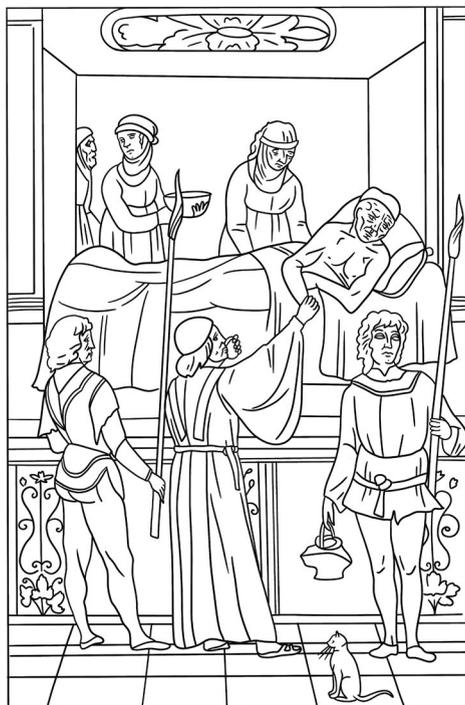


TER-ARKHIV.RU

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



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—
1.2025

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

**CONSILIUM
MEDICUM**

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

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

По вопросам публикаций:
editor@ter-arkhiv.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

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. 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: 14.02.2025
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 9 600 экз.
Свободная цена

Адрес типографии:
ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

1.2025

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

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

editor@ter-arkhiv.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

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

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 14.02.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 9 600 copies.

Free price

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 97

1.2025

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, И.И. Шестова, Н.Н. Никулина
Неотложные меры в диагностике и лечении хронических форм ишемической болезни сердца

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- И.В. Атюнина, Е.В. Сорокин, Ю.А. Долгушева**
Опыт оценки качества диспансерного наблюдения за взрослыми после перенесенного инфаркта миокарда в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах Российской Федерации
- Н.Б. Лебедева, И.В. Талибуллин, П.Г. Парфенов, О.Л. Барбараш**
Клинико-anamnestические предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором
- Г.О. Исаев, О.Ю. Трушина, М.А. Исайкина, А.А. Беставашвили, М.В. Юраж, Ф.Ю. Копылов, М.Г. Мнацаканян, В.В. Фомин**
Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии
- М.С. Новикова, Л.О. Минушкина, О.Н. Котенко, Д.А. Затеищиков, О.И. Боева, С.С. Аллазова, Е.М. Шилов, О.М. Котешкова, М.Б. Анциферов**
Факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почечного трансплантата: собственные данные и метаанализ
- О.У. Климова, И.К. Голубовская, Ю.Н. Кузнецов, М.В. Марченко, А.Д. Кулагин**
Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией
- Л.И. Алексева, Н.Г. Кашеварова, Е.А. Таскина, Е.А. Стребкова, Т.А. Короткова, Е.П. Шарاپова, Н.М. Савушкина, А.М. Лила, Н.А. Шостак, И.И. Нестерович, В.А. Дедкова, В.Б. Васильюк, Н.В. Егорова, М.А. Леонтьева, С.П. Якупова, И.Б. Виноградова, В.Н. Сороцкая, Л.Ю. Широкова, А.В. Рудакова**
Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (часть II)

EDITORIAL ARTICLE

5 **Sergey A. Boytsov, Sergei I. Provatorov, Irina I. Shestova, Natalia N. Nikulina**
Emergency measures in the diagnosis and treatment of chronic forms of ischemic heart disease

ORIGINAL ARTICLES

- 11** **Irina V. Atyunina, Evgeny V. Sorokin, Yuliya A. Dolgusheva**
Experience in assessing the quality of dispensary observation of adults after myocardial infarction in the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation
- 21** **Nataliya B. Lebedeva, Ilias V. Talibullin, Pavel G. Parfenov, Olga L. Barbarash**
Clinical and anamnestic predictors of poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure and implanted cardioverter-defibrillator
- 29** **Georgy O. Isaev, Olga Iu. Trushina, Maria A. Isaikina, Afina A. Bestavashvili, Marta V. Yurazh, Philipp Yu. Kopylov, Marina H. Mnatsakanyan, Victor V. Fomin**
The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry
- 35** **Maria S. Novikova, Larisa O. Minushkina, Oleg N. Kotenko, Dmitry A. Zateyshchikov, Olga I. Boeva, Sona S. Allazova, Eugene M. Shilov, Olga M. Koteschkova, Mikhail B. Antsiferov**
Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis
- 46** **Olesya U. Klimova, Irina K. Golubovskaya, Yuriy N. Kuznetsov, Maria V. Marchenko, Alexander D. Kulagin**
Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- 54** **Liudmila I. Alekseeva, Natalia G. Kashevarova, Elena A. Taskina, Ekaterina A. Strebkova, Tatiana A. Korotkova, Evgenia P. Sharapova, Natalya M. Savushkina, Aleksander M. Lila, Nadezhda A. Shostak, Irina I. Nesterovich, Viktoriia A. Dedkova, Vasilii B. Vasilyuk, Natalia V. Egorova, Marina A. Leontyeva, Svetlana P. Iakupova, Irina B. Vinogradova, Valentina N. Sorotskaya, Larisa Iu. Shirokova, Alla V. Rudakova**
Experience with the use of undenatured type II collagen in patients with stage III knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

С.Ю. Каштанова, Е.М. Римская, А.Н. Мешков, Н.А. Миронова, И.Х. Джуманиязова, Е.А. Зеленова, В.В. Даниэль, М.В. Иванов, Д.А. Каштанова, В.С. Юдин, А.А. Кескинов, С.И. Митрофанов, А.И. Акинъшина, Ю.Н. Ванюшина, С.А. Краевой, С.М. Юдин, С.П. Голицын

Новая патогенная мутация в гене *LMNA*: клинический случай семейной кардиомиопатии

ОБЗОРЫ

А.Г. Малявин, С.Л. Бабак, А.Л. Заплатников, В.А. Булгакова, М.Ю. Гарусова, М.Д. Илюхина
Систематический обзор исследований безопасности и эффективности терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия

М.В. Кулешова, Т.М. Ускач, О.В. Сапельников
Внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечной недостаточности: как можно снизить риски

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Е.В. Суркова, И.В. Глинкина, О.Ю. Гурова, Д.В. Мамлеева, Г.Р. Галстян
История обучения пациентов с хроническими терапевтическими заболеваниями (на примере сахарного диабета): от идеи до полноценного направления современной медицины

CASE REPORTS

- 65** *Svetlana Yu. Kashtanova, Elena M. Rimskaya, Aleksei N. Meshkov, Nataliia A. Mironova, Irina Kh. Dzhumaniiazova, Elena A. Zelenova, Veronika V. Daniel', Mikhail V. Ivanov, Daria A. Kashtanova, Vladimir S. Yudin, Anton A. Keskinov, Sergey I. Mitrofanov, Aleksandra I. Akinshina, Yulia N. Vanyushina, Sergey A. Kraevoy, Sergey M. Yudin, Sergey P. Golitsyn*
New pathogenic mutation in *LMNA* gene: Clinical case of familial cardiomyopathy

REVIEWS

- 71** *Andrey G. Malyavin, Sergei L. Babak, Andrey L. Zaplatnikov, Vilya A. Bulgakova, Marina Yu. Garusova, Mariya D. Plyukhina*
A systematic review on the safety and efficacy of metamizole sodium as a therapy for the treatment of fever in children and adults
- 80** *Marina V. Kuleshova, Tatiana M. Uskach, Oleg V. Sapelnikov*
Sudden cardiac death and decompensation of heart failure: how to reduce the risks

HISTORY OF MEDICINE

- 86** *Elena V. Surkova, Irina V. Glinkina, Olesya Yu. Gurova, Diana V. Mamleeva, Gagik R. Galstyan*
History of patient education for chronic diseases (with diabetes mellitus as an example): from an idea to the branch of modern medicine

Неотложные меры в диагностике и лечении хронических форм ишемической болезни сердца

С.А. Бойцов^{1,2}, С.И. Проваторов^{✉1}, И.И. Шестова³, Н.Н. Никулина⁴

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГУЗ «Тульский областной кардиологический диспансер», Тула, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее частая причина смерти в России. Первичная диагностика ИБС предполагает оценку предтестовой вероятности заболевания, после чего ишемия должна быть верифицирована с применением визуализирующей методики: стресс-эхокардиографии или однофотонной эмиссионной томографии миокарда с нагрузкой. Реваскуляризация миокарда улучшает прогноз у пациентов со стабильной ИБС, имеющих трехсосудистое коронарное поражение либо значимое стенозирование ствола левой коронарной артерии. Диспансерное наблюдение и льготное лекарственное обеспечение могут существенно снизить смертность среди пациентов с хроническими формами ИБС, относящихся к группам высокого риска.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, предтестовая вероятность, реваскуляризация, диспансерное наблюдение, прогноз

Для цитирования: Бойцов С.А., Проваторов С.И., Шестова И.И., Никулина Н.Н. Неотложные меры в диагностике и лечении хронических форм ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2025;97(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203125

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

Emergency measures in the diagnosis and treatment of chronic forms of ischemic heart disease

Sergey A. Boytsov^{1,2}, Sergei I. Provatorov^{✉1}, Irina I. Shestova³, Natalia N. Nikulina⁴

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Tula Regional Clinical Cardiology Dispensary, Tula, Russia;

⁴Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Coronary heart disease (CHD) is one of the most common cardiovascular diseases and the most common cause of death in Russia. Primary diagnostics of CHD involves assessing the pre-test probability of CHD. Thereafter, myocardial ischemia should be verified by visualization technique: stress echocardiography or stress single-photon emission computed tomography of the myocardium. Myocardial revascularization improves the prognosis in patients with stable CHD who have three-vessel coronary disease or significant stenosis of the left main coronary artery. Outpatient monitoring and free provision of medications can significantly reduce mortality among patients with stable high-risk CHD.

Keywords: coronary heart disease, pre-test probability, revascularization, outpatient monitoring, prognosis

For citation: Boytsov SA, Provatorov SI, Shestova II, Nikulina NN. Emergency measures in the diagnosis and treatment of chronic forms of ischemic heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1):5–10. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203125

Вклад ИБС в структуру смертности

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти как в России, так и в большинстве других стран мира. По данным Росстата, в 2023 г. в Российской Федерации от ишемической болезни сердца (ИБС) умерли 735 779 человек, что составило 53,5% всех смертей от болезней системы кровообращения и 24,7% всех летальных исходов в стране [1]. Соответственно, снижение смертности от ИБС представляется ключевой составляющей в уменьшении смертности как от болезней системы кровообращения, так и в целом от всех причин.

В структуре заболеваемости ИБС преобладают хронические формы. По данным Минздрава России, забо-

леваемость острым и повторным инфарктом миокарда (ИМ) в 2023 г. на 100 тыс. взрослого населения составила 160,4 случая, в то время как количество впервые выявленных случаев хронической ИБС – 373,8 [2]. Общая заболеваемость ИБС в 2023 г. с учетом всех выявленных случаев в России – 7 886 843, что соответствует 5385,4 случая заболеваний на 100 тыс. населения [3].

Смертность от хронических форм ИБС намного выше, чем от острого коронарного синдрома (ОКС). По данным Минздрава России, в 2023 г. в стране от ИМ умерли 45 630 человек, что составляет 6,2% всех смертей от ИБС. В различных регионах РФ заболеваемость ИБС и смертность от нее существенно различаются. Так, в Московской

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

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

области в 2023 г. заболеваемость ИБС на 100 тыс. населения составила 4192 случая, а в Белгородской – 11 138. Уровни заболеваемости ИБС и смертности от нее коррелируют между собой. В 2023 г. коэффициент корреляции между ними в регионах России составил 0,42; $p < 0,001$.

Столь выраженные различия в заболеваемости и смертности от ИБС в регионах со сходным составом населения могут быть обусловлены различиями в подходах к диагностике данного заболевания и верификации диагноза, что в некоторых случаях может проявляться в гипердиагностике ИБС, а в других, наоборот, – в ее недостаточном выявлении. В настоящее время алгоритм мероприятий по выявлению ИБС и подтверждению этого диагноза регламентирован действующими клиническими рекомендациями по стабильной ИБС [4].

Оценка ПТВ в первичной диагностике ИБС

Особенностью современного подхода к первичной диагностике ИБС является обязательная оценка предстесовой вероятности (ПТВ) ИБС, которую нужно проводить у каждого пациента с подозрением на данное заболевание. Шкала, используемая для оценки ПТВ, модифицирована на основании результатов исследования PROMISE [5], включает клинические проявления возможной стенокардии, пол, возраст пациента и соответствует значениям ПТВ ИБС 0–52%. При ПТВ 5% и ниже, отсутствии факторов, способных повысить вероятность ИБС, рекомендовано наблюдение за пациентом без дальнейшего обследования. При ПТВ 5–15% либо при наличии дополнительных факторов, повышающих ПТВ, в частности очаговых нарушений сократимости по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), ишемических либо очаговых изменений согласно проведенной электрокардиографии (ЭКГ), гиперлипидемии и др., рекомендованы дополнительные неинвазивные исследования. Несмотря на простоту оценки ПТВ ИБС с использованием приведенной шкалы, на практике данную шкалу используют редко, а большинство пациентов направляют на тесты верификации ишемии миокарда либо на коронарную ангиографию (КАГ) без формализованной оценки вероятности ИБС. Повсеместное внедрение оценки ПТВ в алгоритм первичной диагностики ИБС может существенно снизить нагрузку на инструментальные методы, используемые для последующего подтверждения ишемии миокарда и визуализации стенозирующего поражения коронарного русла.

Верификация ишемии миокарда

Основным подтверждением диагноза ИБС служит верификация ишемии миокарда. Традиционные нагрузочные пробы – велоэргометрия либо тредмил с регистрацией ЭКГ – в настоящее время рекомендованы для уточнения ПТВ ИБС, но не для верификации ишемии миокарда у пациентов с умеренной и высокой ПТВ, что связано с низкой чувствительностью ЭКГ-стресс-тестов, которая, согласно имеющимся данным, может составлять

30–50% [6, 7]. Положительный результат ЭКГ-нагрузочной пробы с высокой вероятностью подтверждает ишемию миокарда у пациента и может свидетельствовать о повышенной вероятности развития ИМ впоследствии [8], в то время как отрицательный результат не всегда позволяет исключить ИБС. Высокая (>10 MET) толерантность к физическим нагрузкам по данным ЭКГ-стресс-теста свидетельствует о хорошем прогнозе [9]. У пациентов, достигших такого уровня нагрузки, дальнейшее обследование может быть ограничено.

В настоящее время основными инструментами для верификации ишемии миокарда являются визуализирующие методы, а именно стресс-ЭхоКГ и нагрузочная проба с однофотонной эмиссионной томографией (ОФЭКТ) миокарда.

Наиболее доступным способом визуализации стресс-индуцированной зоны ишемии миокарда является стресс-ЭхоКГ. Данный метод нагрузочного тестирования, будучи оператор-зависимым, тем не менее имеет высокую чувствительность и специфичность, которые по данным метаанализов составляют 72–84% и 84–92% соответственно [10, 11]. Метод сочетает возможности ЭКГ- и Эхо-нагрузочных проб, поскольку фактически в каждом исследовании выполняется регистрация как ЭКГ, так и ЭхоКГ, но, как правило, нарушения региональной сократимости в ишемизированных зонах возникают раньше, чем изменения на ЭКГ, которые в ряде случаев при положительной ЭхоКГ-пробе могут вовсе не возникнуть [12]. Исследование может выполняться на фоне дозированной физической нагрузки, а также с применением фармакологической нагрузки (добутаминового либо дипиридамолового теста) либо чреспищеводной электростимуляции предсердий. Появление ишемической динамики на ЭКГ в отсутствие нарушений региональной сократимости миокарда при этом обычно трактуется как отрицательный тест, хотя многие авторы [13] рассматривают такую динамику на ЭКГ как возможное проявление микрососудистой ишемии.

В повседневной практике распространено проведение стресс-ЭхоКГ с применением тредмил-теста, когда ЭхоКГ выполняют в течение минуты после выполнения нагрузки. Такой подход может снизить чувствительность пробы, поскольку в ряде случаев стресс-индуцированные региональные нарушения сократимости могут быть очень краткосрочными [14]. Проведение ЭхоКГ непосредственно в ходе нагрузки в вертикальной позиции пациента является допустимым, но также снижает чувствительность пробы в связи со снижением качества визуализации сердца [15]. Оптимальным методом проведения стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой является использование полугоризонтальных велоэргометров [16], которые позволяют выполнить ЭхоКГ в любой момент исследования. Оснащение региональных сосудистых центров и кардиологических диспансеров необходимым оборудованием для проведе-

Информация об авторах / Information about the authors

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

Шестова Ирина Игоревна – врач-кардиолог ГУЗ ТОКА

Никулина Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО РязГМУ

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

Irina I. Shestova. ORCID: 0000-0002-2341-8181

Natalia N. Nikulina. ORCID: 0000-0001-8593-3173

ния стресс-ЭхоКГ представляется крайне актуальной задачей. Стресс-ЭхоКГ должны выполняться в большинстве кардиологических отделений, а также в крупных, в том числе областных и республиканских, поликлиниках.

Другим методом верификации ишемии миокарда является ОФЭКТ миокарда (сцинтиграфия миокарда) с физической либо фармакологической нагрузкой. Наиболее часто используемым препаратом для выявления очагов нарушенной перфузии является Тс-99m, а очаг гипоперфузии определяют по снижению накопления препарата в определенном участке миокарда. Чувствительность метода составляет около 70%, специфичность – 85% [17]. Метод в меньшей степени, чем стресс-ЭхоКГ, зависит от квалификации проводящего исследование специалиста, но связан с лучевой нагрузкой на пациента и является более дорогостоящим. В повседневной практике он применяется гораздо реже, чем стресс-ЭхоКГ.

Магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография миокарда в сочетании с фармакологической нагрузкой обеспечивают высокую чувствительность и специфичность в выявлении стресс-индуцируемой ишемии миокарда (чувствительность – 88 и 83% соответственно, специфичность – 89%) [17], однако в реальной клинической практике в Российской Федерации данные методы используют редко вследствие недостаточной доступности оборудования для их проведения пациентам с ИБС.

Основным методом верификации ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ИБС остается ЭКГ в сочетании с физической нагрузкой. По данным Федеральной формы статистического наблюдения 030 (ФФСН №030), в Российской Федерации в 2023 г. выполнено 596 ЭКГ-стресс-тестов на 100 тыс. населения. Количество стресс-ЭхоКГ-исследований в 2023 г. в среднем по РФ составило 97 на 100 тыс. населения при расчетной потребности в 212 исследований на 100 тыс. населения, определенной исходя из стандарта оказания медицинской помощи при стабильной ИБС [18] и уровня заболеваемости ИБС в 2023 г. Соответственно, существует потребность как минимум в 2-кратном увеличении количества стресс-ЭхоКГ-исследований у пациентов с подозрением на ИБС.

По данным ФФСН №030, в Российской Федерации проведено 1644 ОФЭКТ миокарда с нагрузочными пробами, что также не соответствует имеющейся потребности в данном исследовании.

Визуализация коронарных стенозов

В настоящее время окончательно не определены позиции в диагностике ИБС мультиспиральной компьютерной ангиографии коронарных артерий (КА) – МСКТ-ангиографии. Данное исследование не позволяет выявить ишемию миокарда, но дает возможность оценить выраженность стенозирования магистральных КА и их крупных боковых ветвей у пациентов с регулярным сердечным ритмом, без тахикардии и при отсутствии выраженного кальциноза КА. Качественно выполненное исследование обеспечивает чувствительность около 97% и специфичность 78% в выявлении анатомически выраженных коронарных стенозов [19]. МСКТ-ангиография КА в сочетании с рядом программных пакетов позволяет неинвазивно оценивать фракционный резерв коронарного кровотока с точностью, близкой к таковой при инвазивном измерении [20]. В то же время существует ряд ограничений, снижающих возможности МСКТ-ангиографии в диагностике ИБС: томограф, на котором выполняют исследование, должен быть оборудован

соответствующим программным пакетом и обладать высоким разрешением; у пациента не должно быть выраженного кальциноза КА; в момент исследования должны отсутствовать тахикардия и нерегулярность сердечного ритма [21]. Многие первичные сосудистые отделения и региональные сосудистые центры, участвующие в маршрутизации ОКС, оснащены компьютерными томографами, однако менее 20% из них имеют разрешение 128 срезов и выше, которое является оптимальным для проведения исследования. Программными пакетами для исследования КА с контрастированием оснащены не все томографы, на которых можно выполнять данное исследование. В 2023 г. в Российской Федерации по данным ФФСН №030 выполнено 80 405 компьютерных томографических исследований КА с контрастированием. Очевидно, что в масштабах страны потребность в них намного больше. Широкое внедрение МСКТ-ангиографии КА для обследования пациентов с подозрением на ИБС могло бы существенно сократить потребность в проведении инвазивной КАГ.

КАГ традиционно считают «золотым стандартом» в диагностике стенозирующих коронарных поражений и ИБС в целом. По данным ФФСН №030, в 2023 г. в Российской Федерации выполнено 592 929 диагностических КАГ. Если у пациентов с ОКС КАГ часто выполняют в первые часы после контакта с лечащим персоналом [22], то у больных со стабильным течением ИБС перед проведением КАГ требуется верификация ишемии миокарда [4]. К сожалению, приведенное условие выполняется далеко не во всех случаях, в связи с чем до 46% пациентов, подвергающихся плановой КАГ, не имеют значимого стенозирования КА [23].

Реваскуляризация миокарда

Реваскуляризация у пациентов со стабильной ИБС, безусловно, способствует уменьшению симптоматики ишемии миокарда, однако ее прогностическое значение остается предметом дискуссий. У данных пациентов она улучшает прогноз при наличии значимого стеноза ствола левой КА или при трехсосудистом поражении. У больных со значимым стенозом ствола левой КА проведение как коронарного шунтирования (КШ) [24], так и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) значительно снижает вероятность смерти в отдаленном периоде [25]. При трехсосудистом коронарном поражении доказано преимущество КШ перед ЧКВ в отношении отдаленного прогноза [26].

Одним из крупнейших исследований, сравнивавших стратегии первичной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии у пациентов со стабильной ИБС, стало ISCHEMIA, включившее 5179 человек без значимого стенозирования ствола левой КА и выраженного нарушения сократимости левого желудочка. В ходе 5-летнего наблюдения выявлено, что реваскуляризация не снижает вероятность смерти у таких пациентов [27]. При этом следует учитывать, что среди пациентов, рандомизированных к консервативной терапии, многие подверглись незапланированной реваскуляризации в ходе наблюдения. Аналогичные результаты получены в исследовании FAME II, где значимость коронарных стенозов подтверждена проведением инвазивного исследования фракционного резерва коронарного кровотока [28]. Частота незапланированных реваскуляризаций в данном исследовании в группе медикаментозной терапии и ЧКВ составила 6,3 и 21,1% соответственно.

Результаты анализа отдаленной выживаемости пациентов, включенных в исследование ISCHEMIA, могут не-

сколько изменить подход к реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС: при 7-летнем наблюдении общая смертность не различалась среди тех, кто рандомизирован к консервативной терапии или к реваскуляризации, в то время как смертность от сердечно-сосудистых причин оказалась значительно выше среди больных, которые получали только медикаментозную терапию (8,6% против 6,4%) [29]. Данные крупных метаанализов также свидетельствуют о том, что реваскуляризация может снижать вероятность смерти и развития ИМ у пациентов со стабильной стенокардией при длительном наблюдении [30]. Следовательно, действующие клинические рекомендации в части проведения реваскуляризации при стабильной ИБС со временем могут быть скорректированы, однако для этого необходимы дополнительные данные, в том числе крупных регистровых исследований, выполненных в российской популяции.

В 2023 г. в России по данным мониторинга Минздрава выполнено 315 416 ЧКВ, из которых 233 561 – у пациентов, перенесших ОКС. Количество выполненных операций КШ было существенно меньше и составило 27 868. В отличие от ЧКВ КШ чаще выполняют у пациентов, страдающих стабильными формами ИБС либо ОКС низкого риска. В значительном проценте случаев КШ выполняют в качестве этапной реваскуляризации после перенесенного ОКС, в ходе которого проводят реваскуляризацию инфаркт-связанного сосуда. По разным данным, 40–70% пациентов, госпитализированных с ОКС, имеют многососудистое поражение коронарного русла и могут нуждаться в этапной реваскуляризации [31]. Этапная реваскуляризация у пациентов с многососудистым поражением, перенесших неполную реваскуляризацию в ходе ОКС, достоверно улучшает отсроченный прогноз [32]. Своевременная полная реваскуляризация у пациентов, перенесших стентирование инфаркт-связанной КА в ходе ОКС, может существенно улучшить их отдаленный прогноз.

Диспансерное наблюдение при ИБС

Диспансерное наблюдение (ДН) позволяет существенно снизить смертность среди пациентов с ИБС [33]. По данным Тульского регистра ОКС, у пациентов, поставленных на ДН после перенесенного ОКС, смертность в течение 1,5 лет составила 5,9%, тогда как у лиц, не состоявших на ДН, – 12,8% [34]. В соответствии с приказом Минздрава России от 15 марта 2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» ДН может осуществлять как кардиолог, так и терапевт [35]. В соответствии с действующей редакцией порядка ДН за взрослыми кардиолог наблюдает за пациентами в первый год после перенесенного ИМ и/или коронарной реваскуляризации. В дальнейшем пациента наблюдает терапевт. Соответственно, пациенты, перенесшие эпизод нестабильной стенокардии без проведения реваскуляризации, а также перенесшие ИМ либо реваскуляризацию более 1 года назад, подлежат наблюдению терапевтом. При этом повышенная вероятность смерти у людей, перенесших ОКС, может сохраняться и по истечении года после перенесенного события, причем у пациентов, перенесших эпизод нестабильной стенокардии, риск может быть сопоставим с таковым для больных, перенесших ИМ [36]. Расширение категорий пациентов с ИБС, подлежащих наблюдению у кардиолога, и увеличение сроков наблюдения кардиологом пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, позволят снизить смертность среди данной категории больных. В качестве способа по-

вышения доступности наблюдения кардиологом пациентов, проживающих на удаленных от областных центров территориях, можно применять методы дистанционного наблюдения и консультирования, которые позволяют достигать результатов, сопоставимых с непосредственным наблюдением [37].

Обеспечение приверженности приему медикаментозной терапии

Ключевым методом улучшения прогноза у пациентов с ИБС является постоянный прием предписанных медикаментозных препаратов. Доказано положительное влияние на прогноз антиагрегантов, статинов и целого ряда других препаратов, эффективность которых обусловлена позитивным влиянием на течение сопутствующих заболеваний. При этом важное значение имеет обеспечение приверженности пациента приему назначенной терапии [38]. Существенным аспектом приверженности пациента приему препаратов является их доступность, т.е. возможность льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО). В настоящее время основными категориями пациентов с ИБС, подлежащих ЛЛО, являются инвалиды, имеющие на это право в соответствии с Федеральным законом от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [39], и пациенты, перенесшие ИМ либо коронарную реваскуляризацию в течение последних 2 лет, а также имеющие фракцию выброса левого желудочка 40% и ниже в сочетании с фибрилляцией предсердий, ЛЛО которых регламентировано приказом Минздрава России от 6 февраля 2024 г. №37н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами лиц, находящихся под ДН, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, ИМ, страдающих ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 месяцев значением фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика КА со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний» [40]. Многие пациенты высокого сердечно-сосудистого риска выпадают из данных групп, в частности лица с инвалидностью, монетизировавшие социальную льготу, перенесшие эпизод нестабильной стенокардии, ИМ либо реваскуляризацию более 2 лет назад. Расширение категорий больных, имеющих право на получение ЛЛО, позволит дополнительно снизить смертность среди пациентов, страдающих ИБС.

Заключение

Современные методы диагностики и лечения ИБС позволяют достоверно верифицировать наличие заболевания, стратифицировать риски у каждого пациента и значительно снизить вероятность смерти у тех из них, кто относится к категории высокого риска. Рациональное и обоснованное применение имеющихся методов верификации ишемии миокарда, реваскуляризации КА и медикаментозной вторичной профилактики может значительно снизить смертность от ИБС.

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 con-

ception 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

ДН – диспансерное наблюдение
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия
КАГ – коронарная ангиография
КШ – коронарное шунтирование
ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение

МСКТ-ангиография – мультиспиральная компьютерная ангиография
ОКС – острый коронарный синдром
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная томография
ПТВ – предстесовая вероятность ишемической болезни сердца
Стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Естественное движение населения Российской Федерации за 2023 г. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269>. Ссылка активна на 19.11.2024 [Estestvennoe dvizhenie naseleniia Rossiiskoi Federatsii za 2023 g. Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269>. Accessed: 19.11.2024 (in Russian)].
2. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., и др. Заболеваемость взрослого населения России в 2023 г. с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2023 [Deev IA, Kobiakova OS, Starodubov VI, et al. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniia Rossii v 2023 g. s diagnozom, ustanovlennym v pervyye v zhizni: statisticheskie materialy. Moscow: TsNIOIZ, 2023 (in Russian)].
3. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 г.: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ, 2024 [Deev IA, Kobiakova OS, Starodubov VI, et al. Zabolevaemost' vsego naseleniia Rossii v 2023 g.: statisticheskie materialy. Moscow: TsNIOIZ, 2024 (in Russian)].
4. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110 [Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6110
5. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(5):574-81. DOI:10.1093/ehjci/jey182
6. Wsol A, Wydra W, Chmielewski M, et al. Increased sensitivity of prolonged P-wave during exercise stress test in detection of angiographically documented coronary artery disease. *Cardiol J*. 2017;24(2):159-66. DOI:10.5603/CJ.a2016.0099
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40. DOI:10.1016/s0735-1097(02)02164-2
8. Singh T, Bing R, Dweck MR, et al. Exercise Electrocardiography and Computed Tomography Coronary Angiography for Patients With Suspected Stable Angina Pectoris: A Post Hoc Analysis of the Randomized SCOT-HEART Trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(8):920-2. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1567
9. Christman MP, Bittencourt MS, Hulten E, et al. Yield of downstream tests after exercise treadmill testing: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1264-74. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.052
10. Heijenbroek-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MG. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J*. 2007;154(3):415-23. DOI:10.1016/j.ahj.2007.04.061
11. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:30. DOI:10.1186/1476-7120-6-30
12. Cortigiani L, Lombardi M, Michelassi C, et al. Significance of myocardial ischemic electrocardiographic changes during dipyridamole stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1998;82(9):1008-12. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00552-9
13. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(6):1463-70. DOI:10.1016/0735-1097(91)90676-z
14. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(4):415-37. DOI:10.1093/ejehocard/jen175
15. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Estevez R, et al. Head-to-head comparison of peak supine bicycle exercise echocardiography and treadmill exercise echocardiography at peak and at post-exercise for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(3):319-26. DOI:10.1016/j.echo.2011.11.002
16. Корецкий С.Н., Драпкина О.М., Шукуров Ф.Б., Васильев Д.К. Количественная оценка ишемии миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий с помощью мультимодальной стресс-эхокардиографии с полугоризонтальной велоэргометрией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(6):813-9 [Koretskiy SN, Drapkina OM, Shukurov FB, Vasiliev DK. Quantitative Assessment of Myocardial Ischemia in Multi-Vessel Coronary Artery Disease by Multimodal Stress Echocardiography with Semi-Supine Bicycle Ergometry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):813-9 (in Russian)].
17. Yang K, Yu SQ, Lu MJ, Zhao SH. Comparison of diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging for detecting hemodynamically significant coronary artery disease between cardiac magnetic resonance and nuclear medical imaging: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2019;293:278-85. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.06.054
18. Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение). Приказ Минздрава России от 28 апреля 2021 г. №410н Об. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105240046>. Ссылка активна на 19.11.2024 [Ob utverzhdenii standarta meditsinskoi pomoshchi vzroslym pri stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa (diagnostika, lechenie i dispansernoe nabludeniye). Prikaz Minzdrava Rossii ot 28 aprilia 2021 g. №410n Ob. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202105240046>. Accessed: 19.11.2024 (in Russian)].
19. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322-30. DOI:10.1093/eurheartj/ehy267
20. Celeng C, Leiner T, Maurovich-Horvat P, et al. Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant

- Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt. 2):1316-25. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.022
21. Balfour PC Jr, Gonzalez JA, Kramer CM. Non-invasive assessment of low- and intermediate-risk patients with chest pain. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(3):182-8. DOI:10.1016/j.tcm.2016.08.006
 22. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103 [Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103 (in Russian)]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4103
 23. Сумин А.Н., Корок Е.В., Синьков М.А., и др. Проблема малоизмененных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии. *Кардиология*. 2017;57(4):10-8 [Sumin AN, Korok EV, Sinkov MA, et al. The Problem of Minimally Changed Coronary Arteries at Elective Coronary Angiography. *Kardiologiya*. 2017;57(4):10-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/cardio.2017.4.10-18
 24. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994;344(8922):563-70. DOI:10.1016/s0140-6736(94)91963-1
 25. Bittl JA, He Y, Jacobs AK, et al. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease. *Circulation*. 2013;127(22):2177-85. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000646
 26. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1982;2(8309):1173-80.
 27. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-407. DOI:10.1056/NEJMoa1915922
 28. Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, et al. Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *N Engl J Med*. 2018;379(3):250-5. DOI:10.1056/NEJMoa1803538
 29. Hochman JS, Anthonopolos R, Reynolds HR, et al. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation*. 2023;147(1):8-19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714
 30. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(45):4638-61. DOI:10.1093/eurheartj/ehab246
 31. Doğan C, Bayram Z, Çap M, et al. Comparison of 30-Day MACE between Immediate versus Staged Complete Revascularization in Acute Myocardial Infarction with Multivessel Disease, and the Effect of Coronary Lesion Complexity. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2). DOI:10.3390/medicina55020051
 32. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1411-21. DOI:10.1056/NEJMoa1907775
 33. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10 [Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):5-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202038
 34. 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. Sopotavlenie effektivnosti vtorichnoi profilaktiki i otdalennoi letalnosti posle perenesennogo ostrogo koronarnogo sindroma v zavisimosti ot formy dispansernogo nabludeniia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(7S):9-10 (in Russian)].
 35. Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022 г. №168н. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468441>. Ссылка активна на 19.11.2024 [Ob utverzhenii poriadka provedeniia dispansernogo nabludeniia za vzroslymi. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 15 marta 2022 g. №168n. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468441>. Accessed: 19.11.2024 (in Russian)].
 36. Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А., и др. 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
 37. Щинова А.М., Осокина А.К., Потехина А.В., и др. Прогрессирование атеросклероза коронарных артерий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, в зависимости от тактики наблюдения кардиологом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):4796 [Shchinova AM, Osokina AK, Potekhina AV, et al. Coronary atherosclerosis progression in patients after coronary stenting, depending on a cardiology follow-up strategy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):4796 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4796
 38. Щинова А.М., Потехина А.В., Долгушева Ю.А., и др. Приверженность терапии после перенесенного инфаркта миокарда и методы ее улучшения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;3(48):5-13 [Shchinova AM, Potekhina AV, Dolgusheva YuA, et al. Adherence to therapy after myocardial infarction and methods for its improvement. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;3(48):5-13 (in Russian)]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0001
 39. О государственной социальной помощи. Федеральный закон от 17 июля 1999 г. №178-ФЗ. Режим доступа: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102061042>. Ссылка активна на 19.11.2024 [O gosudarstvennoi sotsial'noi pomoshchi. Federal'nyi zakon ot 17 iul'ia 1999 g. №178-FZ. Available at: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102061042>. Accessed: 19.11.2024 (in Russian)].
 40. Об утверждении перечня лекарственных препаратов в целях обеспечения в амбулаторных условиях лекарственными препаратами лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, страдающих ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с подтвержденным эхокардиографией в течение предшествующих 12 месяцев значением фракции выброса левого желудочка ≤40%, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Приказ Минздрава России от 6 февраля 2024 г. №37н. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202403130002>. Ссылка активна на 19.11.2024 [Ob utverzhenii perechnia lekarstvennykh preparatov v tseliakh obespecheniia v ambulatornykh usloviakh lekarstvennymi preparatami lits, nakhodiasichkhsia pod dispansernym nabludeniem, kotorye perenesli ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniia, infarkt miokarda, stradaioushchikh ishemicheskoi bolezniu serdtsa v sochetanii s fibrilliatsei predserdii i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu s podtverzhdennym ekhokardiografiei v techie nie predshestvuiushchikh 12 mesiatsev znacheniem fraktsii vybrosa levogo zheludochka ≤40%, a takzhe kotorym vpolneny aortokoronarnoe shuntirovanie, angioplastika koronarnykh arterii so stentirovaniem i kateternaia abliatsiia po povodu serdechno-sosudistykh zabolovanii. Prikaz Minzdrava Rossii ot 6 fevralia 2024 g. №37n. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202403130002>. Accessed: 19.11.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт оценки качества диспансерного наблюдения за взрослыми после перенесенного инфаркта миокарда в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах Российской Федерации

И.В. Атюнина[✉], Е.В. Сорокин, Ю.А. Долгушева

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

Аннотация

Цель. Оценка качества диспансерного наблюдения (ДН) и проводимого лечения после перенесенного инфаркта миокарда в соответствии с действующим Порядком ДН и клиническими рекомендациями (КР).

Материалы и методы. Проведен анкетный сбор данных о качестве ДН и соблюдении КР в 28 регионах Российской Федерации (1241 анкеты). Качество ДН оценивали по ряду критериев, включая сроки установления ДН и выписки рецептов на лекарственные препараты, специальность врача, проводящего ДН, частоту диспансерных визитов, соблюдение диагностического алгоритма и соответствие медикаментозных назначений действующим КР.

Результаты. ДН и наблюдение врачом-кардиологом больных после выписки из стационара своевременно установлено не во всех регионах. Диагностические алгоритмы ДН в целом соблюдались, однако проводимая лекарственная терапия не полностью соответствовала КР, особенно при назначении β-адреноблокаторов и препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.

Заключение. Необходимо дальнейшее совершенствование ДН больных, перенесших инфаркт миокарда. Внедрение и модернизация дополнительных механизмов, обеспечивающих непрерывность и эффективность лечебно-диагностического процесса, оптимизация медикаментозного лечения позволят улучшить качество амбулаторной кардиологической помощи и проводимого ДН.

Ключевые слова: диспансерное наблюдение, преемственность, инфаркт миокарда, клинические рекомендации, кардиолог, сердечно-сосудистые заболевания, диагностические алгоритмы

Для цитирования: Атюнина И.В., Сорокин Е.В., Долгушева Ю.А. Опыт оценки качества диспансерного наблюдения за взрослыми после перенесенного инфаркта миокарда в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах Российской Федерации. Терапевтический архив. 2025;97(1):11–20. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203027

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Болезни системы кровообращения (БСК) – одна из ведущих причин смерти как в мире, так и в Российской Федерации. В России в 2019 г. доля умерших от БСК в структуре общей смертности составила 47%, в 2020 г. – 44%, в 2021 г. – 38% [1]. По данным Росстата, в 2022 г. БСК стали причиной смерти 831 557 жителей (или 570,6 случая на 100 тыс. населения). В свою очередь, в структуре смертности от БСК, как правило, превалирует доля умерших от хронической ишемической болезни сердца [2]. Существенное число лиц высокого риска в группе составляют больные, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ). Риск смерти у данной категории больных в течение первого года после выписки из стационара составляет 8,7%, а в течение 5 лет – 22,9% [3]. Таким образом, первоочередной задачей амбулаторного этапа является коррекция модифицируемых факторов риска у больных с целью снижения смертности от ишемической болезни сердца и повторного ИМ.

Диспансерное наблюдение (ДН) – важный этап лечения после сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяющий своевременно мониторировать целевые показатели (ЦП). У этой группы пациентов крайне важен контроль за качеством медицинской помощи в амбулаторных условиях. В настоящее время ДН регламентируется Порядком проведения ДН за взрослыми (далее – Порядок) [4]. В пер-

вые 12 мес после перенесенного ИМ ДН за больными осуществляет врач-кардиолог, после чего в неосложненных случаях продолжается наблюдение врачом-терапевтом. Одним из важных аспектов ДН является двухгодичное бесплатное лекарственное обеспечение (БЛО), проводимое в рамках Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (ФП БССЗ) в соответствии с утвержденным перечнем лекарственных препаратов (ЛП) [5]. Обеспечение бесплатными ЛП повышает приверженность пациентов лечению и снижает частоту ССО [2].

ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», как головная медицинская организация по профилю «кардиология» в субъектах Центрального (ЦФО), Уральского (УФО), Сибирского (СФО) и Дальневосточного (ДФО) федеральных округов, участвует в реализации мероприятий по мониторингу, анализу качества ДН и внедрению клинических рекомендаций (КР) в муниципальных образованиях субъектов РФ в рамках ФП БССЗ. Для реализации этой задачи в 2023 г. проведен анализ эффективности ДН за пациентами, выписанными из региональных сосудистых центров и/или первичных сосудистых отделений после перенесенного ИМ.

Цель исследования – оценка качества ДН за взрослым населением после перенесенного ИМ в течение 6 мес и более после выписки из стационара, а также анализ выполне-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Атюнина Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. E-mail: atyunina_i@mail.ru

Сорокин Евгений Владимирович – канд. мед. наук, рук. научно-организационного отд.

Долгушева Юлия Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-организационного отд.

[✉] Irina V. Atyunina. E-mail: atyunina_i@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7771-172X

Evgeny V. Sorokin. ORCID: 0000-0001-8395-937X

Yuliya A. Dolgusheva. ORCID: 0000-0002-9326-2071

Experience in assessing the quality of dispensary observation of adults after myocardial infarction in the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation

Irina V. Atyunina[✉], Evgeny V. Sorokin, Yuliya A. Dolgusheva

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the quality of dispensary observation (DO) and treatment after myocardial infarction in accordance with the current DO-algorithm and clinical guidelines (CG).

Materials and methods. A questionnaire collection of data of the quality of DO and CG compliance was conducted in 28 regions of the Russian Federation (1241 questionnaires). The quality of DO was assessed according to a number of criteria, including the timing of establishing DO and issuing prescriptions for drugs, the specialty of the doctor performing DO, the frequency of DO-visits and adherence to the diagnostic algorithm, compliance with drug prescriptions current CG.

Results. Timely DO, cardiologist's follow up of patients discharged from the hospital did not take place in all regions. The diagnostic algorithms of DO were generally followed, however, the drug therapy did not fully comply to CG, especially in beta-blockers and drugs that affect the renin-angiotensin system.

Conclusion. There is a need for further improvement of the DO of patients with myocardial infarction. The introduction, modernization of additional mechanisms that ensure the continuity and efficiency of the diagnostic, treatment process, and the optimization of drug treatment will improve the quality of outpatient cardiac care and DO.

Keywords: dispensary observation, continuity of treatment, myocardial infarction, clinical guideline, cardiologist, cardiovascular diseases, diagnostic algorithms

For citation: Atyunina IV, Sorokin EV, Dolgusheva YuA. Experience in assessing the quality of dispensary observation of adults after myocardial infarction in the Central, Ural, Siberian and Far Eastern Federal Districts of the Russian Federation. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1): 11–20. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203027

ния положений КР при назначении ЛП пациентам, подлечащим БЛО в рамках ФП БССЗ.

Материалы и методы

В 30 регионах ЦФО, УФО, СФО и ДФО проведен анкетный сбор данных об эффективности ДН за пациентами, выписанными из региональных сосудистых центров и/или первичных сосудистых отделений после перенесенного ИМ не менее 6 мес назад и состоящими на ДН, а также анализ исполнения КР при назначении ЛП пациентам, имеющим право на БЛО в рамках ФП БССЗ.

Анкеты заполнялись региональными специалистами на основании бумажных или электронных версий амбулаторных карт, выборка которых осуществлялась в произвольном порядке в каждом субъекте из нескольких амбулаторных организаций (центральных и районных). Сведения о больных вносились в анкеты в обезличенном виде и содержали основные данные о клиническом диагнозе, сроках выписки из стационара и постановки на ДН, проведенных обследованиях и их периодичности, датах визитов и проводимой терапии (всего 58 пунктов).

Оценка качества ДН проводилась по критериям, разработанным на основании Порядка [4]:

1. Срок назначения ДН после выписки из стационара с установленным диагнозом или получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях. Целевое значение (ЦЗ) – установление ДН в течение 3 рабочих дней в 100% случаев.

2. Специальность врача, осуществляющего ДН за лицами, перенесшими ИМ, в течение первых 12 мес после выписки из стационара. ЦЗ – проведение ДН врачом-кардиологом в 100% случаев.

3. Интервал выдачи рецептов на ЛП после выписки из стационара и длительность действия выписанных рецептов во время ДН, преемственность лекарственной терапии. ЦЗ критерия – выдача рецептов не позднее 3 рабочих дней после выписки из стационара в 100% случаев, длительность действия рецептов – не менее 30 дней.

4. Количество повторных диспансерных визитов к врачу-кардиологу по поводу ИМ. ЦЗ – не менее 1 визита за 6 мес, не менее 2 визитов за 12 мес.

5. Соблюдение диагностического алгоритма при ДН в соответствии с положениями Порядка: проведение электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), контроль за эффективностью лечения статинами на этапе ДН. ЦЗ критерия – выполнение всего объема исследований в 100% случаев (выполнение ЭКГ не менее 1 раза за 6 мес / не менее 2 раз в год; проведение ЭхоКГ не менее 1 раза в год; контроль липопротеинов низкой плотности (ЛНП) – не менее 1 раза за 6 мес / не менее 2 раз в год).

6. Соответствие медикаментозных назначений пациентам высокого риска, получающим БЛО на этапе ДН в рамках ФП БССЗ, положениям КР Минздрава России «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [6]. Целевой критерий: доля больных, получающих терапию в соответствии с КР, от числа имеющих показания к лечению: 100%.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2013 (США). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – среднеквадратическое отклонение.

Результаты

Анкеты были направлены в 30 регионов ЦФО, УФО, СФО и ДФО.

ЦФО: Владимирская область, г Москва, Ивановская область, Калужская область, Костромская область, Курская область, Липецкая область, Московская область, Орловская область, Рязанская область, Тверская область, Тульская область, Ярославская область;

УФО: Курганская область, Свердловская область, Ямало-Ненецкий автономный округ;

СФО: Республика Алтай, Иркутская область, Красноярский край, Новосибирская область, Республика Тыва, Республика Хакасия;

ДФО: Республика Бурятия, Республика Саха (Якутия), Забайкальский край, Приморский край, Хабаровский край,

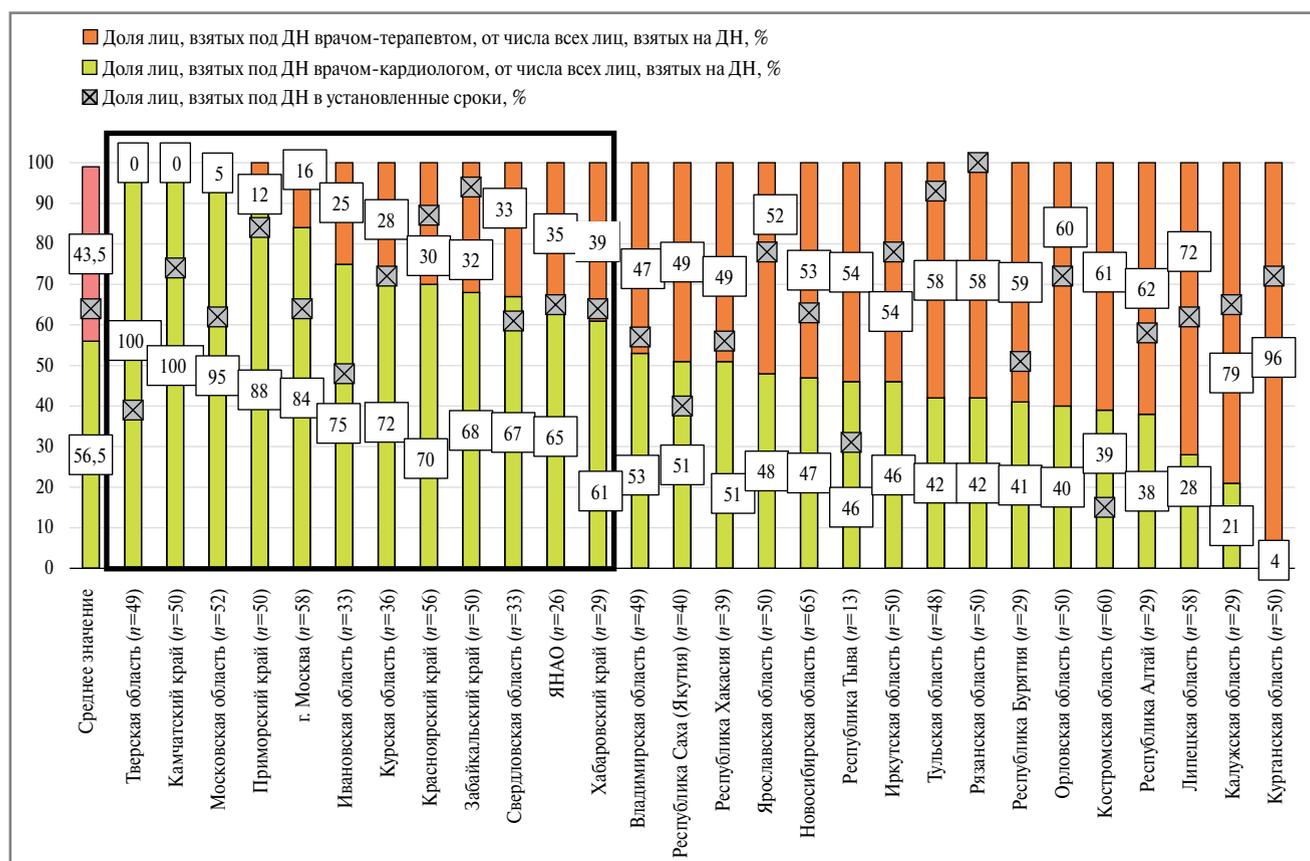


Рис. 1. Доля больных, ДН которых ведет врач-кардиолог/врач-терапевт, и больных, своевременно постановленных на ДН (%). Примечание. ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ (здесь и далее на рис. 2–5 и в табл. 1–3).

Fig. 1. Percentage of patients followed up by a cardiologist/general practitioner, and patients who are promptly enrolled in the follow-up care, %.

Камчатский край, Магаданская область, Чукотский автономный округ.

Заполненные анкеты были получены из 28 регионов в августе 2023 г. Запрошенные данные не предоставили 2 региона: Магаданская область и Чукотский автономный округ.

Всего проанализирована 1241 анкета.

Сроки постановки на ДН

ДН после ИМ своевременно устанавливалось в среднем в 64±19,2% случаев в 28 регионах. Наилучший результат по срокам постановки на ДН отмечался в Рязанской области, где оно было своевременным в 100% случаев. Более чем в 90% случаев ДН было установлено в срок в Забайкальском крае, Тульской области. Менее 50% больных были своевременно взяты на ДН в Ивановской, Костромской, Тверской областях, в республиках Саха (Якутия) и Тыва (рис. 1).

Специальность врача, осуществляющего ДН

Средний показатель доли больных, наблюдающихся после перенесенного ИМ у врача-кардиолога, составил 56±23%. ДН в 100% случаев осуществлялось врачом-кардиологом только в 2 регионах из 15: в Тверской области и Камчатском крае.

В 13 регионах из 28 у врача-кардиолога, несмотря на имеющиеся показания, наблюдаются менее 50% больных. В Калужской и Курганской областях на ДН у врача-кардиолога находятся менее 1/3 больных (см. рис. 1).

Сроки выписки препаратов БЛО и выдачи рецептов после выписки

Сроки выдачи рецептов на ЛП после выписки из стационаров в регионах варьировали от 1 до 60 дней. В установленные сроки в регионах рецепты выдавались в среднем в 70±20,1% случаев. В 13±9,4% случаев рецепты выдавались в течение 3–9 рабочих дней и в 16±15,3% – в течение 10 рабочих дней и более. В ряде регионов реализована практика оформления рецептов в день выписки из стационара: в Московской, Иркутской, Костромской, Тульской, Рязанской, Владимирской, Свердловской, Тверской областях, в Забайкальском и Приморском краях.

В Рязанской, Тульской областях и Забайкальском крае в 100% случаев рецепты выдавали в течение 3 рабочих дней после выписки из стационара.

Наиболее длительный период ожидания выдачи рецептов на ЛП отмечался в Ивановской области (68% рецептов выданы через 10 дней и более), Республике Саха (Якутия) – 43% рецептов выданы через 10 дней и более (рис. 2). Стоит отметить, что в предоставленных сведениях могли быть указаны данные о выписанных рецептах на амбулаторном этапе при текущем диспансерном наблюдении, без учета рецептов, выданных непосредственно в день выписки из стационара.

