерина и триглицеридов [24].

В исследовании на тайваньской популяции обнаружено, что rs57803087 в гене *PRKD1* тесно связан с эффективностью лечения препаратами группы иДПП-4 [31].

### Заключение

Полиморфизмы некоторых генов (*GLP1R*, *TCF7L2*, *DPP4*, *KCNQ1*, *KCNJ11*, *PNPLA3*, *PRKD1*) связаны с фармакокинетикой и эффективностью иДПП-4. Растущее количество научных данных о влиянии однонуклеотидного полиморфизма диктует необходимость проведения генетического тестирования пациентов. Это позволит делать выбор в пользу наиболее эффективного и безопасного препарата в рамках персонализированного подхода к лечению пациентов с СД 2.

**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

аГПП-1 – агонисты глюкагоноподобного пептида-1  
БП – буллезный пемфигоид  
ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид  
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
SDF-1 – стромальный клеточный фактор-1

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88-98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151
- Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):337-55. DOI:10.1016/j.ecl.2021.05.013
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
- Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):e2710-6. DOI:10.1210/clinem/dgaa327
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):642-53. DOI:10.1038/s41574-020-0399-8

6. Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2019;56(6):605-17. DOI:10.1007/s00592-018-1271-3
7. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213-23. DOI:10.1002/cpt.1307
8. Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2018;44(5):393-401. DOI:10.1016/j.diabet.2018.01.011
9. Feingold KR. Oral and Injectable (Non-Insulin) Pharmacological Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. 2022 Aug 26. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al, ed. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 25905364
10. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8):1972-6. DOI:10.1111/dom.13294
11. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019;10:1238. DOI:10.3389/fimmu.2019.01238
12. Pinto LC, Rados DV, Barkan SS, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):782. DOI:10.1038/s41598-017-19055-6
13. Kanie T, Mizuno A, Takaoka Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013650. DOI:10.1002/14651858.CD013650.pub2
14. Men P, He N, Song C, Zhai S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017;43(6):493-500. DOI:10.1016/j.diabet.2017.05.013
15. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(1):69-79. DOI:10.1001/jama.2018.18269
16. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(15):1580-91. DOI:10.1001/jama.2018.3024
17. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):e3109. DOI:10.1002/dmrr.3109
18. Sayiner ZA, Okyar B, Kısacık B, et al. DPP-4 inhibitors increase the incidence of arthritis/arthralgia but do not affect autoimmunity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(4):473-6. DOI:10.4183/aeb.2018.473
19. Verheyden MJ, Bilgic A, Murrell DF. A systematic review of drug-induced pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(15):adv00224. DOI:10.2340/00015555-3457
20. Jedlowski PM, Jedlowski MF, Fazel MT. DPP-4 Inhibitors and Increased Reporting Odds of Bullous Pemphigoid: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2006 to 2020. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(6):891-900. DOI:10.1007/s40257-021-00625-4
21. Arai M, Shirakawa J, Konishi H, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A disproportionality analysis based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Diabetes Care.* 2018;41(9):e130-2. DOI:10.2337/dc18-0210
22. Carnovale C, Mazhar F, Arzenton E, et al. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic/pharmacokinetic assessment through an analysis of the vigibase®. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(11):1099-108. DOI:10.1080/14740338.2019.1668373
23. Rychlik-Sych M, Barańska M, Dudarewicz M, et al. Haplotypes of ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), and 3435C>T (rs1045642) in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(6):515-22. DOI:10.1007/s00403-018-1842-8
24. Nasykhova YA, Tonyan ZN, Mikhailova AA, et al. Pharmacogenetics of Type 2 Diabetes-Progress and Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6842. DOI:10.3390/ijms21186842
25. Javorský M, Gotthardová I, Klimčáková L, et al. A missense variant in GLP1R gene is associated with the glycaemic response to treatment with gliptins. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:941-4. DOI:10.1111/dom.12682
26. Mashayekhi M, Wilson J, Jafarian-Kerman SR, Brown N. OR05-6 The Effect of the GLP1R Variant rs6923761 on Post-Prandial Glucose Levels during Treatment with Sitagliptin. *J Endocr Soc.* 2019;3(Suppl. 1). DOI:10.1210/js.2019-OR05-6
27. Ůrgeová A, Javorský M, Klimčáková L, et al. Genetic variants associated with glycaemic response to treatment with dipeptidylpeptidase 4 inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):317-23. DOI:10.2217/pgs-2019-0147
28. Ferreira MC, da Silva MER, Fukui RT, et al. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after exenatide in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:10. DOI:10.1186/s13098-019-0401-6
29. Gotthardová I, Javorský M, Klimčáková L, et al. KCNQ1 gene polymorphism is associated with glycaemic response to treatment with DPP-4 inhibitors. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:142-7. DOI:10.1016/j.diabres.2017.05.018
30. Barata L, Feitosa MF, Bielak LF, et al. Insulin Resistance Exacerbates Genetic Predisposition to Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals Without Diabetes. *Hepatol Commun.* 2019;3(7):894-907. DOI:10.1002/hep4.1353
31. Liao WL, Lee WJ, Chen CC, et al. Pharmacogenetics of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in a Taiwanese population with type 2 diabetes. *Oncotarget.* 2017;8(11):18050-8. DOI:10.18632/oncotarget.14951

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

9 сентября 2023 г., Санкт-Петербург, Россия

Резолюция

# Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов

## Экспертный совет

В.И. Мазуров<sup>✉1</sup>, Л.И. Алексеева<sup>2,3</sup>, И.Б. Беляева<sup>1</sup>, И.Г. Беленький<sup>4,5</sup>, А.Л. Бурулев<sup>1</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1</sup>, Е.В. Зонова<sup>6</sup>, О.В. Калюжин<sup>7</sup>, О.Б. Несмеянова<sup>8</sup>, Э.Н. Оттева<sup>9</sup>, Е.А. Трофимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

<sup>9</sup>КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

## Аннотация

9 сентября 2023 г. состоялось заседание Совета экспертов, на котором были рассмотрены новые вызовы в лечении остеоартрита (ОА), в том числе у коморбидных пациентов. В заседании приняли участие ведущие специалисты в области ревматологии, травматологии и других дисциплин, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с ОА. Ключевой целью заседания Совета экспертов было обсуждение перспектив применения комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> (Артнео) в составе комплексной терапии ОА. Эксперты пришли к заключению, что Артнео у больных ОА коленного сустава I–III стадии не только не уступает по эффективности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, но и превосходит ее по таким показателям, как уменьшение признаков синовита по данным магнитно-резонансной томографии и динамика снижения тяжести течения гонартроза по индексу Лекена. Доказанная действенность, а также высокий профиль безопасности и переносимости 6-месячного курса Артнео заслуживают пристального внимания медицинского сообщества и активного внедрения комбинации Артнео в амбулаторную практику врача, в первую очередь при лечении пациентов с признаками малого или умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гонартроз, неденатурированный коллаген II типа, босвеллиевые кислоты, метилсульфонилметан, глюкозамина сульфат, хондроитина гидрохлорид, Артнео, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., Беленький И.Г., Бурулев А.Л., Гайдукова И.З., Зонова Е.В., Калюжин О.В., Несмеянова О.Б., Оттева Э.Н., Трофимов Е.А. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов. Терапевтический архив. 2024;96(1):68–74. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202590

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мазуров Вадим Иванович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. конс., дир. НИИ ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», гл. внештатный специалист-ревматолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, засл. деят. науки РФ. E-mail: maz.nwgm@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0797-2051

**Алексеева Людмила Ивановна** – д-р мед. наук, проф., нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, зав. лаб. остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7017-0898

**Беляева Ирина Борисовна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7981-6349

**Беленький Игорь Григорьевич** – д-р мед. наук, доц., рук. отд. травматологии, ортопедии и вертебрологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», проф. каф. общей хирургии, рук. курса травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-9951-5183

✉ **Vadim I. Mazurov.** E-mail: maz.nwgm@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0797-2051

**Liudmila I. Alekseeva.** ORCID: 0000-0001-7017-0898

**Irina B. Belyaeva.** ORCID: 0000-0002-7981-6349

**Igor G. Belenkiy.** ORCID: 0000-0001-9951-5183

September 9, 2023, Saint Petersburg, Russia  
Resolution

## Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D<sub>3</sub> in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel

Vadim I. Mazurov<sup>1</sup>, Liudmila I. Alekseeva<sup>2,3</sup>, Irina B. Belyaeva<sup>1</sup>, Igor G. Belenkiy<sup>4,5</sup>, Artem L. Burulev<sup>1</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>1</sup>, Elena V. Zonova<sup>6</sup>, Oleg V. Kalyuzhin<sup>7</sup>, Olga B. Nesmeyanova<sup>8</sup>, Elvira N. Otteva<sup>9</sup>, Evgeniy A. Trofimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Janelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Aid, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>6</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

<sup>7</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>8</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

<sup>9</sup>Institute for Advanced Training of Health Care Professionals, Khabarovsk, Russia

### Abstract

A meeting of the Expert Council on September 9, 2023 considered the last challenges in the treatment of osteoarthritis (OA) including OA in comorbid patients. Leading experts in rheumatology, traumatology and other relevant disciplines participated in the meeting. The key goal of Expert Council was the discussion of potential application of a combination of undenatured (native) type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamins C and D (Arneo complex) as a part of complex OA therapy. The experts concluded that Arneo for stage I–III knee OA patients is not just non-inferior in comparison with a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride but excels it in the decrease of magnetic resonance imaging synovitis markers and dynamics of Lequesne index for knee osteoarthritis severity. The proven efficacy and the favorable safety profile of 6-months Arneo course deserve the attention of medical community and the active implementation of Arneo complex into ambulatory practice, first of all, for the treatment of patients with mild or moderate synovitis and/or burdened with comorbidities.

**Keywords:** osteoarthritis, gonarthrosis, undenatured (native) type II collagen, boswellic acids, methylsulfonylmethane, glucosamine sulfate, chondroitin hydrochloride, Arneo, magnetic resonance imaging

**For citation:** Mazurov VI, Alekseeva LI, Belyaeva IB, Belenkiy IG, Burulev AL, Gaydukova IZ, Zonova EV, Kalyuzhin OV, Nesmeyanova OB, Otteva EN, Trofimov EA. Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D<sub>3</sub> in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):68–74. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202590

### Информация об авторах / Information about the authors

**Бурулев Артем Леонидович** – канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отд. магнитно-резонансной томографии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0007-5401-5047

**Artem L. Burulev.** ORCID: 0009-0007-5401-5047

**Гайдукова Инна Зурабиевна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НИИ ревматологии, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3500-7256

**Inna Z. Gaydukova.** ORCID: 0000-0003-3500-7256

**Зонova Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО ИГМУ, гл. ревматолог СФО. ORCID: 0000-0001-8529-4105

**Elena V. Zonova.** ORCID: 0000-0001-8529-4105

**Калюжин Олег Витальевич** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3628-2436

**Oleg V. Kalyuzhin.** ORCID: 0000-0003-3628-2436

**Несмеянова Ольга Борисовна** – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ЧОКБ, гл. внештатный ревматолог Минздрава РФ по УрФО, гл. внештатный ревматолог Минздрава Челябинской области. ORCID: 0000-0002-5599-8248

**Olga B. Nesmeyanova.** ORCID: 0000-0002-5599-8248

**Оттева Эльвира Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКЗ3, гл. ревматолог Хабаровского края и Дальнего Востока. ORCID: 0000-0002-2365-5734

**Elvira N. Otteva.** ORCID: 0000-0002-2365-5734

**Трофимов Евгений Александрович** – д-р мед. наук, зам. дир. НИИ ревматологии, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3236-4485

**Evgeniy A. Trofimov.** ORCID: 0000-0003-3236-4485

В Санкт-Петербурге 9 сентября 2023 г. состоялось открытое междисциплинарное заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие медики – представители нескольких субъектов Российской Федерации различных специальностей, задействованные в оказании медицинской помощи пациентам с остеоартритом (ОА): ревматологи, травматологи, ортопеды, хирурги, терапевты, геронтологи и реабилитологи. Председателем Совета экспертов выступил академик РАН, д-р мед. наук, профессор Вадим Иванович Мазуров, в Президиум вошли ревматолог, д-р мед. наук, профессор Людмила Ивановна Алексеева, ревматолог, д-р мед. наук Ирина Борисовна Беляева, травматолог-ортопед, д-р мед. наук, доцент Игорь Григорьевич Беленький, рентгенолог, канд. мед. наук Артем Леонидович Бурулев, ревматолог, д-р мед. наук, профессор Инна Зурабиевна Гайдукова, ревматолог, д-р мед. наук Елена Владимировна Зонова, иммунолог, д-р мед. наук, профессор Олег Витальевич Калюжин, д-р мед. наук Эльвира Николаевна Оттева и ревматолог, д-р мед. наук проф. Евгений Александрович Трофимов. Целью заседания Совета экспертов было обсуждение перспектив применения комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа (НК-II), метилсульфонилметана (МСМ), босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> (Артнео) в составе комплексной терапии ОА согласно результатам открытого рандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности Артнео в сравнении с активным контролем в параллельных группах у больных ОА с поражением коленного сустава в возрасте от 40 до 75 лет, проведенного под руководством академика В.И. Мазурова и главного исследователя д-ра мед. наук И.Б. Беляевой с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) с T2-картированием, и многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования Артнео у пациентов с ОА коленного сустава (ОАКС) II, III стадии, национальным координатором которого выступала д-р мед. наук, профессор Л.И. Алексеева.

В рамках Совета экспертов освещены и обсуждены следующие вопросы:

- современные вызовы, текущие аспекты и актуальные проблемы в подходах к лечению ОА;
- реалии и трудности ведения коморбидных пациентов и перспективы мультимодального комплексного подхода к купированию воспаления и боли при ОА;
- результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности Артнео у пациентов с ОА II, III стадии;
- результаты сравнительного исследования эффективности Артнео и комбинации глюкозамина сульфата и хондроитина гидрохлорида у пациентов с ОА I–III стадии с оценкой показателей МРТ с T2-картированием;
- зарубежные и российские данные доклинических и клинических исследований эффективности и механизмов действия НК-II, МСМ, босвеллиевых кислот, витаминов С и D<sub>3</sub> при заболеваниях суставов;
- целесообразность и перспективы применения инновационной комбинации Артнео у больных ОА.

Нарушения опорно-двигательного аппарата занимают четвертое место в структуре заболеваемости пожилых людей. Наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата является ОА, который оказывает существенную финансовую нагрузку на общество в связи с инвалидизацией и повышенной летальностью.

При ОА, независимо от локализации поражения, значительно увеличивается коэффициент риска (КР) как общей летальности (КР 1,18–1,23), так и смертности, связанной с сердечнососудистыми катастрофами (КР 1,21–1,53). ОАКС и/или ОА тазобедренных суставов выявлен у 13% взрослого населения России [1].

Коморбидность – одна из серьезнейших проблем при ведении пациентов с ОА. Более чем половина больных ОА страдают от артериальной гипертензии (АГ). Даже при плановой гипотензивной терапии применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) практически всегда сопровождается повышением артериального давления. НПВП увеличивают сердечнососудистый риск у больных с фибрилляцией предсердий, дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью, у принимающих прямые оральные антикоагулянты, комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также в сочетании с прямыми оральными антикоагулянтами. Данные обстоятельства существенно ограничивают возможности применения НПВП у коморбидных пациентов [2].

Более чем в 40% случаев у больных ОА выявляются 5–6 сопутствующих заболеваний [3]. Высоко распространены среди пациентов с ОА метаболические нарушения, такие как ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет. Основными предикторами рентгенологического прогрессирования метаболического фенотипа ОАКС являются диабет 2-го типа, сильная боль, синовит по данным МРТ. Эти факторы риска могут послужить основой для дальнейших персонализированных терапевтических и профилактических подходов [4].

За последние десятилетия представления об ОА претерпели значительную эволюцию – от дегенеративного процесса до «воспалительной» болезни [1, 5, 6]. Центральную роль в развитии ОА сегодня отводят хроническому низкоинтенсивному воспалению, опосредованному преимущественно врожденными иммунными механизмами. Молекулярные паттерны/фрагменты, ассоциированные с повреждением, активируют различные сигнальные пути, участвующие в инициации и поддержании низкоинтенсивного воспаления в суставе. Синовит сопровождается рекрутированием моноцитов, лимфоцитов и других лейкоцитов и увеличивает риск возникновения и прогрессирования ОА [7]. Дальнейшее изучение особенностей воспалительного процесса в патогенезе ОА будет способствовать разработке более эффективных схем терапии [8].