При сопоставлении сроков постановки на ДН и сроков выписки препаратов БЛО в ряде регионов отмечено их неполное соответствие. В Тверской и Костромской областях при низкой доле больных, своевременно взятых на ДН (39 и 15%), льготные препараты выписаны своевременно в 88 и

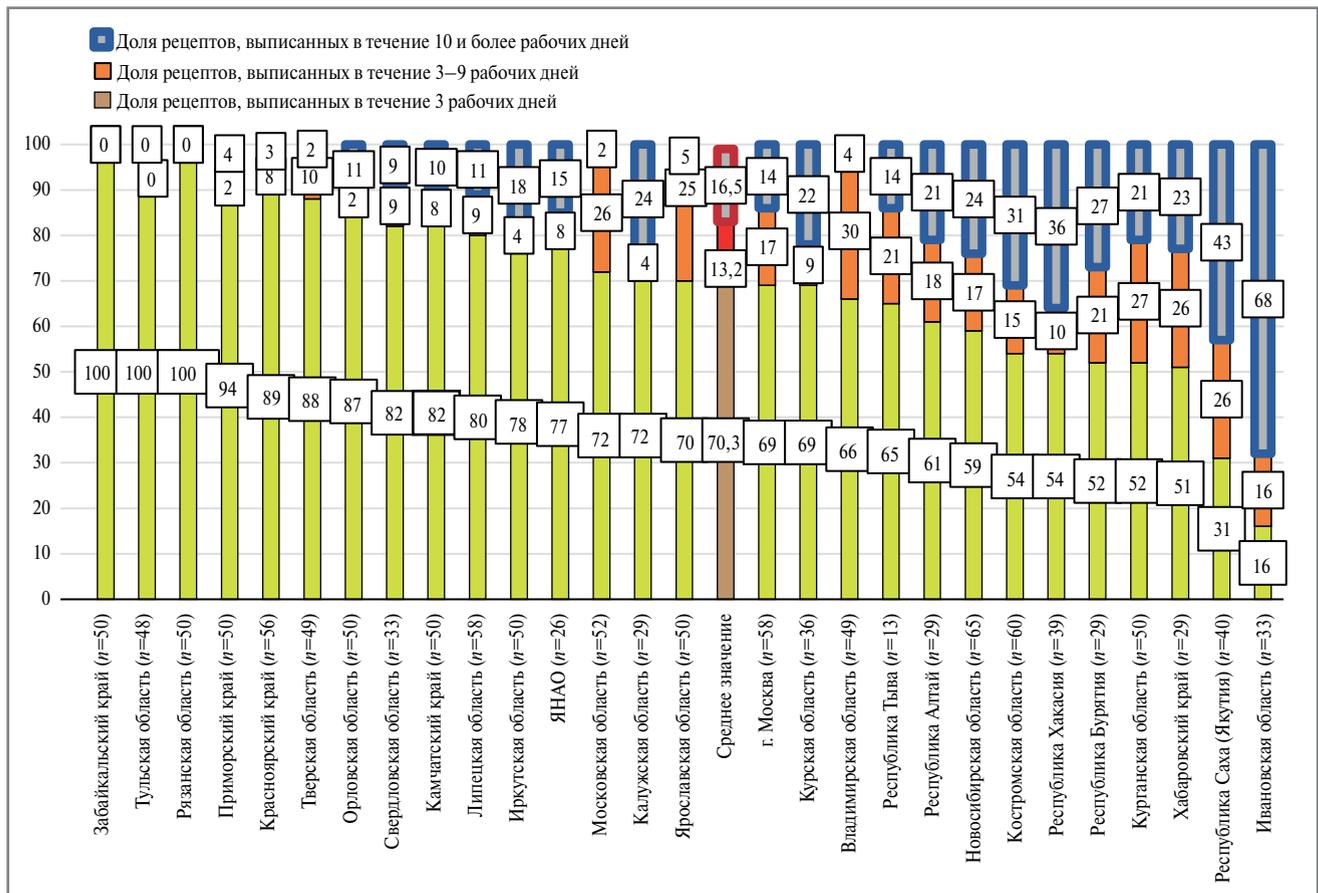


Рис. 2. Доля пациентов по сроку выдачи рецептов БЛО в рамках ФП БССЗ больным с ИМ, выписанным из стационара (%).

Fig. 2. Percentage of patients with myocardial infarction (MI) discharged from the hospital by the terms of writing prescriptions for fully reimbursed drugs within the Federal Project "Combating Cardiovascular Diseases".

95% случаев соответственно. В Курганской, Ивановской областях и Хабаровском крае больные, взятые на ДН в установленные сроки, в большинстве случаев не были своевременно обеспечены рецептами (рис. 3). Подобные расхождения могут свидетельствовать о недостаточно качественном ведении медицинской документации, неотлаженном механизме контроля постановки на ДН и выписки льготных ЛП.

Срок действия выданных рецептов варьировал в разных регионах от 30 до 180 дней, в среднем 102 ± 46 дней. Наименьший срок действия рецептов (7 дней) отмечался в Рязанской области. В 22 из 28 регионов минимальная продолжительность действия рецептов составила 30 дней. Максимальная длительность действия рецептов – до 180 дней – отмечалась в г. Москве, Московской, Костромской, Ярославской областях, Хабаровском крае, Ямало-Ненецком автономном округе (табл. 1).

Частота диспансерных визитов больных к врачу-кардиологу и врачу-терапевту после перенесенного ИМ

Периодичность диспансерных осмотров врачом-кардиологом больных, перенесших ИМ, должна быть не реже 2 визитов в год [4]. Однако во многих регионах ДН проводится терапевтом, что может быть обусловлено кадровым дефицитом кардиологов. С учетом сказанного проводилась оценка диспансерных посещений как кардиолога, так и терапевта. Рекомендованная частота визитов к врачу в 28 регионах по поводу ДН соблюдалась в среднем в $70 \pm 17,8\%$ случаев

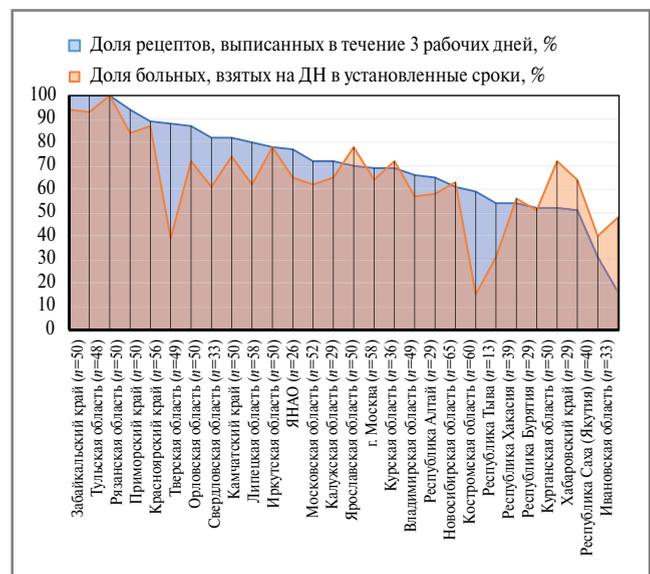


Рис. 3. Доля больных, своевременно поставленных на ДН, и доля рецептов, выписанных в установленные сроки (%).

Fig. 3. Percentage of patients promptly enrolled in the follow-up care, and the percentage of prescriptions written within the required time period, %.

Таблица 1. Сроки действия выданных рецептов на льготные ЛП

Table 1. Validity of written prescriptions for reimbursed medicinal products

Название региона	Срок действия выданных рецептов, дни	
	min	max
Владимирская область, n=49	30	90
Москва, n=58	30	180
Забайкальский край, n=50	90	90
Ивановская область, n=33	30	90
Иркутская область, n=50	30	90
Калужская область, n=29	30	90
Камчатский край, n=50	30	90
Костромская область, n=60	30	180
Красноярский край, n=56	30	90
Курганская область, n=5	30	90
Курская область, n=36	30	90
Липецкая область, n=58	30	90
Московская область, n=52	30	180
Новосибирская область, n=65	30	90
Орловская область, n=50	30	30
Приморский край, n=50	30	90
Республика Алтай, n=29	30	30
Республика Бурятия, n=29	30	90
Республика Саха (Якутия), n=40	30	90
Республика Тыва, n=13	30	90
Республика Хакасия, n=39	60	90
Рязанская область, n=50	7	7
Свердловская область, n=33	30	90
Тверская область, n=49	90	90
Тульская область, n=48	90	90
Хабаровский край, n=25	30	180
ЯНАО, n=26	90	180
Ярославская область, n=50	30	180

(рис. 4). В 14 из 28 регионов минимальная частота диспансерных приемов больных, перенесших ИМ в рамках ДН, была ниже среднего показателя. В 3 регионах (Курганской, Липецкой и Рязанской областях) менее 1/2 больных своевременно посетили кардиолога/терапевта по поводу ДН.

Соблюдение диагностического алгоритма при ДН

Проводилась оценка соблюдения рекомендованного стандарта диагностического обследования больных после перенесенного ИМ, находящихся на ДН, включающего проведение ЭКГ и ЭхоКГ, контроля показателя холестерина низкой плотности (ХС-ЛНП).

В 28 регионах ЭКГ проводилось в среднем в 96±7,6% случаев с рекомендованной частотой не менее 2 раз в год или 1 раза в 6 мес (рис. 5).

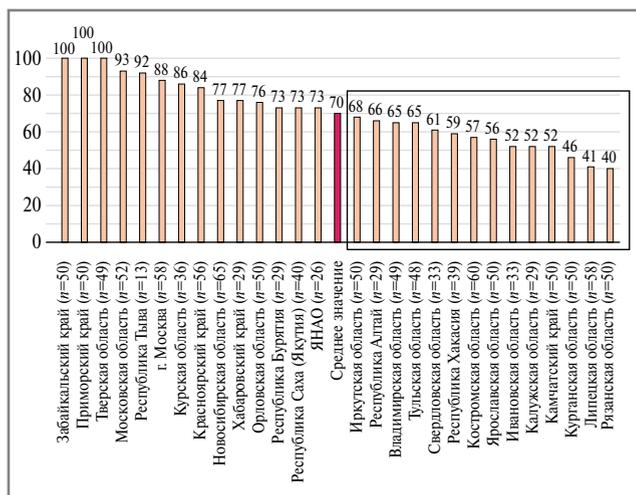


Рис. 4. Доля пациентов, своевременно посетивших врача-кардиолога/врача-терапевта после перенесенного ИМ (не менее 1 раза за 6 мес), %.

Fig. 4. Percentage of patients who visited a cardiologist/general practitioner after MI within the given timeframe (at least once in 6 months), %.

Выполнение ЭхоКГ с рекомендованной частотой не менее 1 раза в год проводилось в представленных регионах в среднем в 73±20,5% случаев (при сроке ДН менее 12 мес показатель не учитывался).

Реже всего ЭхоКГ больным на ДН выполнялось в 3 регионах из 15: в Костромской и Рязанской областях, Камчатском крае.

Своевременный контроль за уровнем ХС-ЛНП проводился в среднем в 63±23% случаев. В Забайкальском крае у всех больных, находящихся на ДН по поводу перенесенного ИМ, осуществлялся контроль достижения ЦП ЛНП с рекомендованной частотой (не менее 2 раз в год, не реже 1 раза в 6 мес). Реже других показатели липидограммы контролировались в Камчатском крае, Рязанской и Тульской областях.

Наибольшее соответствие диагностическим алгоритмам Порядка ДН отмечалось в 2 регионах из 28: в Забайкальском крае и Тверской области, где большинству больных, находящихся на ДН, были выполнены ЭКГ, ЭхоКГ и проводился контроль ХС-ЛНП с рекомендуемой частотой.

Преимущество лекарственной терапии на амбулаторном этапе

Соблюдение принципа преимущественности лекарственной терапии на амбулаторном этапе ДН за лицами, перенесшими ИМ, – важное условие вторичной профилактики ССО. В 11 из 28 регионов преимуществом соблюдена в 100% случаев (табл. 2). В 4 регионах сведения о преимущественности частично не предоставлены, в связи с чем однозначно судить о показателе не представляется возможным. Однако во Владимирской области преимуществом была соблюдена только в 69% случаев, и в 14% случаев данные отсутствовали.

Оценка преимущественности проводилась врачами на местах в процессе анализа медицинской документации с дальнейшим занесением сведений в анкеты, в связи с чем нельзя исключать возможные погрешности при формировании данных, а также субъективный подход к оценке проводимой терапии.

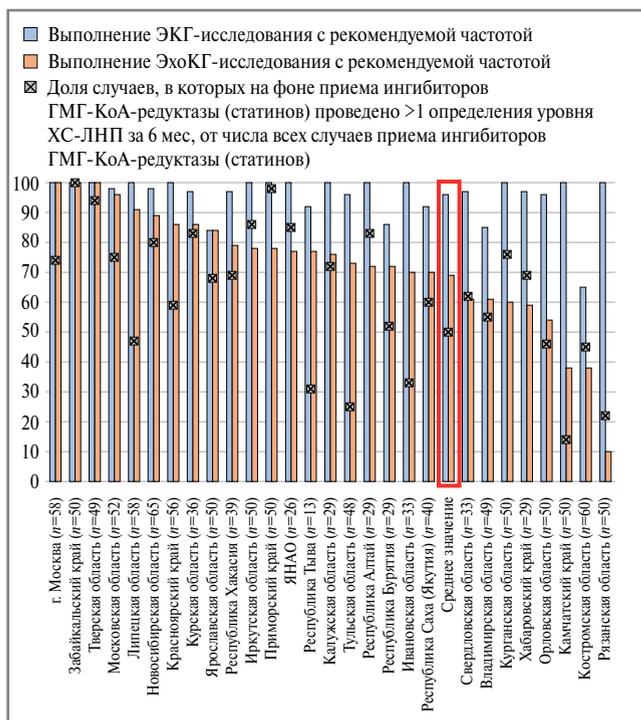


Рис. 5. Доля пациентов, выполнивших диагностические алгоритмы (ЭКГ, ЭхоКГ, контроль ХС-ЛНП), %.

Fig. 5. Percentage of patients who completed diagnostic algorithms (ECG, EchoCG, serial LDL-C), %.

Соответствие проводимой терапии КР

Соответствие лекарственной терапии, назначаемой в амбулаторных условиях, оценивалось на основании положений КР Минздрава России «Стабильная ишемическая болезнь сердца» [6].

Анализ соответствия проводился на основании следующих данных: диагноз, перечень назначенных препаратов, дозировки, указания на имеющиеся противопоказания. Допускалось неназначение препаратов или назначение в сниженных дозах при имеющихся противопоказаниях или иных обоснованных причинах. Всего было проанализировано 1102 анкеты. Исключено из анализа 139 анкет по причине частичного заполнения данных. Соответствие проводимой терапии КР в полной мере не удалось оценить в Камчатском крае и Ивановской области в связи с некачественно заполненными анкетными данными.

Рассчитывались следующие показатели:

1. Доля лиц, у которых лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) проводилось в сниженной дозе или отсутствовало без обоснования, %.
2. Доля лиц, у которых лечение препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему (РАС), проводилось в сниженной дозе или отсутствовало без обоснования, %.
3. Доля лиц, у которых лечение β -адреноблокаторами (β -АБ) проводилось в сниженной дозе или отсутствовало без обоснования, %.
4. Доля лиц, у которых лечение ингибиторами агрегации тромбоцитов проводилось в сниженной дозе или отсутствовало без обоснования, %.
5. Доля лиц, у которых лечение антикоагулянтами безосновательно не проводилось, несмотря на имеющиеся показания, %.

Таблица 2. Соблюдение преемственности лекарственной терапии при диспансерном наблюдении

Table 2. Compliance with the continuity of drug therapy during follow-up care

Регион	+	-
Забайкальский край, n=50	100	0
Ивановская область, n=33	100	0
Иркутская область, n=50	100	0
Калужская область, n=29	100	0
Красноярский край, n=56	100	0
Курганская область, n=50	100	0
Курская область, n=36	100	0
Орловская область, n=50	100	0
Республика Алтай, n=29	100	0
Тверская область, n=49	100	0
Хабаровский край, n=25	100	0
Московская область, n=52	98	0
Тульская область, n=48	98	0
Республика Хакасия, n=39	97	0
Свердловская область, n=33	97	3
Приморский край, n=50	96	0
ЯНАО, n=26	96	0
г. Москва, n=58	93	0
Липецкая область, n=58	93	2
Новосибирская область, n=65	92	8
Республика Саха (Якутия), n=40	92	8
Республика Тыва, n=13	92	0
Рязанская область, n=50	92	0
Ярославская область, n=50	92	8
Республика Бурятия, n=29	89	11
Костромская область, n=60	87	13
Камчатский край, n=50	76	22
Владимирская область, n=49	69	14

Примечание. + Обеспечение преемственности лекарственной терапии на амбулаторном этапе, %;
- нет данных о преемственности лекарственной терапии на амбулаторном этапе, %.

Ни в одном регионе, представившем данные о лечении на этапе ДН лиц, перенесших ИМ, не обеспечено полное соблюдение нозологических КР в части назначения и проведения медикаментозного лечения бесплатными ЛП в рамках ФП БССЗ.

На рис. 6 представлены усредненные показатели, основанные на данных 1102 анкет из 28 регионов. Наибольшая частота несоблюдения КР отмечалась при назначении β -АБ (41%) и препаратов, влияющих на РАС (40%).

Чаще всего несоответствия медикаментозных назначений КР отмечались в Орловской области, Республике Бурятия, Забайкальском крае, Ярославской области, Рязанской области, Владимирской области, г. Москве. В перечисленных регионах полное соответствие КР отмечалось менее чем в 1/3 случаев. Наиболее часто дефекты назначения

Таблица 3. Соблюдение КР при лечении больных, находящихся на ДН (%)**Table 3. Compliance with clinical guidelines during follow-up care, %**

Регион	Доля лиц, у которых лечение препаратами проводится в сниженной дозе или отсутствует без основания					
	ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)	препараты, влияющие на РАС	β -АБ	ингибиторы агрегации тромбоцитов	антикоагулянты	лечение полностью соответствует КР
Камчатский край, n=29	3	93	38	55	55	0*
Ивановская область, n=33	6	61	82	0	3	3**
Орловская область, n=50	8	94	86	0	0	6
Республика Бурятия, n=28	14	57	64	7	7	21
Забайкальский край, n=50	0	28	66	0	16	22
Ярославская область, n=48	2	69	58	4	4	25
Рязанская область, n=50	2	18	66	0	0	26
Владимирская область, n=30	10	50	53	3	7	27
г. Москва, n=52	8	52	60	2	0	27
Костромская область, n=48	21	48	54	10	15	31
ЯНАО, n=18	6	39	61	6	6	33
Хабаровский край, n=32	16	34	22	3	9	38
Калужская область, n=22	41	41	36	0	0	41
Приморский край, n=50	2	30	40	4	12	42
Курганская область, n=49	18	31	37	0	0	45
Красноярский край, n=54	6	32	22	4	0	48
Иркутская область, n=46	11	26	40	4	0	50
Курская область, n=32	3	16	28	3	13	50
Новосибирская область, n=65	3	31	43	0	3	51
Республика Хакасия, n=36	0	36	25	14	3	56
Республика Тыва, n=10	0	30	10	0	30	60
Свердловская область, n=23	13	39	48	4	0	61
Республика Саха (Якутия), n=36	0	25	22	6	14	61
Тверская область, n=33	0	24	33	0	0	61
Московская область, n=52	8	20	22	4	8	64
Республика Алтай, n=25	8	24	16	4	4	68
Липецкая область, n=51	2	22	22	8	2	73
Тульская область, n=50	2	0	0	2	4	88

* Нет качественных данных, **низкое качество данных.

выявлялись для препаратов, влияющих на РАС, β -АБ, и в меньшей степени – ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов); **табл. 3.** Наиболее высокий уровень соответствия назначений КР отмечался в Тульской области (88%).

Обсуждение

Согласно требованиям Порядка проведения ДН за взрослыми, лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны быть поставлены на ДН не позднее 3 рабочих дней после установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях или получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях, а наблюдение пациентов, перенесших ИМ, в первые 12 мес должно осуществляться

врачом-кардиологом [4]. Реализовать эти положения в полной мере можно при наличии компетентных кадровых ресурсов, достаточной материально-технической базы, функционирующей медицинской информационной системы (МИС), позволяющей обеспечить полную интеграцию медицинских организаций как стационаров, так и амбулаторного звена, а также организационных решений, позволяющих компенсировать недостатки того или иного этапа. Результаты нашего анализа демонстрируют недостаточно отлаженную преемственность между стационарным и амбулаторным этапами в большинстве регионов ЦФО, УФО, СФО, ДФО. Только в Приморском крае за больными, перенесшими ИМ, своевременно устанавливается ДН врачом-кардиологом. В ряде других регионов (Рязанская, Тульская области) при своевременной постановке больных



Рис. 6. Доля пациентов, находящихся на ДН, лечение которых не соответствует КР терапии после перенесенного ИМ, % (n=1102).

Fig. 6. Proportion of patients enrolled in follow-up care whose treatment does not comply with clinical guidelines after MI, % (n=1,102).

на ДН дальнейшее наблюдение более чем в 1/2 случаев фактически осуществляется врачом-терапевтом.

Важным условием преемственности является своевременная передача информации. Наиболее распространены следующие механизмы передачи информации: через защищенные электронные каналы связи (VipNet) из стационара в поликлинику; прямая запись на прием к кардиологу или терапевту при выписке с указанием даты и времени посещения; передача выписных эпикризов на руки больным для дальнейшего обращения в поликлинику по месту жительства. С развитием МИС появляется возможность автоматической передачи сведений о больных при выписке из стационара. В Забайкальском крае, Рязанской области, где в МИС используется данная функция, отмечается высокая степень преемственности, что свидетельствует об эффективности и перспективности этого способа.

Соблюдение сроков постановки на ДН – важное условие его эффективности, так как обеспечивает непрерывность проводимого медикаментозного лечения. В соответствии с перечнем ЛП, утвержденным приказом Минздрава России №639н [5], больные, перенесшие сердечно-сосудистые события при постановке на ДН, имеют возможность БЛО на протяжении двух лет [5]. Льготное получение препаратов позволяет повысить приверженность больных назначенной терапии и ДН. Это существенный фактор, так как даже кратковременная отмена антиагрегантных препаратов может привести к развитию тромбоза коронарных артерий [2]. По результатам проведенного анализа в 28 регионах ЦФО, УФО, СФО и ДФО, сроки своевременной выдачи льготных рецептов соблюдались в 70% случаев. Наиболее высокие показатели отмечались в тех регионах, где успешно реализована практика оформления рецептов в

день выписки из стационара: в Рязанской и Тульской областях, Забайкальском крае. Преемственность лекарственной терапии на амбулаторном этапе в большинстве регионов сохранена.

Важным аспектом вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является не только продолжение лекарственной терапии, но и регулярность ДН, проведение необходимого объема диагностических исследований и коррекция назначений для достижения ЦП артериального давления, частоты сердечных сокращений, показателей ХС-ЛНП. В настоящее время в 28 регионах ЦФО, УФО, СФО и ДФО рекомендованная периодичность визитов к врачу по поводу ДН отмечается в 70% случаев. Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) пациентов после перенесенного ИМ рамках ДН должна составлять не менее 2 раз в год [4]. Только в 3 регионах частота посещений врача по поводу ДН соответствовала требованиям Порядка, а в Курганской, Липецкой и Рязанской областях этот показатель составил менее 50%. Основными причинами несоблюдения периодичности диспансерных визитов могут являться: недостаточная осведомленность специалистов, ответственных за проведение ДН; нарушение механизмов взаимодействия между территориальным фондом обязательного медицинского страхования и медицинской организацией [7]. Кроме того, частой причиной является несовершенство ведения отчетной документации как бумажной, так и в МИС (при ее эксплуатации), когда врач, проводящий ДН, не вносит в карту больного сведений о проведенном осмотре или запись носит формальный характер. Косвенным подтверждением может быть доля больных, своевременно посетивших врача по поводу ДН. Например, в Курганской области данный показатель один из самых низких – 46%, в то время как доля своевременно выполненных обследований с рекомендованной частотой в рамках ДН, таких как ЭКГ, ЭхоКГ и контроль ХС-ЛНП, составила 100, 60 и 76% соответственно. Данное расхождение может свидетельствовать о дефектах внесения записей о ДН в карту больного, когда при фактическом наблюдении документация не ведется. Подобные несоответствия отмечаются в Ярославской и Калужской областях и в меньшей степени в Республике Хакасия.

Анализ амбулаторных карт показал, что проводимое медикаментозное лечение ни в одном регионе не имело полного соответствия КР. Наибольшие затруднения врачи испытывают с назначением препаратов, влияющих на РАС, и β-АБ, либо выписывая низкие дозировки, либо не проводя их коррекцию при имеющихся показаниях или вовсе исключая из перечня. Несоблюдение клинических алгоритмов, возможно, обусловлено недостаточным уровнем знаний КР и низкой мотивацией врачей. Кроме того, в ряде регионов доступность кардиологической амбулаторной помощи снижена в связи с кадровым дефицитом врачей-кардиологов [2]. В некоторых регионах большинство больных, находящихся на ДН после перенесенного ИМ, в первые 12 мес наблюдают врачи-терапевты, как, например, в Курганской, Калужской, Липецкой областях. С учетом сказанного становится актуальным совершенствование системы контроля качества медицинской помощи в амбулаторных медицинских организациях. Оптимальным представляется автоматизация процесса с внедрением автоматического контроля в МИС, кроме того, перспективно внедрение систем поддержки принятия врачебных решений для снижения возможности допущения врачебных ошибок и повышения качества оказываемой медицинской помощи.

Ограниченная доступность специализированной помощи – важный фактор, снижающий качество ДН. Один из механизмов, позволяющих компенсировать кадровый дефицит кардиологов, повысить качество ДН, особенно в удаленных районах, – централизация кардиологической помощи с организационно-методической поддержкой кардиологических диспансеров, а также использование дистанционных технологий консультирования [8]. Так, в Тульской области, где практикуется опыт очных и телемедицинских консультаций специалистами кардиологического диспансера амбулаторных пациентов из отдаленных районов, отмечается наиболее высокая степень соответствия КР.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования амбулаторной кардиологической помощи, и в настоящее время имеются резервы для повышения качества ДН больных. Внедрение и усовершенствование медицинских систем с интеграцией медицинских организаций на всех этапах позволит обеспечить непрерывность лечебно-диагностического процесса, а выдача рецептов для льготного лекарственного обеспечения одновременно с выписными эпикризами позволит исключить прерывание лечения на этапе выписки. Высокой эффективности ДН способствует квалифицированное лечение и своевременное и комплексное обследование, в связи с чем необходимо внедрять автоматизированный контроль качества с использованием МИС, системы поддержки принятия врачебных решений, что позволит снизить затраты временных ресурсов при оказании кардиологической помощи, устранить возможные дефекты при построении диагностического и лечебного алгоритмов.

Кроме того, в условиях кадрового дефицита врачей-кардиологов в ряде регионов следует разрабатывать и внедрять механизмы дистанционного консультирования больных в удаленных районах, а также проводить усиление организационно-методической поддержки амбулаторной кардиологической помощи путем создания или усовершенствования консультативных центров на базе кардиологических диспансеров.

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

БЛО – бесплатное лекарственное обеспечение
 БСК – болезни системы кровообращения
 ДН – диспансерное наблюдение
 ДФО – Дальневосточный федеральный округ
 ИМ – инфаркт миокарда
 КР – клинические рекомендации
 ЛП – лекарственный препарат
 МИС – медицинская информационная система
 РАС – ренин-ангиотензиновая система
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 СФО – Сибирский федеральный округ

УФО – Уральский федеральный округ
 ФП БССЗ – Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»
 ХС-ЛНП – липопротеины низкой плотности
 ЦЗ – целевое значение
 ЦП – целевые показатели
 ЦФО – Центральный федеральный округ
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 β-АБ – β-адреноблокаторы

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российский статистический ежегодник. М., Росстат. 2021. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf. Ссылка активна на 29.09.2023 [Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. Moscow, Rosstat. 2022. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2022.pdf. Accessed: 29.09.2023 (in Russian)].
2. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10 [Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):5-10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.01.202038
3. Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernández-Avilés F, Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4(5):461-7. DOI:10.1177/2048872614565928
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». *Российская газета*. 22.04.2022. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdravprikaz168-site-dok.html>. Ссылка активна на 29.09.2023 [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 15.03.2022 №168n "Ob utverzhdenii poriadka provedeniia dispansernogo nabludeniia za vzroslymi". *Russian newspaper*. 04.22.2022. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/04/22/minzdrav-prikaz168-site-dok.html>. Accessed: 29.09.2023 (in Russian)].
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 №639н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выпол-

- нены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства». *Российская газета*. 28.10.2022. Режим доступа: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Ссылка активна на 29.09.2023 [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 №639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в телиах обеспечения в амбулаторных условиях lits, nakhodiashchikhsia pod dispansernym nabludeniem, kotorye perenesli ostroe narushenie mozgovogo krovoobrashcheniia, infarkt miokarda, a takzhe kotorym vypolneny 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 vmeshatelstva". *Russian newspaper*. 22.09.2023. Available at: <https://rg.ru/documents/2022/10/28/minzdrav-prikaz639-site-dok.html>. Accessed: 14.11.2022 (in Russian)].
6. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076
7. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Калинина А.М., и др. Организационные аспекты оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с ишемической болезнью сердца стабильного течения участковыми врачами-терапевтами. *Профилактическая медицина*. 2021;24(9):6-16 [Drapkina OM, Shepel RN, Kalinina AM, et al. Organizational context of quality assessment of follow-up care for patients with stable coronary heart disease by primary care general practitioners. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(9):6-16 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2021240916
8. Бойцов С.А., Ефремова Ю.Е., Лазарева Н.В., и др. Пути совершенствования амбулаторной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(4):5-11 [Boytsov SA, Efremova YuE, Lazareva NV, et al. Ways to improve outpatient care for cardiovascular diseases. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(4):5-11 (in Russian)]. DOI:10.47093/2713-069X.2021.2.4.5-11

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2023

Клинико-anamnestические предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибрилятором

Н.Б. Лебедева[✉], И.В. Талибуллин, П.Г. Парфенов, О.Л. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки Российской Федерации, Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Выявление комплекса клинико-anamnestических предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и имплантируемым кардиовертером-дефибрилятором (ИКД). **Материалы и методы.** У 260 пациентов с СН с низкой ФВЛЖ и ИКД, включенных в «Кузбасский регистр пациентов с ИКД», получены данные о статусе жив/умер, причинах смерти и сердечно-сосудистых событиях в течение 4-летнего периода наблюдения. Внесенные в регистр перед имплантацией ИКД клинико-инструментальные и социально-демографические параметры использовались для составления прогностической регрессионной модели.

Результаты. Всего зарегистрировано 348 сердечно-сосудистых событий (конечных точек), из них 54 смерти. Основной причиной смерти у 48 (88,9%) пациентов явилась острая декомпенсация СН. Согласно многофакторному регрессионному анализу риск неблагоприятного отдаленного исхода повышают уровень систолического давления в легочной артерии, толщина межжелудочковой перегородки, наличие хронической обструктивной болезни легких, низкая ФВЛЖ и отсутствие приема блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также социальное положение (чувствительность модели – 70%, специфичность – 75,9%, AUC=0,8).

Заключение. Использование прогностической модели в клинической практике позволит персонализировать подходы к принятию решения о необходимости имплантации ИКД и дальнейшему наблюдению пациентов с целью улучшения их выживаемости.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, внезапная сердечная смерть, низкая фракция выброса левого желудочка, прогноз

Для цитирования: Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфенов П.Г., Барбараш О.Л. Клинико-anamnestические предикторы неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибрилятором. Терапевтический архив. 2025;97(1):21–28. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203045

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and anamnestic predictors of poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure and implanted cardioverter-defibrillator

Nataliya B. Lebedeva[✉], Ilias V. Talibullin, Pavel G. Parfenov, Olga L. Barbarash

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

Abstract

Aim. Identification of a complex of clinical and anamnestic predictors of an unfavorable long-term prognosis in patients with heart failure with low left ventricular ejection fraction and an implanted cardioverter-defibrillator (ICD).

Materials and methods. In 260 patients with heart failure with low left ventricular ejection fraction and ICD included in the "Kuzbass Register of Patients with ICD", data were obtained on the status of alive/dead, causes of death and cardiovascular events during a 4-year follow-up period. The clinical-instrumental and socio-demographic parameters entered into the register before ICD implantation were used to compile a prognostic regression model.

Results. A total of 348 cardiovascular events (endpoints) were recorded, of which 54 were deaths. The main cause of death in 48 (88.9%) patients was acute decompensated heart failure. According to the multivariate regression analysis, the factors that increase the risk of an unfavorable long-term outcome included in the prognostic model were: the level of systolic pressure in the pulmonary artery, the thickness of the interventricular septum, social status, the presence of chronic obstructive pulmonary disease, the low ejection fraction of the left ventricle and the absence of a renin-blocker angiotensin-aldosterone system (model sensitivity – 70%, specificity – 75.9%, AUC=0.8).

Conclusion. The use of a predictive model in clinical practice will make it possible to personalize approaches to making a decision on the need for ICD implantation and further monitoring of patients in order to improve their survival.

Keywords: heart failure, implantable cardioverter defibrillators, sudden cardiac death, low left ventricular ejection fraction, prognosis

For citation: Lebedeva NB, Talibullin IV, Parfenov PG, Barbarash OL. Clinical and anamnestic predictors of poor long-term prognosis in patients with chronic heart failure and implanted cardioverter-defibrillator. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(1):21–28. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203045

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Лебедева Наталия Борисовна – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. лаб. реабилитации отд. клинической кардиологии. E-mail: lebenb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2769-3807

✉ Nataliya B. Lebedeva. E-mail: lebenb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2769-3807

Талибуллин Ильяс Вильямович – врач-кардиолог

Ilias V. Talibullin. ORCID: 0000-0001-5790-1158

Введение

По последним данным, 50% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями умирают внезапно, и у 50% из них внезапная сердечная смерть (ВСС) является первым проявлением болезни [1]. Таким образом, проблема предупреждения ВСС не теряет своей актуальности. Основным методом профилактики ВСС является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД), эффективность которой, по данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, существенно превосходит эффективность антиаритмической терапии [2]. Имплантируемые КД (ИКД) существенно чаще применяют именно для первичной профилактики ВСС, до 90% всех случаев [3, 4]. Поскольку в клинических исследованиях по применению ИКД с целью первичной профилактики ВСС единственный критерий включения – низкая фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), основное показание для ИКД-терапии – ФВЛЖ менее 35% [5–8]. Таким образом, закономерно, что основная когорта исследуемых с ИКД представлена пациентами с хронической сердечной недостаточностью с низкой ФВЛЖ (СНнФВ).

Известно, что пациенты с низкой ФВЛЖ отличаются неблагоприятным прогнозом, обусловленным не только высоким риском ВСС, но и высоким конкурирующим риском неаритмической смерти [9]. Данные клинической практики свидетельствуют о том, что реальный вклад имплантации КД в улучшение прогноза у пациентов с СНнФВ может быть ниже, чем по результатам рандомизированного клинического исследования, в связи с чем в последних Европейских рекомендациях по профилактике ВСС 2022 г. подчеркивается необходимость индивидуального подхода при определении показаний к имплантации КД [5]. Так, если результаты исследования EU-CERT-ICD подтверждают снижение смертности при ИКД-терапии на 27%, то данные других исследований свидетельствуют о возможности 44% снижения риска ВСС на фоне медикаментозной терапии [10, 11]. Одно из последних исследований по сравнению сакубитрила/валсартана и ИКД у пациентов с СНнФВ показало большую медико-экономическую эффективность медикаментозной терапии: лучшую выживаемость при меньших затратах [12]. Кроме того, в связи с очень низкой комплаентностью пациентов с СНнФВ многокомпонентной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), которая обязательна в течение 3 мес до имплантации ИКД, это условие в реальной клинической практике часто не выполняется [9]. В результате ИКД срабатывают у небольшого числа больных даже при длительном наблюдении, а у 30–65% пациентов и более может не быть ни одного срабатывания в течение всего срока службы ИКД, при этом смертность среди пациентов с СНнФВ и ИКД остается высокой [13–16]. В данном контексте актуален вопрос об обоснованности затрат на ИКД-терапию у пациентов с СНнФВ и необходимости оценки индивидуального риска неблагоприятного отдаленного исхода и неаритмической смерти.

Таким образом, необходим поиск простых клинических предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с СНнФВ перед имплантацией КД: это поможет практическому врачу

выделить группу больных, которые получат максимальную пользу от ИКД-терапии, и тем самым персонализировать подход к отбору пациентов для имплантации КД.

Цель исследования – выявление комплекса предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза у пациентов с СНнФВ и ИКД на основе данных 4-летнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на основе данных «Кузбасского регистра пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами» в рамках одноцентрового ретроспективно-проспективного когортного исследования, в которое последовательно включены 286 пациентов, госпитализированных в ФГБНУ НИИ КПССЗ с 2015 по 2019 г. для имплантации ИКД. Организация регистра и форма информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом учреждения и соответствовали положениям Хельсинкской декларации. Информированное согласие подписывалось всеми пациентами при поступлении в стационар. При ведении Регистра соблюдались все требования Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных».

Критерии включения в регистр: возраст старше 18 лет, ИКД. Необходимые данные собирались в стационаре и ежегодно во время последующего наблюдения вносились в запатентованную электронную форму. Базовые сведения о пациентах включали демографические данные, социальное положение, анамнез основного заболевания, информацию о сопутствующих заболеваниях, показателях жизненно важных функций, стандартных клинико-инструментальных и лабораторных показателях, названиях и дозах сердечно-сосудистых препаратов, специфических параметрах, относящихся к ИКД, госпитальных вмешательствах и осложнениях [17].

На проспективном этапе в регистр вносились данные о динамике состояния пациентов (стадии и функциональном классе хронической сердечной недостаточности – ХСН, кратности посещений кардиолога, хирурга-аритмолога, частоте срабатываний ИКД, медикаментозной терапии). Регистрировались жесткие конечные точки (КТ): смерть, госпитализация, острая декомпенсация сердечной недостаточности (ОДСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острый коронарный синдром (ОКС), коронароангиография, чрескожное коронарное вмешательство, ортотопическая пересадка сердца, а также ИКД-связанные события (ревизия электрода ИКД, реимплантация ИКД, шок). Наличие любой КТ в течение периода наблюдения расценивалось как неблагоприятный отдаленный прогноз.

Ограничение исследования состоит в том, что с учетом его регистрового характера подробный анализ частоты адекватных и неадекватных срабатываний ИКД с программатора устройства не проводился, данные о субъективных ощущениях срабатывания ИКД получены со слов пациентов.

Из анализа проспективного этапа для сохранения однородности выборки исключены 22 пациента с кардиоресинхронизирующей терапией, из оставшихся 264 пациентов путем телефонного опроса, изучения медицинской докумен-

Информация об авторах / Information about the authors

Парфенов Павел Геннадьевич – мл. науч. сотр. лаб. фиброзирования миокарда отд. клинической кардиологии

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир.

Pavel G. Parfenov. ORCID: 0000-0003-0019-766X

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

тации (выписок из историй болезни, амбулаторных карт, записей хирурга-аритмолога, данных из органов регистрации) удалось получить данные о статусе жив/умер и о жестких КТ у 260 пациентов с ИКД и СНнФВ. Потерины для наблюдения и расценены как умершие 4 пациента. Таким образом, в анализ отдаленного этапа вошли данные о 260 пациентах с ИКД. Средний период наблюдения составил $4,6 \pm 2,3$ года (отдаленный этап). Возраст пациентов – 59 (53; 66) лет. Клинико-anamnestическая характеристика группы исследования до имплантации КД представлена в **табл. 1**.

ХСН диагностирована у всех больных независимо от показаний к имплантации КД. В группе первичной профилактики ВСС у всех пациентов значение ФВЛЖ составило менее 40%, у 98 (62%) пациентов – менее 35%. В группе вторичной профилактики ВСС 26 (25,5%) пациентов имели промежуточную ФВЛЖ от 40 до 50%, у остальных 76 (74,5%) ФВЛЖ < 40%. Пациентов с ФВЛЖ более 50% в исследовании не было. Медиана ФВЛЖ составила 31,4 (26; 35) в группе первичной и 30 (10; 68) в группе вторичной профилактики; $p=0,389$.

Обращают на себя внимание такие выявленные по данным регистра факты, как имплантация КД пациентам с IV функциональным классом ХСН, а также отсутствие у 27% пациентов терапии ХСН блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), у 41,9% – отсутствие приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов, что противоречит существующим рекомендациям по имплантации ИКД, в том числе по обязательной 3-месячной ОМТ ХСН перед имплантацией устройства (**табл. 2**). Таким образом, анализ регистра пациентов с ИКД показал, что реальная практика не соответствует клиническим рекомендациям. Следует отметить, что такая ситуация наблюдается не только в Кузбассе, но и в целом по России. Так, по данным регистрового исследования «ЭПОХА», 3-компонентную терапию ХСН получали в 2017 г. только 14,3% пациентов [9].

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и SPSS 10.0 (IBM, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$) или критерия Колмогорова–Смирнова (при $n > 50$). Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью *t*-теста Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения применялся непараметрический критерий Манна–Уитни (*U*-критерий). Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп ($n < 5$) использовался двусторонний критерий Фишера (*F*-критерий). Различия считались статистически достоверными при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, применяли одно- и многофакторный пошаговый анализ методом логистической (для качественных параметров) и линейной (для количественных параметров) регрессии с вычислением коэффициентов регрессии. Относительный вклад отдельных признаков выражался величиной статистики Вальда. При моделировании применяли регрессивное уравнение. Рассчитывали вероятность возникновения события *P*. Валидность модели оценивали на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers' D. Общественность по-

Таблица 1. Характеристика группы до имплантации КД
Table 1. Characteristics of the group before implantation of a cardioverter-defibrillator

Показатель	Число пациентов, $n=260$, абс. (%)
Мужчины	214 (82,3)
Возраст (<i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]), лет	59 [53; 66]
Работающие	28 (10,8)
ИБС	194 (74,6)
Постинфарктный кардиосклероз	156 (60)
Некоронарогенные заболевания	66 (25,4)
Артериальная гипертензия	199 (76,5)
Сахарный диабет 2-го типа	34 (13,1)
Хроническая болезнь почек II–III ст.	83 (31,9)
ХОБЛ	23 (8,8)
ХИГМ	66 (25,4)
ФВЛЖ (<i>Me</i> [Q_{25} ; Q_{75}]), %	30 [25; 36,5]
ХСН	260 (100)
Фибрилляция предсердий	106 (40,8)
ХСН I	35 (13,5)
ХСН IIА	147 (56,5)
ХСН IIБ	76 (29,6)
ХСН III	2 (0,8)
NYHA I	4 (1,5)
NYHA II	175 (67,3)
NYHA III	63 (24,2)
NYHA IV	18 (6,9)
Первичная профилактика ВСС	158 (60,8)

Примечание. Здесь и в табл. 5: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХИГМ – хроническая ишемия головного мозга.

Таблица 2. Частота назначения медикаментозной терапии до имплантации КД

Table 2. Frequency of prescription of drug therapy before implantation of a cardioverter-defibrillator

Препарат	Число пациентов, $n=260$, абс. (%)
ИАПФ	149 (57,3)
АРА	37 (14,2)
Сакубитрил/валсартан	4 (1,5)
β -АБ	234 (90)
АМКР	151 (58,1)
Диуретики	166 (63,8)
Дигоксин	10 (3,8)
Амиодарон	129 (49,6)

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -АБ – β -адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Таблица 3. Частота развития и структура КТ за период наблюдения**Table 3. Frequency of development and structure of endpoints during the observation period**

Конечная точка	Все пациенты (n=260), абс. (%)	Группа 1 (n=158), абс. (%)	Группа 2 (n=102), абс. (%)	p
Смерть	54 (20,8)	32 (20,3)	22 (21,1)	0,432
Госпитализация	128 (49,2)	77(48,7)	51 (50)	0,164
Госпитализация СС	90 (34,6)	53 (33,5)	37 (36,2)	0,652
Госпитализация, связанная с ИКД	38 (14,6)	24 (15,1)	14(13,7)	0,357
ОДСН	21 (8,1)	10 (6,3)	11 (10,7)	0,084
ЧКВ	12 (4,6)	7 (4,4)	5 (4,9)	0,69
КАГ	14 (5,4)	11 (6,9)	3 (2,9)	0,161
Реимплантация	7 (2,7)	4 (2,5)	3 (2,9)	0,398
РЧА	14 (5,4)	9 (5,8)	5 (4,9)	0,782
Пересадка сердца	4 (1,5)	3 (1,9)	1 (1,0)	0,557
Ревизия электрода	17 (6,5)	11 (6,9)	6 (5,9)	0,922
ОНМК	7 (2,7)	5 (3,2)	2 (1,9)	0,253
ОКС	10 (3,8)	6 (3,8)	4 (3,9)	0,713
Новое НР	19 (7,3)	12 (7,6)	7 (6,8)	0,582
Срабатывание ИКД: шок	27(10,4)	0	27 (26,4)	0,006
ФП, новые случаи	49 (18,8)	30 (18,9)	19 (18,6)	0,943

Примечание: p указано для групп 1 и 2; СС – сердечно-сосудистая, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КАГ – коронароангиография, РЧА – радиочастотная абляция, НР – нарушение ритма, ФП (здесь и в табл. 5) – фибрилляция предсердий.

**Рис. 1. Причины смерти вне стационара, %.****Fig. 1. Causes of death outside the hospital, %.**

гностической модели с реальными данными проверена по критерию согласия Хосмера–Лемешова. Уровень качества созданной модели оценивали путем ROC-анализа, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC – area under the curve) с расчетом чувствительности и специфичности. Граница критического уровня значимости p соответствовала 0,05.

Результаты

Всего зарегистрировано 348 КТ, что составило в среднем 1,3 на пациента. Частота развития и структура КТ по общей группе и отдельно по группам первичной (группа 1) и вторичной (группа 2) профилактики ВСС представлены в табл. 3.

Половину пациентов госпитализировали как минимум 1 раз, при этом у 38 (14,6%) госпитализация связана с ИКД (требовались ревизия электрода или реимплантация). Острые сердечно-сосудистые события (ССС) – ОКС, ОНМК или ОДСН – развивались у 38 (14,6%) человек. Группы первичной и вторичной профилактики в целом не различались по структуре и частоте развития КТ.

У большинства больных, 38 (64,4%), смерть наступила вне стационара; в качестве причины смерти заявлено основное заболевание, на фоне которого развилась ОДСН (рис. 1).

В стационаре умер 21 (35,5%) пациент, основная причина смерти – ОДСН (рис. 2).

С целью выявления клиничко-анамнестических факторов, определяемых до имплантации ИКД и связанных с неблагоприятным отдаленным прогнозом у пациентов с ХСН,

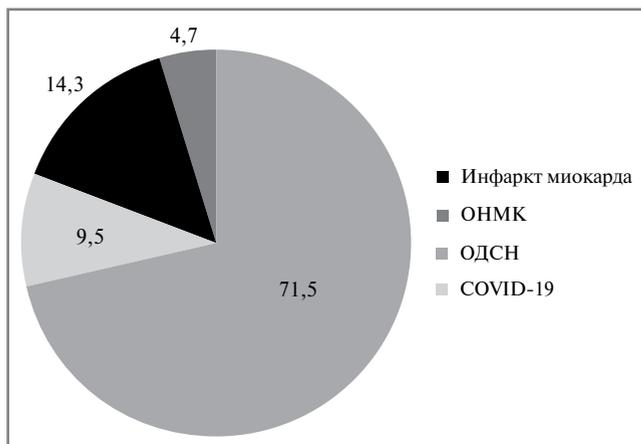
Рис. 2. Причины смерти в стационаре, %.**Fig. 2. Causes of death in the hospital, %.**

Таблица 4. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа в группах с наличием и отсутствием ССС в течение 4-летнего периода наблюдения

Table 4. Results of one-way linear regression analysis in groups with and without cardiovascular events during the 4-year follow-up period

Показатель	Нет КТ	Есть КТ	U (p)
СКФ, мл/мин	76 [61; 89,26]	70,23 [59,95; 88]	0,92 (0,3587)
Калий, ммоль/л	4,7 [4,4; 5]	4,8 [4,5; 5]	0,28 (0,7798)
QT, мс	0,41 [0,35; 0,44]	0,4 [0,36; 0,43]	0,91 (0,3646)
ЧСС в мин	70 [62; 82]	73 [66; 87]	1,60 (0,1097)
МЖП, см	1 [0,9; 1,1]	1 [0,9; 1,1]	2,06 (0,0390)
QRS, мс	0,11 [0,1; 0,14]	0,1 [0,1; 0,13]	1,33 (0,1832)
Р (ЛА), мм рт. ст.	34 [30; 42]	43 [32; 50]	2,82 (0,0048)
ЛП, см	5 [4,6; 5,4]	5,1 [4,8; 5,5]	1,62 (0,1057)
Возраст, лет	59 [51; 66]	60 [54; 66]	0,91 (0,3631)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛП – левое предсердие.

Таблица 5. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа в группах с наличием и отсутствием ССС в течение 4-летнего периода наблюдения

Table 5. Results of one-way logistic regression analysis in groups with and without cardiovascular events during the 4-year follow-up period

Параметр	X ²	ОШ	ДИ 95%	p
Мужчины	0,14	1,13	0,58–2,21	0,7115
Работающие	0,02	1,04	0,56–1,93	0,9013
АГ	0,08	1,09	0,59–2,02	0,7799
СД	0,15	1,15	0,57–2,34	0,6973
ХОБЛ	5,55	3,32	1,17–9,44	0,0185
ХИГМ	0,40	1,21	0,67–2,17	0,5260
ХБП	0,61	1,24	0,72–2,14	0,4339
ИБС	0,01	1,03	0,58–1,84	0,9139
Реваскуляризация	0,01	0,98	0,59–1,64	0,9407
ИМ	0,22	1,13	0,68–1,9	0,6368
ФВЛЖ<40%	5,54	2,57	1,15–5,74	0,0186
СН 2 Б-3	3,05	1,65	0,94–2,88	0,0807
НУНА III–IV	4,53	1,83	1,05–3,19	0,0333
ФП	0,13	0,90	0,51–1,6	0,7166
Нет блокатора РААС	4,55	1,80	1,05–3,09	0,0330
Нет ОМТ	1,32	1,37	0,8–2,36	0,2507

Примечание. ОШ – отношение шансов, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 6. Логистическая регрессионная модель прогнозирования риска развития неблагоприятного ССС в отдаленном периоде у пациентов с ХСН и ИКАД

Table 6. Logistic regression model for predicting the risk of developing an adverse cardiovascular event in the long term in patients with CHF and implanted cardioverter-defibrillator (ICD)

Показатели	Переменные в уравнении				
	B	стандартная ошибка	Вальд	p	Exp (B)
МЖП, см (X1)	3,515	1,316	7,131	0,008	0,030
Р (ЛА), мм рт. ст. (X2)	0,051	0,018	7,718	0,005	1,052
Социальное положение (X3)	1,110	0,563	3,894	0,048	3,035
ХОБЛ (X4)	2,108	0,789	7,135	0,008	8,230
ФВЛЖ<40% (X5)	1,405	0,574	6,000	0,014	4,075
Блокатор РААС (X6)	-2,418	0,861	7,886	0,005	0,089
Константа	0,635	1,527	0,173	0,677	1,888

проведен однофакторный линейный регрессионный анализ с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных и логистический регрессионный анализ с использованием хи-квадрата Пирсона и отношения шансов с расчетом доверительного интервала (ДИ) 95% для качественных признаков. Учитывая отсутствие исходных различий между группами первичной и вторичной профилактики, статистический анализ проводился в общей группе.

Согласно анализу, вероятность неблагоприятного исхода в исследуемой группе повышают рост систолического давления в легочной артерии – Р (ЛА), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), наличие ФВЛЖ <40%, НУНА III–IV и отсутствие приема блокатора РААС (табл. 4, 5).

Для определения наиболее значимых предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа исходных клинико-инструментальных данных построена статистическая модель (табл. 6).

На основании этих данных получено регрессионное уравнение для определения вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого события Р в течение 4 лет наблюдения:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{0,635 - 3,515 \times X1 + 0,051 \times X2 + 1,11 \times X3 + 2,108 \times X4 + 1,405 \times X5 - 2,418 \times X6}) \times 100\%$$

где Р – прогностическая вероятность; 2,718 – экспонента; X1 – толщина МЖП, см; X2 – Р (ЛА), мм рт. ст.; X3 – социальное положение: X3=0, если пациент не работает, X3=1, если пациент работает; X4 – наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): X4=0, если ХОБЛ нет, X4=1, если ХОБЛ есть; X5 – ФВЛЖ: X5=0, если ФВЛЖ >40%, X5=1, если ФВЛЖ<40%; X6 – прием блокатора РААС: X6=0, если пациент не принимает, X6=1, если принимает.

После формирования моделей рассчитан диапазон качественной оценки прогностической вероятности возникновения события, который составил 0,05. Таким образом,

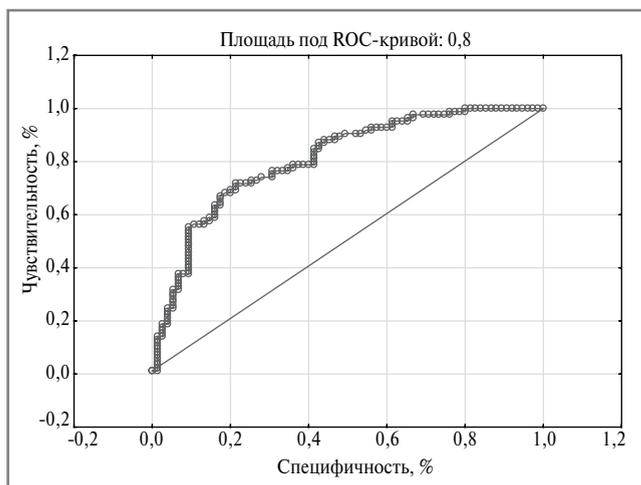


Рис. 3. Прогностическая мощьность модели (ROC-кривая) оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН и ИКД.

Fig. 3. The predictive power of the model (ROC-curve) for assessing the risk of adverse outcome in patients with chronic heart failure and an ICD.

Р выше 50% свидетельствует о высокой вероятности развития неблагоприятного ССС.

Проверка нулевой гипотезы о совпадении теоретических и практических частот модели (валидности) проводилась с помощью критерия согласия Хосмера–Лемешева, $\chi^2=3,624$, $p=0,889$, граница критического уровня значимости $p>0,05$ свидетельствует о валидности модели.

Площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели – 70%, специфичность – 75,9% (рис. 3).

Для удобства использования прогностической модели создана компьютерная программа на базе операционных систем Microsoft Windows 9x/NT/2000/Vista, 7, 8: «Калькулятор расчета риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированным кардиовертером-дефибрилятором» [18]. Алгоритм программы представлен на рис. 4. После компьютерной обработки в диалоговом окне выводятся показатели прогностической вероятности и формулируется заключение о риске развития прогнозируемого события.

Обсуждение

В отличие от результатов других исследований, показавших большую эффективность ИКД-терапии при вторичной профилактике ВСС, в настоящей работе не получено значимых различий по частоте летальных исходов между группами первичной и вторичной профилактики, хотя субъективно ИКД-шоки регистрировались только в группе 2 [19, 20]. Вероятно, такое различие с данными литературы обусловлено ограничениями и особенностями когорты настоящего исследования, в котором группы первичной и вторичной профилактики ВСС не различались по величине ФВЛЖ, число субъективных ощущений срабатываний ИКД было невелико, а пациенты преимущественно умирали от ОДСН. Следует отметить, что по результатам исследования А.С. Постола и соавт. частота срабатываний ИКД в группе пациентов с низкой ФВЛЖ также невелика: 16,7% с учетом не только шоков, но и антиаритмической стимуля-

Калькулятор расчета риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события

Гипертрофия левого желудочка, см: 1,1

Систолическое давление в легочной артерии, мм. рт. ст.: 24

Пациент работает: Нет

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОБЛ): Нет

Фракция выброса левого желудочка: >40%

Приним антагонистов рецепторов ангиотензина 2: Нет

Вид профилактики: Первичная

Рассчитать

Расчет риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в отделенном (4-х летнем) периоде у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибрилятором
Прогнозируемый уровень вероятности: 0,12
Низкий риск развития

Рис. 4. Пример использования калькулятора расчета риска неблагоприятного ССС у пациентов с ХСН и ИКД.

Fig. 4. An example of using a calculator for calculating the risk of an adverse cardiovascular event in patients with chronic heart failure and an ICD.

ции [8]. Результаты исследований свидетельствуют и о том, что пациенты с ХСН чаще умирают от ОДСН, чем внезапно. Пациенты с ИКД после отключения устройства также имеют более высокий риск развития ОДСН, а не ВСС, и им следует уделять особое внимание в профилактике и лечении прогрессирующей дисфункции ЛЖ в течение длительного периода наблюдения [16, 21].

Таким образом, очевидно, что для пациентов с хронической СНнВФ перед принятием решения об имплантации КД необходимо оценить конкурирующие риски аритмической и неаритмической смерти, а также учесть прогноз в отношении неблагоприятных неаритмических ССС. В этом отношении могут помочь валидные шкалы определения риска неблагоприятных исходов и общей смерти, поэтому много исследований посвящено поиску предикторов неблагоприятного неаритмического исхода [21–24]. Широко известны шкала риска MADIT-II и Сиэттлская модель СН, оценивающие индивидуальный риск развития фатальной желудочковой аритмии по сравнению с неаритмической смертью, согласно которым преимущества ИКД-профилактики отсутствовали в группах высокого риска неблагоприятного прогноза [22, 23]. В качестве клинических предикторов неблагоприятного риска выступали в разных шкалах и в различных комбинациях возраст, класс NYHA, продолжительность комплекса QRS, уровень мозгового натрийуретического пептида, уровень креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), очень низкая ФВЛЖ, многососудистое поражение коронарного русла, наличие коморбидности [13, 15, 21–24].

Исследования показали, что простая оценка клинического риска может выделить пациентов, у которых первичная ИКД-профилактика даст или не даст выгоду по выживаемости. Однако ни в одной из существующих шкал не учитывалось наличие ОМТ ХСН, в то время как известно, что смена парадигмы лечения ХСН в сторону нейрогормонального подхода существенно повлияла на выживаемость, структуру смертности и эффективность ИКД-профилактики ВСС у пациентов с низкой ФВЛЖ, что не может не повлиять на взаимодействие между фармакологической и аппаратной терапией хронической СНнВФ [9, 16, 25].

Предпринятый в настоящем исследовании анализ клинико-инструментальных и клинико-анамнестических факторов, влияющих на прогноз у пациентов с ХСН и ИКД, показал, что функциональный класс ХСН по NYHA обладает большей прогностической ценностью, чем стадия ХСН, а

низкая ФВЛЖ ожидаемо оказалась связана с плохим прогнозом и подтвердила свою значимость даже в когорте пациентов с преимущественно низкой ФВЛЖ. Тяжесть хронической болезни почек и уровень СКФ не вошли в прогностические модели, вероятно, в связи с малым числом пациентов с выраженным снижением СКФ в когорте исследования. Впервые показана связь с риском смертельного исхода для таких параметров, как Р (ЛА), толщина МЖП и наличие ХОБЛ в группе пациентов с высоким риском ВСС, и эти факторы оказались более значимы, чем традиционная низкая ФВЛЖ.

Прогностическое значение ХОБЛ для пациентов с ИКД выявлено впервые, однако тот факт, что наличие ХОБЛ ухудшает прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, известен. Так, в одном из последних исследований показано, что сопутствующая ХОБЛ повышает риск развития неблагоприятных ССС в 1,56 раза, а также способствует их более раннему появлению [9].

Отсутствие ОМТ отрицательно повлияло на прогноз, при этом в исследуемой когорте наиболее значимым отрицательным фактором явилось отсутствие в терапии блокаторов РААС.

Заключение

Анализ факторов, определяемых у пациентов с ХСН до имплантации КД, позволил выявить комплекс рутинных клинико-инструментальных предикторов для прогнозирования группы неблагоприятного отдаленного прогноза: толщина МЖП, Р (ЛА), наличие ХОБЛ, ФВЛЖ < 40%, отсутствие приема блокаторов РААС, а также социальное положение. Для обеспечения максимальной пользы от ИКД-терапии перед принятием решения об имплантации КД необходимо учитывать факторы, повышающие вероятность неблагоприятного прогноза, что позволит персонализировать отбор пациентов для профилактики ВСС с помощью ИКД. Особенное внимание следует уделять обязательной ОМТ ХСН как основному модифицируемому прогностическому фактору риска. Таким образом, дальнейшая рутинная валидация и совершенствование существующих инструментов оценки риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН и ИКД – перспективный путь научного поиска в снижении фактических медико-социальных потерь у пациентов с ИКД.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ (Протокол № 1 заседания Локального этического комитета НИИ КПССЗ от 26.01.2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Minutes No. 1, 26.01.2015). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

Consent for publication. Informed 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

ВСС – внезапная сердечная смерть
 ДИ – доверительный интервал
 ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
 КД – кардиовертер-дефибриллятор
 КТ – конечная точка
 МЖП – межжелудочковая перегородка
 ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности
 ОКС – острый коронарный синдром
 ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 Р (ЛА) – систолическое давление в легочной артерии
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
 ССС – сердечно-сосудистое событие
 ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agesen FN, Lyng T, Blanche P, et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City Heart Study. *Heart*. 2021;107(16):1303-9. DOI:10.1136/heartjnl-2020-318881
2. Исаев Г.О., Васин А.А., Миронова О.Ю. Дефибрилляция: история и перспективы. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1138-43 [Isaev GO, Vasin AA, Mironova OYu. History and perspectives of the defibrillation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(9):1138-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.09.201030
3. Ревишвили А.Ш., Неминуший Н.М., Голицын С.П. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 256 с. Режим доступа: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/77/77>. Ссылка активна на 14.11.2024 [Revishvili ASH, Neminushchiy NM, Golitsyn SP. Vserossiiskie klinicheskie rekomendatsii po kontroliu nad riskom vnezapnoi ostanovki serdtsa i vnezapnoi serdechnoi smerti, profilaktike i okazaniu pervoi pomoshchi. М.: GEOTAR-Media, 2018. 256 s. Режим доступа: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/77/77>. Ссылка активна на 14.11.2024]

- Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 256 p. Available at: <https://vestar.elpub.ru/jour/article/view/77/77>. Accessed: 14.11.2024 (in Russian)].
- Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311-74 [Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-74 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
 - Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262
 - Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018;138(13):e272-e391. DOI:10.1161/CIR.0000000000000549
 - Packer M. What causes sudden death in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction? *Eur Heart J*. 2020;41(18):1757-63. DOI:10.1093/eurheartj/ehz553
 - Постол А.С., Неминущий Н.М., Антипов Г.Н., и др. Потребность в воздействиях имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с показаниями к первичной профилактике внезапной сердечной смерти. Опыт одного центра. *Кардиология*. 2021;61(4):24-31 [Postol AS, Neminushchiy NM, Antipov GN, et al. The Necessity of an ICD-Therapy in Patients With Indications for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. One Center Experience. *Kardiologiya*. 2021;61(4):24-31 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1335
 - Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5-8 [Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201317
 - Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(36):3437-47. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa226
 - Boriani G, De Ponti R, Guerra F, et al. Sinergy between drugs and devices in the fight against sudden cardiac death and heart failure. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(1):110-23. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa015
 - Zacá V. Sacubitril/valsartan or an implantable cardioverter-defibrillator in heart failure with reduced ejection fraction patients: a cost-effectiveness analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(10):597-605. DOI:10.2459/JCM.0000000000000708
 - Громько Г.А., Крюков Е.В. Внезапная сердечная смерть пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором – нужна ли дальнейшая стратификация риска? *Вестник Российской военной-медицинской академии*. 2017;3(59):228-31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30382830>. Ссылка активна на 14.11.2024 [Gromyko GA, Kryukov EV. Sudden cardiac death of patients with postinfarction cardiosclerosis and implanted cardioverter-defibrillator – is further risk stratification necessary? *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;3(59):228-31. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30382830> Accessed: 14.11.2024 (in Russian)].
 - Илов Н.Н., Пальникова О.В., Нечепуренко А.А., Тарасов Д.Г. Пациенты с высоким риском внезапной сердечной смерти: жизнь после имплантации кардиовертера-дефибриллятора (одноцентровое наблюдательное исследование). *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2018;6(3):98-106 [Ilov NN, Palmnikova OV, Nechepurenko AA, Tarasov DG. Patients at high risk of sudden cardiac death: life after implantation of a cardioverter-defibrillator (single-center observational study). *Clinical and Experimental Surgery*. 2018;6(3):98-106 (in Russian)]. DOI:10.24411/2308-1198-2018-13011
 - Рычков А.Ю., Кузнецов В.А., Дюрягина Е.Л., и др. Частота мотивированных срабатываний имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Вестник аритмологии*. 2015;81:10-4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-motivirovannyh-srabatyvaniy-implantirovannyh-kardioverterov-defibrilyatorov-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy>. Ссылка активна на 14.11.2024 [Rychkov AYU, Kuznetsov VA, Dyuryagina EL, et al. Frequency of motivated triggering of implanted cardioverter defibrillators in patients with chronic heart failure. *Bulletin of Arrhythmology*. 2015;81:10-4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-motivirovannyh-srabatyvaniy-implantirovannyh-kardioverterov-defibrilyatorov-u-patsientov-s-hronicheskoy-serdechnoy>. Accessed: 14.11.2024 (in Russian)].
 - Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91-100 [Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91-100 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.4.n1014
 - Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфёнов П.Г., и др. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти: анализ клинико-анамнестического статуса пациентов по данным кузбасского регистра. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4):139-50 [Lebedeva NB, Talibullin IV, Parfenov PG, et al. Implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden cardiac death in clinical practice: analysis of the clinical and anamnestic characteristics of patients according to the Kuzbass registry. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):139-50 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2022-11-4-139-150
 - Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Иванов В.И. Калькулятор расчета риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. Режим доступа: <https://onlinepatent.ru/software/2022663831/> Ссылка активна на 02.02.2023 [Lebedeva NB, Talibullin IV, Ivanov VI. Calculator for calculating the risk of an adverse cardiovascular event in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. Available at: <https://onlinepatent.ru/software/2022663831/> Accessed: 02.02.2023 (in Russian)].
 - Looi KL, Sidhu K, Cooper L, et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. *J Arrhythm*. 2017;34(1):46-54. DOI:10.1002/joa3.12027
 - Камалиев М.А., Альмуханова А.Б., Бапаева М., Перемитина А.Д. Медицинская эффективность после имплантации кардиовертер-дефибриллятора. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018;3:283-4. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-effektivnost-posle-implantatsii-kardioverter-defibrilyatora>. Ссылка активна на 14.11.2024 [Kamaliyev MA, Almukhanova AB, Bapaeva M, Peremityina AD. Medical efficiency after implantation of the cardioverter-defibrillator. *Vestnik KazNMU*. 2018;3:283-4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/meditsinskaya-effektivnost-posle-implantatsii-kardioverter-defibrilyatora>. Accessed: 14.11.2024 (in Russian)].
 - Verstraelen TE, van Barneveld M, van Dessel PHFM, et al. Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverter-defibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2021;23(6):887-97. DOI:10.1093/europace/euab012
 - Younis A, Goldberger JJ, Kutuyifa V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J*. 2021;42(17):1676-84. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa1057
 - Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102
 - Bae MH, Cho Y, Hwang J, et al. Clinical Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy and Mortality Prediction Model for Effective Primary Prevention in Korean Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(9):e49. DOI:10.3346/jkms.2020.35.e49
 - Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(4):351-66. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.070

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2023



OMNIDOCTOR.RU



Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии

Г.О. Исаев[✉], О.Ю. Трушина, М.А. Исайкина, А.А. Беставашвили, М.В. Юразж, Ф.Ю. Копылов, М.Г. Мнацаканян, В.В. Фомин

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

Аннотация

Цель. Оценить влияние воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) на риск развития атеросклероза у пациентов без известной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы. В исследование включены 115 пациентов, разделенные на три группы: 37 пациентов с болезнью Крона (БК), 44 пациента с язвенным колитом (ЯК) и 34 пациента контрольной группы без известных ВЗК и других факторов риска. Для диагностики использовались ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий и сфигмометрия. Основными показателями являлись толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) и сосудистая жесткость, измеренная с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса давления (ABI).

Результаты. Пациенты с ВЗК продемонстрировали увеличение ТКИМ по сравнению с контрольной группой. ТКИМ общих сонных артерий справа: у пациентов с БК – 0,07 см ($p=0,001$), с ЯК – 0,08 см ($p=0,019$), в контрольной группе – 0,06 см. ТКИМ общих сонных артерий слева: у пациентов с БК – 0,07 см ($p=0,001$), с ЯК – 0,07 см ($p=0,012$), в контрольной группе – 0,06 см. Показатели сфигмометрии (CAVI и ABI) существенно не различались между группами. Средний CAVI справа составил $6,8\pm 0,98$ для группы БК, $6,6\pm 0,79$ – для группы ЯК и $6,82\pm 0,76$ – для контрольной группы ($p=0,692$).

Заключение. ВЗК могут способствовать утолщению стенок сосудов, что увеличивает риск атеросклероза, это видно на основании показателей ТКИМ. Показатели сосудистой жесткости (CAVI, ABI) между группами значимо не различались.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, атеросклероз, ультразвуковая доплерография, сфигмометрия, сердечно-сосудистый риск, прогноз, толщина комплекса интима-медиа, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Для цитирования: Исаев Г.О., Трушина О.Ю., Исайкина М.А., Беставашвили А.А., Юразж М.В., Копылов Ф.Ю., Мнацаканян М.Г., Фомин В.В. Влияние воспалительных заболеваний кишечника на риск развития атеросклероза: оценка по данным ультразвуковой диагностики и сфигмометрии. *Терапевтический архив.* 2025;97(1):29–34. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203028

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry

Georgy O. Isaev[✉], Olga Iu. Trushina, Maria A. Isaikina, Afina A. Bestavashvili, Marta V. Yurazh, Philipp Yu. Kopylov, Marina H. Mnatsakanyan, Victor V. Fomin

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

Abstract

Aim. To evaluate the effect of inflammatory bowel disease (IBD) on the risk of atherosclerosis in patients without known cardiovascular disease. **Materials and methods.** The study included 115 patients divided into three groups: 37 patients with Crohn's disease (CD), 44 with ulcerative colitis (UC), and 34 in the control group without known IBD and other risk factors. Doppler ultrasound of the brachiocephalic arteries and sphygmometry were used for diagnosis. The main indicators were the thickness of the intima-media complex (TIMC) and vascular stiffness, measured by the cardio-ankle vascular index (CAVI) and the ankle-brachial pressure index (ABI).

Results. IBD patients showed an increase in TIMC compared to controls. TIMC of the common carotid arteries on the right: in patients with CD – 0.07 cm ($p=0.001$), with UC – 0.08 cm ($p=0.019$), in the control group – 0.06 cm. TIMC of the common carotid arteries on the left: in patients with CD – 0.07 cm ($p=0.001$), with UC – 0.07 cm ($p=0.012$), in the control group – 0.06 cm. The sphygmometry indicators (CAVI and ABI) did not differ significantly between the groups. The mean CAVI on the right was 6.8 ± 0.98 for the CD group, 6.6 ± 0.79 for the UC group, and 6.82 ± 0.76 for the control group ($p=0.692$).

Conclusion. IBD can contribute to the thickening of the vascular walls, thus increasing the risk of atherosclerosis, as shown by TIMC. Vascular stiffness indicators (CAVI, ABI) did not differ significantly between the groups.

Keywords: inflammatory bowel disease, atherosclerosis, Doppler ultrasound, sphygmometry, cardiovascular risk, prognosis, thickness of the intima-media complex, cardio-ankle vascular index

For citation: Isaev GO, Trushina Olu, Isaikina MA, Bestavashvili AA, Yurazh MV, Kopylov PhYu, Mnatsakanyan MH, Fomin VV. The effect of inflammatory bowel diseases on the risk of atherosclerosis: assessment according to ultrasound imaging and sphygmometry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2025;97(1):29–34. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203028

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Исаев Георгий Олегович – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, врач-кардиолог. E-mail: isago1804@gmail.com

[✉]Georgy O. Isaev. E-mail: isago1804@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4871-8797

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности среди населения [1]. Принято считать, что большую роль в прогрессировании атеросклеротического процесса играет хроническое воспаление стенок сосудов [2, 3]. Синдром хронического воспаления достоверно повышает риск и скорость развития атеросклеротического процесса при псориазе, ревматологических заболеваниях [4, 5]. В последние годы много внимания уделяется изучению этого процесса при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Так же, как и другие заболевания, ВЗК вызывают синдром хронического воспаления, который делает стенки сосудов более склонными к атеросклеротическому поражению [6–9]. Например, в крупном систематическом обзоре и метаанализе, включавших 9 различных исследований, проведенных S. Singh и соавт. с целью оценки риска цереброваскулярных событий и риска ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с ВЗК, установлено, что риск ИБС выше на 19% как для пациентов с болезнью Крона (БК), так и с язвенным колитом (ЯК), особенно среди женщин и лиц моложе 40–50 лет [10]. Метаанализ 2018 г., проведенный H. Sun и соавт., установил устойчивые ассоциации между ВЗК и ИБС, инфарктом миокарда и цереброваскулярными болезнями, все из которых оказались сильнее выражены среди женщин [11]. В России на настоящий момент тема не получила должного внимания, нами не найдено оригинальных исследований, которые бы изучали данный вопрос на отечественной популяции пациентов.

Цель исследования – оценить влияние ВЗК на риск развития атеросклероза у пациентов без известной сердечно-сосудистой патологии.

Материалы и методы

В исследование включены 3 группы пациентов: с ЯК, БК и группа контроля. Группа БК – 37 пациентов, группа ЯК – 44 пациента, контрольная группа – 34 пациента.

Диагнозы ВЗК определялись согласно определениям из клинических рекомендаций, утвержденных Минздравом России, и результатам гистологических исследований после проведения биопсии во время колоноскопии.

Согласно определениям Минздрава России:

ЯК – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [12].

БК – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [13].

В группы ВЗК пациенты включались вне зависимости от степени тяжести заболевания, его активности и получаемой терапии.

В группу контроля включались пациенты без известного ВЗК, а также других заболеваний, способных повышать сердечно-сосудистый риск.

Критериями не включения в исследование являлись: высокий сердечно-сосудистый риск, ССЗ, наличие других хронических заболеваний, способных вызывать синдром хронического воспаления (псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, другие системные заболевания соединительной ткани и т.д.).

Одноцентровое исследование проводилось на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Пациентам проводилось два исследования: ультразвуковая доплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий (БЦА) и сфигмометрия (определение сосудистой жесткости). Исследования проводились опытным специалистом функциональной диагностики на аппаратуре экспертного класса (Samsung Medison Accuvix A30 для проведения ультразвуковых исследований и Fukuda VaSera VS-1500N для проведения сфигмометрии). Специалисту не сообщался диагноз пациента.

Информация об авторах / Information about the authors

Трушина Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Исайкина Мария Алексеевна – канд. мед. наук, гастроэнтеролог, ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Беставашвили Афина Автандиловна – науч. сотр. Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», врач функциональной диагностики Клиники управления здоровьем Университетской клинической больницы №1

Юраж Марта Валерьевна – врач-гастроэнтеролог Университетской клинической больницы №1

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, проф., дир. Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение»

Мнацаканян Марина Генриковна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, зав. гастроэнтерологическим отделением Университетской клинической больницы №1

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по клинической работе и дополнительному профессиональному образованию

Olga Iu. Trushina. ORCID: 0000-0002-5820-1759

Maria A. Isaikina. ORCID: 0000-0001-6440-8636

Afina A. Bestavashvili. ORCID: 0000-0001-7551-1268

Marta V. Yurazh. ORCID: 0000-0002-4459-7481

Philipp Yu. Kopylov. ORCID: 0000-0001-5124-6383

Marina H. Mnatsakanyan. ORCID: 0000-0001-9337-7453

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

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп пациентов**Table 1. Comparative characteristics of patient groups**

Показатель	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость различий, <i>p</i>
Всего	37	44	34	
Пол, М/Ж	20/17	23/21	12/22	0,228 (F-тест)
Курение, да/нет	14/23	15/29	5/29	0,062 (F-тест)
Возраст, лет	35,5 [28–41,25]	36 [31–44]	35,5 [25,25–42,75]	0,886
ИМТ, кг/м ²	23,55 (±4,03)	22,88 (±4,54)	23,71 (±4,39)	0,774
СОЭ, мм/ч	8,5 [5,75–23]	10 [7–21]	7 [4,25–9]	0,073
Количество лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	6,64 (±2,11)	6,39 (±1,87)	5,67 (±1,4)	0,105
СРБ, мг/л	1,85 [0,9–6,15]	3,7 [1,1–9,6]	0,8 [0,43–1,67]	0,005
Фибриноген, г/л	2,71 [2,36–3,82]	3,16 [2,73–4,36]	2,44 [2,21–3]	0,011
Общий ХС, ммоль/л	4,73 [3,89–5,54]	4,35 [3,59–5,51]	5,16 [4,52–5,5]	0,506
Триглицериды, ммоль/л	1,18 (±0,53)	1,19 (±0,55)	1,07 (±0,48)	0,747
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 (±0,4)	1,23 (±0,34)	1,43 (±0,42)	0,22
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,96 [2,35–3,4]	2,85 [2,06–3,45]	3,16 [2,69–3,47]	0,692

Примечание. М – мужчины, Ж – женщины.

Пациенты трех групп сравнивались по следующим параметрам: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, уровень общего холестерина (ХС), уровень триглицеридов, уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

При проведении УЗДГ БЦА проводилась оценка следующих параметров: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) на подключичных артериях (ПКА) и общих сонных артериях (ОСА) с двух сторон, а также наличие атеросклеротических бляшек в русле подключичных и сонных артерий.

Во время сфигмометрии регистрировались следующие данные: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) с обеих сторон и лодыжечно-плечевой индекс давления (ABI) с обеих сторон.

CAVI – показатель, отражающий артериальную жесткость на участке от сердца до лодыжки, в отличие от скорости распространения пульсовой волны он низко зависит от текущего давления у пациента. Индекс CAVI рекомендован к применению в клинической практике наряду с другими методами оценки сосудистой жесткости, согласованными с мнением российских экспертов по оценке артериальной жесткости [14].

ABI – показатель, отражающий состояние кровотока в артериях нижних конечностей.

Для анализа данных использовались как методы описательной статистики, так и методы проверки гипотез.

Для описания характеристик каждой исследуемой группы рассчитаны минимальные и максимальные значения, медианы, средние и квартили.

С целью повышения устойчивости результатов статистического анализа проведена коррекция выбросов (экстремальных значений) путем винсоризации. Суть винсоризации заключается в замене крайних значений в данных (как на нижнем, так и на верхнем концах распределения) на более допустимые пределы. В отличие от полного исключения выбросов из анализа винсоризация оставляет такие значения в выборке, но ограничивает их до определенных

границ, чтобы избежать слишком сильного влияния на итоговые результаты.

После проведения анализа описательной статистики каждой выборки для определения дальнейших методов статистического анализа проводилась проверка нормальности распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка.

После проверки нормальности распределения проводилась проверка гипотез. Для групп с нормальным распределением данных применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для оценки статистически значимых различий между группами. В случаях, когда выявлена неоднородность дисперсий, применялась модифицированная версия ANOVA по Уэлчу.

Для ненормально распределенных данных использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, он позволил проводить многогрупповые сравнения без предположения о нормальности распределения. Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна–Уитни.

В целях коррекции значений уровня статистической значимости (*p*-значений) при множественных сравнениях с целью контроля ложноположительных результатов и минимализации вероятности ошибок первого рода использовалась процедура Бенджамини–Хохберга.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом медицинского учреждения, где проводилось исследование.

Все расчеты и статистический анализ проводились с использованием программного обеспечения R версии 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Подробная характеристика групп пациентов приведена в табл. 1.

Общее число пациентов и их распределение по полу в каждой группе оказалось следующим:

- группа БК – 37 пациентов, из них 20 (54,05%) мужчин и 17 (45,95%) женщин;
- контрольная группа – 34 пациента, из них 12 (35,29%) мужчин и 22 (64,71%) женщины;

Таблица 2. Сравнение результатов УЗДГ БЦА и сфигмометрии между группами пациентов**Table 2. Comparison of the results of BCA ultrasound and sphygmometry between patient groups**

	Пациенты с БК	Пациенты с ЯК	Пациенты контрольной группы	Значимость, <i>p</i> (дисперсионный анализ)
Всего	37	44	34	
ТКИМ ПкА справа, см	0,07 [0,06–0,08]	0,07 [0,06–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,176
ТКИМ ПкА слева, см	0,06 [0,05–0,07]	0,07 [0,06–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,081
ТКИМ ОСА справа, см	0,07 [0,06–0,09]	0,08 [0,07–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,022
ТКИМ ОСА слева, см	0,07 [0,06–0,08]	0,07 [0,07–0,08]	0,06 [0,05–0,07]	0,013
Наличие атеросклеротического стеноза просвета, абс. (%)	3 (8,11)	3 (6,82)	0 (0)	0,312 (F-тест)
R-CAVI	6,8 (±0,98)	6,6 (±0,79)	6,82 (±0,76)	0,692
L-CAVI	6,77 (±0,94)	6,59 (±0,77)	6,88 (±0,83)	0,676
R-ABI	1,07 [1,03–1,17]	1,1 [1,02–1,18]	1,08 [1,04–1,16]	0,886
L-ABI	1,1 (±0,09)	1,07 (±0,09)	1,09 (±0,09)	0,659

Примечание. R-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа, L-CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, R-ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления справа, L-ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления слева.

- группа ЯК – 44 пациента, из них 23 (52,27%) мужчины и 21 (47,73%) женщина.

Группы пациентов достоверно не различались по всем показателям, кроме СРБ и фибриногена, близкими к статистической значимости оказались курение и СОЭ.

Результаты и обсуждение

Анализируются данные по 115 пациентам. Подробная информация о полученных результатах представлена в табл. 2. Для значимых отклонений выполнен отдельный анализ между группами. В группе пациентов с БК (37 человек), ЯК (44 человека) и контрольной группе (34 человека) выявлена статистически значимая разница по ТКИМ на ОСА с двух сторон. Справа: у пациентов с БК – 0,07 см (диапазон 0,06–0,09 см), с ЯК – 0,08 см (0,07–0,08 см), в контрольной группе – 0,06 см (0,05–0,07 см); $p=0,022$. Слева: у пациентов с БК – 0,07 см (0,06–0,08 см), с ЯК – 0,07 см (0,07–0,08 см), в контрольной группе – 0,06 см (0,05–0,07 см); $p=0,013$. Также выявлена близкая к статистической значимости разница в показателях ТКИМ на ПкА слева: у пациентов с БК – 0,06 см (0,05–0,07 см), с ЯК – 0,07 см (0,06–0,08 см), в контрольной группе – 0,06 см (0,05–0,07 см); $p=0,081$.

Атеросклеротические бляшки выявлены только у пациентов с ВЗК, однако значение *p*-критерия не достигло статистической значимости ($p=0,312$).

Показатели сфигмометрии (CAVI и ABI) между группами существенно не различались и оказались практически аналогичны, о чем говорят значения *p*, близкие к 1.

Между группами пациентов с ЯК и БК статистически значимой разницы в показателях ТКИМ и сфигмометрии не выявлено (ТКИМ ОСА справа: ЯК – 0,08 см, БК – 0,07 см; $p=0,594$; ТКИМ ОСА слева: ЯК – 0,07 см, БК – 0,07 см; $p=0,386$; R-CAVI: ЯК – 6,6±0,79, БК – 6,8±0,98; $p=0,692$; L-CAVI: ЯК – 6,59±0,77, БК – 6,77±0,94; $p=0,676$); табл. 3.

В популяции распространенность ВЗК ниже, чем других заболеваний желудочно-кишечного тракта, в связи с этим подбор пациентов без сопутствующей патологии, повышающей сердечно-сосудистый риск, вызывает некоторые трудности [15]. Несмотря на это, изучение ВЗК как одного из факторов риска развития и прогрессирования ССЗ проводится во всем мире [2, 8, 9, 16].

Таблица 3. Сравнение показателей ТКИМ между тремя группами отдельно**Table 3. Comparison of TIMC between the three groups separately**

	Значимость, <i>p</i>		
	БК/Конт	ЯК/Конт	БК/ЯК
Всего	37/34	44/34	37/44
ТКИМ ОСА справа, см	0,001	0,019	0,594
ТКИМ ОСА слева, см	0,001	0,012	0,386

Примечание. Конт – контроль.

Системное воспаление при ВЗК за счет воздействия таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α , интерлейкины-1 β , 6, 8, интерферон γ , воздействует на эндотелий, вызывая его дисфункцию – первый шаг в патогенезе атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция запускает каскад патологических изменений, начиная с отложения ЛПНП в субэндотелиальном пространстве и формирования «липидных полос» до разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза [8].

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы в динамике у пациентов с ВЗК может потенциально помочь раньше диагностировать те или иные кардиологические заболевания, в особенности атеросклеротическое поражение сосудов. Тяжелые случаи сопутствующей патологии ССЗ и ВЗК требуют мультидисциплинарного подхода к лечению данной группы пациентов со строгим контролем приверженности терапии и прохождением регулярных диагностических осмотров [14]. Сокращение числа данной группы пациентов из-за ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы потенциально может снизить нагрузку на систему здравоохранения, а также увеличить продолжительность активной, трудоспособной жизни пациента.

Хотя исследование выполнено на относительно небольшой выборке пациентов, полученные данные подтверждают, что ВЗК оказывают влияние на прогрессирование ССЗ,

в частности на развитие атеросклеротического поражения в сосудах, что соотносится с результатами аналогичных работ, проведенных за рубежом [8, 17–19]. В нашем исследовании обращает на себя внимание близкая к статистической значимости разность в распространенности курения между пациентами с ВЗК и группой контроля, что может вносить свой вклад в разницу показателей.

Ультразвуковые исследования обладают таким недостатком, как оператор-зависимость, что может несколько исказить полученные данные (хотя специалисту не сообщался диагноз исследуемого пациента). В качестве более объективного и недорогостоящего метода оценки состояния сосудов применялась сфигмометрия, при проведении которой не получено какой-либо разницы в значениях показателей среди групп пациентов. По данным иностранной литературы показатели сфигмометрии достигали статистически значимой разницы [20–22]. В данных работах проводилась оценка скорости распространения пульсовой волны и артериальной жесткости. Считается, что эти показатели менее точные, чем используемые нами САVI и АВI. Возможно, разница в результатах связана именно с этим. К сожалению, нами не обнаружено публикаций, изучающих применение САVI и АВI для оценки признаков атеросклероза у пациентов с ВЗК. Вполне возможно, что разницу можно получить только при более выраженных изменениях стенки сосудов.

Целью нашей работы являлось изучение атеросклеротического процесса у пациентов без известной сердечно-сосудистой патологии и других факторов риска, т.е. нативных пациентов. Проведение УЗДГ БЦА и сфигмометрии у данной группы пациентов рутинно не представляет собой клинического интереса, так как полученная разница в показателях не влияет на тактику лечения пациентов и проведения профилактических мероприятий. Однако знание врача о том, что ВЗК способны ускорять развитие атеросклероза, будет способствовать более эффективному и своевременному проведению первичной профилактики в этой группе пациентов. Представляется интересным изучение разницы в показателях у пациентов с наличием кардиологической патологии и ВЗК.

Заключение

Исследование показало, что ВЗК способствуют утолщению комплекса интима–медиа сонных и подключичных артерий, что свидетельствует о повышенном риске развития атеросклероза. При этом показатели сосудистой жесткости САV и АВI не выявили значимых различий между группами, что требует дальнейшего анализа.

Несмотря на небольшой объем выборки, результаты подтверждают известные данные о повышенном сердечно-сосудистом риске у пациентов с ВЗК. Выделение паци-

ентов с ВЗК в группу более высокого риска по ССЗ поможет начать проведение мероприятий по первичной профилактике их развития раньше, что способствует снижению таких осложнений, как инфаркт миокарда или инсульт головного мозга. Дальнейшие исследования, особенно у пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми патологиями, помогут уточнить степень влияния ВЗК на сосудистую систему и оптимизировать подходы к лечению.

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

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

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №22-22 от 03.11.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Protocol No. 22-22 dated November 3, 2022. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БК – болезнь Крона
БЦА – брахиоцефальные артерии
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОСА – общая сонная артерия
ПКА – подключичная артерия

СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТКИМ – толщина комплекса интима–медиа
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ХС – холестерин
ЯК – язвенный колит
АВI – лодыжечно-плечевой индекс давления
САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133-143. DOI:10.1038/s41569-021-00607-3
2. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res.* 2019;124(2):315-27. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.313591
3. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis – No Longer a Theory. *Clin Chem.* 2021;67(1):131-42. DOI:10.1093/clinchem/hvaa275
4. Su W, Zhao Y, Wei Y, et al. Exploring the Pathogenesis of Psoriasis Complicated With Atherosclerosis via Microarray Data Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:667690. DOI:10.3389/fimmu.2021.667690
5. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7). DOI:10.3390/ijms19071890
6. Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, et al. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(8):643-54. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30173-6
7. Giordani AS, Candelora A, Fiacca M, et al. Myocarditis and inflammatory bowel diseases: A single-center experience and a systematic literature review. *Int J Cardiol.* 2023;376:165-71. DOI:10.1016/j.ijcard.2023.01.071
8. Chen B, Collen LV, Mowat C, et al. Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Diseases. *Am J Med.* 2022;135(12):1453-60. DOI:10.1016/j.amjmed.2022.08.012
9. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS, et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(24):2895-905. DOI:10.1016/j.jacc.2020.10.027
10. Singh S, Singh H, Loftus EV, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014;12(3):382-93.e1:quiz22. DOI:10.1016/j.cgh.2013.08.023
11. Sun HH, Tian F. Inflammatory bowel disease and cardiovascular disease incidence and mortality: A meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(15):1623-31. DOI:10.1177/2047487318792952
12. Шельгин Ю.А., Ивашкин В.Т., Белоусова Е.А., и др. Язвенный колит (K51), взрослые. *Колонпроктология.* 2023;22(1):10-44 [Shelygin YuA, Ivashkin VT, Belousova EA, et al. Ulcerative colitis (K51), adults. *Koloproktologia.* 2023;22(1):10-44 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2023-22-1-10-44
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колонпроктология.* 2020;19(2):8-38 [Crohn's disease. Clinical recommendations (preliminary version). *Koloproktologia.* 2020;19(2):8-38 (in Russian)]. DOI:10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
14. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
15. Князев О.В., Шкурко Т.В., Фадеева Н.А., и др. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;3(139):4-12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-vchera-segodnya-zavtra>. Ссылка активна на: 29.09.2024 [Knyazev OV, Shkurko TV, Fadeyeva NA, et al. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease. Yesterday, today, tomorrow. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(3):4-12. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-hronicheskikh-vospalitelnyh-zabolevaniy-kishechnika-vchera-segodnya-zavtra>. Accessed: 29.09.2024 (in Russian)].
16. Миронова О.Ю., Исаякина М.А., Хасиева С.А. Атеросклероз и сердечно-сосудистый риск у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1533-8 [Mironova OYu, Isaikina MA, Khasieva SA. Atherosclerosis and cardiovascular risk in patients with inflammatory bowel disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1533-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201225
17. Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical Atherosclerosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology.* 2017;68(5):447-61. DOI:10.1177/0003319716652031
18. Theocharidou E, Gossios TD, Griva T, et al. Is There an Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Carotid Intima-media Thickness? Preliminary Data. *Angiology.* 2014;65(6):543-50. DOI:10.1177/0003319713489876
19. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR. Utility of Carotid Intima-Media Thickness as an Auxiliary Vascular Parameter of Structural Alteration in Ulcerative Colitis. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(1):27-34. DOI:10.1159/000499199
20. Aytaç E, Büyüktaş D, Baysal B, et al. Visual evoked potentials and pulse wave velocity in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol.* 2015;26(1):15-9. DOI:10.5152/tjg.2015.4349
21. Zanolli L, Ozturk K, Cappello M, et al. Inflammation and Aortic Pulse Wave Velocity: A Multicenter Longitudinal Study in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(3):e010942. DOI:10.1161/JAHA.118.010942
22. Ozturk K, Guler AK, Cakir M, et al. Pulse Wave Velocity, Intima Media Thickness, and Flow-mediated Dilatation in Patients with Normotensive Normoglycemic Inflammatory Bowel Disease: Inflamm Bowel Dis. 2015:1. DOI:10.1097/MIB.0000000000000355

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.10.2024



OMNIDOCTOR.RU



Факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почечного трансплантата: собственные данные и метаанализ

М.С. Новикова^{✉1,2}, Л.О. Минушкина¹, О.Н. Котенко^{3,4}, Д.А. Затейшиков^{1,5}, О.И. Боева¹, С.С. Аллазова⁶, Е.М. Шилов⁶, О.М. Котешкова², М.Б. Анциферов²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

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

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета (ПТСД) среди реципиентов почечного трансплантата (РПТ), полученные с 1989 по 2018 г. в ГБУЗ «ГКБ №52», с систематическим анализом опубликованных исследований по этой теме.

Материалы и методы. В 30-летнем (1989–2018 гг.) ретроспективном исследовании нами получены статистически значимые различия по возрасту, полу, поликистозной болезни почек, трупной почке, циклоспоринолу, ингибитору mTOR (и-mTOR) и стероидам между двумя группами реципиентов с ПТСД и без ПТСД. Пациенты, страдающие ПТСД, оказались старше, среди них отмечено больше мужчин, чаще встречалась поликистозная болезнь почек и почки, пересаженные от мертвых доноров, чаще проводилась терапия циклоспорином, и-mTOR и стероидами ($p < 0,05$). Мы провели метаанализ, чтобы оценить влияние этих показателей на развитие ПТСД. В электронных базах MEDLINE, Scopus и Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований проведен поиск подходящих исследований «случай-контроль», связанных с факторами риска ПТСД у РПТ, опубликованных в период с 1990 по 2019 г. Метаанализ пропорций проводился с использованием преобразования Фримана–Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов.

Результаты. Всего в метаанализ включено 13 исследований «случай-контроль». Из общего числа найденных 849 исследований в систематический обзор и метаанализ включены 13, в том числе и наше, с общим числом 6797 РПТ, из них 1305 пациентов с ПТСД и 5492 – без ПТСД. Большой разбор данных зафиксирован для анализа частоты ПТСД (6,5–50,7%), в среднем 17,9% (фиксированная модель) или 24,3% (случайная модель). Зафиксированная в российском регистре ГБУЗ «ГКБ №52» доля ПТСД оказалась ниже (11,5%), однако данные в анализируемых исследованиях отличались высокой гетерогенностью: $I^2 = 98,14\%$, 95% доверительный интервал 97,61–98,55; $p < 0,0001$; тест Бетта ($p = 0,05$) и тест Эггера ($p = 0,01$) не исключают наличие систематической ошибки публикации в этом случае. Разброс данных по факторам риска ПТСД являлся менее гетерогенным. Данный метаанализ показал, что возраст, поликистоз почек, терапия и-mTOR и стероидами связаны с ПТСД, тогда как пол, применение ингибиторов кальциневрина, трупная почка – нет. Ни в одном из случаев не выявлено систематической ошибки отбора данных.

Заключение. Факторами риска ПТСД у РПТ являются пожилой возраст, поликистоз почек, терапия и-mTOR и стероидами, которые инициируют состояние инсулинорезистентности. Для снижения риска ПТСД следует рассмотреть возможность модификации режимов иммуносупрессии и применения у РПТ препаратов, снижающих инсулинорезистентность и оказывающих нефропротективный эффект. В связи с этим необходимы рандомизированные исследования для оценки ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у РПТ.

Ключевые слова: метаанализ, посттрансплантационный сахарный диабет, трансплантация почки, факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета

Для цитирования: Новикова М.С., Минушкина Л.О., Котенко О.Н., Затейшиков Д.А., Боева О.И., Аллазова С.С., Шилов Е.М., Котешкова О.М., Анциферов М.Б. Факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета у реципиентов почечного трансплантата: собственные данные и метаанализ. Терапевтический архив. 2025;97(1):35–45. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203029

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Новикова Мария Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА, врач-нефролог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер». E-mail: citrus7474@mail.ru

Минушкина Лариса Олеговна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА

Котенко Олег Николаевич – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), гл. внештатный специалист-нефролог Центрального федерального округа и Департамента здравоохранения г. Москвы

Затейшиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана»

[✉]Maria S. Novikova. E-mail: citrus7474@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1320-0565

Larisa O. Minushkina. ORCID: 0000-0002-4203-3586

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

Dmitry A. Zateyshchikov. ORCID: 0000-0001-7065-2045

Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis

Maria S. Novikova^{1,2}, Larisa O. Minushkina¹, Oleg N. Kotenko^{3,4}, Dmitry A. Zateyshchikov^{1,5}, Olga I. Boeva¹, Sona S. Allazova⁶, Eugene M. Shilov⁶, Olga M. Koteschkova², Mikhail B. Antsiferov²

¹Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Endocrinology Dispensary, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁵Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia;

⁶Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare risk factors for new-onset diabetes after transplantation (NODAT) among renal transplant recipients (RTRs) from 1989 to 2018 in the City Clinical Hospital №52, with a systematic analysis of published studies on this topic.

Materials and methods. In a 30-year (1989–2018) retrospective study, we found statistically significant differences in age, gender, polycystic kidney disease, cadaveric kidney, cyclosporine, i-mTOR, and steroids between two groups of recipients with and without NODAT. Patients with NODAT were older, more male, more likely to have polycystic kidney disease and deceased donor kidneys, and more likely to be treated with cyclosporine, i-mTOR, and steroids ($p < 0.05$). We conducted a meta-analysis to evaluate the impact of these indicators on the development of NODAT. MEDLINE, Scopus, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were searched for eligible case-control studies of risk factors for NODAT in RTRs published between 1990 and 2019. Meta-analysis of proportions was performed using the Freeman–Tukey transformation to calculate weighted summary proportions from a fixed and random effects model.

Results. A total of 13 case-control studies were included in the meta-analysis. Of the total 849 studies found, 13 were included in the systematic review and meta-analysis, including ours, with a total of $n=6797$ RTRs, of which $n=1305$ patients with NODAT and $n=5492$ without NODAT. A wide range of data was recorded for the analysis of the incidence of NODAT (6.5–50.7%), with an average of 17.9% (fixed model) or 24.3% (random model). The proportion of NODAT recorded in the Russian registry of the City Clinical Hospital №52 was lower (11.5%), however, the data in the analyzed studies were highly heterogeneous: $I^2=98.14\%$, 95% CI: from 97.61 to 98.55, $p < 0.0001$, Begg's test ($p=0.05$) and Egger's test ($p=0.01$) do not exclude the presence of publication bias in this case. Data on NODAT risk factors were less heterogeneous. This meta-analysis showed that age, polycystic kidney disease, i-mTOR and steroid therapy were associated with NODAT, whereas gender, calcineurin inhibitor use, and cadaveric kidney were not. There was no evidence of selection bias in any of the cases.

Conclusion. Risk factors for NODAT in kidney transplant recipients include older age, polycystic kidney disease, i-mTOR and steroid therapy, which initiate a state of insulin resistance. To reduce the risk of NODAT, the possibility of modifying immunosuppression regimens and the use of drugs that reduce insulin resistance and have a nephroprotective effect in RTRs should be considered. Therefore, randomized studies are needed to evaluate SGLT2 inhibitor in RTRs.

Keywords: meta-analysis, new-onset diabetes after transplantation, kidney transplantation, risk factors for new-onset diabetes after transplantation

For citation: Novikova MS, Minushkina LO, Kotenko ON, Zateyshchikov DA, Boeva OI, Allazova SS, Shilov EM, Koteschkova OM, Antsiferov MB. Risk factors for new-onset diabetes after transplantation in kidney transplant recipients: own data and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1):35–45. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203029

Введение

Впервые возникший сахарный диабет после трансплантации (ПТСД) встречается у 2–50% всех реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов [1]. ПТСД значительно увеличивает риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистых заболеваний, инфекционных осложнений и связан с высоким риском потери трансплантата [2], ставя под угрозу качество жизни и прогноз реципиентов почечного трансплантата (РПТ). Многие факторы риска развития ПТСД совпадают с общепопуляционными [3], но есть и специфические для РПТ [4, 5].

В Москве данные о распространенности ПТСД и его факторах риска у РПТ ограничены результатами исследо-

ваний в отдельных клинических и научных центрах и не всегда репрезентативны.

Цель нашей работы – изучить факторы риска и распространенность ПТСД среди РПТ в позднем периоде после трансплантации почки, состоящих на учете в ГБУЗ «ГКБ №52», и сравнить их с международными данными.

Материалы и методы

В 30-летнем (1989–2018 гг.) ретроспективном исследовании нами получены статистически значимые различия по возрасту, полу, поликистозной болезни почек, трупной почке, циклоспорину, ингибитору mTOR (и-mTOR) и сте-

Информация об авторах / Information about the authors

Боева Ольга Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА

Аллазова Сона Саттаровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиники им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Шилев Евгений Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиники им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Olga I. Boeva. ORCID: 0000-0002-8699-1233

Sona S. Allazova. ORCID: 0000-0001-9319-8738

Eugene M. Shilov. ORCID: 0000-0002-2111-191X

Таблица 1. Различия по факторам риска в группах с ПТСД и без ПТСД**Table 1. Differences in risk factors between groups with and without new-onset diabetes after transplantation (NODAT)**

Показатель, абс. (%)		ПТСД+	ПТСД-	<i>p</i>
Возраст, полных лет		58 (53–65); <i>n</i> =218	48 (38–58); <i>n</i> =1678	<0,001*
Пол	Женщины	89 (40,8)	747 (44,5)	0,001*
	Мужчины	129 (59,2)	931 (55,5)	
Поликистозная болезнь почек	Отсутствие	181 (83,0)	1523 (90,8)	<0,001*
	Наличие	37 (17,0)	155 (9,2)	
Живой донор		2 (0,9)	151 (9,0)	<0,001*
Трупная почка		216 (99,1)	1526 (91,0)	
Такролимус	Нет	89 (41,0)	611 (39,0)	0,061
	Да	128 (59,0)	956 (61,0)	
Циклоспорин	Нет	126 (58,1)	968 (61,8)	0,043*
	Да	91 (41,9)	599 (38,2)	
и-mTOR	Нет	192 (88,1)	1594 (95,0)	<0,001*
	Да	26 (11,9)	84 (5,0)	
Стероиды	Нет	2 (0,9)	122 (7,3)	<0,001*
	Да	216 (99,1)	1556 (92,7)	

Примечание. ПТСД+ – пациенты с ПТСД; ПТСД- – пациенты без ПТСД; *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

роидам между двумя группами реципиентов: с ПТСД и без ПТСД. Пациенты, страдающие ПТСД, оказались старше, среди них отмечено больше мужчин, чаще встречалась поликистозная болезнь почек и почки, пересаженные от мертвых доноров, чаще проводилась терапия циклоспорином, и-mTOR и стероидам ($p < 0,05$); табл. 1.

Мы провели метаанализ, чтобы оценить влияние этих показателей на развитие ПТСД.

Источники данных и поиск

Этот систематический обзор проведен в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA) [6]. В электронных базах данных MEDLINE, Scopus и Кокрановского центрального регистра контролируемых исследований проведен поиск подходящих исследований, опубликованных до 2019 г., в которых оценивались факторы риска и распространенность ПТСД среди РПТ. Списки литературы в квалифицированных статьях также проверены, и исследования добавлены вручную, если это сочтено целесообразным. Стратегия поиска включала следующие термины:

метаанализ, посттрансплантационный сахарный диабет, трансплантация почки, факторы риска посттрансплантационного сахарного диабета.

Выбор исследования

В метаанализ включались исследования, организованные по принципу «случай-контроль» у РПТ в возрасте старше 18 лет с ПТСД, диагностированным в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения или Американской диабетической ассоциации: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл); глюкоза плазмы крови при случайном определении в любое время суток вне зависимости от приема пищи $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) либо $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста; уровень гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ [7]. Критерии исключения: отсутствие ПТСД или его факторов риска; неполные или неконвертируемые данные или отсутствие контрольной группы; недоступный полный текст; повторные публикации.

Извлечение данных и оценка качества

Из каждого исследования извлечена следующая информация: имена авторов, название журнала, страна, место, продолжительность наблюдения, общее число включенных РПТ, их характеристики, лабораторные и клинические данные отдельно для групп с ПТСД и без ПТСД. Два автора (Н. и М.) независимо друг от друга оценили риск систематической ошибки включенных исследований с использованием шкалы NOS (Newcastle-Ottawa Scale – формы оценки качества Ньюкасл-Оттава для когортных исследований) [8] и руководства Caucus Blue [9]. Разногласия разрешены путем консенсуса с третьим рецензентом (З.).

Синтез и статистический анализ данных

Для каждого показателя рассчитывались средняя разница – СР (в случае непрерывных переменных), отношение шансов – ОШ (в случае категориальных переменных), точечные оценки и 95% доверительные интервалы (ДИ). Метаанализ пропорций проводился по методу Мантеля–Хензеля с использованием преобразования Фримана–Туки для вычисления взвешенной суммарной доли по модели фиксированных и случайных эффектов. Если в первоначальных исследованиях наблюдалась значительная неоднородность, использовалась модель случайных эффектов. В противном случае использовалась модель с фиксированными эффектами. Гетерогенность модели оценивали с использованием p -значения Q -теста Кокрана [10] и индекса I^2 . Индекс I^2 выше 75% указывает на неоднородность от средней до высокой [11]. Для проверки систематической ошибки публикации мы применяли метод линейной регрессии Эггера и метод ранговой корреляции Бетга с использованием тау Кендалла в качестве меры ассоциации [12]. Потенциальная систематическая ошибка публикации представлена в виде воронкообразного графика.

Информация об авторах / Information about the authors

Котешкова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер»

Анциферов Михаил Борисович – д-р мед. наук, проф., президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер», главный внештатный специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Olga M. Koteschkova. ORCID: 0000-0001-8428-4116

Mikhail B. Antsiferov. ORCID: 0000-0002-9944-2997

Таблица 2. Сводные характеристики включенных исследований
Table 2. Summary of characteristics of the included studies

Автор исследования	Журнал	Страна	Период исследования	Число пациентов с ПТСД	Число РПТ	Факторы риска ПТСД
М.С. Новикова, Л.О. Минушкина		Россия	1989–2018	218	1896	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, и-mTOR, поликистозная болезнь почек, трупная почка
M. Jahromi	Diabetes Metab Syndr Obes	Кувейт	2000–2015	154	309	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, трупная почка
H. Yu	BMC Nephrology	Южная Корея	2009–2012	85	418	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, поликистозная болезнь почек
J. Yang	Transplantation	Испания	2010–2011	103	303	Пол, возраст, такролимус, трупная почка
A. Sinangil	Nefrologia	Турция	2005–2014	70	420	Пол, возраст, такролимус, и-mTOR, трупная почка
J. Augusto	Transplantation	Франция	2005–2010	28	154	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, поликистозная болезнь почек
Y. Chen	Transplantation	Испания	2007–2012	162	319	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, и-mTOR, трупная почка, поликистозная болезнь почек
L. Ghisdal	J Am Soc Nephrol	Франция	2009	118	1067	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, и-mTOR, поликистозная болезнь почек
R. Hamer	Transplantation	Великобритания	1990–2004	28	429	Пол, возраст, такролимус, поликистозная болезнь почек
S. Laecke	Am J Transplant	Бельгия	2002–2008	75	254	Пол, возраст, такролимус, ЦсА, трупная почка
C. Lima	Arch Endocrinol Metab	Бразилия	2015	81	258	Пол, трупная почка, поликистозная болезнь почек
M. Roland	Am J Transplant	Франция	1985–2006	110	828	Пол, возраст, стероиды, такролимус, ЦсА, и-mTOR, поликистозная болезнь почек, трупная почка
P. Choudhury	J Endocrinol Metab	Индия	2018	43	133	Пол, возраст

Примечание. ЦсА – циклоспорин А.