Согласно последним представлениям, в спектре механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных процесса – аутоиммунитет и аутовоспаление. Аутоиммунитет связан с нарушением иммунной толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам). Иммунная толерантность является механизмом контроля реактивности Т- и В-клеток против аутоантигенов. Аутоиммунитет характеризуется нарушением ауто толерантности, активацией аутореактивных клеток и aberrантными иммунными реакциями против аутоантигенов. Гиперпродукция «патогенных» аутоантител (аутоАТ) – «визитная карточка» аутоиммунной патологии. «Патогенные» аутоАТ способны опосредовать развитие воспалительной деструкции тканей [9].

Хотя ОА обычно не классифицируют как аутоиммунное заболевание, описано множество аутоАТ, которые обнаруживаются при данной патологии. К ним относятся антитела к белкам в составе опорно-двигательного аппарата: агрекану, связывающему белку хряща, протеогликану, фибронектину, белку хрящевого олигомерного матрикса,

коллагенам I, II типа в нативной форме и др. [10]. На коллаген приходится до 2/3 сухой массы матрикса гиалинового хряща сустава, причем более 90% коллагена приходится на коллаген II типа – К-II [11]. Повышенные уровни аутоАТ к К-II можно наблюдать в сыворотке крови и синовиальной жидкости при различных заболеваниях, поражающих хрящевые ткани суставов: ОА, рецидивирующем полихондрите, системной красной волчанке, хроническом подагрическом артрите и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [12]. АутоАТ к нативным белкам коллагена выявлялись примерно с одинаковой частотой при ОА и ревматоидном артрите и примерно в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе практически здоровых лиц соответствующего возраста [10].

Отличительным признаком воспаления, в частности синовита, является клеточный стресс, который вызывает экспрессию различных ферментов и химических веществ (реактивных форм кислорода, мочевины и др.), ответственных за посттрансляционные модификации (ПТМ) белков. ПТМ происходят посредством цитруллинирования, окисления, гликирования или карбамилрования нативной структуры белка и являются aberrантными. ПТМ белков могут служить одним из механизмов образования аутоантигенов и последующей выработки аутоАТ. Предполагают, что подвергшиеся ПТМ молекулы коллагена могут обладать повышенными антигенными свойствами и вызывать аутоиммунные реакции, обусловленные тем, что Т-клетки распознают такой коллаген как «не свой». Ткани, содержащие К-II, такие как суставной хрящ, являются аваскуляризованными. В связи с этим К-II считается изолированным от иммунного надзора антигеном, что поддерживает состояние иммунной толерантности. При этом модифицированный К-II будет распознаваться Т-лимфоцитами как «чужой» и инициировать иммунный ответ с последующим формированием иммунных комплексов. Антитела против К-II могут как инициировать развитие заболеваний суставов, так и потенцировать аутоиммунно-опосредованное разрушение суставных тканей на фоне уже возникшего поражения. Предположение о вовлечении аутоиммунного ответа на К-II в патогенез подтверждается наблюдениями того, что иммунизация животных К-II приводит к развитию поражения суставов [12]. Т-клетки, выделенные у пациентов с ОА, индуцировали аутоиммунные реакции на аутологичные хондроциты сустава *in vitro* [13]. Доказательства того, что сенсibilизированные Т-клетки участвуют в аутоиммунно-опосредованном разрушении суставов, предопределяют рациональное направление поиска высокоэффективных и безопасных методов лечения ОА, основанных на антигенспецифической иммуносупрессии. Агенты с иммуномодулирующим действием, смещающим воспалительную микросреду в сторону прохондрогенной, могут представлять новые, перспективные инструменты лечения ОА и других ревматических заболеваний [14].

Теоретические основания и экспериментальные данные подтверждают возможность подавления или предотвращения воспалительных процессов в суставах через индукцию пероральной иммунной толерантности [15]. В основе механизма лежит формирование пула специфических Т-регуляторных клеток (Трег) к эпитомам К-II – основного компонента гиалинового хряща суставов. Модуляция активности Трег-клеток относится к числу перспективных, но пока недостаточно реализованных направлений фармакотерапии. Т. Tong и соавт., используя модель индуцированного коллагеном артрита *in vivo*, продемонстрировали, что прием НК-II значительно снижает уровни циркулиру-

ющих провоспалительных цитокинов [16]. Супрессорный потенциал Трег-клеток способствует купированию воспалительных процессов в суставах, снижению деградации хряща и выраженности симптомов у пациентов с ОА [13].

Формы коллагена имеют принципиальное значение в индукции механизмов оральной толерантности [17]. НК-II защищал хрящ от деградации на модели *in vivo*, в то время как гидролизованная форма не показывала такого эффекта [18]. В процессе гидролиза или денатурации коллаген теряет нативную структуру с присущими ей пространственными эпитопами, представляющими интерес в контексте иммунной толерантности. Наоборот, процесс производства НК-II из хряща куриной грудины – богатого источника этого белка – позволяет сохранять нативное строение благодаря щадящим методам выделения из природного сырья. НК-II подавлял развитие ОА *in vivo* [19, 20] и был клинически более эффективным в купировании симптомов ОА в сравнении с комбинацией глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у пациентов с ОА [21, 22]. В отличие от денатурированного или гидролизованного коллагена, НК-II устойчив к расщеплению соляной кислотой желудка и пищеварительными ферментами в кишечнике, что связано с высокой природной жесткостью трехмерной структуры этого белка. До 1962 г. единственным известным ферментом, способным расщеплять интактный фибриллярный коллаген, была коллагеназа из *Clostridium histolyticum*. Такие пищеварительные ферменты, как трипсин, повреждают нативную (фибрилярную) структуру коллагена медленно и до определенного предела [23].

Природный источник и дозы коллагена имеют важное значение [17]. Присутствие биологически активных трехмерных эпитопов, важных для потенциального толерогенного действия, подтверждается результатами иммуноферментного анализа у нативных форм коллагена. Однако при сравнении субстанций НК-II, различающихся по технологии получения и природному происхождению, обнаружены существенные различия в структуре коллагеновых волокон методом электронной микроскопии и в содержании К-II в нативной форме по данным иммуноферментного анализа [24]. М. Dai и соавт. впервые выделили НК-II из кальмара и подтвердили отсутствие его иммуногенности как *in vitro*, так и *in vivo* [25]. В то же время для НК-II куриного происхождения подтверждена индукция оральной иммунной толерантности многочисленными исследованиями [24]. Эффекты формирования иммунной толерантности при применении НК-II реализуются в узком терапевтическом диапазоне доз [26]. Согласно результатам исследований *in vivo* механизмы, ответственные за оральную толерантность, варьируют в зависимости от дозы поступающего с пищей антигена: низкие дозы вызывают активное подавление воспаления за счет индукции Трег-клеток, в то время как высокие дозы могут приводить к клональной анергии аутореактивных лимфоцитов [27]. Систематические обзоры с метаанализом клинических исследований подтверждают эффективность применения 40 мг/сут куриного НК-II у пациентов с ОА [28, 29].

R.C. Gupta и соавт. оценивали применение тройной комбинации, включающей НК-II, глюкозамин и хондроитин (ГХ), в сравнении с применением только НК-II или только комбинации ГХ у собак с признаками артрита. НК-II не добавлял положительного эффекта к комбинации ГХ. Напротив, фактическое снижение боли в группе комбинации 3 компонентов было меньшим, чем в группах, где применяли только комбинацию ГХ или только НК-II. Значения показателей боли, связанные с пиковой вертикаль-

ной нагрузкой на лапы, значительно снижались только у собак, получавших НК-II [30]. Таким образом, с учетом сложности механизмов действия, вклад каждого дополнительно компонента в эффективность, безопасность и переносимость известных комбинаций, помимо теоретических оснований, требует убедительных экспериментальных и клинических подтверждений.

Комбинация Артнео содержит 40 мг куриного НК-II. Состав усилен экстрактом *Boswellia serrata* в сочетании с МСМ, витаминами С и D<sub>3</sub>. Систематические обзоры с метаанализом исследований показали эффективность применения стандартизированных экстрактов *Boswellia serrata* у пациентов с ОА [31, 32]. Наиболее активный компонент экстракта *Boswellia serrata* – 3-ацетил-11-кето-бета-босвеллиевая кислота является мощным ингибитором 5-липоксигеназы, которая блокирует синтез лейкотриенов [33]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. Sengupta и соавт. показали, что клинический эффект стандартизированного экстракта *Boswellia serrata* в снижении боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с ОА начинал проявляться через неделю от начала терапии [34]. МСМ – природный метаболит, присутствующий во фруктах, овощах, чае, с хорошей переносимостью и безопасностью применения у людей, признанной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration). Противовоспалительное действие обусловлено ингибированием пути нуклеарного фактора «каппа-би» (NF-κB), что приводило к подавлению экспрессии интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α и циклооксигеназы-2 *in vitro*. Витамины D<sub>3</sub> и С способствуют нормализации обмена фосфора и кальция, синтеза эндогенного коллагена, регуляции антиоксидантного статуса, чем, соответственно, улучшают процессы ремоделирования и метаболизма костной и хрящевой ткани [35].

В рамках многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (NCT05975879) получены клинические доказательства безопасности и эффективности комбинации Артнео у пациентов с первичным ОАКС II, III стадии. Через 2 мес в группе Артнео показано значимое улучшение общего балла WOMAC и KOOS, снижение боли (WOMAC-A) и улучшение функции сустава (WOMAC-C) с более выраженной положительной динамикой через 6 мес.

Не меньший интерес представляет открытое рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности Артнео в сравнении с активным контролем (ГХ) в параллельных группах у больных ОА с поражением коленного сустава в возрасте от 40 до 75 лет с использованием МРТ с T2-картированием (NCT06032442). Эффективность Артнео у больных ОАКС не уступает комбинации ГХ и выражается в более ранней положительной динамике тяжести ОА (индекс Лекена) начиная с 30-го дня, в снижении выраженности боли по визуально-аналоговой шкале начиная с 7-го дня, в значимом улучшении индекса WOMAC с 30-го дня, в большом размере эффекта по телесной боли SF-36 в течение 6 мес применения. Промодернизированный благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость Артнео, в частности, у коморбидных пациентов с АГ и метаболическим синдромом – МС [36].

По результатам оценки показателей МРТ с T2-картированием Артнео обладает статистически достоверным терапевтическим эффектом, проявляющимся в уменьшении признаков синовита и снижении времени T2-релаксации гиалинового хряща коленного сустава. МРТ-показатели имеют большие перспективы для использования в клинических

исследованиях как параметры структурной эффективности различных вмешательств. Непосредственная оценка хряща рентгенологическим методом затруднительна. МРТ-диагностика позволяет с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью оценить мягкие ткани сустава, включая гиалиновый хрящ, и изменения, ассоциированные с прогрессированием патологии и терапевтическими интервенциями [37]. Оценка времени T2-релаксации является чувствительным маркером дегенерации суставного хряща. Повреждение протеогликан-коллагенового комплекса у пациентов с ОА приводит к увеличению содержания несвязанной воды, что сопровождается увеличением времени T2-релаксации. При сравнении суставного хряща у здоровых пациентов и больных ОА выявлено достоверное увеличение значений T2 в группе больных ОА [38].

Таким образом, результаты исследований Артнео могут обосновывать целесообразность его применения в составе комплексной терапии при ОА различных стадий с возможностью продления курса до полугода, в том числе у пациентов с проявлениями синовита и у коморбидных пациентов с АГ и МС. Доказанная эффективность, а также высокий профиль безопасности и переносимости 6-месячного курса Артнео заслуживают пристального внимания медицинского сообщества и активного внедрения комбинации Артнео в амбулаторную практику врача, в первую очередь при лечении пациентов с признаками малого или умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном.

### Резолюция Совета экспертов

1. Применение Артнео у больных ОАКС I–III стадии не уступает по эффективности известной комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Достоверно более выраженное уменьшение признаков синовита и более ранняя достоверная положительная динамика тяжести течения гонартроза (индекс Лекена) при применении Артнео по сравнению с комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида заслуживают пристального внимания специалистов и активного внедрения Артнео в амбулаторную практику врача. Данные о благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости Артнео в течение 6 мес применения, в особенности у коморбидных пациентов с АГ и МС, могут стать основанием для увеличения длительности курса применения Артнео до полугода.

2. Накопленная доказательная база по оценке эффективности и безопасности является основанием для включения Артнео в методические и клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению гонартроза и не может распространяться на продукты с аналогичным составом, не прошедшие клинические исследования. Форма коллагена, природный источник, дозы и особенности производства субстанции НК-II имеют принципиальное значение и существенным образом определяют механизм действия и терапевтический потенциал конкретного продукта. Вклад каждого дополнительного компонента в эффективность, безопасность и переносимость текущей комбинации, помимо теоретических оснований, требует убедительных экспериментальных и клинических подтверждений в сравнении с текущей комбинацией.

3. Методы МРТ-диагностики могут использоваться в качестве дополнительного, поискового показателя структурной эффективности в обсервационных и интервенционных исследованиях. Морфометрия хряща на основе МРТ чувствительна к изменениям, связанным с ОА, а также к лечебным вмешательствам и позволяет с высокой точностью охарактеризовать все ткани сустава, включая



хрящ. Время T2-релаксации с последующим цветовым картированием количественно и качественно отражает зависимость наличия свободной воды в матрике гиалинового хряща в оценке его ультраструктуры при ОА.

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

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

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

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

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

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

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

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
аутоАТ – аутоантитела  
ГХ – глюкозамин и хондроитин  
К-II – коллаген II типа  
КР – коэффициент риска  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МС – метаболический синдром  
МСМ – метилсульфонилметан  
НК-II – неденатурированный (нативный) коллаген II типа  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

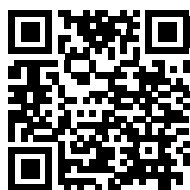
ОА – остеоартрит  
ОАКС – остеоартрит коленного сустава  
ПТМ – посттрансляционные модификации  
Treg – Т-регуляторные клетки  
WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки остеоартрита коленного и/или тазобедренного сустава  
KOOS (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) – индекс оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной жизни.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;8(5):119-28 [Resolution of the consensus of Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Therapy*. 2022;8(5):119-28 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.5.119-128
2. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру*. 2017;5(134):51-69 [Alekseyeva LI, Naumov AV. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. *Doctor.Ru*. 2017;5(134):51-69 (in Russian)].
3. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):160-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
4. Taskina E, Kashevarova N, Telyshev K, et al. POS1129 Main predictors of structural progression in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81(Suppl.1):893.2-893. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.4358
5. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия*. 2023;9(1):7-22 [Lila AM, Alekseyeva LI, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Therapy*. 2023;9(1):7-22 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.1.7-22
6. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. 2016;8(2):116-24 [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the pathogenesis of osteoarthritis. *Bulletin of NWSMU named after. I.I. Mechnikov*. 2016;8(2):116-24 (in Russian)].
7. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37Suppl.120(5):57-63. PMID: 31621560
8. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология*. 2021;15(6):117-23 [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):117-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
9. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
10. Xie X, van Delft MAM, Shuweihi F, et al. Auto-antibodies to post-translationally modified proteins in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(6):924-33. DOI:10.1016/j.joca.2021.03.008
11. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res*. 2002;4(1):30-5. DOI:10.1186/ar380
12. Ikeda T, Nakamura K, Kida T, Oku H. Possible roles of anti-type II collagen antibody and innate immunity in the development and progression of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(2):387-403. DOI:10.1007/s00417-021-05342-6
13. Sohn HS, Choi JW, Jhun J, et al. Tolerogenic nanoparticles induce type II collagen-specific regulatory T cells and ameliorate osteoarthritis. *Sci Adv*. 2022;8(47):eabo5284. DOI:10.1126/sciadv.abo5284
14. Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(5):555-61. DOI:10.1016/j.joca.2020.01.007
15. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2-4):143-57. DOI:10.1080/17402520600876804
16. Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res*. 2010;59(5):369-77. DOI:10.1007/s00011-009-0109-4
17. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023;15(6):1332. DOI:10.3390/nu15061332
18. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, et al. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of

- soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(19):7443-6. DOI:10.1073/pnas.83.19.7443
19. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(12):2080-90. DOI:10.1016/j.joca.2017.08.013
20. Sahin E, Orhan C, Erten F, et al. The effect of oral administration of undenatured type II collagen on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in young and old rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):6499. DOI:10.1038/s41598-023-33763-2
21. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009;6(6):312-21. DOI:10.7150/ijms.6.312
22. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016;15:14. DOI:10.1186/s12937-016-0130-8
23. Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1968;279(17):942-3. DOI:10.1056/NEJM196810242791710
24. Harris RB, Fonseca FLA, Sharp MH, Ottinger CR. Functional Characterization of Undenatured Type II Collagen Supplements: Are They Interchangeable? *J Diet Suppl*. 2022;19(6):717-32. DOI:10.1080/19390211.2021.1931621
25. Dai M, Liu X, Wang N, Sun J. Squid type II collagen as a novel biomaterial: Isolation, characterization, immunogenicity and relieving effect on degenerative osteoarthritis via inhibiting STAT1 signaling in pro-inflammatory macrophages. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;89:283-94. DOI:10.1016/j.msec.2018.04.021
26. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41(2):290-7. DOI:10.1002/1529-0131(199802)41:2<290::AID-ART13>3.0.CO;2-R
27. Barnett ML, Combitchi D, Trentham DE. A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(4):623-8. DOI:10.1002/art.1780390413
28. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-75. DOI:10.1136/bjsports-2016-097333
29. Sadigursky D, Sanches MM, Garcia NM, et al. Effectiveness of the use of non-hydrolysed type II collagen in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(1):1649-60. DOI:10.34119/bjhrv6n1-131
30. Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012;96(5):770-7. DOI:10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x
31. Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):225. DOI:10.1186/s12906-020-02985-6
32. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.pub2.
33. Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2813. DOI:10.1136/bmj.a2813
34. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. DOI:10.1186/ar2461
35. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В. Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(14):145-53 [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA, Aboleshina AV. The importance of undenatured collagen for normalizing the function of joint cartilage tissue. *Medical Council*. 2022;16 (14):145-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153
36. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D<sub>3</sub> и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1141-50 [Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, et al. Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D<sub>3</sub> and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1141-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202540
37. MacKay JW, Low SBL, Smith TO et al. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(9):1140-52. DOI:10.1016/j.joca.2017.11.018
38. Emanuel KS, Kellner LJ, Peters MJM, et al. The relation between the biochemical composition of knee articular cartilage and quantitative MRI: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(5):650-62. DOI:10.1016/j.joca.2021.10.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023



OMNIDOCTOR.RU



# История изучения инфекционного эндокардита в России

Ю.Л. Караулова<sup>1,2</sup>, Е.О. Котова<sup>✉1,2</sup>, А.С. Писарюк<sup>1,2</sup>, Н.М. Поваляев<sup>1</sup>, Ж.Д. Кобалава<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

В статье изложена история изучения инфекционного эндокардита в России.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, история, Россия

**Для цитирования:** Караулова Ю.Л., Котова Е.О., Писарюк А.С., Поваляев Н.М., Кобалава Ж.Д. История изучения инфекционного эндокардита в России. Терапевтический архив. 2024;96(1):75–79. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202559

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

HISTORY OF MEDICINE

## History of the study of infective endocarditis in Russia

Julia L. Karaulova<sup>1,2</sup>, Elizaveta O. Kotova<sup>✉1,2</sup>, Alexandra S. Pisaryuk<sup>1,2</sup>, Nikita M. Povalyaev<sup>1</sup>, Zhanna D. Kobalava<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

The history of the study of infective endocarditis in Russia is described in the article.

**Keywords:** infective endocarditis, history, Russia

**For citation:** Karaulova JL, Kotova EO, Pisaryuk AS, Povalyaev NM, Kobalava ZhD. History of the study of infective endocarditis in Russia. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(1):75–79. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202559

Изучение инфекционного эндокардита (ИЭ) в России началось во второй половине XIX в., именно в это время отмечался расцвет русской клинической медицины, связанный с созданием двух медицинских школ – Московской (во главе с **Г.А. Захарьиным**) и Петербургской (во главе с **С.П. Боткиным**) [1]. Оба ученых были учениками Рудольфа Вирхова. Рост научного интереса к ИЭ в европейских странах и США также пришелся на этот период.

Одно из первых описаний клинической картины ИЭ в России принадлежит **Василию Ельцинскому** и **Михаилу**

**Шах-Паронианцу** (1864 г.), врачам клиники госпитальной терапии Московского университета на базе Ново-Екатерининской больницы в Москве, руководимой профессором **Иосифом Васильевичем Варвинским** (1811–1878) [2].

В 1884 г. **Алексей Петрович Ланговой** (1856–1939), представитель клиники **Алексея Александровича Остроумова** (1844–1908), описал четыре случая эндокардита, в трех из которых отметил переход острого течения заболевания в затяжное, он же ввел термин «септический эндокардит», который лишь в конце XX в. был заменен на «инфекционный»

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Котова Elizaveta Олеговна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: mauschen@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9643-5089

**Караулова 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, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». ORCID: 0000-0003-4799-2740

**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

**Поваляев Никита Михайлович** – ассистент каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-0525-0434

**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, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». ORCID: 0000-0002-5873-1768

<sup>✉</sup>**Elizaveta O. Kotova.** ORCID: 0000-0002-9643-5089

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

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

**Nikita M. Povalyaev.** ORCID: 0000-0002-0525-0434

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

эндокардит». В то время на основании патологоанатомической картины выделяли две формы эндокардита: бородавчатый и язвенный. Считалось, что первый в большинстве случаев имеет ревматическую природу, второй же связывали с сепсисом или бактериальной инфекцией. А.Н. Остроумов и А.П. Ланговой проводили четкую связь между этими двумя формами, указывая на то, что поражение эндокарда – это лишь одно из проявлений заболевания, при котором одновременно поражаются и другие органы, подчеркивая, что патогенезу эндокардита не имеет ничего общего с ревматизмом [3]. В 1893 г. **Моисей Исаакович Певзнер** (1865–1955) в своей работе «К вопросу об этиологии эндокардитов» также показал отсутствие отличий в этиологии между язвенным и бородавчатым эндокардитами [4].

В конце XIX в. в научном сообществе была развернута активная дискуссия по вопросам этиологии ИЭ и определению связи между поражением клапанов при ревматической болезни сердца и эндокардите. **Сергей Петрович Боткин** (1832–1889) в своих лекциях отмечал, что развитие эндокардита наиболее часто встречается при ревматизме (как минимум в 20% случаев), но может наблюдаться и при других заболеваниях, таких как атеросклероз, скарлатина, сифилис, тиф: «Причиной эндокардита может быть и суставной ревматизм, и атеросклероз, и послеродовые заболевания, и инфекционные формы или, наконец, сифилис и так далее – и все это для предсказания и лечения имеет большое значение» (рис. 1, 2) [5]. Он же указывал на трудности диагностики эндокардита у больных ревматизмом в связи с тем, что «эндокардит может развиваться и большей частью действительно развивается совершенно скрытно и незаметно».

В 1896 г. **Евгений Иванович Марциновский** (1874–1934) в работе «Об этиологии и патологической анатомии острого эндокардита» также писал о том, что эндокардит не имеет специфического возбудителя и развивается при «заражении организма различными бактериями» [6]. В этом же году **Иван Андреевич Зубковский** (1848–1933) в своем сообщении «К казуистике язвенных эндокардитов» на заседании врачей Рижского военного госпиталя указал на то, что любая инфекция (корь, скарлатина, тифы, крупозная пневмония, туберкулез) может осложниться эндокардитом, тогда же он обсуждал роль золотистого гроддекокка (стафилококка) и гриппозной инфекции в развитии эндокардита [7].

Для понимания патогенеза заболевания были необходимы исследования по экспериментальному воспроизведению ИЭ. Практически одновременно с европейскими учеными-врачами впервые воспроизвести эндокардит на животных в России удалось **Владимиру Константиновичу Высоковичу** (1854–1912). Тонкой проволокой, введенной через сонную артерию кролика, он травмировал клапаны сердца, затем через ушную вену вводил культуру стафилококка, в результате чего развивался эндокардит. Полученные данные способствовали пониманию того, что необходимым условием для развития экспериментального эндокардита является не только введение бактерий в кровь, но и предварительное механическое повреждение клапанов. Результаты этих исследований отражены в работе «К учению об эндокардите» [8].