Этическое одобрение

Этическое одобрение не требовалось, поскольку наше исследование являлось неинтервенционным метаанализом.

Результаты

Характеристики включенных исследований

На рис. 1 показана блок-схема выбора исследования. В общей сложности 849 исследований получено с использованием наших критериев поиска. После исключения дублирующихся ссылок и нерелевантных исследований 118 статей прошло полнотекстовый обзор, и 12 из них включено в окончательный метаанализ [13–24], в котором изучали распространенность и факторы риска, связанные с ПТСД после трансплантации почки. Подробная информация о каждом исследовании представлена в табл. 2. Всего в метаанализ вошло $n=6797$ РПТ, из них $n=1305$ пациентов с ПТСД и $n=5492$ – без ПТСД. Объединенные основные результаты метаанализа приведены в табл. 3.

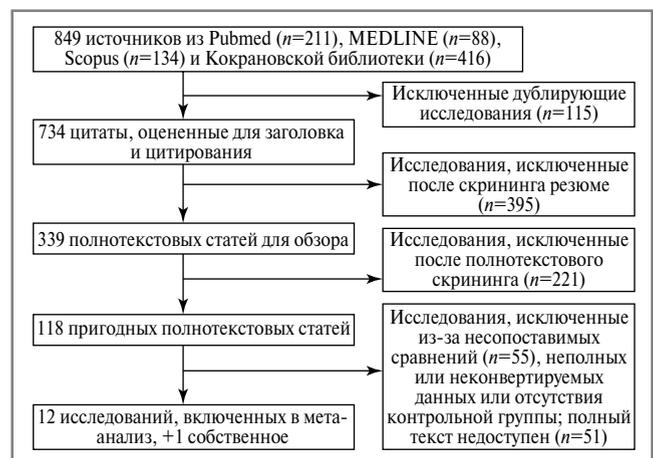


Рис. 1. Блок-схема выбора исследования.

Fig. 1. Study selection flowchart.

Таблица 3. Объединенные основные результаты метаанализа

Table 3. Pooled main results of the meta-analysis

Факторы	Количество исследований, <i>n</i>	Число пациентов, <i>n</i>	Количество ПТСД, <i>n</i>	Гетерогенный тест		Эффективная модель	ОШ/СР 95% ДИ	<i>p</i>
				<i>I</i> ² , %	<i>p</i>			
Распространенность ПТСД	13	6797	1305	98,14	0,0001	Случайная	24,362 (17,045–32,517)	–
Возраст	11	5463	1106	85,9	0,0001	Случайная	0,589 (0,391–0,788)	0,001
Мужской пол	13	3284/5492	796/1304	31,61	0,1302	Случайная	0,0118 (-0,0268–0,0504)	0,549
Поликистозная болезнь почек	7	523/4371	122/749	44,49	0,0944	Случайная	0,0545 (0,0152–0,0938)	0,007
Живой донор	8	864/3584	325/1002	97,28	0,0001	Случайная	-0,0622 (-0,135–0,0103)	0,093
Трупная почка	8	2720/3584	677/1002	97,28	0,0001	Случайная	0,0622 (-0,0103–0,135)	0,093
Такролимус	11	2365/5225	565/1181	48,96	0,0334	Случайная	0,0222 (-0,0214–0,0657)	0,319
Циклоспорин А	8	2083/4304	441/950	80,06	0,0001	Случайная	-0,0223 (-0,106–0,0613)	0,601
и-mTOR	4	163/3704	51/516	0	0,7756	Случайная	0,0508 (0,0250–0,0765)	0,001
Стероиды	6	2977/3167	743/757	80,09	0,0001	Случайная	0,0284 (0,000984–0,0559)	0,042

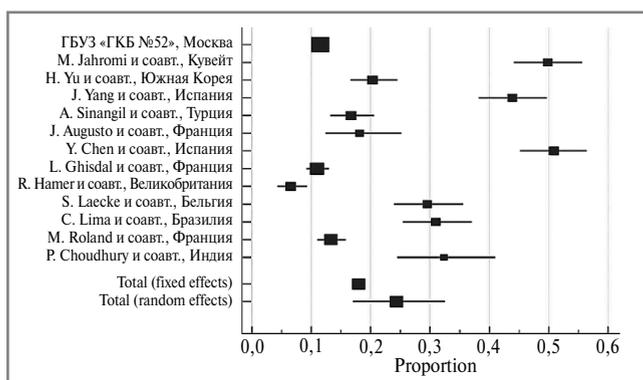


Рис. 2. График пропорции ПТСД среди пациентов с трансплантированной почкой.

Fig. 2. Plot of NODAT proportion among kidney transplant recipients.

Метаанализ ПТСД

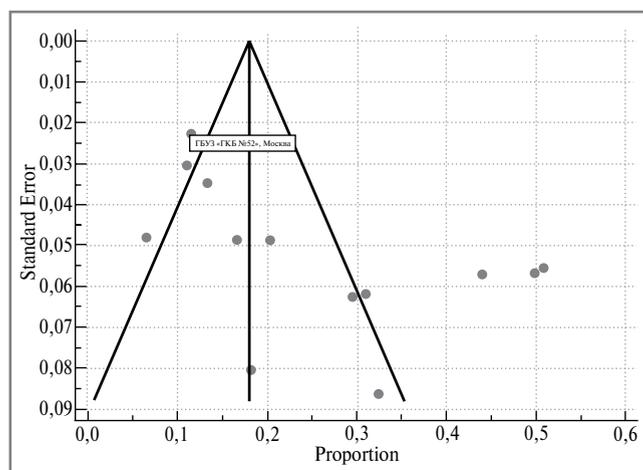
Большой разброс данных зафиксирован по распространенности ПТСД (6,5–50,7%); **рис. 2.** Совокупная расчетная доля ПТСД у РПТ составила 17,9% (95% ДИ 17,0–18,9%) в фиксированной модели и 24,3% (95% ДИ 17,0–32,5) – в случайной модели (см. табл. 2). Доля ПТСД у пациентов, наблюдающихся в Московском нефрологическом центре ГБУЗ «ГКБ №52», оказалась ниже 11,49% (95% ДИ 10,09–13,0); см. **рис. 2.** Данные метаанализа являлись значительно гетерогенными ($I^2=98,14\%$, 95% ДИ 97,61–98,55; $p<0,001$), тест Эггера ($p=0,01$) и тест Бегга ($p=0,05$) не исключают наличие систематической ошибки отбора данных в этом случае (**рис. 3**).

Возраст

Вместе с нашим включено 11 исследований [13–18, 20, 21, 23, 24], из них 1106 пациентов с ПТСД и 5463 – без ПТСД. Результаты показали, что возраст является фактором риска ПТСД после трансплантации почки (СР 0,589, 95% ДИ 0,391–0,788; $p=0,001$); см. **табл. 3, рис. 4.** Анализируемые данные оказались гетерогенными ($I^2=85,9\%$; $p<0,00001$), но тест Эггера ($p=0,26$) и Бегга ($p=0,93$) и не выявил системной ошибки публикации (**рис. 5**).

Рис. 3. График воронки распространенности ПТСД не исключает системной ошибки публикации.

Fig. 3. Plot of NODAT prevalence funnel does not exclude a publication bias.



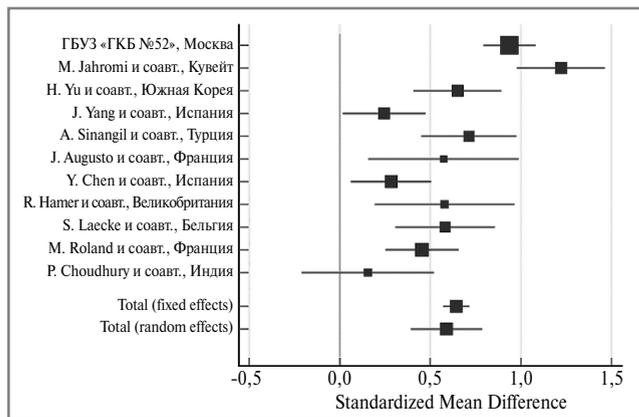


Рис. 4. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между возрастом и риском возникновения ПТСД.

Fig. 4. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between age and risk of NODAT.

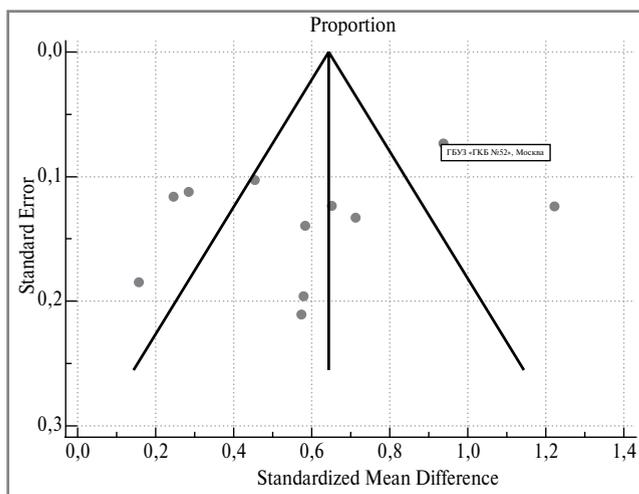


Рис. 5. График воронки возраста не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 5. Plot of age funnel showed no publication bias.

Мужской пол

В 12 [13–24] вместе с собственным анализируемых исследованиях общее число реципиентов составило $n=6797$, с ПТСД – $n=1304$, среди них мужчин – $n=3284$ и $n=796$ соответственно. Объединенные результаты показали, что пол не является фактором риска ПТСД (ОШ 0,0118, 95% ДИ -0,0268–0,0504; $p=0,549$); см. табл. 3, рис. 6. Данные метаанализа являлись слабо гетерогенными ($I^2=31,61\%$; $p=0,13$), и системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,88$) и Бетга ($p=0,71$); рис. 7.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек

В 6 [14, 17–20, 23] вместе с собственным анализируемых исследованиях общее число реципиентов составило $n=4371$, с ПТСД – $n=749$, среди них с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПБП) – $n=523$ и $n=122$ соответственно. Объединенные результаты пока-

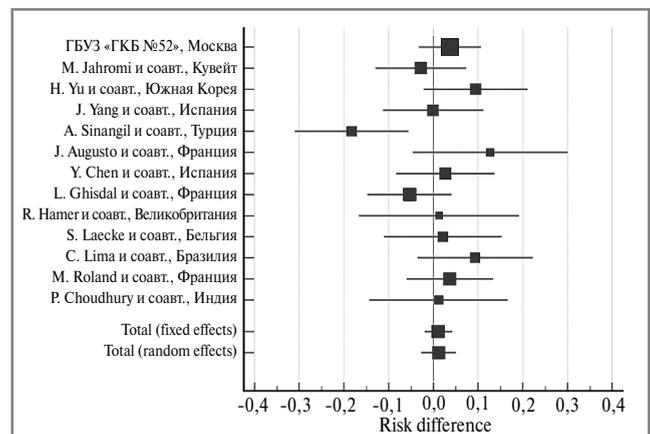


Рис. 6. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между мужским полом и риском возникновения ПТСД.

Fig. 6. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between the male sex and the risk of NODAT.

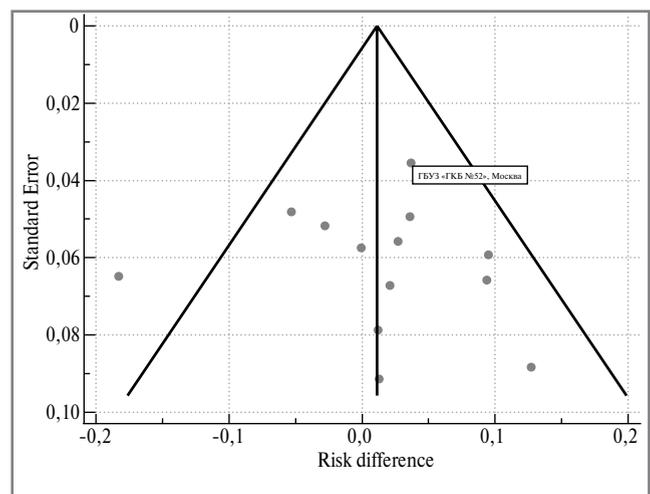


Рис. 7. График воронки пола не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 7. Plot of sex funnel showed no publication bias.

зали, что поликистозная болезнь почек является фактором риска ПТСД (ОШ 0,0545, 95% ДИ 0,015–0,09; $p=0,007$); табл. 3, рис. 8. Данные метаанализа являлись слабо гетерогенными ($I^2=44,49\%$; $p=0,094$), и системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,40$) и Бетга ($p=0,45$); рис. 9.

Почка от умершего донора

В 7 [13, 15, 16, 18, 21–23] вместе с собственным анализируемых исследованиях общее число реципиентов составило $n=3584$, с ПТСД – $n=1002$, среди них с пересаженной почкой от умершего донора – $n=2720$ и $n=677$ пациентов соответственно. Объединенные результаты показали, что трупная почка не является фактором риска ПТСД (ОШ 0,0622, 95% ДИ -0,0103–0,135; $p=0,093$); см. табл. 3, рис. 10. Данные метаанализа являлись значительно гетерогенными ($I^2=97,28\%$; $p<0,0001$), но системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,19$) и Бетга ($p=0,80$); рис. 11.

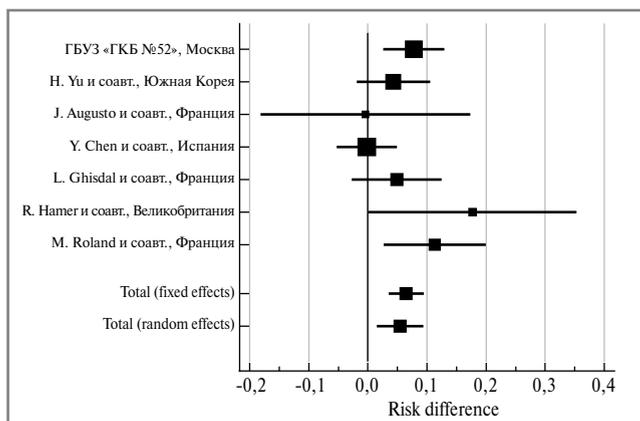


Рис. 8. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между поликистозной болезнью почек и риском возникновения ПТСД.

Fig. 8. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between polycystic kidney disease and the risk of NODAT.

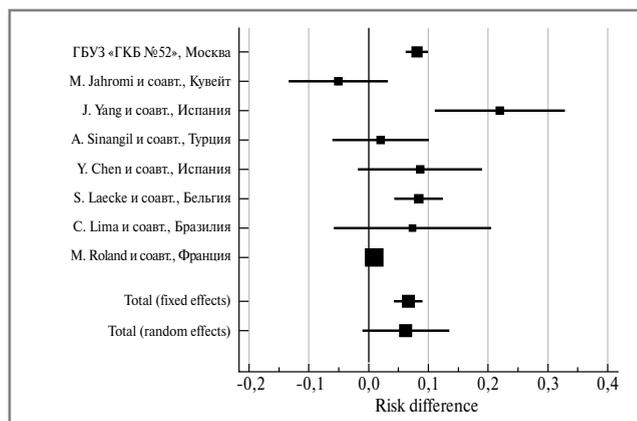


Рис. 10. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между почкой от мертвого донора и риском возникновения ПТСД.

Fig. 10. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between the kidney from a dead donor and the risk of NODAT.

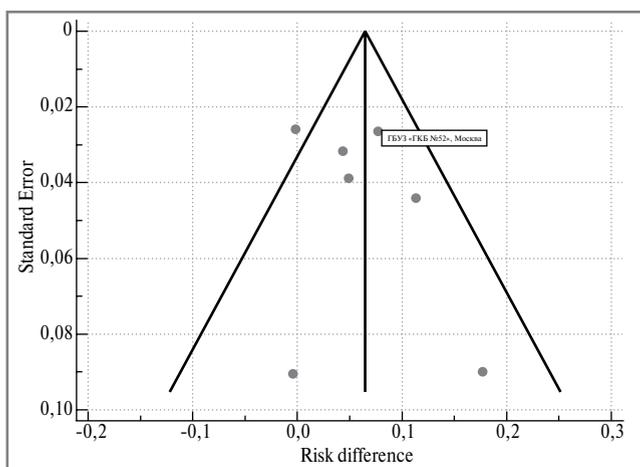


Рис. 9. График воронки поликистозной болезни почек не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 9. Plot of polycystic kidney disease funnel showed no publication bias.

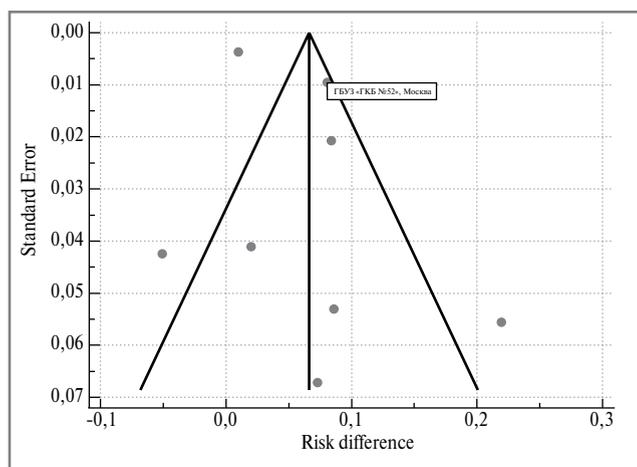


Рис. 11. График воронки почки от мертвого донора не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 11. Plot of kidney from a dead donor funnel showed no publication bias.

Такролимус

В 10 [13–21, 23] вместе с собственным анализируемых исследованиях общее число реципиентов составило $n=5225$, с ПТСД – $n=1181$, из них такролимус получали $n=2365$ и $n=565$ пациентов соответственно. Объединенные результаты показали, что такролимус не является фактором риска ПТСД (ОШ 0,0222, 95% ДИ -0,0214–0,0657); $p=0,31$; см. **табл. 3, рис. 12.** Данные метаанализа являлись слабо гетерогенными ($I^2=48,96\%$, $p=0,033$), и системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,7613$) и Бетта ($p=0,48$); **рис. 13.**

Циклоспорин

В 7 [13, 14, 17–19, 21, 23] вместе с собственным анализируемых исследованиях общее число реципиентов составило $n=4304$, с ПТСД – $n=950$, из них циклоспорин получали $n=2083$ и $n=441$ пациент соответственно. Объединенные результаты показали, что циклоспорин не является фактором риска ПТСД (ОШ -0,0223, 95% ДИ -0,106–0,0613; $p=0,60$); см. **табл. 3, рис. 14.** Данные метаанализа являлись гетерогенны-

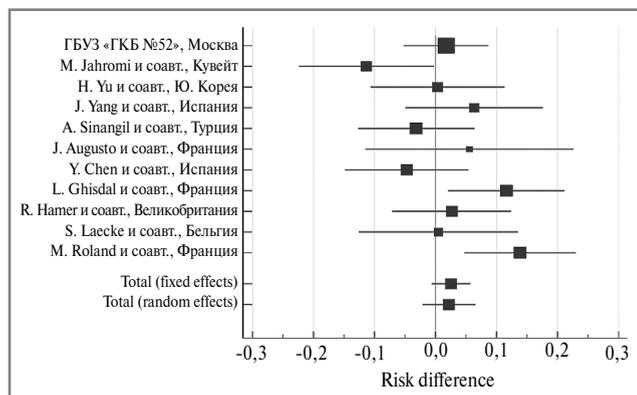


Рис. 12. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между такролимусом и риском возникновения ПТСД.

Fig. 12. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between tacrolimus and the risk of NODAT.

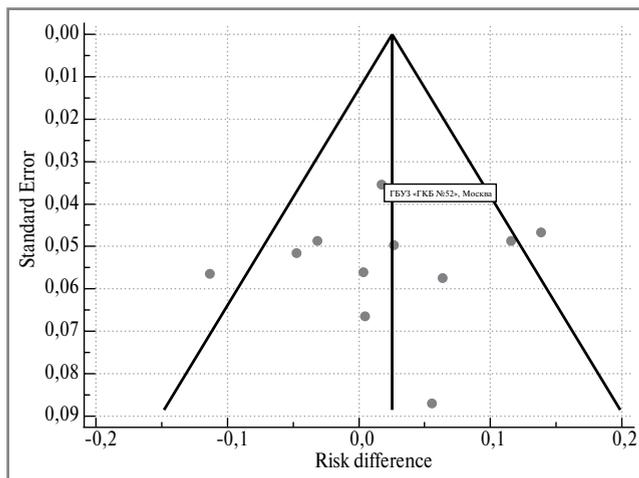


Рис. 13. График воронки такролимуса не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 13. Plot of tacrolimus funnel showed no publication bias.

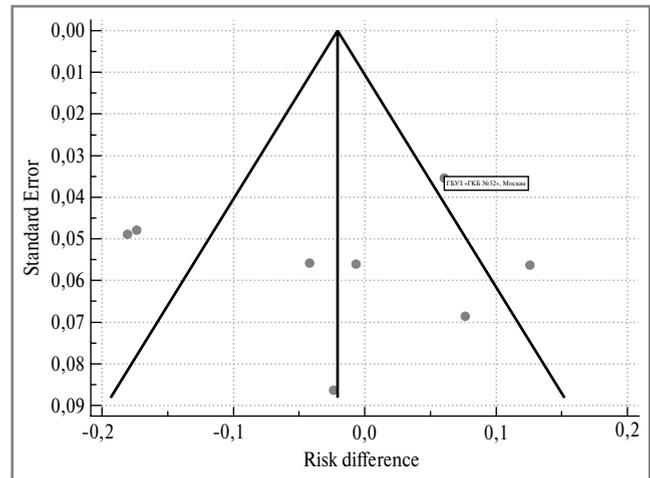


Рис. 15. График воронки циклоспорина не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 15. Plot of cyclosporine funnel showed no publication bias.

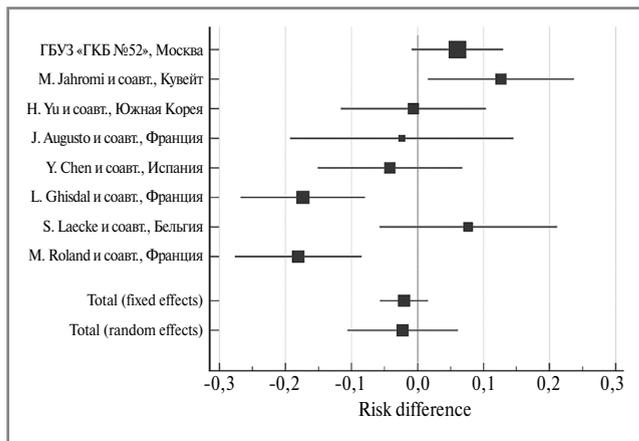


Рис. 14. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между циклоспоринем и риском возникновения ПТСД.

Fig. 14. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between cyclosporine and the risk of NODAT.

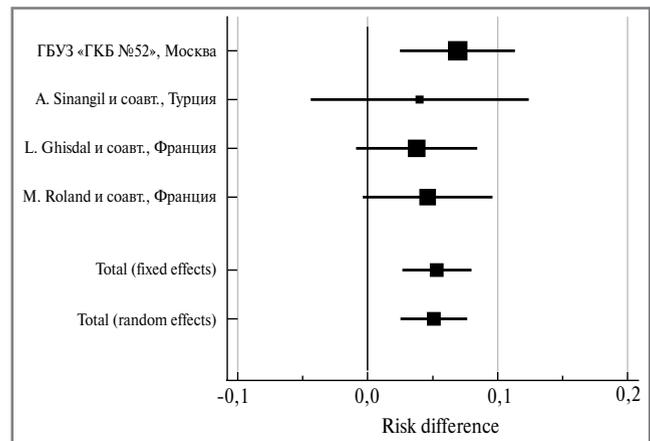


Рис. 16. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между и-mTOR (сиролимусом) и риском возникновения ПТСД.

Fig. 16. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between an mTOR inhibitor (sirolimus) and the risk of NODAT.

ми ($I^2=80,06\%$; $p=0,0001$), но системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,95$) и Бегга ($p=0,45$); рис. 15.

Ингибиторы mTOR

В 3 [16, 19, 23] вместе с собственным анализируемых исследований общее число реципиентов составило $n=3704$, с ПТСД – $n=516$, из них сиролимус получали $n=163$ и $n=51$ пациент соответственно. Объединенные результаты показали, что сиролимус является фактором риска ПТСД (ОШ 0,0508, 95% ДИ 0,025–0,0765; $p=0,001$); см. табл. 3, рис. 16. Данные метаанализа не являлись гетерогенными ($I^2=0,0\%$; $p=0,77$), и системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,62$) и Бегга ($p=0,49$); рис. 17.

Стероиды

В 5 [13, 14, 17, 18, 23] вместе с собственным анализируемых исследований общее число реципиентов составило

$n=3167$, с ПТСД – $n=757$, из них стероиды получали $n=2977$ и $n=743$ пациента соответственно. Объединенные результаты показали, что стероиды являются фактором риска ПТСД (ОШ 0,0284, 95% ДИ 0,000984–0,0559; $p=0,04$); см. табл. 3, рис. 18. Данные метаанализа являлись гетерогенными ($I^2=80,09\%$; $p=0,001$), но системной ошибки публикации не выявлено, тест Эггера ($p=0,47$) и Бегга ($p=0,85$); рис. 19.

Обсуждение

Распространенность ПТСД в разных странах крайне неоднородна и по данным нашего метаанализа может колебаться от минимальной (6,5%) в Великобритании [20] до максимальной (50%) в Испании [18], средний уровень ПТСД составил 24,3% (см. табл. 3, рис. 2). В. Kasiske и соавт. сообщили о распространенности ПТСД 26% при 3-летнем наблюдении в США [25]. Доля ПТСД среди пациентов,

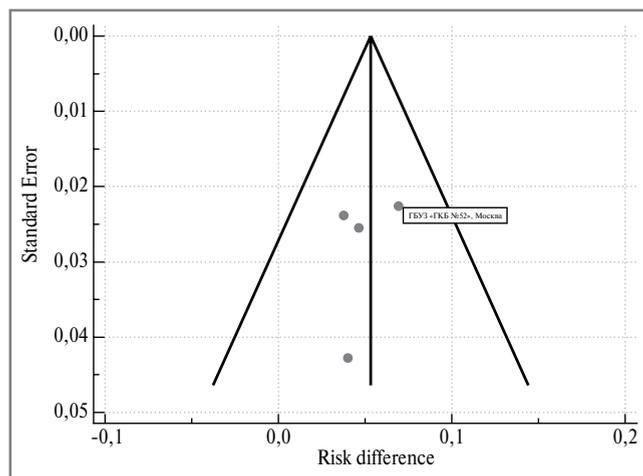


Рис. 17. График воронки сиролимуса не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 17. Plot of sirolimus funnel showed no publication bias.

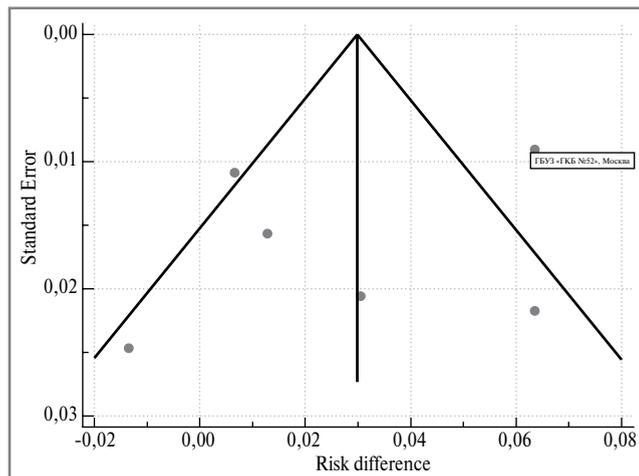


Рис. 19. График воронки стероидов не выявил системной ошибки публикации.

Fig. 19. Plot of steroid funnel showed no publication bias.

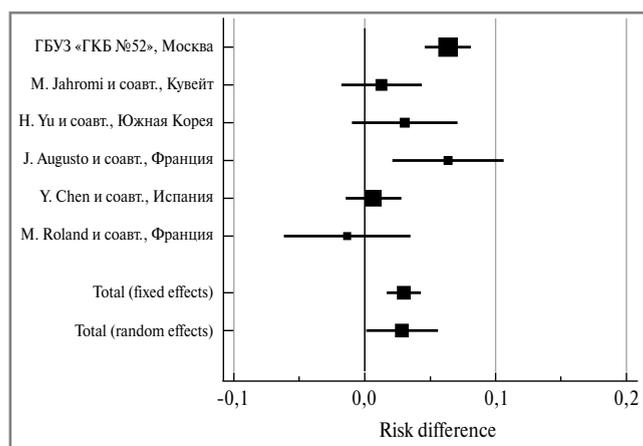


Рис. 18. Графики (модель случайных эффектов) метаанализа связи между стероидами и риском возникновения ПТСД.

Fig. 18. Plots (random effects model) for the meta-analysis of the relationship between steroids and the risk of NODAT.

состоящих на учете в ГБУЗ «ГКБ №52», составила 11,5% (218/1896). По нашим данным, в Москве ПТСД диагностировали у каждого 7-го пациента, прожившего более 1 года после трансплантации почки [26], по данным этого метаанализа, – у каждого 8-го, что почти в 4 раза превышает общепопуляционную частоту сахарного диабета 2-го типа в Российской Федерации [27] и подчеркивает актуальность проблемы ПТСД.

Возраст является самым главным немодифицируемым фактором риска ПТСД [25]. В нашем метаанализе (см. табл. 2, рис. 4) наименьший риск ПТСД выявлен у молодых РПТ из Индии, средний возраст которых составил 37,4 года [24]. Наибольший риск ПТСД отмечен у пациентов из Кувейта, средний возраст которых составил 52,9 года (см. рис. 4) [13]. В этом исследовании между когортами существовала значительная разница в возрасте. Самый низкий уровень ПТСД наблюдался у молодых пациентов, максимальный – в возрастной группе 40–60 лет. В среднем пациенты с ПТСД оказались на 10 лет старше,

чем без ПТСД [13], что может быть связано с прогрессирующим снижением функции островковых β -клеток и нарастанием инсулинорезистентности при старении [28]. При этом гендерные различия не имеют значения (см. табл. 3, рис. 6).

АДПБП повышает резистентность к инсулину и связана с гиперинсулинемией [29]. По данным нашего метаанализа, АДПБП увеличивает риск ПТСД в 0,05 раза (см. табл. 3, рис. 8). При этом максимальный риск ПТСД выявлен у пациентов из Великобритании [20]. В этом ретроспективном исследовании 429 РПТ, не страдающих диабетом, ПТСД развился у 13,4% пациентов с АДПБП по сравнению с 5,2% пациентами без нее ($p=0,01$). В многомерном анализе после поправки на возраст, массу тела, пол, этническую принадлежность и прием такролимуса поликистозная болезнь почек оставалась сильным фактором риска развития ПТСД (ОШ 2,41; $p=0,035$) [20].

Высокая распространенность ПТСД выявлена у реципиентов трансплантатов умерших доноров (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,46–7,52; $p=0,004$) по сравнению с трансплантатами живых доноров [30]. Аллотрансплантаты умерших доноров экспрессируют более высокие уровни провоспалительных цитокинов, чем аллотрансплантаты живых доноров, и, возможно, такое провоспалительное состояние предрасполагает к развитию инсулинорезистентности и ПТСД [31]. Однако наши результаты не подтверждают это (см. табл. 3, рис. 10).

В контексте трансплантации резистентность к инсулину еще больше усиливается при использовании стероидов, а сама секреция инсулина может снижаться ингибиторами кальциневрина, что увеличивает вероятность развития манифестного диабета [31]. В нашем метаанализе применение такролимуса и циклоспорина не являлось фактором риска ПТСД (см. табл. 3, рис. 12, 14). Возможно, это связано с низкой дозой такролимуса в исследованиях, включенных в этот метаанализ [32]. На графике связи между такролимусом и риском возникновения ПТСД большинство анализируемых результатов вместе с фиксированными и случайными эффектами находятся на половине ПТСД (см. рис. 12) в отличие от циклоспорина (рис. 14), что отражает более выраженный диабетогенный эффект такролимуса. Предвзятость публикации в обоих случаях исключена

(рис. 13, 15). Настоящие данные метаанализа подтверждают опубликованные нами ранее результаты исследования, в котором мы показали, что применение такролимуса только в сочетании с и-mTOR является значимым фактором риска ПТСД. Шанс развития ПТСД у пациентов, получающих и-mTOR в комбинации с такролимусом, составил 3,2 (95% ДИ 1,47–6,78; $p=0,032$) по сравнению с 1,95 (95% ДИ 0,88–4,35; $p=0,044$) для пациентов, получающих и-mTOR вместе с циклоспорином [33].

По данным крупного ретроспективного исследования, лечение сиролимусом является независимым и важным фактором риска ПТСД, влияние которого на инсулинорезистентность сопоставимо с ожирением и пожилым возрастом [34]. Данные нашего метаанализа убедительно показывают, что и-mTOR (сиролимус) являются фактором риска ПТСД (см. табл. 3, рис. 16).

Терапия стероидами после пересадки может снижать функцию почечного трансплантата и почечный клиренс инсулина, одновременно приводит к периферической инсулинорезистентности и нарушению метаболизма глюкозы [31]. Мы также показали, что стероиды являются фактором риска ПТСД (см. табл. 3, рис. 18). Системная ошибка публикации была исключена (рис. 19).

Канадские исследователи считают, что развитию ПТСД предшествует инсулинорезистентность, а не дисфункция β -клеток [35]. По нашим данным, ПТСД развивается на фоне как периферической инсулинорезистентности, так и сниженной функциональной активности β -клеток. Значительное (почти в 2 раза) снижение показателя индекса НОМА- β и достоверное повышение индекса IR-НОМА у пациентов с ПТСД по сравнению с РПТ без ПТСД подтверждает это [36]. Непосредственный вклад в эти изменения, как показали результаты нашего метаанализа, вносит проводимая после трансплантации иммуно-

супрессивная терапия и-mTOR и стероидами (см. табл. 2, рис. 16, рис. 18). В связи с этим особый интерес связан с перспективой применения у РПТ препаратов, снижающих инсулинорезистентность и оказывающих нефропротективный эффект [37]. Предварительные положительные результаты исследований, посвященных применению ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у РПТ с ПТСД, уже есть и у нас [38], и за рубежом [39]. Требуется их дальнейшее продолжение и внедрение в широкую клиническую практику.

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

АДППБ – аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
ДИ – доверительный интервал
и-mTOR – ингибиторы mTOR

ОШ – отношение шансов
ПТСД – посттрансплантационный сахарный диабет
РПТ – реципиенты почечного трансплантата

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Montori VM, Basu A, Erwin PJ, et al. Posttransplantation diabetes: A systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25:583-92. DOI:10.2337/diacare.25.3.583
- Lin H, Yan J, Yuan L, et al. Impact of diabetes mellitus developing after kidney transplantation on patient mortality and graft survival: a meta-analysis of adjusted data. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13:126. DOI:10.1186/s13098-021-00742-4
- Xie L, Tang W, Wang X, et al. Pretransplantation risk factors associated with new-onset diabetes after living-donor kidney transplantation. *Transpl Proc*. 2016;48:3299-302. DOI:10.1016/j.transproceed.2016.10.026
- Huang JW, Famure O, Li Y, et al. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1793-800. DOI:10.1681/ASN.2015040391
- Santos AH, Chen C, Casey MJ, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: can the risk be modified by choosing immunosuppression regimen based on pretransplant viral serology? *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:177-84. DOI:10.1093/ndt/gfx281
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *Plos Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI:10.1371/journal.pmed.1000100
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New-onset diabetes after transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*. 2004;27(3):805-12. DOI:10.2337/diacare.27.3.805
- Lo CKL, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014;42014:45. DOI:10.1186/1471-2288-14-45
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58. DOI:10.1002/sim.1186
- Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, et al. Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Res Synthesis Meth*. 2014;2014:45. DOI:10.1002/jrsm.13
- Julian PT Higgins. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557. DOI:10.1136/bmj.327.7414.557
- Ruzni N, Idris N. A Comparison of Methods to Detect Publication Bias for Meta-analysis of Continuous Data. *J Applied Sci*. 2012;12(13):1413-7. DOI:10.3923/jas.2012.1413.1417
- Jahromi M, Al-Otaibi T, Othman, et al. Immunogenetics of new onset diabetes after transplantation in Kuwait. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:731-42. DOI:10.2147/DMSO.S195859
- Yu H, Kim H, Baek CH, et al. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after living donor kidney transplantation in Korea – a retrospective single center study. *BMC Nephrol*. 2016;17:106. DOI:10.1186/s12882-016-0321-8
- Yang J, Hutchinson II, Shah T, et al. Genetic and clinical risk factors of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(10):1114-9. DOI:10.1097/TP.0b013e31821620f9

16. Sinangil A, Celik V, Barlas S, et al. The incidence of new onset diabetes after transplantation and related factors: Single center experience. *Nefrologia*. 2017;37(2):181-8. DOI:10.1016/j.nefro.2016.11.022
17. Augusto JF, Subra JF, Duveau A, et al. Relation Between Pretransplant Magne- semia and the Risk of New Onset Diabetes After Transplantation Within the First Year of Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2014;97(11):1155-60. DOI:10.1097/01.TP.0000440950.22133.a1
18. Chen Y, Sampaio MS, Yang JW. Genetic Polymorphisms of the Transcription Factor NFATc4 and Development of New-Onset Diabetes After Trans- plantation in Hispanic Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2012;93(3):325-30. DOI:10.1097/TP.0b013e31823f7f26
19. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, et al. TCF7L2 Polymorphism Associ- ates with New-Onset Diabetes after Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2459-67. DOI:10.1681/ASN.2008121314
20. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic Kidney Disease Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplan- tation*. 2007;83(1):36-40. DOI:10.1097/01.tp.0000248759.37146.3d
21. Laecke SV, Biesen WV, Verbeke F. Posttransplantation hypomagne- smia and its relation with immunosuppression as predictors of new-on- set diabetes after transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2140-9. DOI:10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x
22. Lima C, Grden A, Skare T. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation (NODAT): a Brazilian single center study. *Arch Endo- crinol Metab*. 2018;62(6):597-601. DOI:10.20945/2359-3997000000084
23. Roland M, Gatault P, Al-Najjar A, Doute C. Early Pulse Pressure and Low- Grade Proteinuria as Independent Long-Term Risk Factors for New-On- set Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:1719-28. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02308.x
24. Choudhury PS, Mukhopadhyay P, Roychowdhary A. Prevalence and Pre- dictors of «New-onset Diabetes after Transplantation» (NODAT) in Renal Transplant Recipients: An Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(3):273-7. DOI:10.4103/ijem.IJEM_178_19
25. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kid- ney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003;3(2):178-85. DOI:10.1034/j.1600-6143.2003.00010.x
26. Аллазова С.С., Новикова М.С., Бобкова И.Н., и др. Факторы риска развития посттрансплантационного сахарного диабета у реципи- ентов почки. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(2):44-8 [Allazova SS, Novikova MS, Bobkova IN, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(2):44-8 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2019-2-44-48
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показате- лей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23 [Dedov II, Shesta- kova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Reg- ister of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):104-23 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13035
28. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. *Проблемы эндокринологии*. 2002;48(3):31-7 [Ametov AS. Insulin secretion and insulin resistance: two sides of one medal. *Problems of Endocrinology*. 2002;48(3):31-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl11613
29. Vareesangthip K, Tong P, Wilkinson R, Thomas TH. Insulin resistance in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 1997;52(2):503-8. DOI:10.1038/ki.1997.360
30. Diekmann F, Gourishankar S, Jhangri GS. Development of Diabe- tes Mellitus Following Kidney Transplantation: A Canadian Expe- rience. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(11):1876-82. DOI:10.1111/j.1600-6143.2004.00591.x
31. Rysz J, Franczyk B, Radek M. Diabetes and Cardiovascular Risk in Renal Transplant Patients. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3422. DOI:10.3390/ijms22073422
32. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, et al. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: The effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):221-7. DOI:10.1681/ASN.V131221
33. Аллазова С.С., Новикова М.С., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Имму- носупрессивная терапия как фактор риска посттрансплантацион- ного сахарного диабета. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):137-41 [Allazova SS, Novikova MS, Kotenko ON, Shilov EM. Immunosuppressive therapy as a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):137-41 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200454
34. Gyurus E, Kaposztas Z, Kahan BD. Sirolimus therapy predisposes to new-onset diabetes mellitus after renal transplantation: A long-term analysis of various treatment regimens. *Transpl Proc*. 2011;43:1583-92. DOI:10.1016/j.transproceed.2011.05.001
35. Shehab-Eldin W, Shoker A. Predictors of New Onset of Diabetes after Transplantation in Stable Renal Recipients. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(1):1-9. DOI:10.1159/000148207
36. Аллазова С.С., Новикова М.С., Котенко О.Н., Шилов Е.М. Сравнение факторов риска развития посттрансплантационного сахарного диа- бета у пациентов с аллотрансплантацией почки. *Клиническая нефро- логия*. 2020;1:39-43 [Allazova SS, Novikova MS, Kotenko ON, Shilov EM. Comparison of risk factors for the development of post-transplant diabetes mellitus in patients with kidney allograft. *Clinical Nephrology*. 2020;1:39-43 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2020.1.00-00
37. Новикова М.С., Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., и др. Возможности терапии хронической болезни почек: коррекция инсулинорези- стентности (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология*. 2013;17(4):17-25 [Novikova MS, Levankovskaya EI, Shvetsov MYu, et al. Possibilities of therapy of the chronic kidney disease: correction insulin resistance (review of literature and own data). *Nephrology*. 2013;17(4):17-25 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2013-17-4-17-25
38. Новикова М.С., Аллазова С.С., Молина Л.П., и др. Эффективность и без- опасность ИНГЛТ-2 для реципиентов почечного аллотрансплантата с посттрансплантационным сахарным диабетом: открытое одноцентро- вое проспективное исследование. *Клиническая нефрология*. 2022;2:33-41 [Novikova MS, Allazova SS, Molina LP, et al. Effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors for renal allograft recipients with post-transplant diabetes mellitus: an open single-center prospective study. *Clinical Nephrology*. 2022;2:33-41 (in Russian)]. DOI:10.18565/nephrology.2022.2.33-41
39. Halden TAS, Kvitne KE, Midtvedt K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in renal transplant recipients with posttransplant diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2019;42:1067-74. DOI:10.2337/dc19-0093

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2024



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

О.У. Климова[✉], И.К. Голубовская, Ю.Н. Кузнецов, М.В. Марченко, А.Д. Кулагин

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить гематологический ответ в течение 4 нед монотерапии иптакопаном у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией и субоптимальным ответом на длительную терапию экулизумабом.

Материалы и методы. В анализ включены 8 больных, медиана возраста 32 года, с сохранением анемии на длительной терапии экулизумабом. Оценивался гематологический ответ при переключении на пероральную монотерапию иптакопаном 200 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.

Результаты. Через 4 нед терапии иптакопаном повышение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л достигнуто у 7/8 (88%), полный ответ – у 6/8 (75%). Медиана прироста уровня гемоглобина составила 32,5 г/л с исходной 85,5 г/л (74–100) до 121,5 г/л (80–141); $p=0,00013$. Независимость от трансфузий эритроцитов достигнута в 100% случаев. Достижение гематологического ответа на терапию иптакопаном сопровождалось снижением абсолютного числа ретикулоцитов, уровня билирубина и лактатдегидрогеназы, а также негативизацией анти-C3d прямого антиглобулинового теста.

Заключение. Пероральный ингибитор фактора В комплемента иптакопан является эффективной опцией лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии у пациентов с субоптимальным ответом на ингибитор комплемента C5 за счет более эффективного контроля экстравазального C3-опосредованного гемолиза.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ингибитор комплемента C5, субоптимальный ответ, ингибитор фактора В, иптакопан

Для цитирования: Климова О.У., Голубовская И.К., Кузнецов Ю.Н., Марченко М.В., Кулагин А.Д. Эффективность монотерапии иптакопаном при субоптимальном ответе на экулизумаб у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. Терапевтический архив. 2025;97(1):46–53. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Olesya U. Klimova[✉], Irina K. Golubovskaya, Yuriy N. Kuznetsov, Maria V. Marchenko, Alexander D. Kulagin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the hematological response within 4 weeks of iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and suboptimal response to long-term eculizumab therapy.

Materials and methods. The analysis included 8 patients, median age 32 years, with persistent anemia on long-term therapy with eculizumab. The hematological response was assessed when switching to oral monotherapy with iptacopan 200 mg twice daily for 4 weeks.

Results. After 4 weeks of iptacopan therapy, an increase in hemoglobin levels by more than 20 g/l was achieved in 7/8 (88%), and a complete response in 6/8 (75%) patients. The median increase in hemoglobin levels was 32.5 g/l from the initial 85.5 g/l (74–100) to 121.5 g/l (80–141); $p=0.00013$. Independence from red blood cell transfusions was achieved in 100% of cases. Achieving a hematological response to iptacopan therapy was accompanied by a decrease in the level of absolute reticulocyte count, bilirubin and lactate dehydrogenase, as well as a negative result of the anti-C3d direct antiglobulin test.

Conclusion. The oral complement factor B inhibitor iptacopan is an effective treatment option for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with a suboptimal response to complement inhibitor C5 due to more effective control of extravascular C3-mediated hemolysis.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement C5 inhibitor, suboptimal response, complement factor B inhibitor, iptacopan

For citation: Klimova OU, Golubovskaya IK, Kuznetsov YuN, Marchenko MV, Kulagin AD. Efficacy of iptacopan monotherapy for suboptimal response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):46–53. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203146

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Климова Олеся Усмановна – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой». E-mail: ou_klimova@mail.ru

Голубовская Ирина Константиновна – канд. мед. наук, врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Кузнецов Юрий Николаевич – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

[✉]Olesya U. Klimova. E-mail: ou_klimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7238-729X

Irina K. Golubovskaya. ORCID: 0000-0003-0469-7338

Yuriy N. Kuznetsov. ORCID: 0000-0001-5738-7953

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся комплемент-опосредованным гемолизом, тромбозами, органной дисфункцией и цитопенией [1, 2].

Патогенез ПНГ связан с соматической мутацией гена *PIG-A* в стволовых кроветворных клетках, в результате чего нарушается биосинтез гликозилфосфатидинозитола – якорной структуры для множества мембранных белков [3]. В результате частичной или полной утраты мембранных ингибиторов комплемента CD55 и CD59 эритроциты становятся чувствительными к комплемент-опосредованному лизису [4, 5]. Экспансия клонов ПНГ происходит в условиях иммуноопосредованного подавления нормальных гликозилфосфатидинозитол-позитивных стволовых кроветворных клеток, что объясняет взаимосвязь болезни с приобретенной апластической анемией (АА) [2]. Также рассматриваются дополнительные мутации внутри клона ПНГ [6]. Спектр клинических проявлений ПНГ обусловлен хроническим внутрисосудистым гемолизом (ВСГ) и хорошо охарактеризован в крупных когортных исследованиях в России [7, 8]. Помимо анемии и гемоглобинурии, вследствие деплеции оксида азота возникают симптомы гладкомышечной дистонии (дисфагия, абдоминальные боли, эректильная дисфункция) и повышается риск развития тромбозов, которые являются главной причиной летальных исходов при естественном течении ПНГ [1, 2].

Единственным излечивающим методом при ПНГ остается аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, однако ее использование в настоящий момент ограничено случаями превалирования недостаточности кроветворения над ВСГ в контексте АА/ПНГ и клональной эволюции ПНГ в миелодиспластический синдром [9]. Основной концепцией консервативного лечения ПНГ является блокада системы комплемента. Первым препаратом патогенетической терапии ПНГ стал экулизумаб – ингибитор C5 компонента комплемента. Препарат показал себя крайне эффективным в контроле ВСГ, профилактике тромбозов и прогрессии органных нарушений, что позволило улучшить прогноз и качество жизни пациентов [10, 11]. Ускоренный доступ к лечению в России обеспечен разработкой и внедрением в практику первого биоаналога экулизумаба [12–14]. Инновационный ингибитор C5 равулизумаб обладает не меньшей эффективностью и схожим профилем безопасности с экулизумабом при явных преимуществах в более стойкой ингибиции комплемента и удобстве применения у взрослых и детей [15, 16].

Однако по мере накопления опыта применения ингибиторов C5 проявилась проблема субоптимального гематологического ответа – сохранение анемии, трансфузионной зависимости у 30–50% пациентов [17–19]. Ключевой причиной субоптимального гематологического ответа при удовлетворительном контроле ВСГ и отсутствии прогрессии недостаточности кроветворения является феномен экстраваскулярного (синоним – внесосудистого,

внутриклеточного) гемолиза (ЭВГ) в результате сохранения активации проксимальных этапов, приводящих к опсонизации дефектных эритроцитов фрагментами комплемента C3 с последующим их разрушением в печени и селезенке [20]. Перспективы решения данной проблемы дала концепция ингибиции проксимальных этапов активации комплемента (компонента C3, фактора D, фактора В и др.) [21].

Первым зарегистрированным блокатором C3 компонента комплемента стал пэгцетакопан, продемонстрировавший высокую эффективность в контроле как ВСГ, так и ЭВГ [22, 23]. Позже разработан пероральный ингибитор фактора D даникопан, который зарегистрирован в качестве дополнения к терапии ингибиторами C5 [24].

В 2023 г. в США и Европе и в 2024 г. в России одобрен в качестве монотерапии ПНГ пероральный препарат иптакопан. Он является обратимым селективным низкомолекулярным ингибитором фактора В, ключевой протеазы, запускающей альтернативный путь активации комплемента. Ингибирование фактора В блокирует активность C3-конвертазы альтернативного пути, что приводит к уменьшению расщепления C3 на фрагменты C3a и C3b и уменьшению образования C5-конвертазы и мембраноатакующего комплекса [25].

Эффективность и безопасность монотерапии иптакопаном при ПНГ продемонстрированы в двух исследованиях III фазы: APPLY-PNH и APPOINT-PNH [26]. В первое открытое рандомизированное многоцентровое исследование (APPLY-PNH) включены пациенты в возрасте старше 18 лет, получавшие анти-C5-терапию не менее 6 мес, но сохраняющие анемию с уровнем гемоглобина менее 100 г/л при исключении значимой костномозговой недостаточности. Больные были рандомизированы для перехода на иптакопан ($n=62$) или продолжение прежней терапии ($n=35$). Во втором многоцентровом исследовании APPOINT-PNH оценивались безопасность и эффективность препарата у пациентов, ранее не получавших антикомплементарную терапию (40 взрослых больных с клоном ПНГ >10%, наличием значимого гемолиза с уровнем лактатдегидрогеназы – ЛДГ >1,5 верхней границы нормы – ВГН и гемоглобином <100 г/л). Оба исследования включали в себя 8-недельный период скрининга, 24-недельный период основного исследования и 24-недельный период последующего наблюдения.

В исследовании APPLY-PNH иптакопан превосходил терапию ингибиторами C5 компонента комплемента по всем первичным контрольным точкам. У 51 пациента из 60 оцениваемых в группе иптакопана прирост уровня гемоглобина достиг более 20 г/л без трансфузий, в группе сравнения данный результат не наблюдался ни у одного больного. Уровень гемоглобина более 120 г/л без трансфузий в группе иптакопана зафиксирован у 42 из 60 оцениваемых пациентов и ни у одного из 35 больных в контроле. Доля пациентов, не требовавших трансфузий в период с 14 по 168-й день исследования, в группе иптакопана составила 96,4%, в группе анти-C5-терапии – 26,1%. По вторичным

Информация об авторах / Information about the authors

Марченко Мария Викторовна – врач-гематолог Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Кулагин Александр Дмитриевич – д-р мед. наук, дир. Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой»

Maria V. Marchenko. ORCID: 0009-0003-2740-4590

Alexander D. Kulagin. ORCID: 0000-0002-9589-4136

контрольным точкам, помимо отсутствия значимых различий в изменении уровня ЛДГ, в группе иптакопана продемонстрированы лучшие результаты: среднее изменение баллов оценки утомляемости по шкале FACIT-F составило +8,6 против +0,3 в контроле; снижение абсолютного числа ретикулоцитов (АЧР) по сравнению с исходным уровнем составило $-115,8 \times 10^9/\text{л}$ против $-0,3 \times 10^9/\text{л}$; снижение уровня общего билирубина – $-18,9 \pm 3,0$ против $-0,5 \pm 3,9$ мкмоль/л. После завершения периода основного исследования пациенты из группы сравнения переведены на прием ингибитора фактора В, результаты за время последующего наблюдения были идентичные с основной группой [26].

В исследовании APPOINT-PNH после 24 нед монотерапии иптакопаном у 92% пациентов получен прирост гемоглобина более чем на 20 г/л (в среднем на 43 г/л), и 63% пациента достигли уровня гемоглобина выше 120 г/л (средний уровень 126 г/л). Независимость от трансфузий достигнута у 98% пациентов, уровень ЛДГ < 1,5 ВГН – у 95%, среднее АЧР снизилось на $82,5 \times 10^9/\text{л}$.

Прорывной ВСГ в исследовании APPLY-PNH отмечался у 2 (3,2%) и 6 (17,1%) пациентов из группы иптакопана и контроля соответственно. В исследовании APPOINT-PNH прорывной ВСГ не документирован.

Иптакопан продемонстрировал приемлемый уровень безопасности. Нежелательные явления (НЯ) на терапии иптакопаном, расцененные как серьезные, зафиксированы у 10% больных в каждом из исследований, однако они не потребовали отмены препарата. Структура наиболее частых НЯ в APPLY-PNH и APPOINT-PNH представлена головной болью (16 и 27,5%), диареей (14,5 и 7,5%), инфекциями верхних дыхательных путей (11,3 и 12,5%), COVID-19 (8,1 и 15%) [26, 27]. Таким образом, монотерапия иптакопаном продемонстрировала свою эффективность как в 1-й линии, так и у пациентов с субоптимальным ответом на ингибиторы С5, ассоциированным с ЭВГ.

Целью данного анализа является оценка гематологического ответа в течение 4 нед монотерапии иптакопаном у больных с ПНГ и субоптимальным ответом на длительную терапию экулизумабом.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты с доказанной ПНГ и сохранением анемии на фоне длительного лечения ингибитором компонента комплемента С5 (экулизумабом). Терапия препаратом иптакопан проводилась в рамках когортной программы управляемого доступа компании «Новартис Фарма» в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Пациенты включались в анализ на основании следующих критериев: наличие клона ПНГ > 10%, подтвержденного методом высокочувствительной проточной цитометрии согласно ранее описанному протоколу [28], предшествующая терапия экулизумабом не менее 6 мес, субоптимальный ответ согласно критериям клинических рекомендаций в редакции 2024 г. [9]. Критериями исключения являлись значимая патология печени (уровень трансаминаз более 3 ВГН, активный вирусный гепатит), тяжелые сердечно-сосудистая и легочная патологии, злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет. Перед включением в программу управляемого доступа все пациенты проходили обследование, включавшее морфологическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и гистологическое исследование костного мозга, оценку размера клона ПНГ, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, дуплексное сканирова-

ние почечных артерий, эхокардиографию, пробу Реберга, суточную протеинурию, заполнение опросника качества жизни FACIT-F (версия 4).

Пациенты получали терапию препаратом иптакопан (Фабхальта, «Новартис Фарма», Швейцария) в капсулах 200 мг 2 раза в сутки. Начало терапии иптакопаном осуществлялось в течение 1-й недели после введения экулизумаба (медиана на 4-й день, диапазон 2–7-й день). Все пациенты вакцинированы против *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа В и подписывали добровольное информированное согласие на применение незарегистрированного лекарственного препарата, предоставляемого в рамках программы управляемого доступа, и на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Начало терапии иптакопаном осуществлялось в условиях федерального центра, в случае удовлетворительной переносимости пациент продолжал терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Первичными конечными точками анализа были повышение уровня гемоглобина более 20 г/л от исходного и достижение уровня гемоглобина более 120 г/л без трансфузий через 4 нед лечения. Вторичными конечными точками являлись улучшение среднего балла по шкале FACIT-F, отсутствие повышения уровня ЛДГ > 1,5 норм и новых тромботических осложнений, отсутствие НЯ, требующих прерывания лечения.

Оценка ответа на фоне терапии иптакопаном проводилась на 7, 14, 21, 28-й день, далее ежемесячно или чаще при клинической необходимости и включала контроль клинических симптомов гемолиза и лабораторных показателей (клинический анализ крови, ретикулоциты, билирубин, ЛДГ, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, проба Кумбса) и заполнение опросника оценки утомляемости FACIT-Fatigue (FACIT-F). Контроль токсичности производился с помощью опроса, физического осмотра, лабораторных анализов.

Для статистической обработки полученных данных использованы методы описательной статистики (число наблюдений, пропорции, медианы, диапазоны значений, межквартильные размахи). Оценка статистической значимости различий при повторных измерениях проводилась с использованием критерия Фридмана. Все расчеты и построение графиков проводились с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты

В анализ включены 8 пациентов (табл. 1). Медиана возраста составила 32,5 (23–75) года, преобладали пациенты женского пола ($n=5$, 63%), классическая форма имела у 3 (37%) и АА/ПНГ – у 5 (63%) пациентов. Все пациенты с АА/ПНГ находились в полной или частичной ремиссии АА, 2 пациента продолжали терапию циклоспорином А. Тромбозы и эпизоды острого повреждения почек документированы в анамнезе у 1 (12,5%) и 2 (25%) больных соответственно. Медиана длительности терапии экулизумабом на момент включения в программу управляемого доступа составляла 33 (21–66) мес. Повышенную дозу экулизумаба (1200 мг) получали 2 (25%) пациента. Гематологический ответ на терапию экулизумабом оценивался как частичный в 5 (63%) и малый в 3 (37%) случаях, в том числе у 5 (63%) пациентов сохранялась потребность в трансфузиях эритроцитов. Уровень ЛДГ во всех случаях был ниже 1,5 ВГН, тогда как 7 (88%) больных имели устойчивое повышение уровня билирубина и АЧР выше $120 \times 10^9/\text{л}$. По-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики больных (n=8)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients (n=8)

Параметр	Пациенты								Вся когорта, n (%) или медиана (мин-макс)
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Пол	М	Ж	М	Ж	Ж	Ж	М	Ж	Мужчины 3 (37,5) Женщины 5 (62,5)
Возраст, лет	27	29	34	23	75	24	57	42	31,5 (23–75)
Форма ПНГ	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	Клас- сиче- ская	АА/ ПНГ	АА/ ПНГ	Классическая 3 (37,5) АА/ПНГ 5 (62,5)
Манифестные тромбозы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Да 1 (12,5) Нет 7 (87,5)
Эпизоды острого повреждения почек	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Да 2 (25) Нет 6 (75)
Время терапии экулизумабом, мес	21	23	22	36	30	66	35	56	32,5 (21–66)
Анти-С3d прямой антиглобулиновый тест	-	+++	++	+++	-	++	+++	+++	Положительный 6 (75) Отрицательный 2 (25)
Потребность в трансфузиях эритроцитов	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да 5 (62,5) Нет 3 (37,5)
Гемоглобин, г/л	75	100	87	85	74	75	86	91	85,5 (74–100)
АЧР, $\times 10^9/\text{л}$	256	303	207	197	98	463	181	529	232 (98–529)
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	2	1,57	1,02	0,92	1,99	1,26	2,88	2,35	1,78 (0,92–2,88)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	174	231	113	159	75	125	238	456	166,5 (75–456)
Билирубин общий, мкмоль/л	34,4	87,4	54,9	29,2	16	63,6	48,5	38,1	43,3 (16–87,4)
ЛДГ, Ед/л	270	174	313	208	258	215	110	210	212,5 (110–313)
Клон ПНГ, %									
Эритроциты	41,58	92,7	44,31	37,47	31,64	98,26	67,25	99,95	55,78 (31,64–99,95)
Гранулоциты	96,68	97,96	95,9	99,32	76,94	99,53	99,74	99,06	98,51 (76,94–99,74)
Моноциты	94,41	98,26	94,6	99,42	73,17	98,62	98,84	98,59	98,43 (73,17–99,42)

ложительный анти-С3d прямой антиглобулиновый тест получен в 6 (75%) случаях. Медиана размера клона ПНГ среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов составляла 55,78% (31,64–99,95), 98,51% (76,94–99,74) и 98,43% (73,17–99,42) соответственно.

К моменту анализа медиана времени приема иптакопана составила 7 (6–16) нед. Переносимость терапии была удовлетворительной. У 2 пациентов зарегистрированы НЯ: боли в животе (n=2) и учащение стула (n=1). Названные явления купировались приемом спазмолитиков и лоперамида и не повлияли на прием препарата. За время наблюдения ни у одного пациента не зарегистрировано развития прорывного ВСГ.

При оценке эффективности лечения иптакопаном отмечен быстрый гематологический ответ (рис. 1).

Уже через 1 нед терапии в отсутствие трансфузий эритроцитов уровень гемоглобина значимо повысился у 7 из 8 пациентов на 11–33 г/л с медианой 22 г/л. Через 4 нед лечения все 7 (87,5%) быстро отвечающих пациентов достигли первичной конечной точки. Повышение уровня гемоглобина от исходного варьировало от 25 до 57 г/л, медиана прироста составила 35 г/л. В 6 из 8 (75%) случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л, что соответствует

достижению критерия полного ответа. При анализе всей когорты медиана прироста уровня гемоглобина составила 32,5 г/л (6–57) с исходной 85,5 г/л (74–100) до 121,5 г/л (80–141); $p=0,00013$.

В наблюдении №5 (пациентка 75 лет с АА/ПНГ) быстрый ответ на терапию иптакопаном не отмечался, однако без повторных трансфузий уровень гемоглобина в течение первых 3 нед терапии оставался стабильным, а через 4 нед повысился на 6 г/л с 74 до 80 г/л, и эта тенденция сохранилась к 6-й недели (85 г/л), что соответствует повышению уровня гематологического ответа с малого до частичного.

На момент последнего контакта у всех пациентов не требуются трансфузии эритроцитов, медиана уровня гемоглобина составляет 120,5 г/л (85–145), а медиана прироста уровня гемоглобина – 32,5 г/л (11–68).

Развитие гематологического ответа сопровождалось устойчивым снижением и нормализацией уровня АЧР, билирубина и ЛДГ (рис. 2–4).

При анализе во всей когорте через 4 нед терапии иптакопаном медиана АЧР уменьшилась на $160 \times 10^9/\text{л}$ с исходной $232 \times 10^9/\text{л}$ (98–529) до $68 \times 10^9/\text{л}$ (34–104); $p=0,00003$. Аналогично медиана уровня общего билирубина сни-

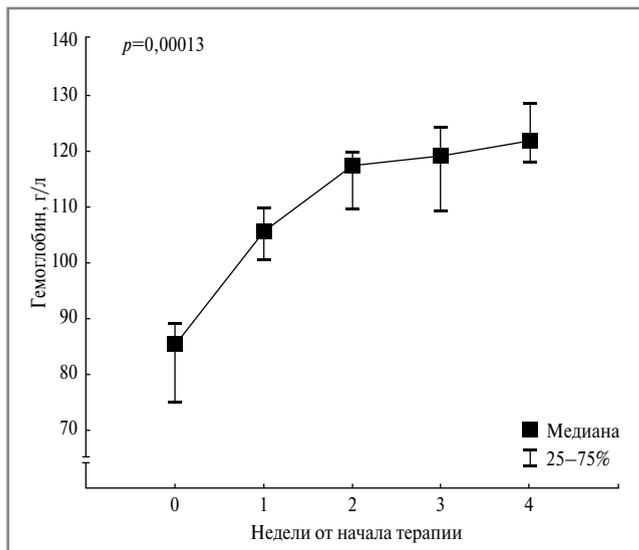


Рис. 1. Уровень гемоглобина в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 1. Hemoglobin levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

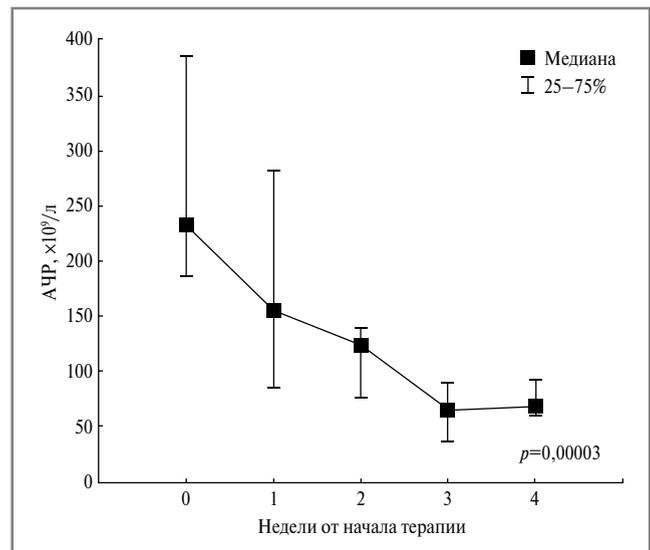


Рис. 2. АЧР в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 2. Absolute reticulocyte counts during 4 weeks of iptacopan therapy.

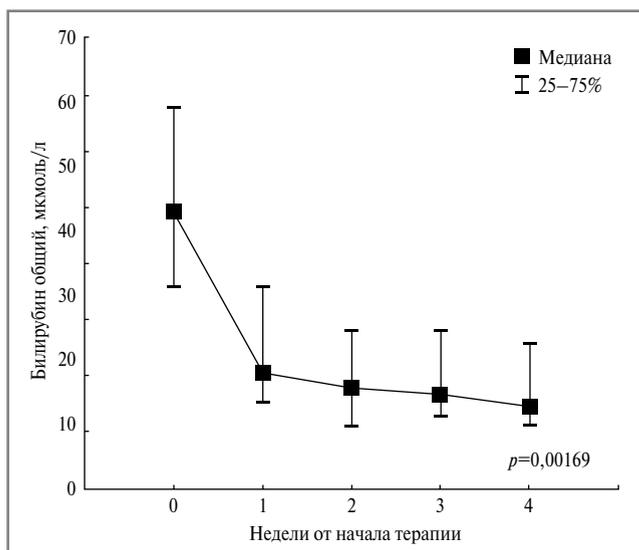


Рис. 3. Уровень билирубина в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 3. Bilirubin levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

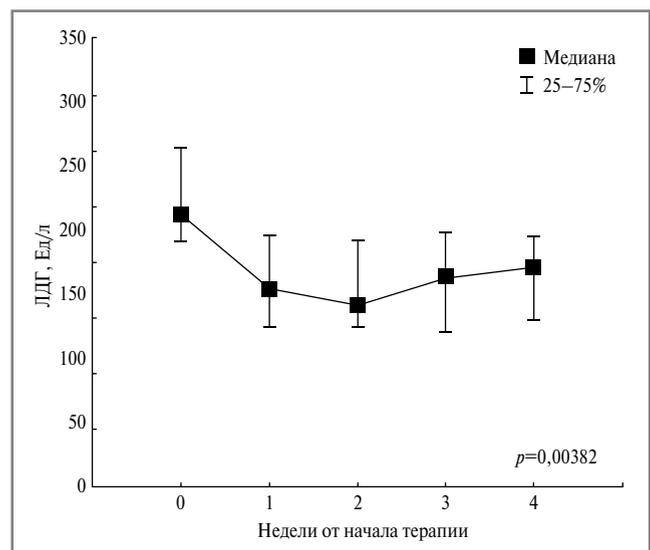


Рис. 4. Уровень ЛДГ в течение 4 нед терапии иптакопаном.

Fig. 4. Lactate dehydrogenase levels during 4 weeks of iptacopan therapy.

зилась на 32,6 мкмоль/л с 43,3 (16–87,4) до 12,9 мкмоль/л (7,8–35,5); $p=0,00169$. Уровень ЛДГ у всех пациентов не превышал 1,5 ВГН во всех точках оценки со снижением с исходного 213 Ед/л (110–313) до 172 Ед/л (86–216); $p=0,00382$.

У всех пациентов ($n=6$) с исходно положительным анти-С3d прямым антиглобулиновым тестом через 4 нед лечения иптакопаном достигнут негативный статус.

Оценка по шкале FASIT-F до старта и на 28-й день приема препарата продемонстрировала значительное уменьшение утомляемости у большинства пациентов. Медиана числа баллов повысилась с 31 (16–41) до 51 (21–52). Отсутствие значимой динамики оценки утомляемости отмечено лишь в наблюдении №5.

Обсуждение

ПНГ относится к редким заболеваниям крови с разнообразной клинической манифестацией, обусловленной хроническим ВСГ, дисфункцией гладкой мускулатуры, цитопенией, тромбозами в различных локализациях, органными нарушениями, в первую очередь нефропатией. В связи с отдельными клиническими проявлениями или осложнениями пациенты направляются к широкому кругу специалистов (терапевты, педиатры, нефрологи, гастроэнтерологи, кардиологи, пульмонологи, ревматологи, неврологи, хирурги, акушеры-гинекологи и др.). Первичная интерпретация различных клинических проявлений ПНГ в рамках единой диагностической концепции затруднена,

что приводит к высокой частоте (до 80%) диагностических ошибок и отсрочке установления диагноза, особенно при классической форме заболевания, с отсутствием выраженной нейтропении и тромбоцитопении [7, 8].

Стандартными методами лечения ПНГ является аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, использование которой ограничено случаями с выраженной недостаточностью кроветворения, и ингибция комплемента [9]. Ингибиторы компонента комплемента C5 экулизумаб и, на современном этапе, равулизумаб радикально изменили прогноз для жизни при ПНГ [14, 15]. Одновременно с этим до 30–50% больных на терапии ингибиторами C5 не достигают хорошей компенсации анемии, что ассоциировано с сохранением слабости и утомляемости, а также потребности в трансфузиях донорских эритроцитов [17–19].

При ПНГ рассматривается несколько причин и механизмов субоптимального эритроидного ответа на терапии C5 ингибиторами: персистенция ВСГ, нарушение продукции эритроцитов и развитие или демаскирование ЭВГ [18, 20, 29]. Клинически значимый ЭВГ документирован примерно у 25–50% пациентов, получающих ингибиторы C5 комплемента [17, 18, 21]. По данным исследования ФГБУ «НМИЦ гематологии» субоптимальный гематологический ответ на терапию ингибитором C5 отмечался у 31 (56%) из 55 пациентов [30]. При этом C3-опосредованный ЭВГ был наиболее частой причиной сохранения анемии у больных с частичным ответом (уровень гемоглобина 80–100 г/л), тогда как при малом ответе (уровень гемоглобина <80 г/л) большое значение имела костномозговая недостаточность.

Распознавание ЭВГ базируется на исключении других причин анемии и лабораторных показателях: анемия, ретикулоцитоз, гипербилирубинемия, отсутствие значимого повышения ЛДГ, положительный прямой анти-C3d антиглобулиновый тест (проба Кумбса) [21]. Перспективы решения данной проблемы связаны с проксимальными ингибиторами комплемента, мишенью которых выступают компонент C3, фактор D или фактор В [31].

В данной статье представлены первые результаты применения в России перорального ингибитора фактора В иптакопана. В нашем анализе у 7 из 8 пациентов при переводе с экулизумаба на иптакопан зафиксирован непосредственный быстрый эффект в виде прироста уровня гемоглобина без дальнейшей потребности в трансфузиях эритроцитов, что согласуется с данными в исследовании APPLY-PNH [26].

Обращает на себя внимание наблюдение №5 – пациентка старше 75 лет, развившая гемолитическую ПНГ на фоне нетяжелой АА. У данной больной достигнут медленный и лишь частичный ответ на терапию иптакопаном с повышением уровня гемоглобина с 74 до 85 г/л. Следует отметить ряд исходных лабораторных особенностей, которые указывают на меньший вклад ЭВГ в субоптимальный ответ на экулизумаб у данной пациентки: отрицательный прямой антиглобулиновый тест, относительно невысокий уровень АЧР ($98 \times 10^9/\text{л}$), нормальный уровень билирубина. Одновременно с этим на момент начала терапии иптакопаном сохранялись признаки недостаточности кроветворения в рамках частичного ответа на фоне продолжения приема циклоспорина А по поводу нетяжелой АА (тромбоцитопения). Тем не менее достигнутая стабилизация уровня гемоглобина с отсутствием потребности в трансфузиях донорских эритроцитов подтверждает купирование компонента ЭВГ. В свою очередь отсутствие дальнейшего повышения уровня эритроцитов и гемоглобина у данной пациентки обусловлено сохраняющимся компонентом недостаточности костного мозга.

Примечательно, что гематологический ответ у хорошо ответивших пациентов сопровождался уменьшением ретикулоцитоза, снижением уровня билирубина, что указывает на достижение эффективного подавления C3-опосредованного ЭВГ. В пользу этого свидетельствует негативизация прямого антиглобулинового теста вследствие прекращения депозиции фрагментов компонента C3 на эритроцитах. Отсутствие клинических проявлений и стабильно нормальный уровень ЛДГ подтверждают хороший контроль и над ВСГ. У всех ответивших пациентов достигнуто значительное уменьшение утомляемости по данным опросника FACIT-Fatigue. Размер популяции эритроцитов ПНГ нами не оценивался на данном этапе анализа. В опубликованной литературе отмечен рост процента клональных эритроцитов до уровня гранулоцитов, что указывает на полное прекращение гемолиза на фоне терапии иптакопаном [26]. При этом депозиция C3d на ПНГ эритроцитах не превышала 1%.

Все пациенты до начала терапии иптакопаном были вакцинированы против *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* типов А, С, W, Y и *Haemophilus influenzae*, тип В. В одном случае в течение 2 нед проводилась антибиотикопрофилактика, поскольку на момент инициации лечения не прошло 14 дней от даты вакцинации. Среди описанных в APPLY-PNH НЯ, связанных с приемом препарата, преобладали головная боль (16%), реж – диарея (15%) и тошнота (10%), которые носили кратковременный характер и не требовали специального лечения. Ни один пациент не прекратил лечение по причине НЯ и не был выведен из исследования. В нашей группе на текущем этапе неблагоприятных сосудистых событий и случаев прорывного гемолиза не зафиксировано. Благоприятный профиль безопасности иптакопана должен быть подтвержден при длительном применении.

Закключение

Крупнейшее к настоящему моменту исследование реальной клинической практики подтвердило эффективность ингибитора фактора В комплемента у пациентов с ПНГ. Перевод на терапию иптакопаном у пациентов с персистенцией анемии на ингибиторе комплемента C5 демонстрирует высокую частоту и скорость достижения гематологического ответа – повышение уровня гемоглобина и достижение трансфузионной независимости за счет эффективного контроля как внутрисосудистого, так и внесосудистого C3-опосредованного гемолиза. Оценка предикторов ответа, долгосрочной эффективности и безопасности иптакопана и других проксимальных ингибиторов комплемента позволит сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента C5.

Раскрытие интересов. И.К. Голубовская, Ю.Н. Кузнецов, А.Д. Кулагин: доклады на конференциях при поддержке компании «Новартис Фарма». Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. I.K. Golubovskaya, Yu.N. Kuznetsov, A.D. Kulagin: conference presentations supported by «Novartis Pharma». The remaining 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. Препарат иптакопан был предоставлен компанией «Новартис Фарма» в рамках программы управляемого доступа.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. Iptacopan was provided by «Novartis Pharma» under a managed access program.

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 «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» [№289 от 24.06.2024 «План лечения в рамках когортной программы MAP (программы управляемого доступа) CLNP023N12001M для обеспечения доступа к препарату Иптакопан для пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ)»]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with the ethics principles. The study protocol was approved by the Pavlov University's local ethics committee [No. 289, dated 24.06.2024, "Treatment plan within the MAP (managed access program) cohort program CLNP023N12001M to provide access to the Iptacopan for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNG)"].

Список сокращений

АА – апластическая анемия
 АЧР – абсолютное число ретикулоцитов
 ВГН – верхняя граница нормы
 ВСГ – внутрисосудистый гемолиз
 ЛДГ – лактатдегидрогеназа
 НЯ – нежелательное явление

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 ЭВГ – экстрavasкулярный гемолиз
 FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) – шкала функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-8. DOI:10.1056/NEJM199511093331904
- de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al.; French Society of Hematology; French Association of Young Hematologists. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood.* 2008;112(8):3099-106. DOI:10.1182/blood-2008-01-133918
- Bessler M, Mason PJ, Hillmen P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. *EMBO J.* 1994;13(1):110-7. DOI:10.1002/j.1460-2075.1994.tb06240.x
- Hillmen P, Bessler M, Mason PJ, et al. Specific defect in N acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cell lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90(11):5272-6. DOI:10.1073/pnas.90.11.5272
- Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen KF. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1983;80(16):5066-70. DOI:10.1073/pnas.80.16.5066
- Hosokawa K, Nakao S. Somatic mutations and clonal expansions in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Hematol.* 2022;59(3):143-9. DOI:10.1053/j.seminhematol.2022.08.004
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):333-41 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2017;10(3):333-41 (in Russian)]. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-34114
- Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В., и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018;17(3):11-21 [Kulagin AD, Klimova OU, Dobronravov AV, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: a comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2018;17(3):11-21 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-2115
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Клинические рекомендации (одобрены Минздравом России). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489062/d30cb2687ade8f5cac6743fcab379c986113b3c7/ Ссылка активна на 16.12.2024 [Paroksizmal'naia nochnaia gemoglobinuriia. Klinicheskie rekomendatsii (odobreny Minzdravom Rossii). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_489062/d30cb2687ade8f5cac6743fcab379c986113b3c7/ Accessed: 16.12.2024 (in Russian)].
- Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2007;110(12):4123-8. DOI:10.1182/blood-2007-06-095646
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136
- Kulasekararaj A, Brodsky R, Kulagin A, Jang JH. Biosimilars in rare diseases: a focus on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2023;108(5):1232-43. DOI:10.3324/haematol.2022.281562
- Птушкин В.В., Кулагин А.Д., Лукина Е.А., и др. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования Ib фазы по оценке безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики первого биоаналога экулизумаба у нелеченных пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):77-84 [Ptushkin VV, Kulagin AD, Lukina EA, et al. Results of phase Ib open multicenter clinical trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of first biosimilar of eculizumab in untreated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during induction of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(7):77-84 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.07.000818

14. Kulagin AD, Ptushkin VV, Lukina EA, et al. Results of long-term therapy with a biosimilar of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol.* 2024;1-9. DOI: 10.1159/000542294
15. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):205-14. DOI:10.1111/ejh.13783
16. Chonat S, Kulagin A, Maschan A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of ravulizumab in pediatric paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024;8(11):2813-24. DOI:10.1182/bloodadvances.2023012267
17. Kulagin A, Klimova O, Rudakova T, et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood.* 2018;132(Suppl. 1):2589. DOI:10.1182/blood-2018-99-120139
18. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2. DOI:10.1038/s41409-021-01372-0
19. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2024;143(12):1157-66. DOI:10.1182/blood.2023021762
20. Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol.* 2018;55(3):130-5. DOI:10.1053/j.seminhematol.2018.05.014
21. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157. DOI:10.3389/fimmu.2019.01157
22. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37. DOI:10.1056/NEJMoa2029073
23. Марченко М.В., Климова О.У., Аникина Е.В., и др. Ингибитор комплемента C3 у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией при субоптимальном ответе на терапию ингибитором C5. *Онкогематология.* 2024;19(3):68-78 [Marchenko MV, Klimova OU, Anikina EV, et al. Complement C3 inhibitor in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Oncohematology.* 2024;19(3):68-78 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
24. Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e955-65. DOI:10.1016/S2352-3026(23)00315-0
25. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(16):7926-31. DOI:10.1073/pnas.1820892116
26. Peffault de Latour R, Roeth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008. DOI:10.1056/NEJMoa2308695
27. Xu B, Kang B, Chen J, et al. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2024;66:101210. DOI:10.1016/j.blre.2024.101210
28. Sipol AA, Babenko EV, Borisov VI, et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology.* 2015;20(1):31-8. DOI:10.1179/1607845414Y.0000000162
29. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387(2):160-6. DOI:10.1056/NEJMra2201664
30. Латышев В.Д., Фидарова З.Т., Пономарев Р.В., и др. Оценка гематологического ответа на терапию ингибиторами C5-комплемента у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. *Онкогематология.* 2024;19(1):83-91 [Latyshev VD, Fidarova ZT, Ponomarev RV, et al. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with C5-inhibitor. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2024;19(1):83-91 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8346-2024-19-1-83-91
31. Bodó I, Amine I, Boban A, et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther.* 2023;40(6):2752-72. DOI:10.1007/s12325-023-02510-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (часть II)

Л.И. Алексеева^{1,2}, Н.Г. Кашеварова³, Е.А. Таскина¹, Е.А. Стребкова¹, Т.А. Короткова¹, Е.П. Шарапова¹, Н.М. Савушкина¹, А.М. Лиля^{1,2}, Н.А. Шостак³, И.И. Нестерович⁴, В.А. Дедкова⁵, В.Б. Василюк⁵, Н.В. Егорова⁶, М.А. Леонтьева⁷, С.П. Якупова⁸, И.Б. Виноградова⁹, В.Н. Сороцкая¹⁰, [Л.Ю. Широкова¹¹], А.В. Рудакова^{12,13}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁴ООО «Мейли», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «НИЦ „Эко-безопасность“», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ООО «Энергия Здоровья», Санкт-Петербург, Россия;

⁷ООО «Клиника Звездная», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ООО «НИМК „Ваше здоровье“», Казань, Россия;

⁹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

¹⁰ГУЗ «Тульский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Тула, Россия;

¹¹ЧОУ ДПО «Институт профессиональной подготовки кадров», Ярославль, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Современные стратегии терапии остеоартрита (ОА) основаны на мультимодальном подходе, который включает фармакологические и нефармакологические методы. Неденатурированный куриный коллаген II типа (НК2) рассматривается как безопасное и эффективное средство для поддержания здоровья суставов, которое можно использовать как самостоятельно, так и в сочетании с лекарственными препаратами для лечения данного заболевания.

Цель. В рамках многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования провести дополнительную оценку эффективности комбинации Артнео, содержащего НК2, у пациентов с ОА коленных суставов (КС) III стадии по сравнению с плацебо.

Материалы и методы. В исследование включены 212 пациентов из 12 центров Российской Федерации, из них у 50 определялась III рентгенологическая стадия ОА КС: 41 (82,0%) женского пола и 9 (18,0%) мужского пола в возрасте от 44 до 75 лет. Исследуемая популяция случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (IWRS) распределена по двум группам: группа 1 «Артнео» – 28 пациентов: прием препарата по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 180 дней; группа 2 «Плацебо» – 22 пациента: форма выпуска и режим приема идентичны 1-й группе. Эффективность терапии оценивалась по динамике боли по Визуальной аналоговой шкале, индексу WOMAC, KOOS, опроснику качества жизни EQ-5D, потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Всем пациентам проводился клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование целевого КС.

Результаты. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании продемонстрировано, что комбинация Артнео, содержащая НК2, значительно превосходит плацебо по всем исследуемым параметрам, снижает все клинические проявления ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни и обладает хорошим профилем безопасности.

Заключение. Комбинация Артнео показала высокую эффективность и безопасность среди общей выборки пациентов, включая тех, кто имеет III стадию ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит III стадии, неденатурированный коллаген II типа, Артнео, плацебо, эффективность, безопасность

Для цитирования: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Лиля А.М., Шостак Н.А., Нестерович И.И., Дедкова В.А., Василюк В.Б., Егорова Н.В., Леонтьева М.А., Якупова С.П., Виноградова И.Б., Сороцкая В.Н., Широкова Л.Ю., Рудакова А.В. Опыт применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов III стадии: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование целевого КС. Терапевтический архив. 2025;97(1):54–64. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203145

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

✉ Natalia G. Kashevarova. E-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Liudmila I. Alekseeva. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Elena A. Taskina. ORCID: 0000-0001-8218-3223

Experience with the use of undenatured type II collagen in patients with stage III knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial

Liudmila I. Alekseeva^{1,2}, Natalia G. Kashevarova³, Elena A. Taskina¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Tatiana A. Korotkova¹, Evgenia P. Sharapova¹, Natalya M. Savushkina¹, Aleksander M. Lila^{1,2}, Nadezhda A. Shostak³, Irina I. Nesterovich⁴, Viktoriia A. Dedkova⁵, Vasilii B. Vasilyuk⁵, Natalia V. Egorova⁶, Marina A. Leontyeva⁷, Svetlana P. Yakupova⁸, Irina B. Vinogradova⁹, Valentina N. Sorotskaya¹⁰, [Larisa Iu. Shirokova]¹¹, Alla V. Rudakova^{12,13}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁴«Meili», LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁵«Research Center "Eco-safety"», LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁶«Health Energy», LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁷«Zvezdnaya Clinic», LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁸NIMK "Your Health", LLC, Kazan, Russia;

⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

¹⁰Tula Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary, Tula, Russia;

¹¹Institute of Professional Training, Yaroslavl, Russia;

¹²Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

¹³Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. Current strategies for treating osteoarthritis (OA) are based on a multimodal approach that includes pharmacological and non-pharmacological methods. Undenatured chicken collagen type II (NK2) is considered safe and effective for maintaining joint health and can be used alone and combined with drugs for OA treatment.

Aim. To further evaluate the efficacy of the combination of Arneo containing NK2 in patients with stage III knee OA compared with placebo in a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial.

Materials and methods. The study included 212 patients from 12 centers in the Russian Federation, of whom 50 had radiological stage III knee OA: 41 (82.0%) females and 9 (18.0%) males aged 44 to 75. Using the interactive web response system (IWRS), the study population was randomized into two groups: Group 1 (Arneo group) included 28 patients receiving the drug 1 capsule once a day for 180 days, Group 2 (placebo group) included 22 patients receiving placebo with drug-matched presentation and the same regimen as in Group 1. The effectiveness of therapy was assessed by the change of pain using the Visual Analog Scale, the WOMAC index, KOOS, the EQ-5D quality of life questionnaire, and the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs. All patients had a complete blood count, urinalysis, blood chemistry, and ultrasonic examination of the target knee joint.

Results. A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial demonstrated that Arneo containing NK2 was significantly superior to placebo in all studied parameters, improved all clinical manifestations of OA: reduced pain and stiffness, improved joint function and quality of life, and had a good safety profile.

Conclusion. Arneo showed high efficacy and safety in the general population of patients, including those with stage III knee OA.

Keywords: stage III osteoarthritis, undenatured type II collagen, Arneo, placebo, efficacy, safety

For citation: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Korotkova TA, Sharapova EP, Savushkina NM, Lila AM, Shostak NA, Nesterovich II, Dedkova VA, Vasilyuk VB, Egorova NV, Leontyeva MA, Yakupova SP, Vinogradova IB, Sorotskaya VN, Shirokova Llu, Rudakova AV. Experience with the use of undenatured type II collagen in patients with stage III knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(1):54–64. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203145

Информация об авторах / Information about the authors

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Короткова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, зав. 1-м ревматологическим отд-нием с терапевтическими койками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Tatiana A. Korotkova. ORCID: 0000-0003-0394-9249

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Evgenia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

Шостак Надежда Александровна – д-р мед. наук, проф., почетный профессор, проф. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Nadezhda A. Shostak. ORCID: 0000-0003-4669-1006

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, ООО «Мейли»

Irina I. Nesterovich. ORCID: 0000-0002-3199-9537

Введение

Остеоартрит (ОА) – многогранное и гетерогенное заболевание, поражающее все элементы сустава и являющееся одной из наиболее распространенных причин инвалидности среди пожилого населения. В 2020 г. в мире насчитывалось 595 млн человек с ОА, что составляло 7,6% населения планеты. Общее число случаев ОА увеличилось на 132,2% с 1990 по 2020 г., и ожидается, что к 2050 г. возрастет количество ОА коленных суставов (КС) на 74,9%, ОА кистей – на 48,6%, ОА тазобедренных суставов – на 78,6% и ОА других локализаций – на 95,1% [1].

Учитывая, что население планеты стареет, бремя ОА для здоровья человека и экономики увеличивается, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 2021–2030 гг. десятилетием здорового старения, уделяя особое внимание не только продолжительности, но и качеству жизни. Это решение дает возможность сосредоточиться на проблеме данного заболевания в контексте здоровья взрослых, особенно учитывая хронический характер ОА и его влияние на подвижность и повседневную деятельность [2]. ОА считался заболеванием второй половины жизни, но в настоящее время он диагностируется уже и у людей младше 50 лет, поэтому раннее начало лечения для предотвращения или смягчения симптомов ОА может затормозить снижение качества жизни в последующие десятилетия [3].

Для эффективного лечения и профилактики заболевания, планирования программ по диагностике ОА, мероприятий по внедрению основ здорового образа жизни необходимо принимать во внимание распространенность и бремя ОА в каждом конкретном месте в зависимости от пола и возраста выявляемых больных. Комплексный план лечения у определенного пациента может включать образовательные, психосоциальные и физические методы лечения, коррекцию пищевого поведения, двигательной активности, а также применение фармакологических средств: локальных, пероральных нестероидных противовоспалительных (НПВП), базисных и внутрисуставных препаратов. Цели терапии и принципы их достижения применимы к широкому кругу пациентов, однако для некоторых лиц

в определенные моменты времени для контроля за симптомами может быть достаточно одного вмешательства, для других может потребоваться несколько, применяемых последовательно или в комбинации. Какие вмешательства и в каком порядке они будут применяться, зависит от конкретного пациента.

При принятии решений о назначении терапии следует учитывать личные убеждения и предпочтения пациента, а также его состояние здоровья. Необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, такой как артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, хроническая болезнь почек или другие заболевания, которые могут повлиять на риск нежелательных явлений (НЯ) от приема определенных фармакологических препаратов. Такая оценка должна проводиться до составления индивидуального плана лечения. Например, с учетом сопутствующей патологии и риска развития НЯ при небольшой или умеренной боли предпочтительны локальные НПВП, которые можно рассматривать в качестве альтернативы пероральным формам. В недавнем метаанализе М. Persson и соавт. при оценке 15 рандомизированных клинических исследований – РКИ ($n=1951$), в том числе 11 РКИ с плацебо-контролем ($n=1587$ для НПВП местного действия, 1553 – для плацебо), продемонстрировано, что локальные формы эффективны для облегчения боли при ОА КС [4] и с учетом их небольшого системного воздействия реже вызывают НЯ. Тем не менее нужно учитывать, что они рекомендуются пациентам с ОА КС, условно рекомендуются при ОА кистей и не рассматриваются при поражении тазобедренных суставов из-за их низкой эффективности при этой локализации ОА [5].

Как локальные, так и системные НПВП обычно назначаются для модификации симптомов ОА, помогают облегчить боль, но часто этот эффект кратковременный и, как правило, не сопровождается влиянием на течение заболевания. Кроме того, использование НПВП может быть связано с развитием НЯ со стороны почек, желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем [6].

Глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС) – наиболее часто используемые средства для лечения ОА, в 2019 г. в Ев-

Информация об авторах / Information about the authors

Дедкова Виктория Алексеевна – врач-терапевт
ООО «НИЦ „Эко-безопасность“»

Василюк Василий Богданович – д-р мед. наук, проф.,
рук. госпиталя ООО «НИЦ „Эко-безопасность“»

Егорова Наталья Владимировна – глав. врач
ООО «Энергия Здоровья»

Леонтьева Марина Александровна – врач-кардиолог отд.
клинических исследований ООО «Клиника Звездная»

Якупова Светлана Петровна – канд. мед. наук,
ООО «НИМК „Ваше здоровье“»

Виноградова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, зав.
ревматологическим центром ГУЗ УОКБ

Сороцкая Валентина Николаевна – д-р мед. наук, ГУЗ «Тюльский
областной клинический кожно-венерологический диспансер»

Широкова Лариса Юрьевна – д-р мед. наук, ЧОУ ДПО
«Институт профессиональной подготовки кадров»

Рудакова Алла Всеволодовна – д-р фарм. наук, проф. каф.
управления и экономики фармации ФГБОУ ВО СПХФУ,
ст. науч. сотр. вакцинопрофилактики и поствакцинальной
патологии ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России

Viktoriia A. Dedkova

Vasily B. Vasilyuk. ORCID: 0000-0003-2503-4402

Natalia V. Egorova

Marina A. Leontyeva

Svetlana P. Yakupova. ORCID: 0000-0002-8590-4839

Irina B. Vinogradova. ORCID: 0000-0001-5052-912X

Valentina N. Sorotskaya. ORCID: 0000-0003-3684-7310

Larisa Iu. Shirokova

Alla V. Rudakova. ORCID: 0000-0003-0442-783X

ропе и России их назвали базисными препаратами для лечения ОА [6]. Однако в Америке в последних рекомендациях Американской академии хирургов-ортопедов (AAOS) и Американского колледжа ревматологов (ACR) по лечению ОА КС присутствуют ограничения по их назначению [5, 7].

Рекомендуемые методы лечения ОА помогают справиться с симптомами, но в редких случаях могут остановить прогрессирование болезни, что приводит к необходимости оперативного лечения по замене сустава, которое является дорогостоящим и сопряжено со значительными рисками, поэтому продолжается поиск новых стратегий для предотвращения развития ОА и замедления прогрессирования заболевания. В этом контексте использование коллагена стало многообещающим из-за его доступности и потенциальной пользы для здоровья суставов. Устраняя боль и функциональные ограничения, связанные с ОА КС, коллаген может улучшать общее самочувствие пациентов и снижать финансовые затраты, связанные с долгосрочным лечением.

Большинство коллагенов, в том числе неденатурированный коллаген II типа (НК2), получают из сырья животного происхождения. Традиционно для производства коллагена используют крупный рогатый скот и свиней, однако мясо птицы и рыба становятся все более популярными в качестве альтернативных источников из-за опасения передачи зоонозных заболеваний [8]. НК2, выделенный из хрящей куриной грудины, сохраняет физиологическую структуру коллагеновых волокон. В отличие от денатурированных молекул коллагена в процессе производства НК2 сохраняется целостность гликозилирования и третичной структуры белка [9], которая необходима для формирования характерной тройной спирали [10]. Сохранение этой структуры имеет ключевое значение для формирования оральной иммунной толерантности. Нативная структура коллагена содержит трехмерные эпитопы, которые захватываются дендритными клетками в пейеровых бляшках кишечника и в дальнейшем презентуются иммунным клеткам (Т и В-лимфоцитам) как безвредные для организма, что приводит к формированию регуляторных Т-клеток, купирующих воспалительный процесс в суставах благодаря способности продуцировать противовоспалительные цитокины в ответ на распознавание в суставе компонентов поврежденного коллагена [11].

В ряде клинических исследований продемонстрировано, что НК2 уменьшает боль и тугоподвижность суставов при ОА как в экспериментальных моделях, так и у пациентов, страдающих данным заболеванием [12–14].

В систематическом обзоре R. Kumar и соавт. представлены результаты 8 РКИ (243 пациента с ОА КС). Работы продемонстрировали значимое улучшение показателей интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функции суставов, оцениваемых по индексу WOMAC, при приеме НК2 по сравнению с плацебо (MD -1,65 [95% доверительный интервал – ДИ -2,77–-0,54; $p=0,004$]) и другими группами контроля (MD -8,91 [95% ДИ -13,74–-4,08; $p=0,0003$]). Доза НК2 40 мг/сут показала наибольшую эффективность по всем оцениваемым параметрам [15].

Таким образом, НК2 может стать одним из первых широко применяемых нутрицевтиков при ОА. Для получения собственного опыта в 2023 г. в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» совместно с 11 центрами Российской Федерации проведено клиническое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения биологически активной добавки (БАД) к

пище Артнео, содержащей неденатурированный куриный коллаген II типа у пациентов со II–III стадиями ОА КС. В исследовании приняли участие 212 пациентов: группа 1 «Артнео» – 106 пациентов, группа 2 «Плацебо» – 106 пациентов. Результаты показали превосходство комбинации Артнео над плацебо по всем исследуемым параметрам: уменьшение боли, скованности, улучшение функционального состояния суставов и качества жизни.

В проведенном исследовании анализировались больные со II–III стадиями ОА, однако в обычной клинической практике нередко пациенты с более продвинутой стадией заболевания хуже отвечают на консервативную терапию. В связи с этим мы решили отдельно оценить эффективность «Артнео» у больных с III стадией ОА по сравнению с плацебо, что и явилось целью работы.

Материалы и методы

Из 212 пациентов, включенных в исследование, III рентгенологическая стадия ОА КС определялась у 50 больных, из которых 41 (82,0%) были лица женского и 9 (18,0%) – мужского пола в возрасте от 44 до 75 лет.

Критерии включения/невключения в исследование, дизайн, клиничко-лабораторно-инструментальные данные, методы статистической обработки и параметры оценки эффективности терапии подробно представлены в нашей предыдущей статье [16].

Исследуемая популяция случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (Interactive Web Response System – IWRS) была распределена в равном соотношении по двум группам: группа 1 «Артнео» (А) – капсулы для приема внутрь комбинации НК2 (40 мг) + метилсульфонилметан (300 мг) + экстракт *Boswellia serrata* (босвеллиевые кислоты, 32,5 мг) + витамин С (80 мг) + витамин D₃ (10 мкг) (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) – 28 пациентов: прием препарата по 1 капсуле 1 раз в день в течение 6 мес; группа 2 «Плацебо» (П) – капсулы желатиновые (96 мг/95 мг) + магниевая соль стеариновой кислоты (магния стеарат, Е470 – 4,850 мг/3 мг) + микрокристаллическая целлюлоза Е460 (i) (до 585 мг) – 22 пациента: форма выпуска и режим приема идентичны 1-й группе.

Статистический анализ проводился в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию с III стадией ОА вошли 50 (100%) пациентов, в РР – 45 (90%). Результаты для ИТТ- и РР-популяций практически не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov ID NCT05975879.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

При оценке сопутствующей патологии 43 (86,0%) пациента сообщили о ее наличии: 25 (89,3%) – в группе А и 18 (81,8%) – в группе П. Наиболее часто в группе А регистрировались: гипертоническая болезнь – 75% случаев, дислипидемия – 17,9%, сахарный диабет 2-го типа – 21,4%. В группе П чаще регистрировались: гипертоническая болезнь – 63,6% случаев, заболевания желудочно-кишечного тракта – 4,5% и щитовидной железы – 9,1%.

Результаты

Результаты исследования продемонстрировали достижение первичной конечной точки и значительную положительную динамику по другим основным параметрам,

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с III стадией ОА КС**Table 1. Demographic characteristics of patients with stage III knee osteoarthritis (OA)**

Параметр	Артнео (n=28)*	Плацебо (n=22)*	p-value**
Пол, абс. (%):			0,7
Женский	22 (78,6)	19 (86,4)	–
Мужской	6 (21,4)	3 (13,6)	–
Возраст, лет	64,3±7,4	65,1±6,6	0,7
Рост, см	167,1±7,6	166,2±7,5	0,7
Масса тела, кг	78,4±9,6	77,1±7,2	0,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0±2,1	27,9±2,0	0,9

*n (%); среднее ± стандартное отклонение; **критерий хи-квадрат Пирсона; t-критерий Стьюдента.

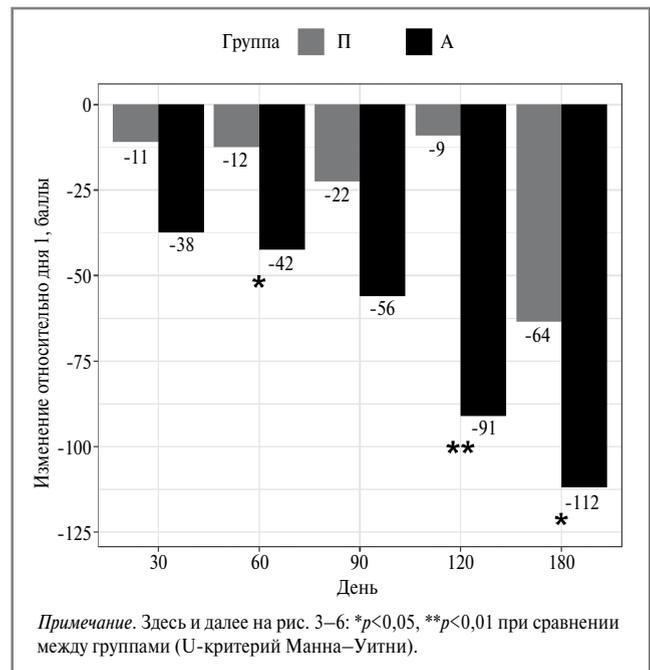
оценивающим эффективность терапии. Так, проведенный ковариационный анализ (ANCOVA) показал, что изменение общего балла по шкале WOMAC-T (WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, опросник для оценки состояния больных ОА) на визите 7 (6 мес от начала исследования) по сравнению с исходным значением на визите 2 в группе А относительно аналогичного показателя в группе П составило -217 (95% ДИ -411–24; $p=0,028447$). Эти результаты свидетельствуют о выраженном эффекте в группе исследуемой комбинации НК2, подтвержденном статистически значимым уменьшением общего балла по шкале WOMAC-T (табл. 2).

При анализе вторичных конечных точек выявлены статистически значимые различия по всем исследуемым показателям между группами А и П: боль, скованность, функциональность суставов, симптомы и качество жизни.

При оценке изменений интенсивности боли продемонстрировано более значимое снижение баллов по шкале WOMAC-A в основной группе через 2, 4 и 6 мес ($p<0,05$) по сравнению с плацебо (рис. 1). Значимое улучшение состояния больных ОА, оцениваемое по индексу WOMAC-A ($p<0,001$, критерий Вилкоксона), по сравнению с исходным уровнем в группе А отмечалось уже к 30-му дню терапии и демонстрировало выраженную положительную динамику на протяжении всего последующего периода терапии. Таким образом, анальгетический эффект в группе А сохранялся до конца исследования. Напротив, в группе П баллы,

Таблица 2. Первичная конечная точка: изменение общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) на визите 7 (день 180±4) от начала приема исследуемой БАД/плацебо по сравнению с базальным значением на визите 2 (день 1), ANCOVA (популяция PP)**Table 2. The primary endpoint: change in WOMAC total score (WOMAC-T) at visit 7 (day 180±4) from the start of study supplement/placebo compared to the baseline value at visit 2 (day 1), ANCOVA**

Эффект	Оценка	Стандартная ошибка	p	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Степень свободы
Свободный член	182,0178	191,7340	0,347886	-204,9171	568,9527	42,0
(Group=«Артнео»)	-217,6822	95,9246	0,028447	-411,2658	-24,0986	42,0
(Group=«Плацебо»)	0,0000	0,0000	–	–	–	–
Исходный уровень	-0,3875	0,1546	0,016139	-0,6995	-0,0756	42,0

**Рис. 1. Изменение балла по шкале боли WOMAC (WOMAC-A) от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением.****Fig. 1. Change in the WOMAC pain score (WOMAC-A) from the start of supplement/placebo compared to the baseline.**

оцениваемые по шкале боли, не отличалось достоверно от исходных величин практически на всем протяжении исследования и, достигнув статистически значимого уровня лишь к 6-му месяцу, оставались достоверно ниже аналогичного показателя группы А.

В группе А по сравнению с группой П на визитах 5 и 6 зафиксировано значительное снижение уровня скованности по шкале WOMAC – WOMAC-B ($p<0,05$). Межгрупповая разница достигла максимума к 4-му месяцу.

В группе Артнео уже через 1 мес терапии отмечалось значительное снижение скованности по индексу WOMAC-B ($p<0,05$); рис. 2. Напротив, в группе П данный показатель оставался на исходном уровне вплоть до 6-го месяца терапии.

Анализ количества баллов по шкале функциональной недостаточности WOMAC (WOMAC-C) продемонстриро-

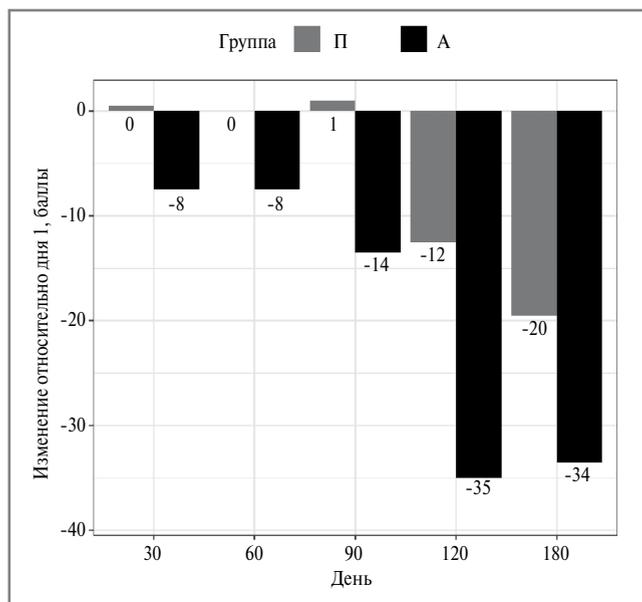


Рис. 2. Изменение балла по шкале скованности WOMAC (WOMAC-B) от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графиках представлены медианы.

Fig. 2. Change of the WOMAC stiffness score (WOMAC-B) from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plots show medians.

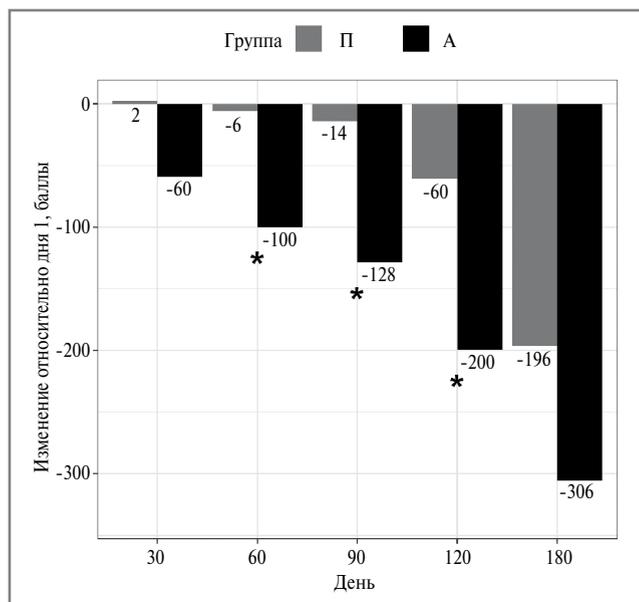


Рис. 3. Изменение балла по шкале функциональной недостаточности WOMAC (WOMAC-C) от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графиках представлены медианы.

Fig. 3. Change in the WOMAC functional deficiency score (WOMAC-C) from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plots show medians.

вал статистически значимо меньшее количество баллов в группе А по сравнению с группой П на визите 6 ($p=0,0374$).

Динамика нарушений в повседневной деятельности, оцениваемая по изменению медианного значения балла по шкале функциональной недостаточности WOMAC (WOMAC-C), по сравнению с исходными значениями показала значимое снижение в группе А по сравнению с П уже через 3 мес (рис. 3). При этом значимое улучшение состояния больных ОА, оцениваемое по индексу WOMAC-C ($p<0,05$, критерий Вилкоксона), по сравнению с исходным уровнем в группе А отмечалось к 30-му дню терапии, в то время как в группе П достигло статистически значимых изменений только к 6-му месяцу.