**Григорий Антонович Захарьин** (1829–1897/1898; рис. 3, 4) в 1893 г. показал возможность развития криптогенного эндокардита на фоне врожденного порока сердца, дефекта межжелудочковой перегородки, демонстрируя на лекции больного с бородавчато-язвенным эндокардитом трикуспидального и легочного клапанов, осложненным

эмболиями в селезенку, почки и головной мозг. «Случай оказался казуальным, так как мы натолкнулись на врожденный дефект сердца – отверстие, сообщающее между собой оба желудочка, на который не было никаких прижизненных указаний, – например синюхи. Наряду с поражением легочной артерии предполагалось также поражение какого-либо отдела эндокардия левого желудочка и аорты – на это давало право появление эмболических процессов в большом кругу кровообращения. Вскрытие указало на тот необычайный путь, благодаря которому сказанные явления оказались непораженными» [9].

**Трифон Григорьевич Лукин**, еще один ученик А.А. Остроумова, в статье «Язвенный злокачественный эндокардит» (1903 г.) впервые описал геморрагии в конъюнктиву нижнего века (симптом Лукина) [10].

Во второй половине XIX в. в России прошли диссертации, посвященные изучению эндокардита. В 1877 г. в Медико-хирургической академии Санкт-Петербурга под руководством **Михаила Матвеевича Руднева** (1837–1878) защищены две диссертации: «К патологии язв эндокардия» Е.П. Добужинского и «Условия образования фибринозных полипов сердца» Т.Т. Шмарова. **Евстафий Петрович Добужинский** на основании аутопсии показал, что выраженность воспаления эндокарда зависит от механических его повреждений, частыми причинами эндокардита являются брюшная и возвратный тифы [11]. Работа **Трофима Тимофеевича Шмарова** посвящена изучению причин образования фибриновых ступков на клапанах [12]. В 1892 г. там же диссертацию «Об изменении сердечных нервных узлов при острых и подострых эндокардитах», посвященную изучению изменений вегетативных ганглиев сердца в условиях эндокардита, защищал **Дмитрий Дмитриевич Кузнецов** [13].

В первой половине XX столетия значительный вклад в изучение клинических аспектов эндокардита внесли Н.Д. Стражеско, Г.Ф. Ланг, Б.А. Черногоубов, С.С. Миндлин, С.С. Зимницкий, В.Т. Талалаев, Г.М. Зорохович, К.Ф. Флёров, А.С. Позов, Д.О. Крылов, А.Н. Рубель, Н.К. Горяев. К этому времени накопилось достаточное количество данных для создания единой классификации эндокардитов. Наиболее жаркого обсуждения удостоился *endocarditis lenta* (затяжной/вялотекущий эндокардит) – термин, введенный в 1910 г. немецким исследователем **Х. Шоттмюллером**. Ученый связывал такое течение эндокардита с одним возбудителем – *Streptococcus viridans*, за что подвергся критике наших ученых, справедливо утверждавших, что при одинаковых возбудителях может быть совершенно разная клиника.

Большой вклад в изучение ИЭ внес выдающийся терапевт **Николай Дмитриевич Стражеско** (1876–1952; рис. 5). В труде «Затяжной септический эндокардит», опубликованном в 1926 г. в журнале «Терапевтический архив», ученый поставил под сомнение предположение Х. Шоттмюллера о том, что затяжной эндокардит связан именно с зеленым стрептококком, он также предпологал, что клиническая картина и течение заболевания определяются не только возбудителем, но и индивидуальными особенностями больного [14]. В исследовании Н.Д. Стражеско разделил пациентов с *endocarditis lenta* на 3 группы: скрытый затяжной эндокардит, субфебрильный затяжной эндокардит и затяжной эндокардит с клиническими остросептическими явлениями. Основным отличием перечисленных групп был уровень лихорадки: в 1-й группе температура тела редко поднималась выше 37°C, во 2-й группе температура тела находилась в

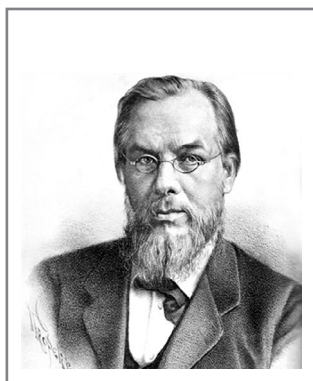


Рис. 1. Сергей Петрович Боткин.

Fig. 1. Dr. Sergey P. Botkin

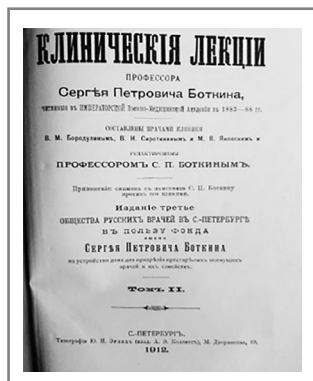


Рис. 2. Клинические лекции профессора С.П. Боткина.

Fig. 2. Dr. Sergey P. Botkin's clinical lectures.

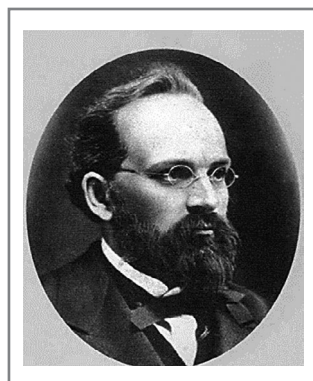


Рис. 3. Григорий Антонович Захарьин.

Fig. 3. Dr. Grigoriy A. Zahariin

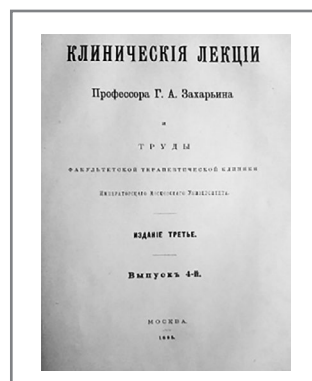


Рис. 4. Клинические лекции профессора Г.А. Захарьина.

Fig. 4. Dr. Grigoriy A. Zahariin's clinical lectures.

пределах 37–38°C, а в 3-й – чаще она была выше 38°C. В статье «О классификации эндокардитов, течении их и предсказании при них» (1939 г.) Н.Д. Стражеско привел большой обзор литературных данных о проблеме эндокардита, представил свое видение классификации эндокардитов, выделяя три группы: острый эндокардит – при исходе в выздоровление или смерть до 3 мес; подострый эндокардит – при исходе в выздоровление или смерть от 3 до 6 мес; хронический эндокардит – длящийся более 6 мес [14].

Крупным специалистом в области ИЭ был **Самуил Соломонович Миндлин** (1896–1957), опубликовавший несколько работ, посвященных различным вопросам клиники эндокардита. В диссертационной работе «Клиника затяжного эндокардита» (1937 г.) он утверждал, что клиническая картина скорее больше связана с индивидуальной реакцией организма, нежели с видом возбудителя, также автор подчеркивал важность системных и сосудистых проявлений, выделяя 4 варианта поражения почек при эндокардите: гломерулонефрит, инфаркт, инфекционная почка, застойная почка [15].

В 1941 г. **Борис Александрович Черногубов** (1879–1957), проведя анализ структуры клапанных поражений по данным аутопсии 1001 больного ревматизмом и 263 больных с затяжным септическим эндокардитом (ЗСЭ), выявил, что в 20% случаев эндокардит развивался у лиц, не имевших ранее никакого порока (первичная форма заболевания). На этом основании он пришел к выводу о том, что ЗСЭ и ревматизм являются разными заболеваниями, и первый должен рассматриваться как «проблема сепсиса», а не ревматизма [16]. В 1948 г. Б.А. Черногубов на XVI Конференции врачей Московской области, посвященной проблеме ЗСЭ, успешно отстаивал свою точку зрения в дискуссии с **Георгием Федоровичем Лангом** (1875–1948), который, как и некоторые другие ученые (А.И. Абрикосов, И.В. Давыдовский, Н.Д. Стражеско, М.В. Черноуцкий), придерживался точки зрения об общем патогенезе ревматизма и эндокардита, а само заболевание рассматривал как одну из форм ревматизма, тем самым доказав существование первичной формы ИЭ [2, 17]. В 1949 г. на 12-м съезде терапевтов СССР предложено под ЗСЭ понимать стрептококковый первичный эндокардит с длительным течением и называть его «болезнью Черногубова», однако это название в дальнейшем не прижилось. Вплоть до 80-х годов XX в. в отечественной медицине болезнь носила название бактериального эндокардита.

Проблемами ИЭ в послевоенные годы также активно занимался **Аристарх Александрович Демин** (1918–1977),

который, как и профессор Б.А. Черногубов, был сторонником существования первичной формы эндокардита (он поддержал выступление Б.А. Черногубова в 1948 г.). Ар.А. Демин обращал внимание на сложности диагностики заболевания, ввел оценку степени активности эндокардита и этиотропный принцип назначения антибактериальной терапии. В 1955 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Клиника и лечение затяжного септического эндокардита», был автором многочисленных статей и монографий по ИЭ. Наиболее известная монография «Бактериальные эндокардиты», опубликованная в 1978 г., явилась трудом целой династии – члена-корреспондента АМН СССР Ар.А. Демина (отца) и его сына профессора Александра Аристарховича Демина, одного из современных экспертов в области ИЭ, продолжившего традиции семьи [18].

С середины XX в. начался новый этап в изучении и лечении ИЭ, который был связан с выделением и производством пенициллина. Использование антибиотиков при эндокардите привело к значительному прогрессу в лечении, переведя его из ранга «абсолютно смертельного» в ранг «излечимого заболевания». В России впервые получить пенициллин (крустозин) удалось **Зинаиде Виссарионовне Ермольевой** (1898–1974) в 1942 г., она же активно участвовала в организации его промышленного производства (рис. 6) [19, 20]. Впоследствии в научных кругах за ней даже закрепилось прозвище Госпожи Пенициллин. Производство пенициллина послужило импульсом для создания других антибактериальных препаратов.

Во второй половине XX в. большой вклад в разработку вопросов диагностики и лечения заболевания внесли С.А. Гиляревский, И.В. Давыдовский, В.Т. Талалаев, А.И. Струков, Е.М. Тареев, Ар.А. Демин, В.П. Тюрин, Т.Л. Виноградова, М.И. Теодори, Г.И. Цукерман, А.В. Сумароков, Е.Н. Мешалкин, Ю.Л. Шевченко, Е.Е. Гогин, В.П. Дробышева и многие другие ученые. Появление и развитие новых методов диагностики сопровождалось активным изучением особенностей течения ИЭ и его осложнений, разных этиологических вариантов заболевания, а также его особых форм (ИЭ протезированного клапана и имплантированных внутрисердечных устройств, ИЭ у пожилых лиц, ИЭ у лиц, употребляющих внутривенные психоактивные препараты, нозокомиальный ИЭ и др.) [2, 21–24].

В 1956 г. **Евгений Михайлович Тареев** (1985–1986) дал подробное описание патогенеза эндокардита, клинической картины с возможностью течения под видом других заболеваний (нефрита, разнообразной инфекционной патоло-

гии, в том числе туберкулеза, хирургической патологии), эмболических осложнений, а также рекомендации по лечению (рис. 7). Особое внимание он уделял профилактике эндокардита: «... в качестве мер профилактики... эндокардита следует назвать борьбу с ревматизмом и другими инфекциями, вызывающими органические пороки клапанов сердца. При имеющемся уже пороке сердца любой природы больных необходимо особенно оберегать от септической инфекции путем, например, профилактической пенициллинотерапии при операциях удаления зубов, при тонзиллэктомии и подобных вмешательствах. У больных с врожденными пороками, в частности, при незаращении боталлова протока, целесообразно оперативно восстанавливать нормальные условия гемодинамики, что довольно надежно предупреждает развитие септического эндокардита» [17].

Исторически сложившаяся особенность российской медицинской школы уделять большое внимание клинической картине заболевания способствовала созданию рядом российских ученых усовершенствованных критериев эндокардита, дополненных клинико-лабораторными показателями (в 1948 г. – Ар.А. Деминым, в 1996 г. – Т.Л. Виноградовой, в 1999 г. – Г.И. Цукерманом, в 2001 г. – В.П. Тюриным) [2]. В XXI в. активное изучение вопросов ИЭ продолжено широким кругом достойных ученых, таких как В.С. Моисеев и Т.Г. Траянова (ученики Е.М. Тареева), Ж.Д. Кобалава (ученица В.С. Моисеева), О.М. Буткевич, Ал.А. Демин (ученик Ар.А. Демина), В.П. Дробышева, Р.С. Козлов, Е.Н. Николаевский, Е.Ю. Пономарева, Д.А. Попов, Э.М. Идов, И.И. Резник, В.И. Уланова, В.И. Мазуров, С.Я. Тазина, Т.А. Федорова, Н.С. Чипигина, Н.А. Шостак, К.С. Озерский, Б.С. Белов и мн. др.

Еще один важный этап в истории изучения ИЭ связан с развитием хирургического лечения. К сожалению, возлагаемые надежды на полное излечение пациентов с ИЭ на фоне антибактериальной терапии не смогли полностью оправдаться. Увеличение числа резистентных возбудителей, развитие осложнений все чаще приводили к неэффективности лечения, что способствовало поиску новых методов. Предпринимались попытки добавления к терапии глюкокортикостероидов при развитии иммунных проявлений заболевания, однако А.В. Сумароков, О.А. Белокриницкая не рекомендовали использовать этот класс препаратов, отмечая утяжеление течения инфекционного процесса [25, 26]. Обсуждалось также проведение иммунотерапии (введение антистафилококковой плазмы, иммуноглобулина, стимуляторов иммунопоэза), плазмафереза в связи с нарушениями в системе гемостаза – дезагрегантной терапии и управляемой антикоагуляцией [2, 24]. Но значительные успехи в лечении ИЭ связаны с активным проведением кардиохирургических вмешательств, что позволило повысить выживаемость пациентов, даже с тяжелыми формами заболевания. Большой вклад в развитие хирургических методов лечения внесли Ю.Л. Шевченко, Е.И. Мешалкин, Б.А. Королев, Г.И. Цукерман, Г.Г. Хубулава, Г.М. Соловьёв, Б.А. Константинов, М.Л. Семеновский, Р.М. Муратов, И.И. Скопин, В.Г. Гудымович, А.П. Медведев и мн. др. Еще в 80-х годах прошлого века российскими кардиохирургами введено понятие «гнойно-септическая кардиохирургия». С этого

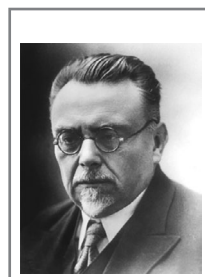


Рис. 5. Николай Дмитриевич Стражеско  
Fig. 5. Dr. Nikolaj D. Strazhesko



Рис. 6. Зинаида Виссарионовна Ермольева  
Fig. 6. Dr. Zinaida V. Ermoljeva

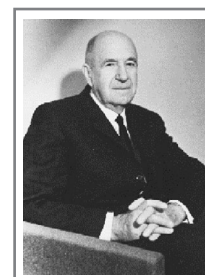


Рис. 7. Евгений Михайлович Тареев  
Fig. 7. Dr. Evgeny M. Tareev

времени начали разрабатываться и внедряться новые хирургические технологии для лечения ИЭ и его осложнений, созданы программы ведения пациентов – от предоперационной подготовки до реабилитационного лечения и диспансерного наблюдения [2, 27].

Несмотря на достигнутый значительный прогресс современной медицины, ИЭ до сих пор остается заболеванием, диагностика и лечение которого нередко представляют большие трудности в практической работе врача. В XXI в. продолжается активное изучение новых форм заболевания, исследование изменений иммунитета, поиск предикторов развития осложненного течения ИЭ, совершенствуются методы диагностики и алгоритмы антибактериальной терапии и профилактики. Для более эффективного решения всех этих задач большое значение имеет создание «команд эндокардита».

**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 в рамках Программы стратегического академического лидерства РУДН.

**Funding source.** The Study carried out as part of the Program of Strategic Academic Leadership of the RUDN University (Moscow, Russia).