Суммарный показатель трех шкал (боли, скованности и функции), оцениваемый по общему баллу по шкале WOMAC (WOMAC-T), снизился статистически значимо более выражено в группе А по сравнению с группой П уже через 2 мес терапии. В последующие месяцы терапии превосходство исследуемой комбинации возрастало от визита к визиту (рис. 4).

Динамика медианного значения балла по шкале функциональной недостаточности WOMAC (WOMAC-T) показала значимое снижение нарушений в повседневной деятельности в группе А через 30 дней, в группе П значимое улучшение зафиксировано только к 6-му месяцу от начала исследования, что подтверждает высокую эффективность комбинации Артнео у пациентов с III стадией ОА.

При сравнении основных клинических показателей через 30, 60, 90, 120 и 180 дней терапии значимые отличия между группами с преобладанием в группе А отмечались на 4, 6 и 7-м визитах (через 60, 120 и 180 дней от начала лечения) при оценке боли, на 6-м визите (120 дней) – при оценке скованности, на 4, 5 и 6-м визитах (60, 90 и 120 дней) – функциональной недостаточности и на 4, 5, 6 и 7-м визитах

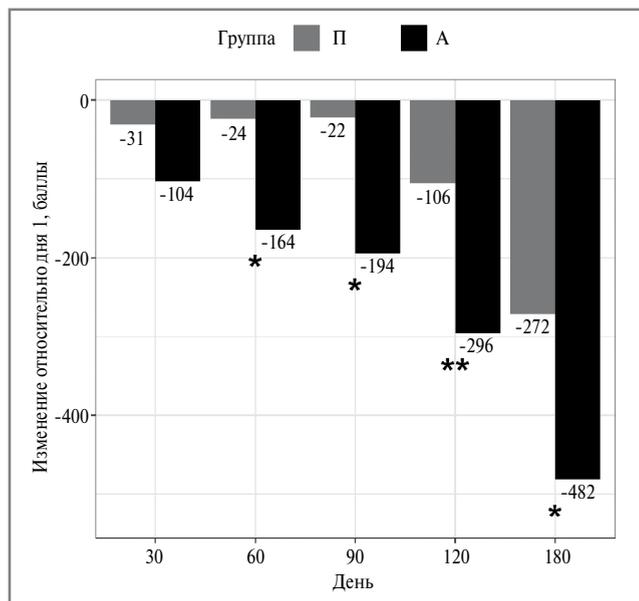


Рис. 4. Изменение общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графиках представлены медианы.

Fig. 4. Change of the total WOMAC score (WOMAC-T) from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plots show medians.

(60, 90, 120 и 180 дней) – суммарного показателя. При анализе данных показателей внутри каждой группы наблюдались статистически значимые изменения на всех визитах

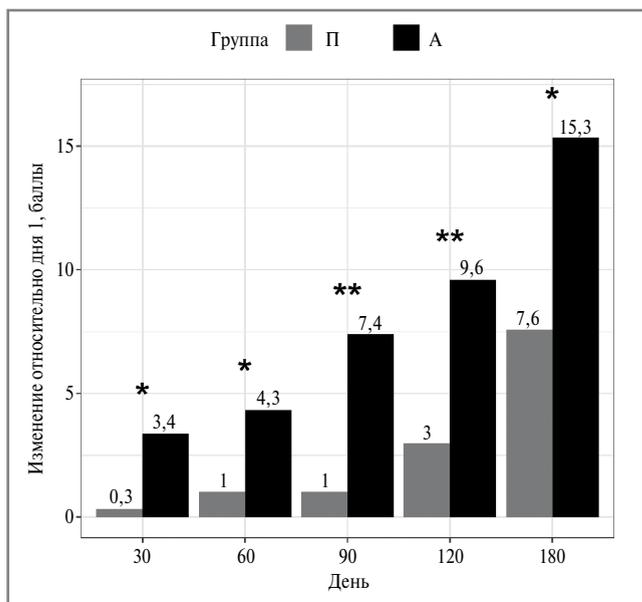


Рис. 5. Изменение балла по шкале KOOS от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графиках представлены медианы.

Fig. 5. Change in the KOOS score from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plots show medians.

в группе А с уровнем значимости $p < 0,001$ и полное отсутствие динамики в группе П на протяжении первых 4 мес терапии, за исключением оценки по шкале боли, где значимость кратковременно проявилась к 3-му месяцу, но к 4-му опять исчезла. Волнообразный характер боли позволяет предположить ее связь с приемом анальгетиков. Таким образом, выраженная положительная динамика показателей боли, скованности и функции в группа А и ее отсутствие в группе П свидетельствуют о выраженном терапевтическом эффекте БАД.

Похожие результаты получены и при оценке шкалы KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – шкалы оценки функции КС и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни). Медианы количества баллов статистически значимо различались между группами А и П на визитах 5, 6, 7 ($p < 0,05$). При анализе изменения медианного значения индекса KOOS выявлено более выраженное значимое улучшение в группе А по сравнению с группой П с 30-го дня по сравнению с исходным значением (рис. 5).

Анализ динамики баллов подшкалы симптомов KOOS выявил полное отсутствие каких-либо значимых изменений от уровня базальных значений в группе П и значимое улучшение на всем протяжении исследования начиная с 1-го месяца приема комбинации Артнео. Аналогичная картина отмечена и по подшкале KOOS качество жизни.

При оценке общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D динамика в группе А преобладала над динамикой группы П. Различия между группами были статистически значимы на визите 5 (90-й день; $p = 0,0499$); табл. 3.

У пациентов с ОА из группы А по сравнению с группой П наблюдалось значимо более выраженное повышение оценки общего состояния здоровья по ВАШ относительно исходного уровня на визитах 5, 6, 7 (табл. 4).

При оценке потребности в приеме НПВП статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 3. Изменение оценки общего состояния здоровья относительно базального уровня по опроснику EQ-5D у пациентов с ОА КС III стадии

Table 3. Assessment of overall health using the EQ-5D questionnaire in patients with stage III knee OA

Визит	Артнео (n=28), Me (Q1; Q3)	Плацебо (n=22), Me (Q1; Q3)	p (U-критерий Манна-Уитни)
Визит 3 (день 30±2)	0 (0; 0,104)	0 (0; 0)	0,3830
Визит 4 (день 60±2)	0,018 (0; 0,1735)	0 (0; 0,03525)	0,0810
Визит 5 (день 90±3)	0,0615 (0; 0,173)	0 (0; 0,06075)	0,0499
Визит 6 (день 120±3)	0,0345 (0; 0,175)	0 (0; 0,071)	0,2274
Визит 7 (день 180±4)	0,104 (0; 0,2615)	0,071 (0; 0,13125)	0,3445

Таблица 4. Изменение оценки общего состояния здоровья относительно базального уровня по ВАШ опросника EQ-5D у пациентов с ОА КС III стадии

Table 4. Assessment of overall health using VAS of the EQ-5D questionnaire in patients with stage III knee OA

Визит	Артнео (n=28), Me (Q1; Q3)	Плацебо (n=22), Me (Q1; Q3)	p (U-критерий Манна-Уитни)
Визит 3 (день 30±2)	3,5 (0; 10,75)	4 (0; 7,5)	0,7019
Визит 4 (день 60±2)	6 (0,75; 10)	5 (2,75; 7,75)	0,7518
Визит 5 (день 90±3)	10 (5; 16,25)	5 (0; 9,75)	0,0161
Визит 6 (день 120±3)	13,5 (5,75; 21,25)	7 (-3,75; 13)	0,0387
Визит 7 (день 180±4)	20 (13,75; 30)	13,5 (10; 20)	0,0444

Анализ выраженности синовита по результатам ультразвукового исследования целевого КС проводился на визите 7 по сравнению с исходным уровнем (на визите 2). Значимые межгрупповые различия не наблюдались.

Дополнительно проведен анализ доли пациентов, достигших критериев эффективности по шкале WOMAC на визите 5.

Доля пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале боли WOMAC в целевом КС по крайней мере на 20% по сравнению с исходным уровнем (WOMAC_20P), по истечении 3 мес терапии была достоверно выше в группе А по сравнению с группой П.

По доле пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале скованности в целевом суставе WOMAC_20T, WOMAC_50T, WOMAC_70T, наблюдалась тенденция к увеличению в группе А. Это позволило достичь достоверно значимого повышения доли пациентов в группе А по сравнению с

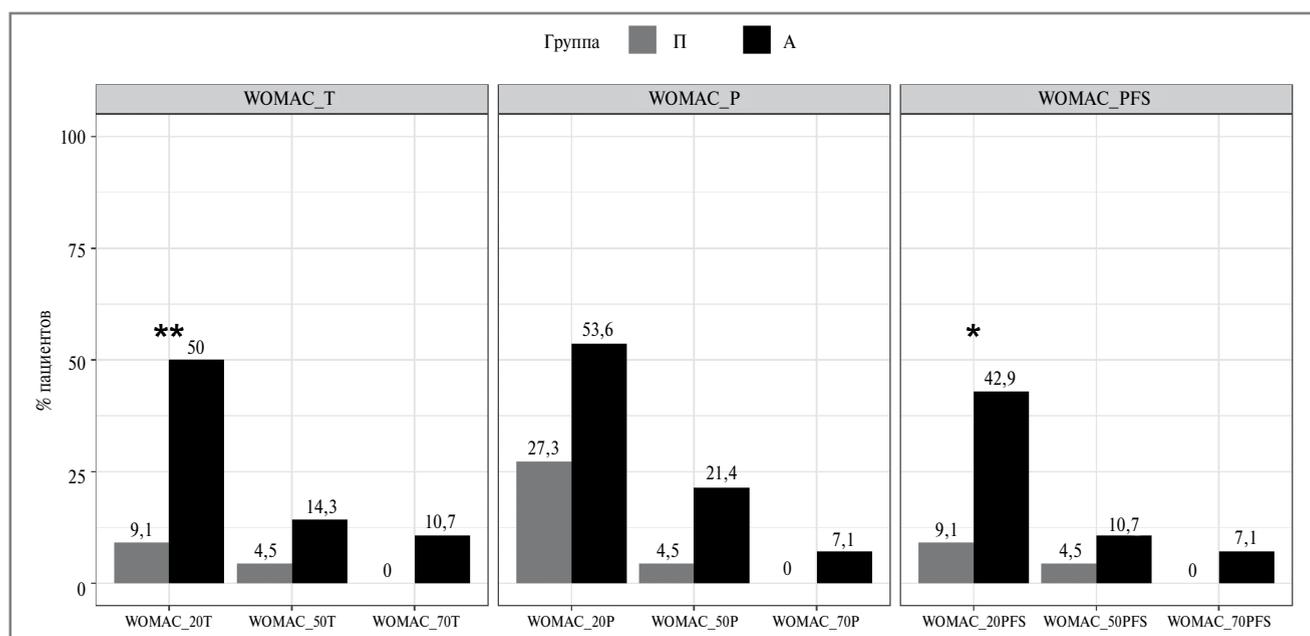


Рис. 6. Доля пациентов, достигших критериев эффективности по шкале WOMAC на визите 5.

Fig. 6. Proportion of patients who met the efficacy criteria according to the WOMAC score at visit 5.

группой П с улучшением (снижением баллов) по суммарному показателю по шкале боли и по шкале скованности или шкале функциональных нарушений WOMAC в целевом КС по крайней мере на 20% по сравнению с исходным уровнем – WOMAC_20PFS.

Таким образом, на визите 5 (3 мес терапии) показана статистически значимо большая доля пациентов в группе А по сравнению с группой П, достигших по крайней мере 20% улучшения общего балла по шкале WOMAC и по крайней мере 20% улучшения по шкале боли и шкале скованности или шкале функциональных нарушений (WOMAC_20T, $p=0,0024$; WOMAC_20PFS, $p=0,0112$). Различия между группами по другим показателям были статистически незначимыми ($p>0,05$, двусторонний точный критерий Фишера); рис. 6.

Таким образом, приведенные результаты показали превосходство применения Артнео над плацебо в отношении улучшения состояния пациентов с ОА КС как при оценке первичной конечной точки (шкала WOMAC-T на визите 7), так и вторичных конечных точек (оценка интенсивности боли, скованности, функциональных нарушений, оценка функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS, оценка боли при ходьбе, оценка качества жизни по сравнению с исходным уровнем). Продemonстрировано статистически значимо более выраженное снижение интенсивности боли (шкала WOMAC-A) в основной группе по сравнению с группой П на визите 6, а при анализе изменения среднего балла по субшкале боли – на визитах 4, 6, 7 ($p<0,05$) по сравнению с исходным значением на визите 2 (день 1), уменьшение скованности (шкала WOMAC-B) на визитах 5 и 6, а при оценке изменения среднего балла – на визите 6 ($p=0,0468$). Значимо меньшее нарушение в повседневной деятельности (шкала WOMAC-C) отмечено на визите 6 ($p=0,0374$), при оценке изменения среднего балла на визитах 4, 5, 6 ($p<0,05$) по сравнению с исходным уровнем, более выраженное снижение общего балла по шкале WOMAC-T на визите 6, при оценке изменения среднего балла на визитах 4, 5, 6, 7 ($p<0,05$) по сравнению с визитом 2,

значимо большая доля пациентов, достигших 50% улучшения общего балла по шкале WOMAC, по шкале боли и шкале скованности или шкале функциональных нарушений к визиту 7; достигших 20% улучшения общего балла по шкале WOMAC к визиту 7. Кроме того, показано статистически значимо более выраженное увеличение показателя оценки функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS в основной группе по сравнению с группой П на визитах 5, 6, 7, а при анализе среднего значения – на визитах 3, 4, 5, 6 и 7 по сравнению с исходным значением на визите 2. Оценка качества жизни при приеме Артнео с использованием опросника EQ-5D показала статистически значимо более выраженное улучшение на визите 5 по сравнению с исходным уровнем. Случаев выбывания пациентов из исследования по причине необходимости назначения НПВП и иных обезболивающих лекарственных препаратов (за исключением препарата «спасения» ибупрофена в дозах до 1200 мг/сут) не отмечено.

За весь период исследования зарегистрировано 7 НЯ у 5 (10,0%) пациентов: 6 НЯ у 4 (14,3%) пациентов в группе А и 1 НЯ у 1 (4,5%) пациента в группе П. Все были охарактеризованы как легкой степени тяжести, ни одно НЯ не классифицировано как серьезное или связанное с приемом комбинации Артнео.

Для статистики по НЯ были рассчитаны уровни значимости межгрупповых различий. Анализ с помощью двустороннего точного теста Фишера не выявил значимой разницы между группами терапии по числу пациентов с НЯ ($p=0,7$).

Наиболее частыми НЯ в основной группе были мышечно-суставные проявления, вероятно, связанные с основным заболеванием, и жалобы на ринит; в группе П зарегистрировано 1 НЯ – артралгии.

В исследовании на визитах 1 и 7 проводилась оценка лабораторных параметров клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи. В обеих группах ни по одному из показателей не зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы. Таким образом, оцен-

ка жизненно важных параметров, физикального осмотра и лабораторных показателей продемонстрировала благоприятный профиль безопасности Артнео, не отличающийся от плацебо.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали значимое положительное влияние Артнео на снижение боли, скованности в суставах и улучшение функциональной способности и качества жизни у пациентов с ОА КС по сравнению с плацебо не только в основной когорте ($n=212$), но и в группе с III стадией заболевания ($n=50$). У пациентов в группе с III стадией ОА по сравнению с плацебо обнаружены статистически значимые улучшения функционального состояния суставов по шкале KOOS уже через 30 дней терапии, что расширяет возможности назначения эффективной терапии БАД Артнео у лиц с продвинутыми стадиями ОА.

В конце августа 2023 г. в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» по результатам проведенной работы состоялось заседание Совета экспертов с участием главных исследователей и соисследователей по данному протоколу. Итогом заседания стала разработка согласованной позиции в отношении возможности и целесообразности использования комбинации НК2, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D (комбинация Артнео) в клинической практике. Учитывая результаты многоцентрового исследования, участники экспертного совета постановили, что применение Артнео в составе комплексной терапии у пациентов с ОА может быть рекомендовано курсом до 6 мес [17].

Буквально через несколько дней, в начале сентября 2023 г., в Санкт-Петербурге на открытом междисциплинарном заседании Совета экспертов при участии ведущих специалистов в области ревматологии, травматологии и других дисциплин, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с ОА, обсуждался вопрос перспективного применения Артнео в составе комплексной терапии данного заболевания. Эксперты заключили, что БАД Артнео не только не уступает по эффективности комбинации ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ), но и превосходит ее по таким показателям, как уменьшение признаков синовита по данным магнитно-резонансной томографии и динамика снижения тяжести течения ОА по индексу Лекена.

Доказанная эффективность и высокий профиль безопасности заслуживают пристального внимания медицинского сообщества и активного внедрения комбинации БАД Артнео в амбулаторную практику врача, в первую очередь при лечении пациентов с признаками малого или умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном [18].

Данные рекомендации сделаны на основании проведенного ранее исследования, целью которого была оценка эффективности Артнео в сравнении с комбинацией ХС и ГГ при участии 70 пациентов с ОА КС [19].

Подобные результаты получены и в другом РКИ при сравнении НК2 с комбинацией ХС+ГГ или плацебо. Длительность исследования составила 180 дней, участвовал 191 пациент с ОА КС. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике боли по ВАШ, индексам WOMAC и Лекена. В конце периода наблюдения в группе НК2 продемонстрировано значимое снижение общего показателя WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,002$) и ХС+ГГ ($p=0,04$) и всех его составляющих: боли ($p=0,0003$ по сравнению с плацебо, $p=0,016$ по сравнению с ХС+ГГ),

скованности ($p=0,004$ по сравнению с плацебо, $p=0,044$ по сравнению с ХС+ГГ), физической функции ($p=0,007$ по сравнению с плацебо). Показатели безопасности не различались между группами. Как и в нашей работе, не зарегистрировано клинически или статистически значимых изменений ни в одном из результатов анализов крови и мочи или жизненно важных показателей [13].

В настоящее время обсуждаются перспективы клинического применения НК2. Пероральное введение НК2 посредством индукции механизмов оральной толерантности демонстрирует перспективность в облегчении воспаления суставов и боли у пациентов как с ОА, так и с ревматоидным артритом. Отмечено, что НК2 может значительно облегчить воспаление и боль в суставах, хорошо переносится пациентами и имеет минимальные побочные эффекты, что демонстрирует его потенциал как эффективного и безопасного средства для лечения заболеваний суставов [20].

Помимо хорошей результативности и безопасности комбинация Артнео характеризуется приемлемой экономической эффективностью. После окончания нашего исследования на общей выборке пациентов проведена оценка эффективности затрат на курс приема данной комбинации НК2. В качестве критерия клинической эффективности использовался универсальный показатель – количество лет жизни с учетом качества (QALY). Расчет осуществлялся с помощью калькулятора, включающего показатели по WOMAC-A, WOMAC-B и WOMAC-C, а также возраст и пол пациентов [21].

Расчет на 1 QALY подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на ее качество, либо на оба этих параметра. Официально установленный порог готовности платить за 1 QALY в РФ в настоящее время отсутствует. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, если дополнительные затраты на то или иное медицинское вмешательство в расчете на 1 QALY не превышают утроенную величину валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, оно может рассматриваться как экономически эффективное, а при дополнительных затратах на 1 QALY, не превышающих однократную величину ВВП на душу населения, – как экономически высокоэффективное [22]. На основании полученных результатов анализа эффективности инкрементальных затрат на курс комбинации НК2 с босвеллиевыми кислотами и метилсульфонилметаном, витаминами D₃ и С составила 1858,8 тыс. руб./QALY. Поскольку в 2023 г. в РФ ВВП на душу населения составил 1176,687 тыс. руб., в соответствии с рекомендациями ВОЗ терапия ОА КС, включающая комбинацию Артнео, может рассматриваться в качестве экономически приемлемого вмешательства (затраты на 1 QALY – 158% ВВП на душу населения).

Таким образом, по данным современной литературы и наших результатов комбинация Артнео может рекомендоваться как безопасное и эффективное средство для поддержания здоровья суставов у пациентов как в общей популяции, так и с продвинутой III стадией ОА КС. Его можно использовать как самостоятельно, так и в качестве комплексной терапии, и рекомендовать к широкому внедрению в клиническую практику.

Заключение

Комплекс Артнео в нашем исследовании продемонстрировал высокую эффективность и безопасность применения у пациентов с ОА КС III стадии. Комбинация Артнео оказывает значимое влияние на уменьшение боли, скован-

ности в суставах, улучшение функциональной способности и качества жизни по сравнению с плацебо, а кроме того, обладает приемлемой экономической эффективностью, что позволяет рекомендовать ее в комплексной терапии пациентам даже на поздней стадии ОА.

Раскрытие интересов. В подготовке исследования принимала участие компания ООО «Петровакс». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. The company "Petrovax", LLC took part in the preparation of the study. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Петровакс».

Funding source. This article was prepared with support of "Petrovax", LLC.

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №1021051403074-2.

Список сокращений

БАД – биологически активная добавка
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
ВВП – валовый внутренний продукт
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГ – глюкозамина гидрохлорид
ДИ – доверительный интервал
КС – коленный сустав

НК2 – неденатурированный коллаген II типа
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НЯ – нежелательное явление
ОА – остеоартрит
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
ХС – хондроитина сульфат

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Steinmetz JD, Culbreth GT, Haile LM, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023;5:e508–e522. DOI:10.1016/S2665-9913(23)00163-7
- Decade of Healthy Ageing Decade of healthy ageing. 2020–30. Available at: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing>. Accessed: 16.12.2024.
- Snoeker B, Turkiewicz A, Magnusson K, et al. Risk of knee osteoarthritis after different types of knee injuries in young adults: a population-based cohort study. *Br J Sports Med.* 2020;54:725–30. DOI:10.1136/bjsports-2019-100959
- Persson M, Stocks J, Varadi G, et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: An individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology.* 2020;59:2207–16.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72:220–33. DOI:10.1002/art.41142
- Cao P, Li Y, Tang Y, et al. Pharmacotherapy for knee osteoarthritis: current and emerging therapies. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21:797–809. DOI:10.1080/14656566.2020.1732924
- Brophy RH, Fillingham YA. AAOS clinical practice guideline summary: management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty), third edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2022;30:e721–9. DOI:10.5435/JAAOS-D-21-01233
- Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martin P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients.* 2023;15(6). DOI:10.3390/nu15061332
- Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharm Res.* 2002;22:101–10.
- Bann JG, Peyton DH, Bachinger HP. Sweet is stable: glycosylation stabilizes collagen. *FEBS Lett.* 2000;473:237–40. DOI:10.1016/S0014-5793(00)01493-9
- Corthay A, Bäcklund J, Broddefalk J, et al. Epitope glycosylation plays a critical role for T cell recognition of type II collagen in collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol.* 1998;28(8):2580–90. DOI:10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2580::AID-IMMU2580>3.0.CO;2-X
- 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 Cartil.* 2017;25:2080–90. DOI:10.1016/j.joca.2017.08.013
- 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
- Rui F, Jiawei K, Yuntao H, et al. Undenatured type II collagen prevents and treats osteoarthritis and motor function degradation in T2DM patients and db/db mice. *Food Funct.* 2021;12:4373–91. DOI:10.1039/D0FO03011B
- Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023;15(9):5545–55.
- Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. *Терапевтический архив.* 2024;96(5):500–10 [Alekseeva LI, Kshevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(5):500–10 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202788
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артронео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии. *Современная ревматология.* 2023;17(6):136–42 [Lila AM, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. Resolution of the Council of Experts "Results of a multicenter, randomized, double-blind,

- placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):136–42 (in Russian). DOI:10.14412/1996-7012-2023-6-136-142
18. Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов. *Терапевтический архив*. 2024;96(1):68–74 [Mazurov VI, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D₃ in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):68–74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.01.202590
19. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ 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 D₃ 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
20. Zhou Y, Zhang Y, Dai H, et al. The potential of undenatured type II collagen against arthritis: a review. *Collagen & Leather*. 2024;6. DOI:10.1186/s42825-024-00160-y
21. Wailoo A, Hernandez Alava M, Escobar Martinez A. Modelling the relationship between the WOMAC Osteoarthritis Index and EQ-5D. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:37. DOI:10.1186/1477-7525-12-37
22. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO. Geneva; 2001. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>. Accessed: 16.12.2024.

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Новая патогенная мутация в гене *LMNA*: клинический случай семейной кардиомиопатии

С.Ю. Каштанова¹, Е.М. Римская^{✉1}, А.Н. Мешков^{1,2}, Н.А. Миронова¹, И.Х. Джуманиязова³, Е.А. Зеленова³, В.В. Даниэль³, М.В. Иванов³, Д.А. Каштанова³, В.С. Юдин³, А.А. Кескинов³, С.И. Митрофанов³, А.И. Акиншина³, Ю.Н. Ванюшина³, С.А. Краевой³, С.М. Юдин³, С.П. Голицын¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Представлено описание клинического случая семейной ассоциированной с мутацией в гене *LMNA* кардиомиопатии, диагноз которой верифицирован с помощью полногеномного секвенирования. Наличие клинического сценария, характерного для ламинассоциированной кардиомиопатии, свидетельствует о патогенном характере мутации в экзоне 1 гена *LMNA*, ранее считавшейся мутацией с неизвестным клиническим значением. Приведенный клинический случай демонстрирует кардинальное изменение стратегий лечения пациентов в условиях широкого внедрения в практику молекулярно-генетических методов исследования.

Ключевые слова: кардиомиопатия, ламинопатия, полногеномное секвенирование, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, атриовентрикулярная блокада

Для цитирования: Каштанова С.Ю., Римская Е.М., Мешков А.Н., Миронова Н.А., Джуманиязова И.Х., Зеленова Е.А., Даниэль В.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Юдин В.С., Кескинов А.А., Митрофанов С.И., Акиншина А.И., Ванюшина Ю.Н., Краевой С.А., Юдин С.М., Голицын С.П. Новая патогенная мутация в гене *LMNA*: клинический случай семейной кардиомиопатии. Терапевтический архив. 2025;97(1):65–70. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203030

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

CASE REPORT

New pathogenic mutation in *LMNA* gene: Clinical case of familial cardiomyopathy

Svetlana Yu. Kashtanova¹, Elena M. Rimskaya^{✉1}, Aleksei N. Meshkov^{1,2}, Nataliia A. Mironova¹, Irina Kh. Dzhumaniazova³, Elena A. Zelenova³, Veronika V. Daniel³, Mikhail V. Ivanov³, Daria A. Kashtanova³, Vladimir S. Yudin³, Anton A. Keskinov³, Sergey I. Mitrofanov³, Aleksandra I. Akinshina³, Yulia N. Vanyushina³, Sergey A. Kraevoy³, Sergey M. Yudin³, Sergey P. Golitsyn¹

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

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

³Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

We present a clinical case of familial *LMNA*-associated cardiomyopathy, confirmed by whole genome sequencing. The typical for lamin-associated cardiomyopathy indicates pathogenic nature of the mutation in the first exon of *LMNA* gene, previously considered a mutation of unknown clinical significance. The presented clinical case demonstrates a radical change in patient treatment strategies in the context of the widespread introduction of molecular genetic research methods into practice.

Keywords: cardiomyopathy, laminopathy, genome-wide sequencing, sudden cardiac death, heart failure, atrioventricular block

For citation: Kashtanova SYu, Rimskaya EM, Meshkov AN, Mironova NA, Dzhumaniazova IKh, Zelenova EA, Daniel' VV, Ivanov MV, Kashtanova DA, Yudin VS, Keskinov AA, Mitrofanov SI, Akinshina AI, Vanyushina YuN, Kraevoy SA, Yudin SM, Golitsyn SP. New pathogenic mutation in *LMNA* gene: Clinical case of familial cardiomyopathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):65–70. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203030

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Римская Елена Михайловна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: eleno4ka_g@mail.ru

Каштанова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Мешков Алексей Николаевич – д-р мед. наук, помощник ген. дир. по научной и клинической работе ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», рук. Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»

Миронова Наталия Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, зав. 7-м клиническим отд.-нием ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

[✉]**Elena M. Rimskaya.** E-mail: eleno4ka_g@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0063-5474

Svetlana Yu. Kashtanova. ORCID: 0000-0003-4731-0818

Aleksei N. Meshkov. ORCID: 0000-0001-5989-6233

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

Введение

Данные последних десятилетий заставили по-новому взглянуть на этиологию неишемической, или дилатационной, кардиомиопатии (КМП), 2-й по распространенности причины развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Расширение возможностей генетической диагностики позволило обнаружить патогенные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, отвечающих за целостность цитоскелета и ядерной мембраны, осуществляющих ионный транспорт и обеспечивающих функцию митохондрий. Такого рода мутации выявляются в 40–50% случаях семейной КМП и в 10–15% случаях спорадической КМП [1, 2]. При этом генетические мутации могут быть как непосредственной причиной развития клинического фенотипа дилатационной КМП, так и формировать субстрат для патогенного воздействия целого ряда факторов, например в перипаритальный период, при вирусной инфекции, применении химиотерапевтических препаратов или приеме алкоголя [3].

Ген ламина А/С (*LMNA*) был одним из первых генов, для которого доказана связь патогенных мутаций с развитием сердечной дисфункции и возникновением жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖА) или внезапной сердечной смерти (ВСС) [4, 5]. Аналогичными свойствами обладают мутации в генах *RMB20*, филамина С (*FLNC*) и фосфоламбана (*PLN*). При этом у пациентов с мутациями в гене ламина (*LMNA*) риск развития ЖА/ВСС является наибольшим и не зависит от величины фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6]. Новое понимание роли генетических факторов в этиологии как сердечной дисфункции, так и нарушений ритма сердца, а также увеличивающаяся доступность генетического тестирования позволяют по-новому взглянуть на клинические

случаи, которые ранее казались обыденными, и в корне пересмотреть лечебные стратегии, что наглядно демонстрирует описанный далее клинический случай.

Описание клинического случая

В 2021 г. пациентка Г. 44 лет впервые обратилась к кардиологу по месту жительства с жалобами на слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, одышку, пресинкопальные состояния. При электрокардиографии (ЭКГ) впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий (ФП) с частотой сокращения желудочков (ЧСЖ) 41 уд/мин (рис. 1, а). Брадиаритмический характер ФП регистрировали и при холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМЭКГ): средняя ЧСЖ за сутки составила 45 уд/мин, минимальная ЧСЖ – 35 уд/мин, максимальная – 113 уд/мин. Минимальной ЧСЖ соответствовали эпизоды полной атриовентрикулярной (АВ) блокады (феномен Фредерика – ФФ; рис. 1, а–с), что сопровождалось удлинением интервала Q–T до 600 мс на фоне брадикардии. Кроме того, по данным ХМЭКГ фиксировали редкую желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) – 815 ЖЭС за сутки, в том числе неустойчивые пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ), максимально состоящей из 27 комплексов с частотой 120 уд/мин (рис. 1, д).

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) сердца отмечалась дилатация обоих предсердий, расширение полости правого желудочка (ПЖ) и некоторое увеличение размеров и объемов ЛЖ, некоторое снижение ФВ ЛЖ (до 50%), при отсутствии зон нарушения локальной сократимости, признаки небольшой митральной регургитации (МР), или недостаточности митрального клапана, умеренной относительной трикуспидальной регургитации (ТР), или недостаточности

Информация об авторах / Information about the authors

Джуманиязова Ирина Хамрабековна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Зеленова Елена Андреевна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Даниэль Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Иванов Михаил Вячеславович – вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Каштанова Дарья Андреевна – канд. мед. наук, вед. аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Юдин Владимир Сергеевич – канд. биол. наук, дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ ЦСП

Кескинов Антон Артурович – канд. мед. наук, канд. экон. наук, зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП

Митрофанов Сергей Игоревич – нач. отд. системной биологии и биоинформатики ФГБУ ЦСП

Акиншина Александра Игоревна – аналитик отд. медицинской геномики ФГБУ ЦСП

Ванюшина Юлия Николаевна – аналитик лаб. биобанкирования и мультиомиксных методов исследований ФГБУ ЦСП

Краевой Сергей Александрович – д-р мед. наук, первый зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП

Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, ген. дир. ФГБУ ЦСП

Голицын Сергей Павлович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Irina Kh. Dzhumaniazova. ORCID: 0000-0001-5167-2112

Elena A. Zelenova

Veronika V. Daniel'. ORCID: 0000-0003-0547-3280

Mikhail V. Ivanov. ORCID: 0009-0004-7070-5636

Daria A. Kashtanova. ORCID: 0000-0001-8977-4384

Vladimir S. Yudin. ORCID: 0000-0002-9199-6258

Anton A. Keskinov. ORCID: 0000-0001-7378-983X

Sergey I. Mitrofanov. ORCID: 0000-0003-0358-0568

Alexandra I. Akinshina. ORCID: 0000-0002-7951-2003

Yulia N. Vanyushina. ORCID: 0009-0006-3618-9038

Sergey A. Kraevoy. ORCID: 0000-0003-1775-9235

Sergey M. Yudin. ORCID: 0000-0002-7942-8004

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

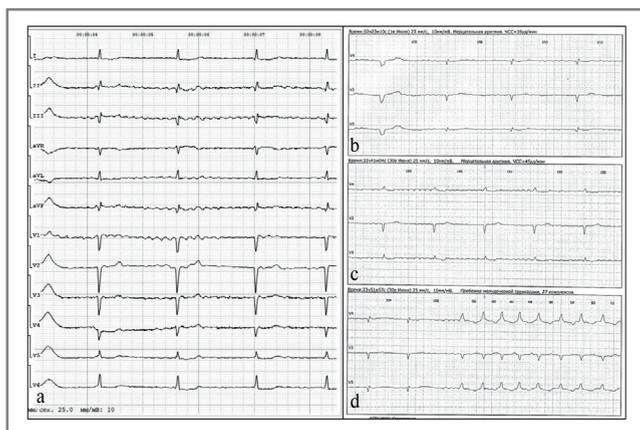


Рис. 1. Данные ЭКГ больной Г.: а – ЭКГ в 12 отведениях, регистрируется ФП (ФФ), ЧСЖ – 41 уд/мин, низкий вольтаж в стандартных отведениях; б–с – фрагменты записи ХМЭКГ: б – фрагмент ХМЭКГ с минимальной ЧСЖ 35 уд/мин, полная АВ-блокада, ФП (ФФ), единичная ЖЭС; с – фрагмент ХМЭКГ с ЧСЖ 41 уд/мин, полная АВ-блокада (ФФ); d – фрагмент ХМЭКГ с началом пробежки ЖТ из 27 комплексов с ЧСЖ 120 уд/мин.

Fig. 1. Electrocardiography (ECG) data of patient G.: a – 12 lead ECG, atrial fibrillation is recorded [Frederick’s syndrome – AF (FS)], ventricular contraction rate – 41 beats/min, low voltage in standard leads; b–c – fragments of Holter ECG monitoring record: b – fragment with a minimum heart rate of 35 beats/min, complete atrioventricular block, AF (FF), single premature ventricular contraction; c – fragment with a heart rate of 41 beats/min, complete atrioventricular block (FS); d – fragment of Holter ECG with the onset of ventricular tachycardia (27 complexes with heart rate of 120 beats/min).

трикуспидального клапана, и небольшого повышения систолического давления в легочной артерии (СДЛА); **табл. 1.**

Выявленная дилатация камер сердца и начальное снижение насосной функции ЛЖ врачами поликлиники первоначально расценены как следствие брадисистолии и, соответственно, как потенциально обратимые. Амбулаторно назначена антикоагулянтная терапия аликсабаном 10 мг/сут, и пациентка направлена на имплантацию однокамерного электрокардиостимулятора (ЭКС). Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. В качестве антиаритмической терапии назначен метопролола сукцинат 50 мг/сут. Учитывая расширение камер сердца, некоторое снижение ФВ ЛЖ, а также транзиторное повышение артериального давления до 150 и 90 мм рт. ст., инициирована терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом 4 мг. Обращал на себя внимание отягощенный наследственный анамнез пациентки: отец умер в возрасте 50 лет от неизвестной причины, брат отца умер в 30 лет внезапно, сестре отца в возрасте 48 лет в связи с нарушениями проводимости имплантирован ЭКС (**рис. 2**). У дочери пациентки 12 лет, а также родной сестры кардиологическую патологию не регистрировали. Молодой возраст возникновения нарушения проводимости сердца, а также отягощенный наследственный анамнез послужили обоснованием для проведения генетического исследования пациентки.

Методика проведения полногеномного секвенирования

ДНК выделяли из образцов цельной крови при помощи набора QIAamp DNA Blood Mini QIAcube Kit (Qiagen, Гер-

Таблица 1. Результаты ЭхоКГ-исследования пациентки Г. исходно и в динамике спустя 12 мес

Table 1. Echocardiography data of patient G. initially and 12 months follow-up

Параметр	Исходно	Через 12 мес	Норма
Переднезадний размер ЛП, см	4,9	4,7	2,7–3,8 – для женщин
Объем ЛП, мл	118	105	До 52 – для женщин
Площадь ПП, см ²	28	28	<18
Размер ПЖ, см		В парастер- нальной по- зиции – 3,0, в апикаль- ной пози- ции – 4,3	До 2,9 см парастер- нально
КДР ЛЖ, см	5,3	5,2	3,8–5,3 – для женщин
КСР ЛЖ, см	4,1	4,0	2,2–3,5 – для женщин
КДО ЛЖ, мл	135	105	До 106 – для женщин
Индексированный КДО ЛЖ, мл/м ²	71,8	54,1	До 42 – для женщин
КСО ЛЖ, мл	67	53	До 61 – для женщин
Индексированный КСО ЛЖ, мл/м ²	35,6	27,3	До 24 – для женщин
ФВ ЛЖ, %	50	48	54–74 – для женщин
МР	I-II степе- ни, радиус PISA – 0,5 см	II степе- ни, радиус PISA – 0,5 см	
ТР	II-III степе- ни, vena contracta = 0,7 см; радиус PISA = 0,7 см	II-III степе- ни, vena contracta = 0,7 см; ра- диус PISA = 0,7 см	
СДЛА, мм рт. ст.	37	38	До 30

Примечание. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, радиус PISA (proximal isovelocity surface area) – радиус проксимальной части регулирующего потока.

мания). Подготовку библиотек полногеномных последовательностей проводили посредством набора Nextera DNA Flex (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Образцы секвенировали с длиной прочтения 150 п.о. и не менее чем 30-кратным покрытием. Выравнивание на референсный геном (GRCh38) проводили на платформе Dragen Bio-IT (Illumina, США); определение вариантов – на Strelka 2 для исследований небольших когорт [7].

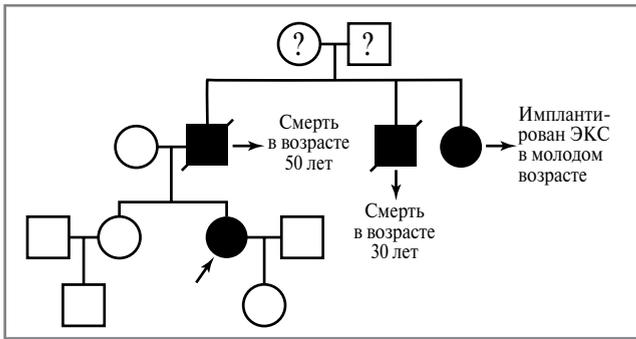


Рис. 2. Семейный анамнез пациентки Г. (пробанд обозначен стрелкой). Черным полем закрашены обозначения членов семьи исследуемой с клиническими проявлениями заболевания.

Fig. 2. Family history of patient G. (proband is indicated by an arrow). The family members with clinical manifestations are colored black.

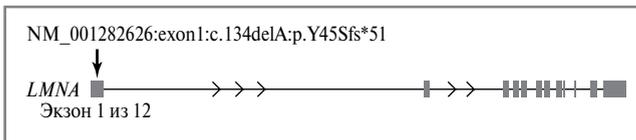


Рис. 3. Положение обнаруженной мутации в гене LMNA.

Fig 3. The position of the detected mutation in the LMNA gene.

Клиническая интерпретация патогенности выявленных вариантов

Нами использован полуавтоматический вариант аннотации с опорой на базу данных ClinVar и автоматический интерпретатор InterVar (версии от 27.07.2021). Данный интерпретатор обеспечивает 18 вызовов из 28 критериев рекомендаций Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics), в частности PVS1, PS1, PS4, PM1, PM2, PM4, PM5, PP2, PP3, PP5, BA1, BS1, BS2, BP1, BP3, BP4, BP6 и BP7 [8]. Дополнительная фильтрация включала таковую по количеству альтернативных и референсных аллелей каждого варианта из результатов полногеномного секвенирования: суммарно их должно быть не менее 30, 15 и более аллелей референсного и альтернативного значения. Конечную интерпретацию вариантов в 154 отобранных генах панелей ClinGene (прил. 1), связанных с развитием патологий сердца и сердечно-сосудистой системы, определяли на основании интерпретации InterVar и базы данных ClinVar. При этом отбирались либо неизвестные для ClinVar варианты, патогенные согласно аннотатору InterVar, либо варианты, зарегистрированные в ClinVar как патогенные. Такие варианты считались потенциально патогенными и анализировались для участника более прицельно с использованием данных литературы и фенотипической информации для участника. В ходе проведенного исследования выявлена мутация с неопределенным клиническим значением в экзоне 1 гена ламина A/C LMNA:NM_001282626:exon1:c.134delA:p.Y45Sfs*51 (рис. 3). Обнаруженный вариант ранее не зарегистрирован в ClinVar, частота его встречаемости в больших популяциях неизвестна. Результаты анализа позднее подтверждены повторным секвенированием по Сэнгеру.

Полученные данные генетического обследования стали поводом к повторной госпитализации пациентки и про-

ведению контрольного ЭхоКГ через 12 мес после имплантации ЭКС, по результатам которого зарегистрирована нормализация размеров полостей обоих желудочков (см. табл. 1). Однако ФВ ЛЖ по-прежнему составляла 48%, кроме того, сохранялись признаки МР II степени, относительной ТР II-III степени, а также признаки повышения СДЛА до 38 мм рт. ст. При ХМЭКГ регистрировался преимущественно (90%) ритм стимуляции ПЖ, 7465 ЖЭС, в том числе 5 пробежек ЖТ, максимальная из 17 комплексов с максимальной ЧСЖ 127 уд/мин. При интеррогировании ЭКС монитором устройства зафиксированы 3 эпизода желудочкового ритма с высокой частотой (предположительно, ЖТ) с ЧСЖ 178–214 уд/мин длительностью 8–10 с.

Учитывая полученные генетические данные, диагноз пациентки был пересмотрен и сформулирован как «Семейная КМП, обусловленная мутацией в гене ламина (LMNA). Нарушение ритма и проводимости сердца: постоянная форма ФП, брадисистолический вариант, полная АВ-блокада. Синдром Фредерика. Имплантация однокамерного ЭКС Estella SR-T от 04.07.2022. ЖЭС, неустойчивые пробежки ЖТ. ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ 48%, I функциональный класс». Обнаруженная мутация в гене ламина послужила поводом к пересмотру стратегий ведения пациентки. В соответствии с Рекомендациями 2022 г. Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС [5] проведена оценка риска возникновения жизнеугрожающих желудочковых тахикардий с помощью калькулятора (<https://lmna-risk-vta.fr/>): у пациентки с frameshift-мутацией в гене LMNA, полной АВ-блокадой, наличием неустойчивой ЖТ по данным повторных ХМЭКГ, ФВ ЛЖ 48% 5-летний риск развития жизнеугрожающих ЖА превысил пороговое значение 10% и составил 39,5% [9]. Эти данные в сочетании со снижением ФВ ЛЖ менее 50%, неустойчивыми пробежками ЖТ и нарушением АВ-проводимости высокой степени соответствуют IIa-классу показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора [5]. Наличие клинических проявлений СН, а также высокое число (90%) стимуляций ПЖ явились основой формирования показаний к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии. Пациентке имплантировано сердечное ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора. В качестве патогенетической терапии ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ к терапии периндоприлом и метопролола сукцинатом добавлен дапаглифлозин 10 мг/сут. Кровным родственникам пациентки (дочери и сестре) рекомендовано генетическое исследование для исключения или подтверждения наличия аналогичной мутации в гене ламина.

Обсуждение

Своевременная генетическая диагностика плотно вошла в арсенал диагностических методов кардиолога. Данные, полученные в ходе генетического анализа, не только лежат в основе диагноза пациента, но и в значительной степени могут предопределять выбор лечебных стратегий и обоснование методов профилактики ВСС, а также необходимость обследования кровных родственников. Представленный клинический случай демонстрирует типичное течение ламинассоциированной КМП: отягощенный семейный анамнез, дебют заболевания у пробанда в молодом возрасте в виде наджелудочковых нарушений ритма сердца (постоянная форма ФП) и нарушение АВ-проводимости высокой степени. Потребность в имплантации ЭКС в связи с полной АВ-блокадой у женщины на IV декаде жизни – один из наиболее характерных клинических сценариев

манифестации ламинопатии [2]. Необходимо отметить, что обнаруженная нами мутация в экзоне 1 гена *LMNA* ранее считалась мутацией с неопределенным клиническим значением. Тем не менее приведенный случай семейной КМП наглядно демонстрирует ассоциацию этой мутации с развитием развернутых фенотипических проявлений и, вероятно, послужит основой для включения ее в список патогенных.

Ламины – основные белки ядерной оболочки, обеспечивающие стабильность ядерной мембраны, а также взаимодействие внеядерных структур с компонентами ядра клеток многих тканей. Экспрессия ламина во всех типах дифференцированных клеток объясняет широкий спектр клинических фенотипов заболевания с поражением периферических нервов, кардиомиоцитов, жировой и костной ткани. Так, мутации в гене ламина A/C, влекущие за собой сердечные проявления, являются причиной развития целой группы других заболеваний, таких как миодистрофия Эмери–Дрейфуса, конечностно-поясничная миодистрофия, семейная липодистрофия и прогерия Хатчинсона–Гилфорда [10]. Механизмы развития ламинассоциированных заболеваний до сих пор еще детально не изучены. Существуют 2 основные гипотезы возникновения подобных заболеваний – структурная и гипотеза «генной экспрессии». Согласно 1-й гипотезе недостаток ламинов или некорректная сборка мутантных ламиновых белков приводят к снижению прочности ядерной оболочки и повышению уязвимости ядра клетки. Прежде всего при этом страдают структуры, подвергающиеся механическому стрессу, такие как клетки скелетной мускулатуры и кардиомиоциты, что приводит к развитию дегенеративных изменений в соответствующих тканях. Вторая гипотеза предполагает нарушение взаимосвязи между ядерной ламиной и факторами транскрипции. В результате запускается преждевременный апоптоз кардиомиоцитов, клеток проводящей системы сердца, включая АВ-узел. Недавно сформулирована еще 1 гипотеза, согласно которой мутация ламинов A/C или отсутствие ламинов A-типа могут провоцировать 3-й механизм патогенеза – временную декомпартментализацию из-за нарушения целостности ядерной мембраны, приводящую к неадекватному обмену между ядерными и цитоплазматическими компонентами. В результате нарушается внутриклеточный гомеостаз кальция в кардиомиоцитах, что способствует возникновению аритмических событий [11].

Ламинопатии характеризуются ранним развитием предсердных аритмий и ЖА, тяжелых нарушений АВ-проводимости, высоким риском ВСС и быстрым прогрессированием сердечной дисфункции. Среди пациентов, подвергшихся трансплантации сердца, доля носителей мутации гена ламина составляет 10% [12]. Мужской пол, снижение ФВ ЛЖ, желудочковые нарушения ритма сердца являются дополнительными неблагоприятными факторами, ухудшающими прогноз жизни, что предрасполагает к развитию ВСС. Высокий риск развития угрожающих ЖА у этих лиц [13] предопределяет значимость ранней диагностики этого заболевания как у самого пациента, так и у его родственников для облегчения своевременной профилактики ВСС методом имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Учитывая быстро прогрессирующее течение заболевания и потенциально злокачественный фенотип, для стратификации риска фатальных исходов у носителей мутации гена ламина без развившихся клинических проявлений

в настоящее время изучаются возможности использования электрофизиологического исследования сердца, а также магнитно-резонансной томографии сердца с отсроченным контрастированием для раннего выявления субклинических структурных изменений миокарда [5].

Заключение

Проведенный молекулярно-генетический анализ с секвенированием гена *LMNA* в представленном наблюдении позволил верифицировать диагноз. Данный случай иллюстрирует типичный клинический сценарий, характерный для ламинассоциированной КМП. Это свидетельствует о патогенном характере мутации в экзоне 1 гена *LMNA*, ранее считавшейся мутацией с неизвестным клиническим значением. Наличие подтвержденного генетического диагноза является ключевым в выборе стратегий лечения.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации. Оказание медицинской помощи осуществлялось на основании действующих рекомендаций. Были получены информированное согласие на медицинские процедуры, вмешательства, проведение генетического исследования, обработку персональных данных и публикацию.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki. The provision of medical care was carried out on the basis of current recommendations. Informed consent was obtained for medical procedures, interventions, genetic research, processing of personal data and publication.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

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.

Приложение 1. Список генов панелей ClinGene, связанных с развитием патологий сердца и сердечно-сосудистой системы Appendix 1. ClinGene panel genes associated with cardiovascular system pathologies

ABCC8, ABCC9, ACTA2, ACTC1, ACTN2, AKAP9, ALPK3, ANK2, ANKRD1, AQP1, ATP13A3, BAG3, BGN, BMP10, BMP1A, BMP1B, BMP2, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALM2, CALM3, CALR3, CASQ2, CAV1, CAV3, CDH2, COL9A1, CSRP3, CTF1, CTNNA3, DES, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EFEMP2, EIF2AK4, EYA4, FBLN2, FBN1, FBN2, FLNA, FLNC, FOXE3, FXN, GATA4, GATAD1, GDF2, GGCX, GPD1L, HCN4, ILK, JPH2, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNK3, KCNQ1, KDR, KLF10, KLF2, KLK1, LAMA4, LAMP2, LDB3, LMNA, LOX, LRRC10, MAT2A, MFAP5, MIB1, MYBPC3, MYH11,

MYH6, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK, MYLK2, MYOM1, MYOZ2, MYPN, NEBL, NEXN, NKX2-5, NOTCH1, NOTCH3, NPPA, OBSCN, PDGFD, PDLIM3, PKP2, PLEKHM2, PLN, PRDM16, PRKAG2, PRKG1, PSEN1, PSEN2, RANGRF, RBM20, RYR2, SCN10A, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SGCD, SLC22A5, SLC25A4, SLC2A10, SLC4A3, SLMAP, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD9, SNTA1, SOX17, TBX20, TBX4, TCAI, TECRL, TET2, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TJP1, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNC2, TNNI3, TNNI3K, TNNT2, TOPBP1, TPM1, TRDN, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, VCL.

Список сокращений

AB – атриовентрикулярный
ВСС – внезапная сердечная смерть
ЖА – желудочковая аритмия
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭС – желудочковая экстрасистолия
КМП – кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МР – митральная регургитация
ПЖ – правый желудочек
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТР – трикуспидальная регургитация

ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ФФ – феномен Фредерика
ХМЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСЖ – частота сокращения желудочков
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
LMNA – ген ламина А/С

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosario KF, Karra R, Amos K, et al. LMNA cardiomyopathy: Important considerations for the heart failure clinician. *J Card Fail.* 2023;29(12):1657-66. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.08.016
- Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(7):375. DOI:10.1007/s11886-013-0375-1
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1850-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv727
- Lammerding J, Schulze PC, Takahashi T, et al. Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction. *J Clin Invest.* 2004;113(3): 370-8. DOI:10.1172/JCI19670
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262
- Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic risk of arrhythmic phenotypes in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(11):1480-90. DOI:10.1016/j.jacc.2019.06.072
- Kim S, Scheffler K, Halpern AL, et al. Strelka2: Fast and accurate calling of germline and somatic variants. *Nat Methods.* 2018;15(8):591-4. DOI:10.1038/s41592-018-0051-x
- Li Q, Wang K. InterVar: Clinical interpretation of genetic variants by the 2015 ACMG-AMP Guidelines. *Am J Hum Genet.* 2017;100(2):267-80. DOI:10.1016/j.ajhg.2017.01.004
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and validation of a New Risk Prediction Score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. *Circulation.* 2019;140(4):293-302. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410
- Мельник О.В., Малашичева А.Б., Фомичева Ю.В., и др. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):72-7 [Melnik OV, Malashicheva AB, Fomicheva YuV, et al. Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):72-7 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77
- Вайханская Т.Г., Сивецкая Л.Н., Даниленко Н.Г., и др. Мутации гена ламина А/С (LMNA) у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и их фенотипические проявления. *Евразийский кардиологический журнал.* 2016;(1):3-11 [Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Danilenko NG, et al. Lamin A/C gene (LMNA) mutations in patients with dilated cardiomyopathy and their phenotypic manifestation. *Eurasian Heart Journal.* 2016;(1):3-11 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2016-1-3-11
- Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2006;92(4):524-6. DOI:10.1136/hrt.2004.056721
- Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2299-307. DOI:10.1016/j.jacc.2016.08.058

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.07.2024



OMNIDOCTOR.RU

Систематический обзор исследований безопасности и эффективности терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия

А.Г. Малявин¹, С.Л. Бабак², А.Л. Заплатников³, В.А. Булгакова^{4,5}, М.Ю. Гарусова⁶, М.Д. Илюхина⁷

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²Научно-образовательный институт клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

⁶ООО «Опелла Хелскеа», Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Цель. Систематический анализ существующих публикаций из доступных научных баз данных (PubMed, Cochrane, eLibrary) за период с 2018 по 2023 г. терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия (МН).