## Список сокращений

ЗСЭ – затяжной септический эндокардит

ИЭ – инфекционный эндокардит

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Голубов Н.О. О направлениях в русской клинической медицине. М.: Труды факультетской терапевтической клиники Императорского Московского университета, 1895(4) [Golubov NO. O napravleniakh v russkoi klinicheskoi meditsine. Moscow: Trudy fakul'tetskoi terapevticheskoi kliniki Imperatorskogo Moskovskogo universiteta, 1895(4) (in Russian)].
- Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002 [Tiurin VP. Infektsionnye endokardity. Moscow: GEOTAR-Media, 2002 (in Russian)].
- Мясников А.Л. Внутренние болезни. М.: Медицина, 1967 [Miasnikov AL. Vnutrennie bolezni. Moscow: Meditsina, 1967 (in Russian)].
- Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Матвеев С.А. Инфекционный эндокардит как хирургическая проблема в России. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2003;162(2):12-6 [Shevchenko IuL, Khubulava GG, Shikhverdiev NN, Matveev SA. Infectious endocarditis as a surgical problem in Russia. *Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova*. 2003;162(2):12-6 (in Russian)].
- Боткин С.П. Клинические лекции профессора С.П. Боткина, читанные в Императорской Военно-медицинской академии в 1883–1888 гг. СПб.: Тип. Ю.Н. Эрлих, 1912(2) [Botkin SP. Klinicheskie lektzii professora S.P. Botkina, chitannye v Imperatorskoi Voennno-meditsinskoi akademii v 1883–1888 gg. Saint Petersburg: Tip. Iu.N. Erlikh, 1912(2) (in Russian)].
- Марциновский Е.И. Об этиологии и патологической анатомии острого эндокардита. М.: Тип. А.И. Мамонтова, 1903 [Martsinovskii EI. Ob etiologii i patologicheskoi anatomii ostrogo endokardita. Moscow: Tip. A.I. Mamontova, 1903 (in Russian)].
- Зубковский И.А. К казуистике язвенных эндокардитов (endocarditis ulcerosa). М.: Тип. А.И. Мамонтова, 1897 [Zubkovskii IA. K kazuistike iazvennykh endokarditov (endocarditis ulcerosa). Moscow: Tip. A.I. Mamontova, 1897 (in Russian)].
- Wyssokowitsch W. Zur Aetiologie der acuten Endocarditis des Menschen. *Archiv f. pathol. Anat.* 1886;103:301-10. DOI:10.1007/BF01938680
- Захарьин Г.А. Клинические лекции профессора Г.А. Захарьина. М.: Труды факультетской терапевтической клиники Императорского Московского университета, 1895(4) [Zakhar'in GA. Klinicheskie lektzii professora G.A. Zakhar'ina. Moscow: Trudy fakul'tetskoi terapevticheskoi kliniki Imperatorskogo Moskovskogo universiteta, 1895(4) (in Russian)].
- Лукин Т.Г. Язвенный злокачественный эндокардит. М.: Тип. А.И. Мамонтова, 1903 [Lukin TG. Iazvennyi zlokachestvennyi endokardit. Moscow: Tip. A.I. Mamontova, 1903 (in Russian)].
- Добужинский Е.П. К патологии язв эндокардия. СПб.: Тип. Я. Трея, 1877 [Dobuzhinskii EP. K patologii iazv endokardiia. Saint Petersburg: Tip. Ia. Treia, 1877 (in Russian)].
- Шмаров Т.Т. Условия образования фибринозных полипов сердца. СПб.: Тип. Я. Трея, 1877 [Shmarov TT. Usloviia obrazovaniia fibrinoznykh polipov serdtsa. Saint Petersburg: Tip. Ia. Treia, 1877 (in Russian)].
- Кузнецов Д.Д. Об изменении сердечных нервных узлов при острых и подострых эндокардитах. СПб.: Тип. Морского министерства, 1892 [Kuznetsov DD. Ob izmenenii serdechnykh nervnykh uzlov pri ostrykh i podostrykh endokarditakh. Saint Petersburg: Tip. Morskogo ministerstva, 1892 (in Russian)].
- Стражеско Н.Д. Избранные труды. Киев: Изд-во Акад. наук УССР, 1955 [Strazhesko ND. Izbrannye trudy. Kiev: Izd-vo Akad. nauk USSR, 1955 (in Russian)].
- Миндлин С.С. Клиника затяжного эндокардита. Ростов н/Д: Типолитограф. ФЗУ АЧПТ НКМН, 1937 [Mindlin SS. Klinika zatiazhnogo endokardita. Rostov-on-Don: Tipolitogr. FZU AChPT NKMN, 1937 (in Russian)].
- Черногубов Б.А. Проблема соотношения ревматического и септического эндокардитов. *Терапевтический архив*. 1949;3:8-16 [Chernogubov BA. The problem of the ratio of rheumatic and septic endocarditis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1949;3:8-16 (in Russian)].
- Тареев Е.М. Внутренние болезни. М.: Медгиз, 1956 [Tareev EM. Vnutrennie bolezni. Moscow: Medgiz, 1956 (in Russian)].
- Тюрин В.П. 100 лет со дня рождения члена-корреспондента АМН СССР Демина Аристарха Александровича. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(2):150-1 [Tiurin VP. 100 years since the birth of Corresponding Member of the USSR Academy of Sciences Demin Aristarchus. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2019;14(2):150-1 (in Russian)]. DOI:10.25881/BPNMCS.2019.63.64.033
- Метелкин А.И. Зеленая плесень и пенициллин: история открытия, изучения и применения лечебных свойств плесени. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1949 [Metelkin AI. Zelenaiia plisen' i penitsillin: istoriia otkrytiia, izucheniia i primeneniia lechebnykh svoistv pliseni. Moscow: Gos. izd-vo med. lit-ry, 1949 (in Russian)].
- Яськова Н.П., Пищенко Е.Е., Яськова Т.Н. Зинаида Ермольева – госпожа Пенициллин. *Актуальные исследования*. 2021;16(43):57-60 [Yaskova NP, Pischenko EE, Yaskova TN. Zinaida Ermolyeva – madam Penicillin. *Aktual'nye issledovaniia*. 2021;16(43):57-60 (in Russian)].
- Буткевич О.М., Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит. М.: СТАР'Ко, 1997 [Butkevich OM, Vinogradova TL. Infektsionnyi endokardit. Moscow: STAR'Ko, 1997 (in Russian)].
- Гогин Е.Е. Роль тромбообразования в генезе инфекционного эндокардита. *Врач (The Doctor)*. 1999;4:4-6 [Gogin EE. Role of thrombosis in the genesis of infectious endocarditis. *Vrach (The Doctor)*. 1999;4:4-6 (in Russian)].
- Тюрин В.П., Дубинина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина*. 2000;4:53-6 [Tiurin VP, Dubinina SV. Infectious endocarditis in the elderly and elderly. *Klinicheskaya meditsina*. 2000;4:53-6 (in Russian)].
- Шевченко Ю.Л., Хубулава Г.Г. Инфекционный эндокардит правых камер сердца. СПб.: Наука, 1996 [Shevchenko IuL, Khubulava GG. Infektsionnyi endokardit pravyykh kamer serdtsa. Saint Petersburg: Nauka, 1996 (in Russian)].
- Сумароков А.В., Урбанович Е.Г., Данилогорская Ю.А. О месте противовоспалительной и антикоагулянтной терапии при подостром септическом эндокардите. *Терапевтический архив*. 1998;9:49-52 [Sumarokov AV, Urbanovich EG, Danilogorskaia IuA. About the place of anti-inflammatory and anticoagulant therapy in subacute septic endocarditis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1998;9:49-52 (in Russian)].
- Белокриницкая О.А., Тарнова М.В., Козловская Л.В., и др. Современные подходы к лечению и профилактике подострого инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина*. 1995;73(5):23-8 [Belokrinskaiia OA, Taranova MV, Kozlovskaiia LV, et al. Current approaches to the treatment and prevention of subacute infectious endocarditis. *Klinicheskaya Medicina*. 1995;73(5):23-8 (in Russian)].
- Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. М.: Династия, 2015 [Shevchenko IuL. Khirurgicheskoe lechenie infektsionnogo endokardita i osnovy gnoino-septicheskoi kardiokhirurgii. Moscow: Dinastiia, 2015 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.11.2022



OMNIDOCTOR.RU