Материалы и методы. Проведен систематический анализ научных публикаций по изучению эффективности и безопасности терапии лихорадки у взрослых и детей МН по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами. В анализ включено 6 рандомизированных клинических исследований с участием 884 пациентов (101 взрослого и 783 детей).

Результаты. Во всех исследованиях продемонстрировано, что МН является эффективным средством купирования лихорадки у детей и взрослых при его кратковременном использовании. Эффективность МН по снижению температуры тела в диапазоне 1,5–6,0 ч после приема внутрь превосходит таковую от парацетамола, ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты и не уступает по эффективности нимесулиду и пропифеназолу. Показано, что терапия лихорадки МН является более безопасной стратегией по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными препаратами, поскольку не обладает клинически значимыми рисками раздражения слизистой оболочки желудка, развития желудочно-кишечных кровотечений и эрозий. Установлено, что терапевтические дозы МН не приводят к повышению артериального давления, а в ряде случаев способствуют гипотензивному эффекту, особенно при лихорадке у взрослых коморбидных пациентов с артериальной гипертензией.

Заключение. МН является эффективным средством для купирования лихорадки у детей и взрослых.

Ключевые слова: метамизол натрия, лихорадка, безопасность, жаропонижающие средства, антипиретический эффект, нестероидные противовоспалительные препараты

Для цитирования: Малявин А.Г., Бабак С.Л., Заплатников А.Л., Булгакова В.А., Гарусова М.Ю., Илюхина М.Д. Систематический обзор исследований безопасности и эффективности терапии лихорадки у детей и взрослых метамизолом натрия. Терапевтический архив. 2025;97(1):71–79. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203101

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Лихорадка – это симптом, который сопровождает большинство инфекционных и некоторые неинфекционные болезни и развивается под влиянием пирогенов, изменяющих процесс терморегуляции в гипоталамусе [1]. Основной причиной лихорадки являются вирусные и бактериальные инфекции [2]. Вирусные лихорадки чаще всего кратковременны: сохраняются 2–3 дня; при гриппе, аденовирусной инфекции могут продолжаться до 7 дней [3]. Бактериальные лихорадки обычно длятся более 3 дней и не прекращаются без лечения [4]. Лихорадка может быть единственным симптомом в течение первых 24 ч до клинических проявлений инфекции (насморк, кашель, жидкий стул и т.д.) [5].

Несмотря на то что лихорадка считается защитным механизмом организма против инфекции, так как многие микроорганизмы хуже размножаются в условиях высокой температуры тела (T) [6], повышение T до 40°C может привести к повреждению и нарушению функции органов [7]. При значительном повышении T начинают преобладать отрицательные эффекты лихорадки: ускоряется метаболизм, потребление кислорода и выделение углекислого газа, усиливаются потери жидкости, возникает дополнительная нагрузка на сердце и легкие [8].

Клинически лихорадка определяется как устойчивое повышение T свыше 38°C и часто сопровождается головной болью, слабостью и/или потерей аппетита [9]. Повышение T более опасно для детей в возрасте до 3 мес, лихо-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гарусова Марина Юрьевна – менеджер по взаимодействию с научным сообществом и медицинским проектам ООО «Опелла Хелскеа». E-mail: marina.garusova@sanofi.com

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Бабак Сергей Львович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины

[✉]Marina Yu. Garusova. E-mail: marina.garusova@sanofi.com; ORCID: 0009-0005-7386-8788

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Sergei L. Babak. ORCID: 0000-0002-6571-1220

A systematic review on the safety and efficacy of metamizole sodium as a therapy for the treatment of fever in children and adults

Andrey G. Malyavin¹, Sergei L. Babak², Andrey L. Zaplatnikov³, Vilya A. Bulgakova^{4,5}, Marina Yu. Garusova⁶, Mariya D. Ilyukhina⁷

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Semashko Research Institute of Clinical Medicine of the Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

⁶Opella Healthcare LLC, Moscow, Russia;

⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To systematically analyze existing publications from available scientific databases (PubMed, Cochrane, eLibrary) for the period from 2018 to 2023 on the treatment of fever in children and adults with metamizole sodium (MS).

Materials and methods. A systematic review of scientific publications on the efficacy and safety of MS therapy for fever in adults and children compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs was conducted. Six randomized clinical trials involving 884 patients (101 adults and 783 children) were included in the analysis.

Results. In all studies, MS has been demonstrated to be effective in reducing fever in both children and adults when used for short-term therapy. MS is superior to paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylic acid and not inferior to nimesulide and propacetamol in terms of effectiveness in reducing body temperature between 1.5 and 6.0 hours after oral intake. It has been shown that treatment of fever with MS is a safer strategy compared to other non-steroidal anti-inflammatory drugs, as it has no clinically significant risks of gastric mucosal irritation, development of gastrointestinal bleeding and erosions. It has been established that therapeutic doses of MS do not lead to an increase in blood pressure, and in some cases contribute to hypotensive effect, especially in fever in adult comorbid patients with arterial hypertension.

Conclusion. MS is an effective treatment for fever in children and adults.

Keywords: metamizole sodium, fever, safety, antipyretic agents, antipyretic effect, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Malyavin AG, Babak SL, Zaplatnikov AL, Bulgakova VA, Garusova MYu, Ilyukhina MD. A systematic review on the safety and efficacy of metamizole sodium as a therapy for the treatment of fever in children and adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(1):71–79. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203101

радка может значительно ухудшать состояние взрослых и детей с хроническими заболеваниями [8].

В 70% случаев при лихорадке врачи назначают жаропонижающие средства [10], к которым относятся ацетилсалициловая кислота (АСК), парацетамол (ацетаминофен), ибупрофен и др. АСК – эффективный хорошо известный антипиретик, который оказывает действие посредством блокады циклооксигеназы. АСК разрешена к использованию у взрослых и подростков старше 15 лет, у детей применение ограничено из-за случаев возникновения синдрома Рея [11]. В педиатрической практике наиболее востребованы парацетамол и ибупрофен, которые разрешены к применению уже с 3-месячного возраста [12–14]. Считается, что парацетамол действует центрально и обладает более выраженным жаропонижающим эффектом за счет блокады синтеза простагландинов в головном мозге. Однако есть достоверные данные о нефро- и гепатотоксичности при использовании парацетамола в высоких дозах [11, 15]. Например, после приема парацетамола в стандартной дозе 4 г/сут в течение 2–3 нед часто наблюдается повышение

активности аланинаминотрансферазы примерно в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем [16].

Еще одним широко используемым средством для купирования лихорадки является метамизол натрия – МН (или анальгин), известный с начала XX в. МН – производное пиразолона, является эффективным жаропонижающим средством [17]. МН в зарегистрированных на рынке лекарственных формах разрешен в соответствии с инструкцией по медицинскому применению к использованию у взрослых и детей (в возрасте от 3 мес в дозе 15 мг/кг) при болевом синдроме различного генеза и лихорадке на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [18].

До настоящего времени существуют серьезные разногласия по поводу безопасности МН, однако в ряде исследований показано, что эти риски преувеличены [19]. Так, благодаря сравнительной оценке безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на основании эпидемиологических данных выявлено, что риск смерти от краткосрочной терапии МН ниже, чем от терапии парацетамолом (примерно в 7 раз), ниже, чем от

Информация об авторах / Information about the authors

Заплатников Андрей Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, проф. каф. педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО

Булгакова Вилия Ахтямовна – д-р мед. наук, зав. отд. научно-информационного развития Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

Илюхина Мария Денисовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Andrey L. Zaplatnikov. ORCID: 0000-0003-1303-8318

Vilya A. Bulgakova. ORCID: 0000-0003-4861-0919

Mariya D. Ilyukhina. ORCID: 0009-0001-2265-4107

терапии АСК, и в 23 раза ниже, чем от терапии диклофенаком [20]. Однако после сообщений об агранулоцитозе регистрация МН была отозвана во многих странах Европы [21]. Тем не менее в 2018 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency), проведя анализ научных данных с учетом несоответствия информации о безопасности МН и его широком использовании во многих странах – членах Европейского Союза для терапии сильной боли и лихорадки, разрешило для кратковременного лечения сильной боли и лихорадки назначение МН как хорошо изученного средства, имеющего благоприятный профиль эффективности и безопасности. Случаи агранулоцитоза и анафилактического шока при применении МН считаются крайне редкими. Вот почему по состоянию на ноябрь 2024 г. МН зарегистрирован в большинстве стран – членов Евросоюза: Австрии, Чехии, Испании, Португалии, Латвии, Германии, Нидерландах, Венгрии, Италии, Польше и других – и разрешен для лечения сильной боли и лихорадки, которые невозможно контролировать с помощью других методов лечения [22, 23].

В трех исследованиях «случай-контроль» изучена связь между применением МН и развитием апластической анемии. Ассоциации не установлено – отношение шансов (ОШ) составило от 0,5 (95% доверительный интервал – ДИ [0,3–0,9]) до 1,6 (95% ДИ [0,6–4,4]) [24–26]. По данным метаанализа 79 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших почти 4 тыс. пациентов, не зарегистрировано ни одного случая агранулоцитоза на фоне краткосрочного применения МН (менее 2 нед) [21]. В исследовании, проведенном в странах Латинской Америки, общий показатель частоты развития агранулоцитоза, в том числе на фоне применения МН, составил 0,38 случая на 1 млн человеко-лет. МН не был ассоциирован с достоверно повышенным риском развития агранулоцитоза (ОШ 2,4, 95% ДИ [0,8–6,7]) [27]. В пяти исследованиях «случай-контроль» оценивалась вероятность возникновения желудочно-кишечного кровотечения [28–32], по результатам четырех работ выявлен статистически значимо повышенный риск для МН в сравнении с плацебо. Этот риск по общим данным был ниже, чем для АСК и других НПВП, и несколько выше, чем для парацетамола. Так, ОШ для МН составило [1,4–2,7], парацетамола [0,6–1,5], АСК [1,8–8,0], ибупрофена [1,3–4,1], напроксена [2,1–10,0] и диклофенака [1,3–7,9] [17].

В систематическом обзоре S. Andrade и соавт. (2016 г.), в который включили 22 эпидемиологических исследования преимущественно с участием взрослых пациентов, не выявлено различий в зарегистрированных нежелательных явлениях (НЯ) между МН и плацебо, парацетамолом или другими НПВП. В анализ вошли данные 66 495 пациентов, 33 250 из которых принимали МН. Отдельно проанализировано влияние препарата на внутриутробное развитие (два популяционных исследования с участием 61 210 новорожденных, чьи матери принимали МН в период беременности) и риск онкозаболеваний у детей (популяция исследования – 402 ребенка до 12 лет) [17].

Таким образом, несмотря на применение МН у пациентов в течение почти 100 лет, соотношение рисков и пользы этой лекарственной формы недостаточно документировано, а информация о НЯ от его применения существенно лимитирована.

Цель исследования – систематический анализ данных по эффективности и безопасности терапии лихорадки у взрослых и детей с использованием МН.

Материалы и методы

Авторы провели систематический обзор научных публикаций за период с 2018 по 2023 г. На I этапе в доступных научных базах данных осуществили поиск работ по эффективности и безопасности применения МН у взрослых пациентов и детей при лихорадке в сравнении с другими НПВП. Использовали следующие источники данных.

1. Кокрановская библиотека – Кокрановский центральный реестр контролируемых испытаний (The Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL): www.thecochranelibrary.com.

2. Библиографическая база данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.

3. Российская научная электронная библиотека (eLibrary): <https://www.elibrary.ru/>.

Для выполнения обзора литературы определены критерии в соответствии со схемой PICO(S) [33]:

- популяция (P): взрослые и дети (в возрасте от 3 мес), обоих полов, с лихорадкой различного генеза;
- интервенция (I): МН (дипирон, анальгин);
- компаратор (C): плацебо, НПВП (ибупрофен, парацетамол, АСК и комбинации НПВП);
- результаты (O): эффективность препаратов интереса: период до статистически/клинически значимого снижения T; число (%) пациентов, у которых наблюдалось статистически и/или клинически значимое снижение T, учитывали данные по безопасности и/или переносимости (количество НЯ и серьезных НЯ);
- вид исследований (S): РКИ эффективности, безопасности и/или переносимости, результаты которых были представлены на русском и английском языках.

Авторы приняли следующие критерии невключения публикаций в анализ:

- 1) исследования на животных;
- 2) исследования с участием новорожденных;
- 3) РКИ комбинации вмешательств (например, комбинации МН+НПВП, метамизол + опиоидный анальгетик, МН/НПВП + немедикаментозные методы обезболивания);
- 4) статьи с неполной информацией (аннотации, письма в редакцию);
- 5) исследования экономической эффективности лечения, «случай-контроль», когортные и кросс-секционные исследования;
- 6) систематические обзоры и метаанализы;
- 7) тезисы научных съездов, симпозиумов, конгрессов, конференций.

Результаты

Методика отбора исследований отображена в соответствии с критериями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis – предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов) [34].

Таким образом, поисковый запрос в PubMed: (metamizole OR dipyrone) AND (fever) AND ("clinical trial"[Publication Type]) – дал 17 результатов. Запрос: (metamizole OR dipyrone) AND (hyperthermia) AND ("clinical trial"[Publication Type]) – 1 результат. Исключили 12 статей по результатам ознакомления с аннотациями. Поисковый запрос в Cochrane Library: metamizole in Title Abstract Keyword AND fever in Title Abstract Keyword in Trials – дал 12 результатов; запрос "dipyrone in Title Abstract Keyword AND fever in Title Abstract Keyword in Trials" – 24 результата. Среди полученных результатов 17 статей дублировали публикации

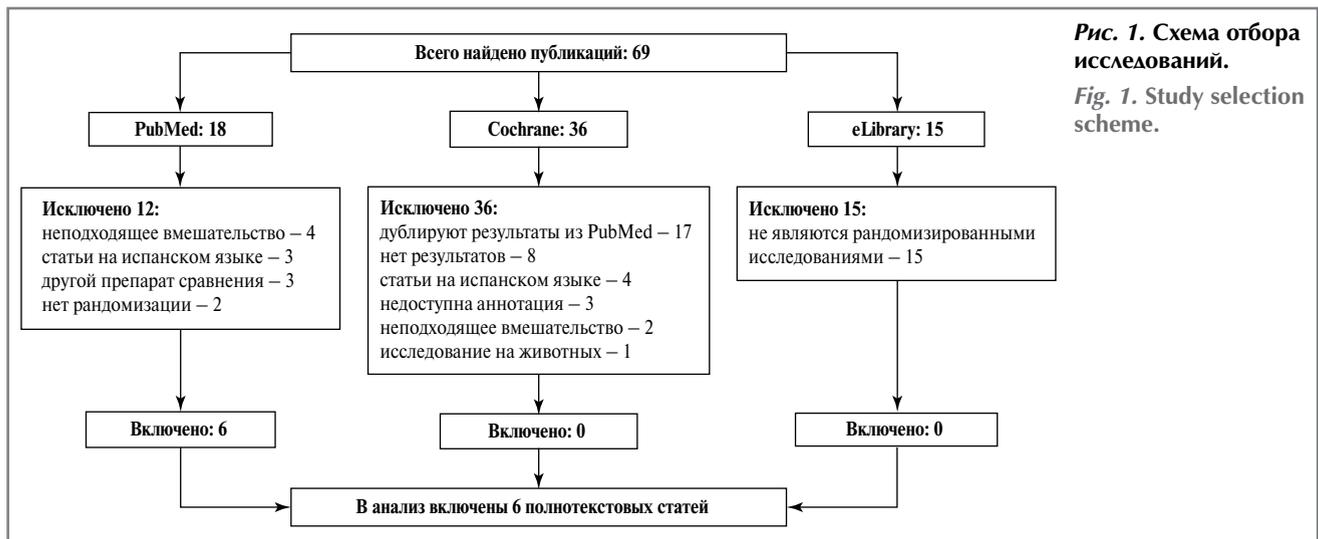


Рис. 1. Схема отбора исследований.

Fig. 1. Study selection scheme.

из PubMed, остальные исключены согласно критериям невключения. Поисковые запросы в eLibrary: «метамизол лихорадка» и «анальгин лихорадка» дали 7 и 8 результатов соответственно, из которых ни одна публикация не была включена. Общая последовательность отбора публикаций научных исследований для последующего анализа в виде графика отражена на рис. 1.

В дальнейший анализ вошло 6 РКИ с участием 884 пациентов (101 взрослого и 783 детей). Общая характеристика включенных в анализ исследований представлена в табл. 1. Из-за небольшого количества исследований и разнородности данных провести статистическую обработку результатов не представилось возможным.

МН и ибупрофен

В большинстве исследований антипиретическая активность МН сравнивается с ибупрофеном, при этом на фоне использования этих препаратов отмечена сопоставимая динамика снижения T . В исследовании А. Wong и соавт. (2001 г.) действие МН в лекарственной форме раствор для приема внутрь сравнивали с ибупрофеном или парацетамолом в лекарственной форме таблетки у детей. Авторы отметили, что все исследуемые препараты были эффективны и статистически значимо снижали T (тимпаническую) после приема. В группе МН наблюдали более быстрое снижение T по сравнению с группой ибупрофена: в среднем снижение T на $1,5^{\circ}\text{C}$ зарегистрировано к 103 ± 68 (15–360) мин и 120 ± 83 (15–360) мин соответственно ($p=0,004$). Время нормализации T ($\leq 37^{\circ}\text{C}$) составило 123 ± 71 (15–360) мин и 130 ± 87 (15–360) мин соответственно ($p=0,004$). МН дольше удерживал T в нормальном диапазоне в сравнении с ибупрофеном, через 6 ч после приема лекарственных препаратов значения T в группе МН были статистически значимо ниже ($p=0,004$). Отмечено, что МН приводил к статистически значимо большему снижению T в период от 1,5 до 6 ч: от $-1,52$ до $1,82^{\circ}\text{C}$ в сравнении с диапазоном от $-1,33$ до $1,58^{\circ}\text{C}$ – для ибупрофена ($p=0,004$) [37].

У сопоставимого числа пациентов в группах МН и ибупрофена зарегистрировано снижение T на $1,5^{\circ}\text{C}$: 86 и 83% случаев соответственно. При этом в группе принимающих МН было меньше случаев неэффективности антипиретической терапии (8,6%), чем в группе принимающих ибупрофен (12,4%); неэффективность терапии расценивали как отсутствие снижения T или ее повышение в период наблюдения (табл. 2, рис. 2) [37].

В исследовании J. Prado и соавт. (2006 г.), в котором также принимали участие дети, сравнивали эффективность МН при приеме внутрь или внутримышечном введении с ибупрофеном (внутри). Установлено, что T (базальная) у пациентов во всех группах не отличалась статистически значимо на 45, 60, 90 и 120-й минуте после применения препаратов. В среднем снижение T происходило на $0,5^{\circ}\text{C}$ на 45-й минуте и на 1°C через 2 ч. Авторы заключили, что эффективность исследуемых препаратов была сопоставимой [39].

А. Magni и соавт. (2011 г.) провели исследование с участием детей, в ходе которого сравнили эффективность пероральных форм МН и ибупрофена. В исследовании выделено 2 подгруппы пациентов: с умеренной ($38,0$ – $39,0^{\circ}\text{C}$) и высокой лихорадкой ($39,1$ – $40,3^{\circ}\text{C}$). В ходе наблюдения T (аксиллярная) снижалась у больных в обеих группах ($p=0,001$). Жаропонижающий эффект развивался через 10 мин и был более выраженным у пациентов с высокой лихорадкой. У больных, получавших МН, антипиретический эффект сохранялся до 3 ч (рис. 3) [40].

МН и парацетамол

V. Ajaonkar и соавт. (1988 г.) сравнивали эффективность пероральных форм МН и парацетамола у взрослых пациентов с тифозной лихорадкой ($n=25$). Авторы установили, что оба препарата статистически значимо снижали T . МН имел преимущество перед парацетамолом по скорости развития антипиретического эффекта: после приема МН разница между исходными показателями T была статистически значимой уже через 30 мин ($p<0,05$), тогда как после приема парацетамола – через 1 ч ($p<0,05$). В группе МН зарегистрировано более выраженное снижение T в период 60–150 мин после приема препарата. Через 6 ч после приема препарата T у пациентов в группе МН в среднем снизилась с $39,55 \pm 0,14$ до $37,71 \pm 0,30^{\circ}\text{C}$ и продолжала снижаться, тогда как у пациентов в группе парацетамола через 5,5 ч T стала возрастать. Площадь под кривой «время – температура» (AUC) для МН составила $148^{\circ}\text{C} \times \text{ч}$, что было статистически значимо больше, чем для парацетамола – $128^{\circ}\text{C} \times \text{ч}$ ($p<0,05$); рис. 4 [36].

В РКИ А. Wong и соавт. (2001 г.) также проводили сравнение эффективности МН и парацетамола. В группах пациентов, получавших ибупрофен или МН, нормализацию T (тимпанической) наблюдали в 78 и 82% случаев соответственно, что было выше, чем в группе пациентов, получавших парацетамол (68%; $p=0,004$). Через 4–6 ч сред-

Таблица 1. Общая характеристика исследований**Table 1. General characteristics of studies**

Авторы, год	Дизайн	Популяция	Конечные точки	Вмешательство
M. Reiner и соавт. (1984 г.) [35]	Двойное слепое перекрестное РКИ	18 стационарных взрослых пациентов с T (аксиллярной) выше 38°C в возрасте 42–87 лет	Число пациентов, у которых наблюдали нормализацию T ($\leq 37^{\circ}\text{C}$) на 30, 60, 90, 180, 240 и 360-й минуте	Нимесулид 100 мг внутрь; АСК 500 мг внутрь; МН 500 мг внутрь
V. Ajaonkar и соавт. (1988 г.) [36]	Двойное слепое РКИ	53 взрослых пациента (мужчины) с брюшным тифом и лихорадкой выше $38,5^{\circ}\text{C}$ (измерения проводились ректально, 2 раза с интервалом 30 мин)	Снижение T в период до 6 ч, измерения проводились каждые 30 мин	МН 500 мг внутрь; парацетамол 500 мг внутрь
A. Wong и соавт. (2001 г.) [37]	Международное межрасовое проспективное двойное слепое РКИ в параллельных группах с использованием одной пероральной дозы	628 детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 6 лет	Число пациентов, у которых наблюдали снижение тимпанической T как минимум на $1,5^{\circ}\text{C}$ в период до 6 ч	МН 15 мг/кг внутрь; парацетамол 12 мг/кг внутрь; ибупрофен 5–10 мг/кг внутрь
V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) [38]	Открытое РКИ	30 взрослых пациентов с T $38,5^{\circ}\text{C}$ и выше, получавших анальгоседацию и искусственную вентиляцию легких	Снижение T (ректальной или температуры в легочной артерии, измеренной с помощью датчика) через 60, 120, 180, 240 мин	МН 16 мг/кг внутривенно; пропацетамол 30 мг/кг внутривенно; внешнее охлаждение
J. Prado и соавт. (2006 г.) [39]	Простое слепое РКИ	75 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с лихорадкой (ректальная температура: от $38,3$ до $39,8^{\circ}\text{C}$)	Снижение T через 30, 45, 60, 90 и 120 мин	МН 15 мг/кг внутрь; МН 15 мг/кг внутримышечно; ибупрофен 10 мг/кг внутрь
A. Magni и соавт. (2011 г.) [40]	Открытое РКИ	80 детей с лихорадкой в возрасте от 6 мес до 8 лет с исходной аксиллярной температурой от $38,0$ до $40,3^{\circ}\text{C}$	Снижение T через 120, 180, 240, 300, 360, 420 и 480 мин	МН 15 мг/кг внутрь; ибупрофен 10 мг/кг внутрь

няя T у пациентов в группе МН была существенно ниже, чем в других группах, что подтверждает более длительное действие препарата. Однако в случае ответа на терапию достижение нормотермии в группе парацетамола происходило относительно быстро, сопоставимо с группой получавших МН: через 109 ± 77 (15–360) мин зарегистрировали снижение T на $1,5^{\circ}\text{C}$, а через 118 ± 80 (15–360) мин – нормализацию T (см. табл. 2). Отмечено, что МН приводил к статистически значимо большему снижению T в период от 1,5 до 3 ч: от $-1,52$ до $-1,82^{\circ}\text{C}$ в сравнении с диапазоном, от $-1,33$ до $-1,52^{\circ}\text{C}$ – для парацетамола ($p=0,004$); рис. 5 [37].

В исследовании V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) у взрослых пациентов с лихорадкой сравнивали эффективность внутривенного болюсного введения МН или пропацетамола с внешним охлаждением ($n=10$ в каждой группе) в отношении снижения T , снижения уровня провоспалительных факторов в крови и нормализации метаболических показателей. В качестве внешнего охлаждения использовали охлаждающее одеяло (Bair Hugger™, Augustine Medical,

Таблица 2. Эффективность МН в сравнении с парацетамолом и ибупрофеном у детей (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])**Table 2. Efficacy of metamizole sodium (MS) compared with paracetamol and ibuprofen in children** (adapted from: A. Wong et al. [37])

Лекарственное средство внутри, мг/кг	Снижение T , абс. (%) на $1,5^{\circ}\text{C}$	Снижение T , абс. (%) < $37,5^{\circ}\text{C}$	Не достигнут эффект, абс. (%)
МН – 15 ($n=209$)	179 (86,0)	171 (82,0)*	18 (8,6)
Парацетамол – 12 ($n=210$)	162 (77,0)	143 (68,0)	31 (15,0)
Ибупрофен – 5–10 ($n=209$)	173 (83,0)	163 (78,0)*	26 (12,4)

*Здесь и далее на рис. 2: $p=0,004$ в сравнении с парацетамолом.

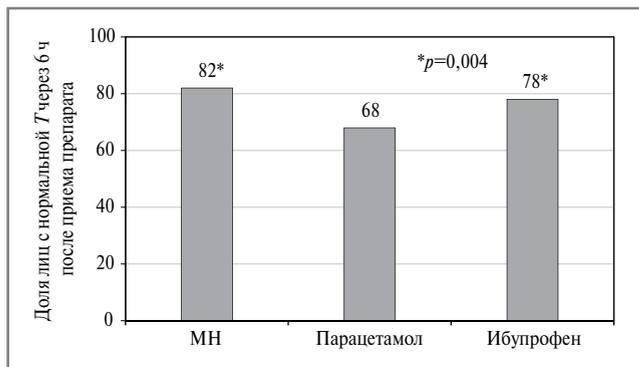


Рис. 2. Доля пациентов, достигших нормальной T после приема антипиретических средств, % (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])

Fig. 2. Proportion of patients achieving normal body temperature after antipyretic treatment, % (adapted from: A. Wong et al. [37])

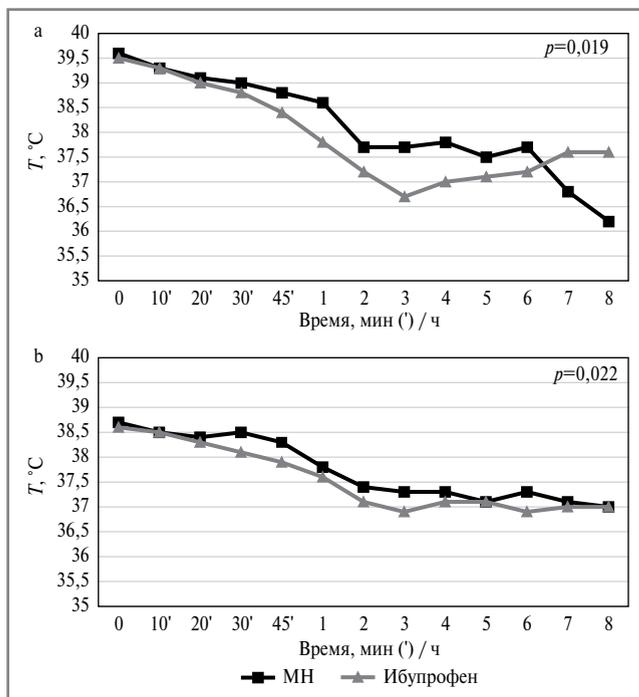


Рис. 3. Жаропонижающее действие однократной дозы МН в сравнении с ибупрофеном в динамике (адаптировано из: A. Magni и соавт. [40]): а – в группе с высокой лихорадкой; $p=0,019$; б – в группе с умеренным повышением T ; $p=0,022$. Значения p приведены для значений через 3 ч.

Fig. 3. Antipyretic effect of a single dose of MS compared with ibuprofen in dynamics (adapted from: A. Magni et al. [40]): а – in the group with high fever; $p=0.019$; б – in the group with moderate increase in body temperature; $p=0.022$. The p values are given for values after 3 h.

Иден-Прейри, Миннесота, США), компрессы с ледяной водой и пакеты со льдом, укрывающие большую часть поверхности тела. У пациентов из всех групп T существенно снизилась через 2 ч после вмешательства, а через 4 ч не было статистически межгрупповых значимых различий показателей. Зарегистрировано снижение T в группе МН на $0,9^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,5–1,2]), в группе принимавших пропа-

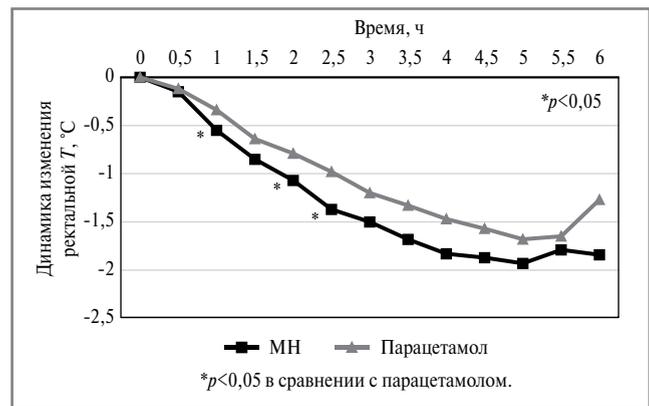


Рис. 4. Жаропонижающее действие МН в сравнении с парацетамолом в динамике (адаптировано из: V. Ajaonkar и соавт. [36]).

Fig. 4. Antipyretic effect of MS compared with paracetamol in dynamics (adapted from: V. Ajaonkar et al. [36]).

цетамол – на $0,5^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,2–0,8]), в группе внешнего охлаждения – на $0,6^{\circ}\text{C}$ (95% ДИ [0,4–0,8]). У пациентов из группы МН отмечены более низкие показатели T , однако ни в одной из временных точек различия не были статистически значимыми [38].

МН, АСК и нимесулид

M. Reiner и соавт. (1984 г.) провели одно из самых первых исследований МН с участием взрослых пациентов ($n=18$), в ходе которого сравнили антипиретическую эффективность нимесулида, АСК и МН в лекарственной форме капсулы для приема внутрь. Установлено, что после приема каждого из трех препаратов происходило быстрое и статистически значимое снижение показателей T (аксиллярной) – для всех групп пациентов в период от 30 до 360 мин в сравнении с исходными параметрами ($p<0,05$). Согласно результатам наблюдений МН не отличался по эффективности от нимесулида ($p>0,05$ между группами во всех временных точках) и превосходил АСК через 240 мин ($p=0,018$) и 360 мин ($p=0,44$); табл. 3 [35].

Обзор безопасности МН

Данные по безопасности МН у детей в лекарственной форме раствора для приема внутрь представлены в исследовании A. Wong и соавт. (2001 г.), в котором авторы оценили общую частоту возникновения НЯ, частоту артериальной гипертензии (АГ) и частоту НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как рвота, диарея, боль в животе. Авторы отметили, что назначение МН приводило к самой высокой общей частоте НЯ (14,3% в сравнении с 9,04% в группе парацетамола и 10,5% в группе ибупрофена). Несколько чаще регистрировали НЯ со стороны ЖКТ, не выявили повышения артериального давления (АД), не было статистически значимых различий в частоте НЯ (табл. 4). Исследователи подчеркивают, что МН приводил к достоверному снижению АД до 10 мм рт. ст. в среднем, в связи с чем препарат не рекомендуется использовать у гемодинамически нестабильных пациентов [37].

В исследованиях M. Reiner и соавт. ($n=18$), V. Ajaonkar и соавт. ($n=53$), J. Prado и соавт. ($n=75$) отметили хорошую переносимость МН и других исследуемых лекарственных препаратов [35, 36, 39]. В исследовании A. Magni и соавт. (2011 г.) с участием 80 пациентов зарегистрировали пять НЯ (6,3%), три из них – в группе МН: два НЯ соответство-

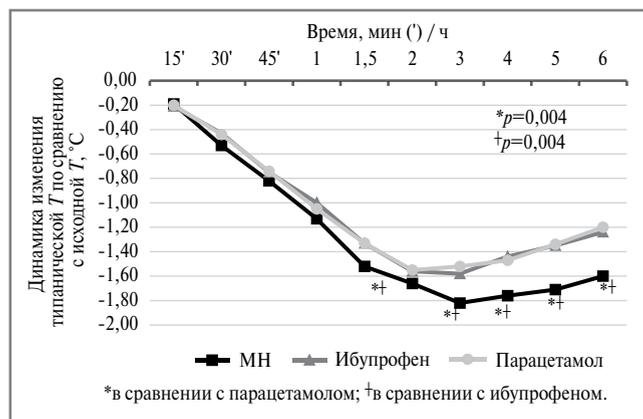


Рис. 5. Жаропонижающее действие МН в сравнении с ибупрофеном и парацетамолом в динамике (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37]).

Fig. 5. Antipyretic effect of MS compared with ibuprofen and paracetamol in dynamics (adapted from: A. Wong et al. [37]).

вали критериям серьезного нежелательного явления и потребовали госпитализации, но были вызваны основным заболеванием на момент обращения, связь с исследуемым препаратом не установлена, для третьего НЯ (гипотермии) связь охарактеризована как «возможная» [40].

Обсуждение

В рамках данного исследования проведен систематический обзор РКИ эффективности и безопасности применения МН для терапии лихорадки у взрослых и детей. В результате систематического поиска отобрано 6 РКИ. В силу ограниченности и неоднородности данных был выбран нарративный подход в представлении результатов.

На основании проведенного обзора можно заключить, что МН является эффективным антипиретическим средством у детей и взрослых. Его действие начинается уже в 1-й час после приема, максимальная эффективность отмечается к 60-120 мин. Согласно различным данным, жаропонижающий эффект продолжается от 3 до 6 ч и более. Отдельные исследователи отмечают, что МН по максимальному жаропонижающему эффекту значительно превосходит парацетамол и ибупрофен. Зарегистрированное снижение *T* составляет в среднем от 0,9 до 1,5°C и более [35–40]. При этом МН при пероральном или парентеральном применении обладает сопоставимым антипиретическим эффектом, что представляется клинически привлекательным аспектом, с учетом возможности достижения снижения *T* без инвазивных процедур [39]. A. Magni и соавт. (2011 г.) установили, что МН был более эффективен в группе детей с высокой лихорадкой и по степени жаропонижающего действия статистически значимо превосходил ибупрофен через 7–8 ч после приема [40].

M. Reiner и соавт. (1984 г.) приводят данные о сопоставимой эффективности МН и нимесулида и превосходстве МН перед АСК [35]. Результаты исследований V. Ajgaonkar и соавт. (1988 г.) и A. Wong и соавт. (2001 г.) подтверждают превосходство МН перед парацетамолом [36, 37]. Так, у сопоставимого числа пациентов в группах МН и ибупрофена зарегистрировано снижение *T* на 1,5°C – 86 и 83% соответственно, при этом в группе принимающих парацетамол этот показатель составил только 77% [37]. V. Gozzoli и соавт. (2004 г.) отмечают более выраженное снижение *T* после

Таблица 3. Эффективность МН в сравнении с АСК и нимесулидом у взрослых

(адаптировано из: M. Reiner и соавт. [35])

Table 3. Efficacy of MS compared with acetylsalicylic acid and nimesulide in adults

(adapted from: M. Reiner et al. [35])

Лекарственное средство внутрь, мг	Доля пациентов, у которых <i>T</i> снизилась до 37,0°C и менее после приема препарата, абс. (%)	
	через 240 мин	через 360 мин
Нимесулид – 100 (<i>n</i> =6)	8 (44,4)	8 (44,4)
АСК – 500 (<i>n</i> =6)	2 (11,1)	2 (11,1)
МН – 500 (<i>n</i> =6)	8 (44,4)	7 (38,8)

Таблица 4. Частота НЯ при использовании МН в сравнении с парацетамолом и ибупрофеном у детей (адаптировано из: A. Wong и соавт. [37])

Table 4. Frequency of adverse events for MS compared with paracetamol and ibuprofen in children (adapted from: A. Wong et al. [37])

Тип НЯ	Лекарственное средство, абс. (%)		
	МН (<i>n</i> =209)	парацетамол (<i>n</i> =210)	ибупрофен (<i>n</i> =209)
Общая частота НЯ	30 (14,35)	19 (9,04)	22 (10,5)
Частота АГ	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,47)
Общая частота НЯ со стороны ЖКТ	17 (8,13)	11 (5,23)	10 (4,78)
Частота			
рвоты	9 (4,3)	8 (3,8)	6 (2,8)
диареи	5 (2,3)	3 (1,43)	3 (1,43)
боли в животе	1 (0,47)	0 (0,0)	0 (0,0)

внутривенного введения МН в сравнении с пропетацетамолом и внешним охлаждением, однако различия статистически незначимы [38]. Данные в отношении ибупрофена остаются неоднозначными. В исследовании A. Magni и соавт. (2011 г.) среднее снижение *T* после приема ибупрофена и МН составило 2,3 и 1,9°C в группе пациентов с высокой лихорадкой и 1,5 и 1,3°C в группе пациентов с умеренной лихорадкой соответственно [40].

Исследователи отмечают, что прием МН вызывает более выраженную гипотензию при внутривенном введении по сравнению с парацетамолом [41], что указывает на риски использования МН при лихорадке у гемодинамически нестабильных пациентов (например, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии). Однако у лиц с АГ использование МН может быть предпочтительным и более безопасным вариантом терапии в сравнении с классическими препаратами группы НПВП, а также может обеспечить гипотензивный эффект в случае АГ на фоне лихорадки [21, 38, 41]. В ряде исследований установлено, что по сравнению с НПВП и опиоидными анальгетиками МН не вызывает повышения АД, реже вызывает НЯ со стороны нервной системы, такие как головная боль, головокружение, пошатывание, усталость, седативный эффект или угнетение сознания [42].

К преимуществам МН можно отнести его благоприятный профиль безопасности в отношении осложнений со стороны ЖКТ. В систематическом обзоре S. Andrade и соавт. (2016 г.), в который включили 22 эпидемиологические исследования преимущественно с участием взрослых пациентов, опубликованные с 1980 по 2015 г., отмечено, что риск изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и развития кровотечений для МН существенно ниже по сравнению с АСК и другими НПВП [17]. ОШ развития кровотечения из верхних отделов ЖКТ на фоне применения МН варьировало от 1,4 до 2,7 по сравнению с 0,6–1,5 – для парацетамола, 1,8–8,0 – АСК, 1,3–4,1 – ибупрофена, 2,1–10,0 – напроксена, 13–79 – диклофенака [17]. Применение МН курсом до 30 дней связано с меньшим риском развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ по сравнению с АСК и другими НПВП [17].

Согласно проведенному анализу МН также имеет благоприятный профиль безопасности как у детей, так и у взрослых, превосходя большинство НПВП в отношении НЯ со стороны ЖКТ и не приводя к повышению АД. Эксперты Европейского агентства лекарственных средств утверждают, что применение МН в максимальной разовой дозе 1000 мг перорально или до 4000 мг/сут безопасно для пациентов старше 15 лет. При инъекционном введении общая суточная доза не должна превышать 5000 мг [22]. Учитывая, что использование МН при лихорадке имеет ситуативный характер и не требует длительной терапии, можно говорить не только об эффективности, но и о безопасности и обоснованности применения данного лекарственного средства.

Заключение

МН является эффективным средством для купирования лихорадки у детей и взрослых. По эффективности снижения T МН превосходит парацетамол, ибупрофен и АСК в период от 1,5 до 6 ч после приема и не уступает нимесулиду и пропачетамолу. По сравнению с другими

широко используемыми НПВП, МН демонстрирует более благоприятный профиль безопасности в отношении верхних отделов ЖКТ, так как для него не характерны риски раздражения слизистой оболочки желудка, развития желудочно-кишечных кровотечений или эрозий. Кроме того, применение МН не приводит к повышению АД, а также может обеспечить гипотензивный эффект в случае АГ на фоне лихорадки.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Гарусова является сотрудником компании ООО «Опелла Хелскеа». Материал подготовлен при участии ООО «Статэндокс».

Disclosure of interest. The authors declare no conflict of interest. Marina Garusova is the employee of Opella Healthcare LLC. The manuscript was prepared with the participation of Statandocs LLC.

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.

Источники финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Опелла Хелскеа». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding. This work was supported by Opella Healthcare LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АСК – ацетилсалициловая кислота
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МН – метамизол натрия

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
НЯ – нежелательное явление
ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 T – температура тела

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Balli S, Shumway KR, Sharan S. Physiology, Fever. StatPearls Publishing, 2024. PMID:32966005
- Herlihy JM, D'Acremont V, Hay Burgess DC, Hamer DH. Diagnosis and treatment of the febrile child. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, eds. Reproductive, maternal, newborn, and child health: Disease control priorities. 3rd ed. (Vol. 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2016. Chapter 8. DOI:10.1596/978-1-4648-0348-2_ch8
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лобзин Ю.В., и др. Современные подходы к ведению детей с острой респираторной вирусной инфекцией. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(2):162-74 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Lobzin YuV, et al. Modern approaches to the management of children with acute respiratory viral infection. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(2):162-74 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v20i2.2539
- Баранов А.А., Булгакова В.А., Вишнева Е.А., и др. Лихорадка у детей. Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2021 [Baranov AA, Bulgakova VA, Vishneva EA, et al. Likhoradka u detei. Rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Pediatri, 2021 (in Russian)].
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1870-81. DOI:10.1001/archinte.158.17.1870
- Doman M, Thy M, Dessajan J, et al. Temperature control in sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1292468. DOI:10.3389/fmed.2023.1292468
- Таточенко В.К., Учайкин В.Ф. Лихорадка. *Педиатрическая фармакология*. 2006;3(3):43-4 [Tatochenko VK, Uchaikin VF. Fever. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(3):43-4 (in Russian)].
- Дидковский Н.А., Танасова А.Н. Лихорадка. *РМЖ*. 2003;(4):189 [Didkovskij NA, Tanasova AN. Fever. *Russian Medical Journal*. 2003;(4):189 (in Russian)].

10. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(4):449-56. DOI:10.1001/archinte.160.4.449
11. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: StatPearls Publishing, 2024. PMID:31613522
12. Мубаракшина О.А. Актуальность применения нестероидных противовоспалительных средств для лечения лихорадки у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(2):156-60 [Mubarakshina OA. Topicality of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in treatment of fever in children. *Current Pediatrics*. 2010;9(2):156-60 (in Russian)].
13. Марушко Ю.В., Тодыка Ю.И., Марушко Е.Ю. Клиническая эффективность и подбор дозы ибупрофена в педиатрической практике. *Здоровье ребенка*. 2016;1(69):41-7 [Marushko YuV, Todyka YuI, Marushko YeYu. Clinical effectiveness and dose titration in pediatric practice. *Zdorov'e Rebenka*. 2016;1(69):41-7 (in Russian)]. DOI: 10.22141/2224-0551.1.69.2016.73704
14. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Сравнительные аспекты эффективности и безопасности анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009;54(5):86-92 [Zaitseva OV, Lokshina EE. The effectiveness and safety of analgesic antipyretics in pediatric care: Comparative aspects. *Rossiiskij Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2009;54(5):86-92 (in Russian)].
15. Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов при полиморбидной патологии. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):82-8 [Asfandiyarova NS, Philipov EV. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in polymorbid pathology. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(1):82-8 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000480
16. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1):87-93. DOI:10.1001/jama.296.1.87
17. Andrade S, Bartels DB, Lange R, et al. Safety of metamizole: A systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):459-77. DOI:10.1111/jcpt.12422
18. European Medicines Agency. Assessment report: Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. EMA/143912/2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf. Accessed: 26.11.2024.
19. Stromer W, Palladini M. Metamizole: A comprehensive approach to its benefit-risk profile. *Evid Self Med*. 2022;2(220153):1-4. DOI:10.52778/efsm.22.0153
20. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(12):1357-65. DOI:10.1016/s0895-4356(98)00076-6
21. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, et al. Metamizole-associated adverse events: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122918. DOI:10.1371/journal.pone.0122918
22. European Medicines Agency. Metamizole-containing medicinal products article 107i referral – EMA recommends measures to minimise serious outcomes of known side effect with painkiller metamizole. EMA/407900/2024. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole_en.pdf-0. Accessed: 20.09.2024.
23. European Medicines Agency. Metamizole Article-31 referral – Start of referral. EMA/338589/2018. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-start-referral_en.pdf. Accessed: 20.09.2024.
24. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;60:23-30. DOI:10.1111/j.1600-0609.1996.tb01641.x
25. Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: The LATIN case-control study. *Haematologica*. 2009;94(9):1220-6. DOI:10.3324/haematol.2008.002642
26. Mary JY, Guiguet M, Baumelou E. Drug use and aplastic anaemia: the French experience. French Cooperative Group for the Epidemiological Study of Aplastic Anaemia. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;60:35-41. DOI:10.1111/j.1600-0609.1996.tb01643.x
27. Hamerschlak N, Maluf E, Biasi Cavalcanti A, et al. Incidence and risk factors for agranulocytosis in Latin American countries – the Latin Study: A multicenter study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(9):921-9.
28. De Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: A nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):691-701. DOI:10.1007/s00228-012-1386-3
29. Laporte JR, Carné X, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. *Lancet*. 1991;337(8733):85-9. DOI:10.1016/0140-6736(91)90744-a
30. Lanas A, Serrano P, Bajador E, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(2):173-8. DOI:10.1097/00042737-200302000-00011
31. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: Newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27(6):411-20. DOI:10.2165/0002018-200427060-00005
32. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55(12):1731-8. DOI:10.1136/gut.2005.080754
33. Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Services Research*. 2014;14(1):579. DOI:10.1186/s12913-014-0579-0
34. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI:10.1371/journal.pmed.1000100
35. Reiner M, Massera E, Magni E. Nimesulide in the treatment of fever: A double-blind, crossover clinical trial. *J Int Med Res*. 1984;12(2):102-7. DOI:10.1177/030006058401200207
36. Ajaonkar VS, Marathe SN, Virani AR. Dipyron versus paracetamol: A double-blind study in typhoid fever. *J Int Med Res*. 1988;16(3):225-30. DOI:10.1177/030006058801600310
37. Wong A, Sibbald A, Ferrero F, et al. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: Results of a multinational, randomized, modified double-blind study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(6):313-24. DOI:10.1177/00092280104000602
38. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):401-7. DOI:10.1007/s00134-003-2087-2
39. Prado J, Daza R, Chumbes O, et al. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: A randomized controlled trial. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(3):135-40. DOI:10.1590/s1516-31802006000300005
40. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36-42. DOI:10.2223/JPED.2060
41. Hoigné R, Zoppi M, Sollberger J, et al. Fall in systolic blood pressure due to metamizol (dipyron, noramidopyrine, novaminsulfone). Results from the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Berne (CHDMB). *Agents Actions Suppl*. 1986;19:189-95. PMID:3463177
42. Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-Inflammatory Drugs*. 1st ed. The Netherlands: Elsevier Science, 2009.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.12.2024



OMNIDOCTOR.RU

Внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечной недостаточности: как можно снизить риски

М.В. Кулешова^{✉1}, Т.М. Ускач^{2,3}, О.В. Сапельников²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Основными причинами летальных исходов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) являются внезапная сердечная смерть, декомпенсация течения СН, особенно при низкой фракции выброса левого желудочка. Прогнозирование и профилактика факторов риска развития данных состояний являются важными целями как для оптимальной медикаментозной терапии, так и для электрофизиологических методов лечения. В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов в профилактике внезапной сердечной смерти, освещены вопросы мониторинга течения СН. Особое внимание уделено мультисенсорному мониторингу в имплантируемых устройствах, оснащенных уникальным набором датчиков для ранней диагностики развития декомпенсации СН. Ожидается, что применение на практике подобных устройств уменьшит число обострений и госпитализаций по поводу СН за счет выявления признаков угрожающей декомпенсации кровообращения до появления активных симптомов, что будет способствовать снижению смертности у данной категории пациентов.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечная недостаточность, мультисенсорный мониторинг

Для цитирования: Кулешова М.В., Ускач Т.М., Сапельников О.В. Внезапная сердечная смерть и декомпенсация сердечной недостаточности: как можно снизить риски. Терапевтический архив. 2025;97(1):80–85. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203031

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Sudden cardiac death and decompensation of heart failure: how to reduce the risks. A review

Marina V. Kuleshova^{✉1}, Tatiana M. Uskach^{2,3}, Oleg V. Sapelnikov²

¹National Medical Research Center for High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Krasnogorsk, Russia;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The main causes of death in patients with heart failure (HF) are sudden cardiac death and decompensation of HF, especially with a low left ventricular ejection fraction. The prediction and prevention of risk factors for the development of these conditions are important goals both for guideline-directed medical therapy and for electrophysiological treatment methods. The article presents an overview of clinical studies devoted to the study of implantable cardioverter defibrillators in the prevention of sudden cardiac death, highlights the issues of monitoring the course of HF. Special attention is paid to multisensory monitoring in implantable devices equipped with a unique set of sensors for early diagnosis of the development of HF decompensation. It is expected that the practical use of such devices will reduce the number of exacerbations and hospitalizations for HF by detecting signs of threatening decompensation of blood circulation before the appearance of active symptoms, and as a result will reduce mortality in this category of patients.

Keywords: sudden cardiac death, implantable cardioverter defibrillator, heart failure, multisensory monitoring

For citation: Kuleshova MV, Uskach TM, Sapelnikov OV. Sudden cardiac death and decompensation of heart failure: how to reduce the risks. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):80–85. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203031

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кулешова Марина Валентиновна – врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого». E-mail: dr.kuleshova.mv@gmail.com

✉ Marina V. Kuleshova. E-mail: dr.kuleshova.mv@gmail.com; ORCID: 0009-0002-9590-4004

Ускач Татьяна Марковна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Tatiana M. Uskach. ORCID: 0000-0003-4318-0315

Сапельников Олег Валерьевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова»

Oleg V. Sapelnikov. ORCID: 0000-0002-5186-2474

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной и растущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире, связанной с высокой заболеваемостью, смертностью и финансовыми затратами, характеризуется существенным снижением качества жизни (КЖ) и высокой летальностью пациентов [1, 2].

По эпидемиологическим данным, опубликованным Американским обществом по сердечной недостаточности (HFSA), примерно 6,7 млн американцев старше 20 лет страдают СН. Ожидается, что к 2030 г. распространенность СН возрастет до 8,5 млн. Уровень распространенности СН среди взрослого населения США составляет примерно 1,9–2,6% общей численности населения и выше среди пожилых пациентов. Предполагается, что он увеличится до 8,5% среди лиц в возрасте 65–70 лет. Прижизненный риск развития СН увеличился до 24%, соответственно, примерно у 1 из 4 человек СН разовьется в течение жизни [3]. Показатели смертности от СН неуклонно растут, а в 2020 г. в США она стала основной причиной 415 922 смертей [3].

Схожие статистические данные представило Кореяское общество по изучению сердечной недостаточности (KSHF). Распространенность СН среди всего населения Кореи в 2020 г. составила 2,58% (1 326 886 человек), показатель госпитализации пациентов с СН по любой причине – 1166 случаев на 100 тыс. человек, смертность от СН возросла до 15,6 случая на 100 тыс. человек. В то время как показатели госпитализации и внутрибольничной смертности пациентов с СН в 2020 г. по сравнению с 2002 г. увеличились, годовичная выживаемость с момента постановки первого диагноза СН улучшилась [4].

СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) связана с плохим прогнозом и высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). До 2/3 больных с начальными стадиями декомпенсации и до 1/3 пациентов с финальными стадиями СНнФВ умирают внезапно [5]. В 85% случаев механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии [6].

В последние годы наблюдается заметный рост количества имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) по всему миру, что обусловлено как увеличением числа пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими данного вмешательства, так и совершенствованием технических возможностей, улучшением функционала имплантируемых устройств. Благодаря постоянному развитию технологий в данной области медицины появляются новые имплантируемые устройства, оснащенные программным обеспечением с адаптивными алгоритмами, мониторингом работы сердца в режиме реального времени и дистанционной передачей данных, мультисенсорными датчиками контроля физиологических параметров. Все перечисленное позволяет справляться с различными клиническими ситуациями у пациентов с СН и повышать их КЖ [6].

Выявление пациентов с высоким риском ВСС остается непростой задачей, однако в настоящее время известно, что значительное снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) любой этиологии, приводящее к развитию СН, является одним из преобладающих прогностических параметров ВСС [5]. Важнейшим показателем, который связан с повышенным риском ВСС на фоне ишемической или неишемической дисфункции ЛЖ, является ФВЛЖ, которую используют в качестве основного критерия для имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС [5].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению СН всем пациентам с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВЛЖ \leq 35%, II–III функциональным классом (ФК) СН при ожидаемой продолжительности жизни в хорошем функциональном статусе более 1 года показана имплантация ИКД для снижения риска ВСС и смерти от всех причин, а также имплантация ИКД должна быть рассмотрена у пациентов с неишемической этиологией СН, ФВЛЖ \leq 35%, II–III ФК СН [7].

Медикаментозная терапия СН в снижении риска внезапной смерти

Основой лечения пациентов с СН, в том числе для снижения риска ВСС, является применение общей магнитотерапии (ОМТ) [5].

В соответствии со всеми регламентирующими документами по лечению СН «применение всех электрофизиологических методов лечения СНнФВ должно начинаться только на фоне ОМТ, поскольку при ее недостаточной эффективности они являются не альтернативой, а лишь дополнением к комплексной и максимально активной терапии всеми рекомендованными классами препаратов» [7].

В основу ОМТ у пациентов с СН с систолической дисфункцией включены следующие классы препаратов: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [7]. Расчеты показывают, что при оптимальном внедрении ОМТ можно предотвратить дополнительно 100 тыс. смертей в год [3].

Имеются данные клинических исследований, в которых доказано, что β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов снижают риск ВСС [7–9].

Результатом крупного метаанализа 12 рандомизированных контролируемых исследований 1995–2014 гг., проведенного L. Shen и соавт. (2017 г.) [8], в котором приняли участие 40 195 пациентов, стало заключение о том, что риск ВСС у пациентов с СН снижается на фоне ОМТ. Однако многофакторная регрессия показала, что совокупная частота ВСС после рандомизации составила 2,4% в самых ранних клинических исследованиях и 1,2% в последних, соответственно, отсутствуют убедительные доказательства значительного снижения риска ВСС в исследованиях при СН с течением времени [9], которая по-прежнему остается очень частой причиной смерти пациентов [7].

ИКД в профилактике внезапной смерти

Имплантация ИКД (трансвенозных или подкожных) и устройств ресинхронизирующей терапии преобладает среди электрофизиологических методов лечения у пациентов с СН [7].

ИКД нашли широкое применение в медицинской практике с 1980 г. Рекомендации по первичной профилактике основаны на данных таких крупных исследований, как Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) [10] и Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) [11], в которые включены пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца, перенесенным инфарктом миокарда и СНнФВ. В одном из исследований говорится о том, что «MADIT II охватывал 1200 пациентов с СН I–III класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердечной недостаточности (NYHA) и ФВЛЖ \leq 30%. Первичной конечной точкой была смертность от всех

причин, которая составила 14,2% в группе ИКД и 19,8% в контрольной группе, что дало относительное уменьшение риска на 31%» [10]. SCD-HeFT включало 2521 пациента со II или III ФК по NYHA и ФВЛЖ \leq 35%, принимавших ОМТ. Больных разделили на группы: ОМТ и прием амиодарона, ОМТ и имплантация ИКД, ОМТ и плацебо. Первичная конечная точка совпала с предыдущим исследованием – смертность от всех причин. По итогам исследования применение амиодарона по сравнению с плацебо не дало достоверного различия в риске смерти, а применение ИКД снижало общую смертность на 23% [11].

В основе доказательной базы эффективности ИКД у пациентов с неишемической СН лежат результаты исследований Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) [12], SCD-HeFT [11], Cardiomyopathy Trial (CAT) [13]. По данным метаанализа M. Shun-Shin и соавт. (2017 г.), проведенного на основе всех упомянутых исследований, установлено снижение общей смертности на 24% (относительный риск – ОР 0,76, 95% доверительный интервал – ДИ 0,64–0,90; $p=0,001$) у пациентов с ИКД по сравнению с контрольной группой [14].

Следует рассмотреть метаанализ 8 исследований F. Gama и соавт. (2020 г.), в котором приведена оценка эффективности применения ИКД среди работ, анализирующих медикаментозную терапию у пациентов с СНнФВ [15]. Данные исследования охватывали период с декабря 1996 г., когда опубликован первый клинический отчет об эффективном воздействии ИКД на снижение смертности, до февраля 2019 г. [15]. В анализ включен 31 701 пациент, из которых 3631 (11,5%) имел ИКД. В данной когорте пациентов достоверно определено снижение риска смерти от всех причин (ОР 0,85, 95% ДИ 0,78–0,94) и ВСС (ОР 0,49, 95% ДИ 0,40–0,61). Важным моментом этого анализа стало то, что увеличение доли пациентов с фибрилляцией предсердий уменьшает эффективность ИКД в снижении смертности от любой причины. У пациентов с СНнФВ фибрилляция предсердий описана как маркер тяжести заболевания, наличие которой может приводить к более высокому риску смерти от СН с последующей меньшей пользой ИКД в снижении смертности [16].

За прошедшие десятилетия типы и сложность имплантируемых устройств значительно расширились. В настоящее время они способны не только предотвращать ВСС, но и поддерживать частоту сердечных сокращений, уменьшать симптомы СН, способствуя улучшению КЖ и выживаемости пациентов. Кроме того, внедрены в практику современные имплантируемые устройства, оснащенные одним или несколькими сенсорами, которые способны непрерывно измерять заданные клинические параметры и обеспечивать раннее предупреждение об изменениях в объективном статусе пациента и прогрессировании СН [6].

Однако следует отметить, что имплантация ИКД, предотвращая ВСС, не является лечением самой СН. Хотя ИКД и обладают функцией интеррогирования и контроля нарушений ритма сердца, важным аспектом является динамическая оценка клинического течения СН, т.к. ее декомпенсация среди причин смерти указывается не реже, чем ВСС, а у пациентов с тяжелой СН даже значительно чаще.

Возможности мониторинга течения СН

Определение объема жидкости представляет собой важнейший аспект наблюдения и коррекции лечения у пациентов с СН, которое нередко становится проблематичным при физикальном осмотре или рентгенографическом

исследовании [17], причем это справедливо и для стационарных, и для амбулаторных условий. Ежедневный мониторинг массы тела является простым методом выявления кратковременных изменений в объеме, но примерно у 1/2 госпитализированных по поводу СН пациентов значительное увеличение массы тела отсутствует [17].

Одним из методов неинвазивной диагностики застойных явлений в малом круге кровообращения является ультразвуковое исследование (УЗИ) легких [18]. Данный высокочувствительный метод позволяет полуколичественно оценить объем внесосудистой жидкости в легких, не используя при этом рентгеновское излучение. Маркерами накопления жидкости в легочной ткани являются В-линии, «представляющие собой гиперэхогенные вертикальные структуры, отходящие от плевральной линии и движущиеся в такт с дыхательными движениями пациента. Путем подсчета количества В-линий на различных участках сканирования (28 межреберных промежутков на передней и боковой поверхностях грудной клетки) можно условно оценить степень накопления жидкости» [19]. УЗИ легких как доступный и безопасный метод можно выполнять многократно и использовать для наблюдения за пациентами во время лечения [19]. Однако одним из основных недостатков УЗИ легких является более низкая специфичность, нежели чувствительность, поэтому рекомендуется использовать его в дополнение к иным методам клинической и инструментальной диагностики застойных явлений в легких [18].

Существует еще один неинвазивный количественный способ измерения уровня жидкости в легких – технология ReDS (Remote Dielectric Sensing) [17, 20]. В ее основу положен анализ диэлектрического коэффициента в различных тканях организма в зависимости от содержания жидкости в них и их процентного соотношения друг к другу. Легкие в основном состоят из веществ с очень разными диэлектрическими свойствами – воздуха и воды, поэтому определяемый коэффициент здорового легкого достаточно чувствителен к отношению их объемов, что указывает на наличие жидкости. Большим плюсом методики ReDS является возможность ее применения как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Простота и доступность позволяют в ранние сроки диагностировать ухудшение течения СН и провести коррекцию терапии, тем самым уменьшить число повторных госпитализаций данной группы пациентов [17, 20].

Для диагностики СН разработаны устройства и программы на основе ИКД, способные контролировать физиологические параметры и предсказывать ухудшение течения СН за несколько недель до возникновения первых клинических симптомов [18].

Широко известное исследование Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure (COMPASS-HF) стало одним из первых, в котором имплантируемое кардиальное устройство используется для анализа данных среди пациентов с прогрессирующими симптомами СН [21]. Цель его – определить, может ли стратегия лечения СН с использованием непрерывного мониторинга внутрисердечного давления снизить частоту декомпенсации. Так, 274 пациента с II или IV ФК по NYHA, которым установлен имплантируемый непрерывный монитор гемодинамики, рандомизированы в группу Chronicle [Medtronic Inc., Миннеаполис, Миннесота] ($n=134$) или контрольную ($n=140$) группу, все из которых получали ОМТ, но информацию о гемодинамике с монитора использовали для руководства ведением пациентов

только в основной группе. Технология применяла алгоритм оценки диастолического давления в легочной артерии на основе непосредственно измеренного давления в правом желудочке, которое, как показано, хорошо коррелирует с измерениями, выполненными с помощью катетеров с баллонными наконечниками. В результате лечение под руководством имплантируемого непрерывного гемодинамического монитора показало статистически незначимое снижение на 21% частоты неблагоприятных событий, связанных с СН (госпитализаций и посещений отделений неотложной помощи, требующих внутривенной диуретической терапии), по сравнению с оптимальным медицинским ведением [21]. Однако исследование COMPASS-HF являлось уникальным, потому что в нем внедрена и протестирована новая стратегия лечения СН с использованием объективной информации о состоянии внутрисердечной гемодинамики пациента в амбулаторных условиях, полученной из имплантируемого кардиального устройства, что положило начало дальнейшим крупномасштабным исследованиям устройств у пациентов с СН.

Внутригрудной мониторинг жидкости OptiVol с помощью трансторакального импеданса являлся одной из первых диагностических методик на основе кардиальных устройств, которая наиболее широко изучена в таких клинических исследованиях, как Medtronic Impedance Diagnostics in Heart Failure Trial (MIDHeFT), Fluid Accumulation Status Trial (FAST), Sensitivity of the InSync Sentry OptiVol Feature for the Prediction of Heart Failure (SENSE-HF) [22–24].

В исследованиях MIDHeFT и FAST показано, что индекс накопления жидкости OptiVol имел чувствительность 76% [22, 23], тогда как в исследовании SENSE-HF чувствительность составляла только 20,7% [24]. Изучение алгоритма CorVue в исследовании DEFEAT-PE (Detect FluidEarly From Intrathoracic Impedance Monitoring) также показало низкую чувствительность – 21,6% [25].

Предприняты попытки использовать имплантируемые устройства с несколькими параметрами для диагностики ухудшения СН. В исследовании CLEPSYDRA (Clinical Evaluation of the Physiological Diagnosis Function in the PARADYM CRT Device) оценивали физиологические диагностические характеристики на основе минутной вентиляции легких и активности пациента, но их чувствительность составила только 34% [26].

Как мы видим, клинические исследования роли имплантируемых устройств в снижении госпитализаций из-за декомпенсации СН показали неоднозначные результаты. Одной из возможных причин может быть использование в качестве предсказательного фактора только одного сенсора СН (например, трансторакального импеданса) либо комбинации двух сенсоров (например, минутной вентиляции легких и активности пациента), что являлось недостаточным для объективной оценки клинического статуса пациента.

Мультисенсорный мониторинг декомпенсации СН в имплантируемых устройствах

Для повышения эффективности ранней диагностики прогрессирования СН разработан алгоритм, объединяющий расширенную группу различных сенсоров. Цель комбинирования сенсоров – охватить различные аспекты СН, которые проявляются определенными клиническими симптомами.

Для определения эффективности данных сенсоров проведено международное многоцентровое нерандомизи-

рованное исследование MultiSENSE (Multisensor Chronic Evaluation in Ambulatory Heart Failure Patients) [27]. Включены пациенты, у которых проводили экспериментальный сбор данных о хронической СН в амбулаторных условиях с помощью имплантированных устройств для ресинхронизирующей терапии сердца. При регистрации в CRT-D загружено новое программное обеспечение, преобразующее его в исследовательское сенсорное устройство (SRD). Преобразование в SRD позволило собирать такие данные с датчиков, как частота сердечных сокращений, частота дыхания, первый и третий тоны сердца на основе акселерометра, трансторакальный импеданс, индекс быстрого поверхностного дыхания (соотношение частоты дыхания и относительного дыхательного объема), время активности пациента [26].

Данные датчиков собраны с имплантированного устройства удаленно с помощью системы управления пациентом LATITUDE Систем (там, где это возможно исследователем) или вручную путем сохранения данных исследования на диск с помощью программатора при последующих посещениях пациента или при госпитализации. Автоматические измерения выполняются совершенно безопасно и незаметно для пациента.

Пациенты разделены на 2 группы: основную и контрольную. Данные 1-й группы использованы для разработки составного индекса на основе показателей датчиков и алгоритма оповещения (HeartLogic), который объединил указанные клинические параметры, тогда как 2-я группа выделена для независимой проверки. Двумя основными конечными точками стали чувствительность к выявлению случая декомпенсации СН (Heart Failure Events – HFE) >40% и частота ложных предупреждений (Unexplained Alert Rate – UAR) <2 на пациента в год [27].

Независимый комитет по клиническим событиям проанализировал все случаи госпитализаций и амбулаторных посещений пациентов с внутривенным введением или усиленной пероральной диуретической терапией СН. События классифицировали как HFE, если ухудшение течения СН являлось его основной причиной и соблюдалось хотя бы одно из следующих условий: пациент был госпитализирован и перенес изменение календарной даты госпитализации или получал 1 внутривенное лекарство или более, включая диуретики, вазодилаторы, инотропные и вазопрессорные средства, либо было проведено пунктирование полостей. События считались подходящими для построения алгоритма, если они происходили не ранее чем через 45 дней после начала сбора данных с датчиков [27].

С июля 2010 г. по декабрь 2014 г. в 81 центре (в 64 американских и 17 международных) 900 пациентов (опытная группа, $n=500$; тестовая группа, $n=400$) находились под наблюдением в течение 1 года. Сравнительные конечные точки оценивали с использованием данных за 320 пациенто-лет наблюдения и 50 случаев СН в исследуемой группе (72% мужчин; средний возраст – $66,8 \pm 10,3$ года; на момент регистрации 69% – во II ФК, 25% – в III ФК; средняя ФВЛЖ – $30,0 \pm 11,4\%$).

Обе конечные точки были значительно превышены: чувствительность к выявлению случая декомпенсации СН – 70% (95% ДИ 55,4–82,1), частота ложных предупреждений – 1,47 на пациенто-год (95% ДИ 1,32–1,65). Среднее время до начала декомпенсации СН составило 34,0 дня (межквартильный диапазон – 19,0–66,3 дня) [27].

Основным выводом исследования MultiSENSE можно считать, что индекс HeartLogic и алгоритм оповещения обеспечивают чувствительный и своевременный прогноз надвигающейся декомпенсации СН [27].

Ранее функцию HeartLogic изучали только у пациентов с CRT-D. Однако датчики, используемые в алгоритме, не зависят от отведения ЛЖ и могут быть встроены в ИКД или кардиостимулятор.

В настоящее время в международные клинические исследования по мультисенсорному алгоритму контроля течения СН включены более 1000 пациентов. Всего в мире с 2017 по 2022 г. имплантировано порядка 85 тыс. устройств с алгоритмом контроля течения СН путем анализа данных комбинированных сенсоров [28].

В Российской Федерации доступен к использованию ИКД нового поколения CHARISMA TM EL ICD Boston Scientific для лечения СН и профилактики ВСС, который также обладает уникальным набором датчиков для ранней диагностики развития декомпенсации СН, таких как трансторакальный импеданс, первый и третий тоны сердца, отношение частоты дыхания к дыхательному объему, контроль частоты сердечных сокращений и активности пациента. Особый интерес представляют такие датчики, как измерение угла наклона изголовья кровати и частоты дыхания, отражающие симптомы ортопноэ и одышки в ночное время, являющиеся ранним проявлением прогрессии СН. Они не имеют клинических аналогов и ранее не применялись в нашей стране.

Ожидается, что применение на практике подобных устройств уменьшит число обострений и госпитализаций по поводу СН за счет выявления признаков угрожающей декомпенсации кровообращения до появления активных симптомов, что в результате снизит смертность у данной категории пациентов. За счет снижения смертности и количества госпитализаций следует также ожидать дополнительный экономический эффект при применении устройств для лечения СН и профилактики ВСС с набором диагностических датчиков СН. До настоящего времени анализ подобного комплекса диагностических данных для оценки СН в России не проводили. Полученные результаты могут дать ответ на вопрос о целесообразности выполнения более дорогостоящих методов обследования в ходе

стандартных контрольных проверок. Преимущество наличия включенных в устройства алгоритмов диагностики СН заключается еще и в том, что в дальнейшем после имплантации на диагностику не требуется дополнительных затрат.

Заключение

Совершенствование и внедрение современных кардиальных имплантируемых устройств для пациентов с СН позволят одновременно снизить риск ВСС, спрогнозировать и своевременно предотвратить декомпенсацию СН. Таким образом, разработка методов воздействия на обе эти причины и механизмы смерти пациентов с СН является приоритетным направлением интервенционной кардиологии.

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

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДИ – доверительный интервал

ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

КЖ – качество жизни

ЛЖ – левый желудочек

ОМТ – общая магнитотерапия

ОР – относительный риск

СН – сердечная недостаточность

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В., и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490 [Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4490
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):5-8 [Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):5-8 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201317
3. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023;29(10):1412-41. DOI:10.1016/j.cardfail.2023.07.006
4. Lee CJ, Lee H, Yoon M, et al. Heart Failure Statistics 2024 Update: A Report From the Korean Society of Heart Failure. *Int J Heart Fail*. 2024;6(2):56-69. DOI:10.36628/ijhf.2024.0010
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262
6. Талибуллин И.В., Лебедева Н.Б. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):183-96 [Talibullin IV, Lebedeva NB. Implantable cardioverter-defibrillators in sudden cardiac death prevention: guidelines and clinical practice (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):183-96 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2022-1-183-196

7. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083 [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
8. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(1):41-51. DOI:10.1056/NEJMoa1609758
9. Leyva F, Israel CW, Singh J. Declining Risk of Sudden Cardiac Death in Heart Failure: Fact or Myth? *Circulation*. 2023;147(9):759-67. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062159
10. Coats AJ. MADIT II, the Multi-center Autonomic Defibrillator Implantation Trial II stopped early for mortality reduction, has ICD therapy earned its evidence-based credentials? *Int J Cardiol*. 2002;82(1):1-5.
11. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. DOI:10.1056/NEJMoa043399
12. Schaechter A, Kadish AH. DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE). *Card Electrophysiol Rev*. 2003;7(4):457-62. DOI:10.1023/B:CEPR.0000023162.45506.c4
13. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*. 2002;105(12):1453-8. DOI:10.1161/01.cir.0000012350.99718.ad
14. Shun-Shin MJ, Zheng SL, Cole GD, et al. Implantable cardioverter defibrillators for primary prevention of death in left ventricular dysfunction with and without ischaemic heart disease: a meta-analysis of 8567 patients in the 11 trials. *Eur Heart J*. 2017;38(22):1738-76. DOI:10.1093/eurheartj/ehx028
15. Gama F, Ferreira J, Carmo J, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators in Trials of Drug Therapy for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e015177. DOI:10.1161/JAHA.119.015177
16. Mustafa U, Dherange P, Reddy R, et al. Atrial Fibrillation Is Associated With Higher Overall Mortality in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e010156. DOI:10.1161/JAHA.118.010156
17. Жиров И.В., Насонова С.Н., Сырхаева А.А., и др. Оптимизация определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5039 [Zhirov IV, Nasonova SN, Syrkhaeva AA, et al. Optimization of intravascular volume determination in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5039 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5039
18. McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168 [McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5168
19. Изможерова Н.В., Попов А.А., Кадников Л.И., и др. Ультразвуковое исследование легких в диагностике и дифференциальной диагностике застойных явлений при сердечной недостаточности. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(3):90-8 [Izmozherova NV, Popov AA, Kadnikov LI, et al. Pulmonary ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of congestion in heart failure. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):90-8 (in Russian)]. DOI:10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98
20. Сырхаева А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., и др. Возможности инструментального определения волемического статуса у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2023;95(9):769-75 [Syrkhaeva AA, Nasonova SN, Zhirov IV, et al. Possibilities of instrumental determination of volemic status in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(9):769-75 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.09.202375
21. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(11):1073-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.10.061
22. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112(6):841-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492207
23. Abraham WT, Compton S, Haas G, et al. Intrathoracic impedance vs daily weight monitoring for predicting worsening heart failure events: results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST). *Congest Heart Fail*. 2011;17(2):51-5. DOI:10.1111/j.1751-7133.2011.00220.x
24. Cowie MR, Conraads V, Tavazzi L, et al. Rationale and design of a prospective trial to assess the sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring in the prediction of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF study. *J Card Fail*. 2009;15(5):394-400. DOI:10.1016/j.cardfail.2008.12.004
25. Heist EK, Herre JM, Binkley PF, et al. Analysis of different device-based intrathoracic impedance vectors for detection of heart failure events (from the Detect Fluid Early from Intrathoracic Impedance Monitoring study). *Am J Cardiol*. 2014;114(8):1249-56. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.048
26. Auricchio A, Gold MR, Brugada J, et al. Long-term effectiveness of the combined minute ventilation and patient activity sensors as predictor of heart failure events in patients treated with cardiac resynchronization therapy: Results of the Clinical Evaluation of the Physiological Diagnosis Function in the PARADYM CRT device Trial (CLEPSYDRA) study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(6):663-70. DOI:10.1002/ejhf.79
27. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):216-25. DOI:10.1016/j.jchf.2016.12.011
28. Hernandez AF, Albert NM, Allen LA, et al. Multiple cArdiac seNsors for mAnaGement of Heart Failure (MANAGE-HF) – Phase I Evaluation of the Integration and Safety of the HeartLogic Multisensor Algorithm in Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2022;28(8):1245-24. DOI:10.1016/j.cardfail.2022.03.349

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.08.2024



OMNIDOCTOR.RU

История обучения пациентов с хроническими терапевтическими заболеваниями (на примере сахарного диабета): от идеи до полноправного направления современной медицины

Е.В. Суркова¹, И.В. Глинкина^{✉1}, О.Ю. Гурова¹, Д.В. Мамлеева¹, Г.Р. Галстян²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье описывается история становления терапевтического обучения – одной из важнейших составляющих лечения хронических заболеваний, в частности сахарного диабета. Подробно рассмотрены разновидности и методики программ для пациентов, существующих в Российской Федерации.

Ключевые слова: терапевтическое обучение пациентов, сахарный диабет, образовательные программы, дистанционные образовательные технологии

Для цитирования: Суркова Е.В., Глинкина И.В., Гурова О.Ю., Мамлеева Д.В., Галстян Г.Р. История обучения пациентов с хроническими терапевтическими заболеваниями (на примере сахарного диабета): от идеи до полноправного направления современной медицины. Терапевтический архив. 2025;97(1):86–93. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203139

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

HISTORY OF MEDICINE

History of patient education for chronic diseases (with diabetes mellitus as an example): from an idea to the branch of modern medicine

Elena V. Surkova¹, Irina V. Glinkina^{✉1}, Olesya Yu. Gurova¹, Diana V. Mamleeva¹, Gagik R. Galstyan²

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

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

The article describes the history of the formation of therapeutic education as one of the most essential components of the treatment of chronic diseases, in particular diabetes. The varieties and methods of programs for patients existing in the Russian Federation are considered in detail.

Keywords: therapeutic patient education, diabetes mellitus, educational programs, distant learning technology

For citation: Surkova EV, Glinkina IV, Gurova OYu, Mamleeva DV, Galstyan GR. History of patient education for chronic diseases (with diabetes mellitus as an example): from an idea to the branch of modern medicine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(1):86–93. DOI: 10.26442/00403660.2025.01.203139

В настоящее время практика обучения пациентов с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), ожирение, бронхиальная астма, артериальная гипертония и другие, с целью вовлечения больного в процесс лечения, стала широко распространенной и само собой

разумеющейся. За последние четыре десятилетия опубликованы результаты множества исследований, доказавших эффективность терапевтического обучения, созданы разнообразие обучающие программы, функционируют школы для пациентов. В мире действует Глобальная иници-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Глинкина Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: irina_glinkina@rambler.ru

Суркова Елена Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Гурова Олеся Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Мамлеева Диана Валерьевна – клин. ординатор каф. эндокринологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Галстян Гагик Радикович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

[✉]Irina V. Glinkina. E-mail: irina_glinkina@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8505-5526

Elena V. Surkova. ORCID: 0000-0002-3973-7638

Olesya Yu. Gurova. ORCID: 0000-0003-2576-4421

Diana V. Mamleeva. ORCID: 0000-0002-2166-2113

Gagik R. Galstyan. ORCID: 0000-0001-6581-4521



Рис. 1. Эллиот Проктор Джослин, американский клиницист (1869–1962).

Fig. 1. Elliott Proctor Joslin, USA medical doctor (1869–1962).

циатива по борьбе с бронхиальной астмой, включающая раздел по обучению пациентов управлению заболеванием [1]. Национальные программы для пациентов с бронхиальной астмой действуют в России [2], Китае [3], США [4]. Большое внимание в мире уделяется также обучению пациентов с артериальной гипертензией и вовлечению их в лечебный процесс [2, 5, 6]. Особенно много научных исследований и практических инструментов обучения относится к СД, который можно рассматривать как наиболее репрезентативную модель сложного хронического заболевания, при котором деятельность пациента, относящаяся к контрольно-лечебному процессу, во многом определяет прогноз.

Отчетливое понимание необходимости обучения пациентов с СД возникло в 1970-е годы, хотя отдельные примеры такого опыта имели место значительно ранее. Так, Эллиот Проктор Джослин (Elliott Proctor Joslin, 1869–1962); **рис. 1**; американский врач, пионер в области исследований и лечения СД, сразу после открытия и начала применения инсулина в 1922 г. в своей публикации «Рутинное лечение диабета инсулином» [7] уже установил основные принципы как инсулинотерапии, так и обучения пациентов, включая инъекции препарата перед едой, регулярное тестирование уровня глюкозы в моче до и после еды, и выразил твердую уверенность в том, что пациентов можно научить проводить лечение инсулином самостоятельно.

Принимая во внимание короткую продолжительность действия единственного имевшегося тогда в распоряжении врачей препарата инсулина, Джослин обосновывал необходимость нескольких инъекций в день, а также коррекцию дозы на основе тщательного контроля за потреблением углеводов и физической нагрузкой. В своей книге, опубликованной в 1928 г., Э. Джослин первым упомянул о различиях, наблюдаемых в реакции на инсулин в зависимости от места инъекции, и о важности варьирования этих мест [8].

Многие врачи изначально скептически относились к тому, что инсулин может и должен вводиться пациентами. Считалось, что предлагаемые самостоятельные действия слишком сложны, чтобы ожидать, что пациенты справятся без врачебного присмотра. Однако Джослин своей многолетней практической деятельностью доказал, что при адекватной подготовке, т.е. обучении, это возможно. Джослину принадлежит множество ярких высказываний из области лечения диабета, например: «Инсулин – это лекарство в первую очередь для мудрых, а не для глупых, будь то пациенты или врачи» [9]. На основе собственного опыта также осознали важность обучения Эрнесто Рома в Португалии, Карл Штольте в Германии и др. [10, 11].

В 1977 г. редактор «New England Journal of Medicine» Франц Йозеф Ингельфингер (Franz Joseph Ingelfinger) [12] констатировал очевидное отсутствие прогресса в клинической диабетологии, а именно неспособность существующей системы медицинской помощи остановить рост осложнений и увеличение расходов здравоохранения, несмотря на существенные достижения в области научных исследований. В это время уже появились препараты инсулина высокой степени очистки (монокомпонентные, МС), тест-полоски для определения глюкозы в моче и крови, а также первые доказательства эффективности обучения. Так, в 1972 г. в публикации Л. Миллер продемонстрировано существенное снижение числа дней госпитализации в крупной выборке пациентов с СД после обучения [13].

Таким образом, формировался принципиально новый подход к лечению СД, который позволил бы более эффективно управлять этим сложным заболеванием путем вовлечения самого пациента в активное участие в терапевтическом процессе.

Ключевой фигурой среди создателей современной концепции терапевтического обучения стал профессор Женевского Университета Жан-Филипп Ассаль, в течение многих лет возглавлявший Исследовательскую группу по проблемам обучения больных диабетом (Diabetes Education Study Group – DESG), созданную в рамках Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) в 1977 г. Сам факт создания группы по обучению больных в рамках научной организации стал уникальным событием в медицинском мире и сделал СД моделью, объединяющей клинический, психологический и социальный подходы к заболеванию. Именно этим подходам уделяется особое внимание в трудах Ж.-Ф. Ассалья [14, 15].

DESG создавалась для решения следующих конкретных задач:

1. Развитие различных обучающих методов и их анализ.
2. Распространение обучающих программ среди медицинских специалистов.
3. Разработка методов длительного наблюдения больных [11].

В дальнейшем, за 1980–1990-е годы, в разных странах разработано множество программ обучения для различ-

ных категорий пациентов с СД и проведена оценка их эффективности.

В нашей стране обучение пациентов с СД начало активно развиваться достаточно рано – в конце 1980-х годов. Началом обучения как полноправного направления научной диабетологии можно считать старт в 1989 г. в Эндокринологическом научном центре – ЭНЦ РАМН, которым руководил академик И.И. Дедов (в настоящее время – ГНЦ РФ ГБУ «НМИЦ эндокринологии», директор – член-корреспондент РАН Н.Г. Мокрышева), первого отечественного исследования эффективности применения структурированной программы лечения и обучения пациентов с СД 1-го типа (СД 1). Программа создавалась отечественными эндокринологами в результате обмена опытом и ознакомления с рекомендованными к применению Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) программами в Университетской клинике в г. Дюссельдорфе (Германия), руководителем которой являлся профессор М. Бергер, энтузиаст терапевтического обучения и пионер применения в этой области принципов доказательной медицины. По результатам 2-летнего наблюдения доказана эффективность обучения в отношении клинико-метаболических (уровень гликированного гемоглобина – HbA_{1c} , частота эпизодов тяжелых гипогликемий и диабетического кетоацидоза) и медико-социальных (число дней временной нетрудоспособности, длительность связанного с СД стационарного лечения) параметров, а также показателей, отражающих связанное с заболеванием поведение пациента (частота проведения самоконтроля, наличие заполняемого «дневника диабета», частота и адекватность изменения дозы инсулина, наличие у пациента при себе легко усваиваемых углеводов для купирования гипогликемии и т.д.). Сотрудниками ЭНЦ РАМН в течение 2 лет доказана также высокая экономическая эффективность данной программы. Более того, наблюдение пациентов, включенных в данное исследование, продолжалось в течение 13 лет и показало высокую эффективность обучающей программы в отношении острых и хронических осложнений СД, а также в снижении числа госпитализаций и показателей временной нетрудоспособности на протяжении всего периода наблюдения [16–19]. Еще одним проспективным исследованием, проведенным в ЭНЦ РАМН, явилась оценка эффективности структурированной программы лечения и обучения пациентов с СД 2-го типа (СД 2), не получающих инсулина [20]. Через 6 и 12 мес после завершения цикла обучения отмечена достоверная положительная динамика индекса массы тела, уровня HbA_{1c} и общего холестерина. В рамках этого исследования тестировались две модели обучения – стационарная и амбулаторная, они показали равную эффективность, что в дальнейшем позволило обоснованно перевести обучение больных СД 2 преимущественно на амбулаторную, более экономичную модель.

С 1990 г. в рамках Международной программы «Диабет» (руководитель – профессор А.С. Аметов) стали проводиться циклы по терапевтическому обучению для преподавателей кафедр эндокринологии.

В 1997 г. в ЭНЦ РАМН заработала первая «Школа для пациентов с избыточной массой тела».

Важнейшим этапом в развитии диабетологии стало исследование контроля диабета и его осложнений (Diabetes Control and Complications Trial), результаты которого, представленные в 1993 г., наконец убедительно доказали связь развития хронических осложнений заболевания со степенью компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 1 [21]. Эти данные вместе с результатами Британско-

го проспективного исследования СД 2 (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998), проведенного на большой выборке пациентов с СД 2 и показавшего важность контроля артериального давления наряду с достижением компенсации углеводного обмена [22, 23], позволили более обоснованно оценивать результаты применения обучающих программ.

К концу 1990-х годов стало возможно проанализировать результаты исследований в области обучения пациентов, проведенных в разных странах и с разными заболеваниями (бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, ожирением и др.), и сформулировать основные положения терапевтического обучения.

В 1998 г. опубликован Отчет рабочей группы ВОЗ (в состав рабочей группы от России входили российские эндокринологи Александр Сергеевич Аметов и Михаил Борисович Анциферов), посвященный новому самостоятельному направлению в медицине – терапевтическому обучению. В документе, в частности, приводится перечень заболеваний и состояний, при которых обучение пациентов может быть полезным. Кроме уже упоминавшихся СД, артериальной гипертензии, бронхиальной астмы, ожирения, это аллергические, онкологические заболевания, ларинго- и гастростомы, гемофилия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, циррозы, язвенная болезнь, хроническая надпочечниковая недостаточность, нарушения функции щитовидной железы, СПИД, туберкулез, деменция, депрессия, артриты, ампутации конечностей, остеопороз, эпилепсия, тугоухость, снижение зрения и слепота, почечная недостаточность, диализ, состояния после пересадки органов и многое другое.

Основные положения терапевтического обучения сформулированы в Отчете экспертов ВОЗ следующим образом. Терапевтическое обучение должно предоставлять пациенту возможность овладеть умениями, позволяющими оптимально управлять своей жизнью с заболеванием; представляет собой непрерывный процесс, который должен быть интегрирован в систему медицинской помощи; центрировано на пациенте; включает информацию, обучение «самопомощи» и психологическую поддержку, относящиеся к заболеванию и предписанному лечению; его целями являются также помощь пациентам и их семьям в лучшей кооперации с медицинскими работниками и улучшение качества жизни.

Как видим, обучение больных в таком определении сильно отличается от традиционной «санитарно-просветительной работы», каковой оно может представляться неспециалистам. В обсуждаемом документе подчеркивается, что принципиальной целью обучения является терапевтический эффект наряду с другими лечебными мероприятиями (фармакологическими, диетическими и т.п.) [24].

В настоящее время исследовательский интерес к терапевтическому обучению не ослабевает. Тенденции в публикационной активности по данной тематике демонстрируют экспоненциальный рост при оценке периода с 1990 по 2020 г. Пятью основными направлениями, демонстрирующими наибольшую исследовательскую активность за этот период, стали астма, СД, гипертензия, ревматоидный артрит, а также отказ от курения [25].

Широкое внедрение в повседневную жизнь цифровых и интернет-технологий стало благодатной почвой для создания различных дистанционных форм обучения, мобильных приложений, веб-порталов [26, 27]. К настоя-



Рис. 2. Обучающая игра «Жизнь с помпой» [30].

Fig. 2. "Life With A Pump" educational game [30].

щему времени в интернет-пространстве и на электронных маркетплейсах собран значительный обучающий ресурс, доступный самым разным категориям пациентов, что потенциально могло бы решить проблему массового обучения независимо от уровня доходов, образования, места проживания. Несмотря на то, что эффективность цифровых вариантов обучения многократно продемонстрирована, все же на протяжении последних 10 лет не произошло значимого увеличения доли компенсированных лиц с СД не только 2-го, но и 1-го типа с дебютом в более молодом возрасте, особенно хорошо ориентированных в мире технологий [28]. Это свидетельствует о том, что сама по себе цифровизация терапевтического обучения как тренд современности не изменила ситуацию с контролем диабета. Указанные факты возвращают нас к идее, что базовым принципом обучения должно быть формирование мотивации и изменение поведения у пациента, тогда как цифровые технологии могут стать лишь вспомогательным инструментом в данном процессе. В этой связи перспективным направлением в создании обучающих программ будущего является мотивационно-поведенческая концепция, где активно применяются инструменты поведенческой терапии, мотивационного консультирования. Безусловно, следует отметить, что недостатком этого подхода является высокая стоимость за счет вовлечения специалистов разного профиля (психологов, коучей, диетологов, эндокринологов). В то же время стратегии поведенческой коррекции заложены в простых методиках современного обучения. К ним можно отнести геймификацию (применение игровых элементов и техник в решении неигровых задач); сторителлинг (способ донесения информации через рассказ коротких историй, пересекающихся с жизненным опытом реальных или вымышленных персонажей) и многие другие [29]. Примером программы нового формата для взрослых пациентов с СД 1 стала обучающая игра «Жизнь с помпой» (рис. 2), в которой частично применены описанные инструменты [30].

Таким образом, современные представления об эффективном обучении включают наряду с использованием диджитал-технологий весь арсенал поведенческих инструментов, мотивационных методик и других психологических техник, направленных на формирование определенных навыков, психологическую поддержку и долговременное изменение поведения.

Уникальность современного этапа развития диабетологии состоит также в тенденции к увеличению продолжительности жизни и росту числа людей с СД пожилого возраста, что требует внесения изменений в существующие программы терапевтического обучения. Пожилые пациенты с СД 2 представляют гетерогенную с клинической точки зрения группу, включающую как функционально независимых пациентов с отсутствием или минимальной выраженностью хронических осложнений заболевания и коморбидных состояний, сохранными когнитивными функциями и способностью к самообслуживанию и привычной работе, так и пациентов с тяжелыми сосудистыми осложнениями, сочетанными заболеваниями и многочисленными гериатрическими синдромами (ГС), что делает их функционально зависимыми и требующими помощи в повседневной жизни и контроле заболевания [31].

Исследования, оценивающие эффективность терапевтического обучения в группе пожилых пациентов, единичны и имеют ряд ограничений, не позволяющих экстраполировать результаты на всю когорту [32–34]. Стандартными критериями оценки эффективности обучения обычно выбирают снижение/достижение целевого уровня HbA_{1c} , массы тела, артериального давления и приверженность самоконтролю. С этой точки зрения терапевтическое обучение пожилых пациентов продемонстрировало свою эффективность, в том числе в сравнении с обучением более молодых пациентов. Однако влияние обучения на приверженность динамическому наблюдению и развитие хронических осложнений оказалось более скромным у лиц пожилого возраста [33, 35, 36]. Одновременно с этим для пожилых пациентов с СД как минимум не менее важными целями лечения и обучения и, соответственно, критериями эффективности представляются уменьшение частоты гипогликемических состояний и падений, сохранение функциональной независимости, в том числе когнитивных функций, а также качество жизни. В связи с этим целесообразно включение в программы обучения пожилых пациентов с СД обсуждения вопросов регулярности и полноценности питания и соблюдения адекватного питьевого режима, профилактики остеопороза и падений, распознавания симптомов инфаркта и острого нарушения мозгового кровообращения, приверженности не только сахароснижающей, но и антигипертензивной и гиполипидемической терапии, учитывая их вклад в сердечно-сосудистый прогноз, а также изучение комплексов упражнений, направленных на тренировку баланса и равновесия, и когнитивные тренировки [37]. В случае функционально зависимых пациентов с когнитивными нарушениями (КН) и/или синдромом старческой астении, пациентов с неподдающимися коррекции сенсорными дефицитами, а также пациентов на завершающем этапе жизни в идеале программы терапевтического обучения, в том числе индивидуального, должны быть разработаны для родственников и лиц, осуществляющих уход. Под влиянием современных общепедагогических тенденций и эпидемиологической обстановки последних лет разрабатываются и внедряются программы дистанционного обучения, а также интерактивные и игровые формы обучения [38].

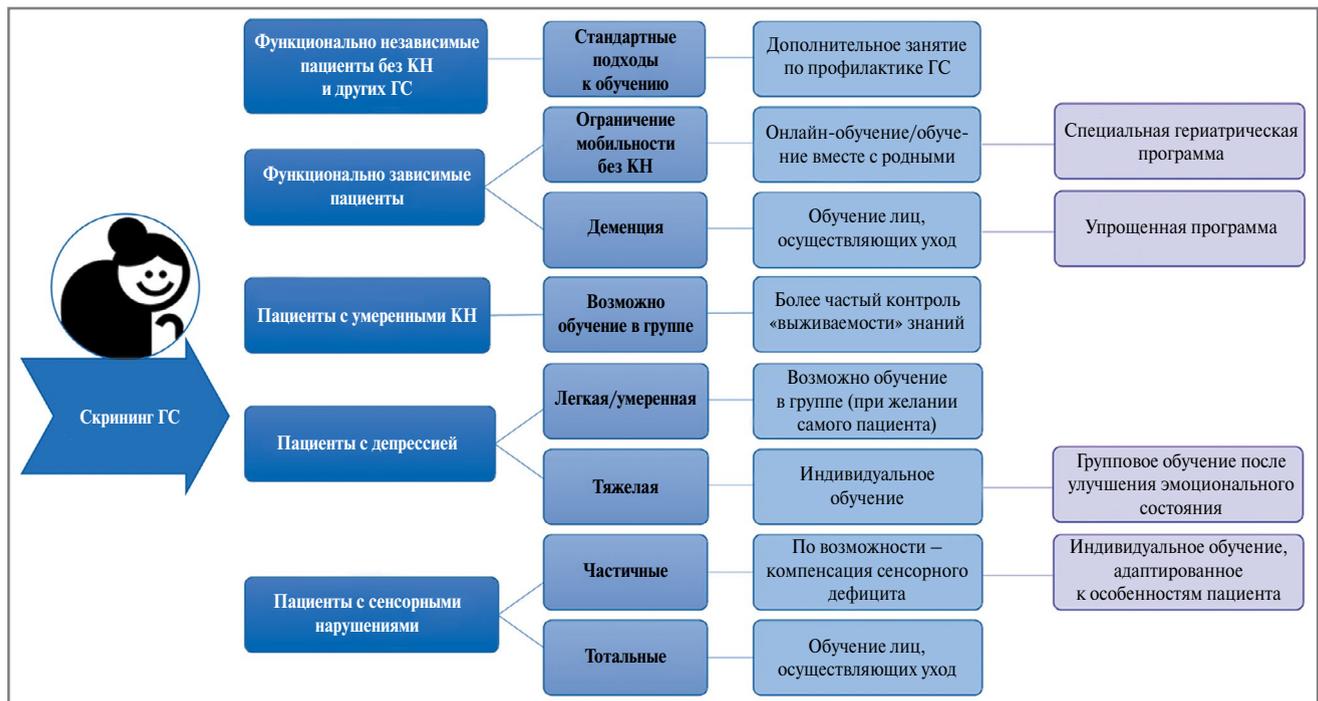


Рис. 3. Потенциальный алгоритм выбора программы и формы терапевтического обучения пожилых пациентов с СА 2 [37].

Fig. 3. A potential algorithm for selecting a program and form of therapeutic education for elderly patients with type 2 diabetes mellitus [37].

Использование дистанционных технологий может быть затруднительным для самих пожилых пациентов, но оказаться приемлемым вариантом при помощи родственников в организации такой формы обучения, а также для обучения самих родственников и лиц, осуществляющих уход.

Таким образом, вектор развития терапевтического обучения пожилых пациентов с СД в настоящее время направлен на создание программ, ориентированных не только на решение проблем контроля СД, но и возраст-ассоциированных состояний и сопутствующих заболеваний, что требует создания междисциплинарных эндокринно-гериатрических команд [39], разработки специальных «гериатрических» школ СД [40] и внедрения системы «долгосрочной поддержки пациентов». Для увеличения доступности терапевтического обучения для пациентов пожилого возраста практическую пользу может принести «обучение обучателей» – сотрудников патронажных служб и социальных центров, а также организация обучения пациентов во время санаторно-курортного лечения.

Важным аспектом любого обучения является сохранение принципа доступности для восприятия у целевой аудитории и практической направленности программ. В настоящее время не существует единого подхода для выбора формы и программы обучения в зависимости от особенностей пожилого пациента, в каждом случае решение принимается индивидуально. Потенциальный алгоритм выбора программы и формы терапевтического обучения с учетом клинической гетерогенности пожилых пациентов с СД представлен на рис. 3.

В заключение следует отметить еще ряд успешных отечественных программ обучения, доказавших свою эффективность: для пациентов с СД 2, получающих инсулин, для

пациентов на помповой инсулинотерапии, а также программу модификации образа жизни при СД 2 с избыточной массой тела. Результаты их применения широко представлялись как в нашей стране, так и за рубежом [41–44]. Важный результат получен в отечественном исследовании клинико-экономической эффективности терапевтического обучения. С помощью современных методов математического моделирования авторы показали, что организация терапевтического обучения (в школах диабета) для всех пациентов с СД в Российской Федерации может за счет снижения количества осложнений как предотвратить случаи преждевременной смерти, так и сэкономить средства системы здравоохранения, несмотря на необходимость дополнительных затрат на организацию функционирования работы этих структур [45].

В 2019 г. ведущие специалисты в области терапевтического обучения из Москвы, Санкт-Петербурга, Волгограда, Хабаровска удостоились Премии лучшим врачам России «Призвание» за создание нового направления в медицине – терапевтического обучения пациентов. 25–26 апреля 2022 г. состоялся Первый общероссийский форум «Терапевтическое обучение в эндокринологии» под эгидой Общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов» для обобщения накопленного опыта в этой области медицины, в котором приняли участие ведущие специалисты страны [46].

Наконец, большое внимание дальнейшему развитию системы обучения пациентов с СД уделено в Федеральном проекте «Борьба с сахарным диабетом», разработанном по поручению Президента РФ в 2023 г. Реализация проекта подразумевает не только расширение сети школ диабета, но и предоставление возможности повторного обучения каждые 3 года для взрослых и каждый год – для детей, а также дистанционного наблюдения [47, 48].

Заключение

У терапевтического обучения при СД богатая история, начавшаяся более 100 лет назад с момента внедрения в практику инъекций инсулина. Этот плодотворный путь включал этапы накопления первоначального опыта, создание научно-доказательной и методологической базы, издание регламентирующих документов и проведение множества исследований, доказавших эффективность обучения, в том числе экономическую.

В настоящее время обучение пациентов с СД – заболеванием со сложным контрольно-терапевтическим режимом, при котором поведение пациента в отношении болезни в большой мере определяет прогноз, – является неотъемлемой частью лечения [49]. На современном этапе терапевтическое обучение активно развивается и модифицируется как в связи с появлением цифровых и интернет-технологий, так и вследствие развития мотивационно-поведенческой концепции. Внедрение этих подходов обещает повысить эффективность и доступность обучения, в том числе для неуклонно растущей группы пациентов с СД пожилого возраста, что диктует необходимость создания специальных программ с учетом всех особенностей этой когорты.

Значение терапевтического обучения при СД трудно переоценить, и ему, в частности, уделяется большое вни-

мание в Федеральном проекте «Борьба с сахарным диабетом», принятом в 2023 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.

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

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГС – гериатрический синдром

КН – когнитивные нарушения

СД – сахарный диабет

СД 1 – сахарный диабет 1-го типа

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ЭНЦ – Эндокринологический научный центр

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023, p. 98-105. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf>. Accessed: 25.12.2023.
- Калинина А.М., Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии – программа НОКТЮРН. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(3):5-14. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1172>. Ссылка активна на 25.12.2023 [Kalinina AM, Oganov RG, Nebieridze DV. Patients' education as a factor for arterial hypertension effective control – NOCTURNE Program. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(3):5-14. Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1172>. Accessed: 25.12.2023 (in Russian)].
- Liao Y, Gao G, Peng Y. The effect of goal setting in asthma self-management education: A systematic review. *Int J Nurs Sci*. 2019;6(3):334-42. DOI:10.1016/j.ijnss.2019.04.003
- Dodd KE, Mazurek JM. Asthma self-management education in persons with work-related asthma – United States, 2012–2014. *J Asthma*. 2020;57(6):593-600. DOI:10.1080/02770903.2019.1594890
- Андреев А.Н., Изможерова Н.В., Колотова Г.Б., и др. «Школа здоровья» для пациентов с артериальной гипертензией: итоги работы в условиях районной поликлиники. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(3):15-21. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1177/844>. Ссылка активна на 25.12.2023 [Andreev AN, Izmozherova NV, Kolotova GB, et al. «Health school» for arterial hypertension patients: district outpatient clinic experience. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(3):15-21. Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1177/844>. Accessed: 25.12.2023 (in Russian)].
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. DOI:10.1161/HYP.0000000000000065
- Joslin EP. The routine treatment of diabetes with insulin. *JAMA*. 1923;80:1581-3. DOI:10.1001/jama.1923.02640490001001
- Joslin EP. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia, USA: Lea and Febiger, 1928.
- Buse JB, Davies MJ, Frier BM, Philis-Tsimikas A. 100 years on: the impact of the discovery of insulin on clinical outcomes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002373. DOI:10.1136/bmjdr-2021-002373
- Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Дедов И.И. Обучение больных как интегральная часть лечения сахарного диабета 1 типа: история развития, принципы, оценка эффективности. *Проблемы эндокринологии*. 1994;40(2):53-7 [Galstyan GR, Starostina EG, Dedov II. Training of patients: An integral component in the treatment of type 1 diabetes mellitus. History of development, principles, assessment of the efficacy. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(2):53-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl11806
- Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Издательство Реафарм, 2004; с. 200 [Dedov II, Surkova EV, Maiorov AYu, et al. *Terapevticheskoe obuchenie bolnykh sakharnym diabetom*. Moscow: Izdatelstvo Reafarm, 2004; p. 200 (in Russian)].
- Ingelfinger FJ. Debates on diabetes. *N Engl J Med*. 1977;296(21):1228-30. DOI:10.1056/NEJM197705262962111
- Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. *N Engl J Med*. 1972;286(26):1388-91. DOI:10.1056/NEJM197206292862605

14. Lacroix A, Assal JPh. Therapeutic education of patients. New approaches to chronic illness. 2-nd ed. Maloigne, 2003; p. 240.
15. Assal JPh, Golay A. New trends in patient education: a trans-cultural and inter-disease approach. Elsevier, 1995; p. 382.
16. Starostina EG, Antsiferov MB. Diabetes education in the USSR: how to begin? *Diabet Med*. 1990;7(8):744-9. DOI:10.1111/j.1464-5491.1990.tb01480.x
17. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow – blood glucose versus urine glucose self-monitoring. *Diabetologia*. 1994;37(2):170-6. DOI:10.1007/s001250050089
18. Старостина Е.Г., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 1994;40(3):15-9 [Starostina EG, Antsiferov MB, Galstyan GR, Dedov II. Efficacy of program for treatment and training of patients with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(3):15-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12004
19. Галстян Г.Р., Майоров А.Ю., Двойнишикова О.М., и др. Отдаленные результаты терапевтического обучения больных сахарным диабетом типа 1. *Проблемы эндокринологии*. 2005;51(3):50-5 [Galstyan GR, Maiorov AYU, Dvoinishnikova OM, et al. Long-term results of therapeutic education of patients with type 1 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2005;51(3):50-5 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl200551350-55
20. Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Роль программ обучения в лечении больных сахарным диабетом II типа. *Проблемы эндокринологии*. 1995;41(6):4-6 [Surkova EV, Antsiferov MB. Role of training programs in the treatment of patients with type II diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 1995;41(6):4-6 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl11483
21. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86. DOI:10.1056/NEJM199309303291401
22. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53. DOI:10.1016/S0140-6736(98)07019-6
23. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65. DOI:10.1016/S0140-6736(98)07037-8
24. Therapeutic patient education. Continuing educational programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases. Report of a WHO working group. World Health Organization. 1998. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/108151/9789289012980-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed: 25.12.2023.
25. Correia JC, Waqas A, Aujoulat I, et al. Evolution of Therapeutic Patient Education: A Systematic Scoping Review and Scientometric Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6128. DOI:10.3390/ijerph19106128
26. Woolley AK, Hadjiconstantinou M, Davies M, et al. Online patient education interventions in type 2 diabetes or cardiovascular disease: A systematic review of systematic reviews. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):16-27. DOI:10.1016/j.pcd.2018.07.011
27. Ионов М.В., Жукова О.В., Звартгау Н.Э., Конради А.О. Телемедицинское наблюдение и дистанционное консультирование пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):30-40 [Ionov MV, Zhukova OV, Zvartau NE, Konradi O. Blood pressure telemonitoring and remote counseling in uncontrolled hypertension. *Tерапевтический Архив* (Ter. Arkh.). 2021;93(1):30-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.01.200590
28. Nkhoma DE, Soko CJ, Bowrin P, et al. Digital interventions self-management education for type 1 and 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2021;210:106370. DOI:10.1016/j.cmpb.2021.106370
29. Орлова О.В., Титова В.Н. Геймификация как способ организации обучения. *Вестник ТГПУ*. 2015;9(162). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/geymifikatsiya-kak-sposob-organizatsii-obucheniya>. Ссылка активна на 25.12.2023 [Orlova OV, Titova VN. Gamification as a way of learning organization. *TSPU Bulletin*. 2015;9(162). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geymifikatsiya-kak-sposob-organizatsii-obucheniya>. Accessed: 25.12.2023 (in Russian)]. DOI:10.24412/2070-075X-2022-1-101-110
30. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621985 Российская Федерация. Жизнь с помпой: №2019621940: заявл. 25.10.2019; опублик. 01.11.2019. О.Ю. Гурова, Г.Е. Рунова, И.В. Полубояринова; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_41362803_69586770.PDF. Ссылка активна на 25.12.2023 [Certificate of state registration of the database No. 2019621985 Russian Federation. Life with pomp: No. 2019621940: declared 25.10.2019; published 01.11.2019. OYu Gurova, GE Runova, IV Poluboyarinova; applicant Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education FGAOU VO First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_41362803_69586770.PDF. Accessed: 25.12.2023 (in Russian)].
31. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М., 2023 [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Pod red. II Dedova, MV Shestakovoi, AYU Maiorova. 11-i vyp. Moscow, 2023 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
32. Suhl E, Bonsignore P; Diabetes Self-Management Education for Older Adults: General Principles and Practical Application. *Diabetes Spectr*. 2006;19(4):234-40. DOI:10.2337/diaspect.19.4.234
33. Braun AK, Kubiak T, Kuntsche J, et al. SGS: a structured treatment and teaching programme for older patients with diabetes mellitus – a prospective randomised controlled multi-centre trial. *Age Ageing*. 2009;38(4):390-6. DOI:10.1093/ageing/afp056
34. Lee SJ, Song M, Im EO. Effect of a Health Literacy-Considered Diabetes Self-Management Program for Older Adults in South Korea. *Res Gerontol Nurs*. 2017;10(5):215-25. DOI:10.3928/19404921-20170831-03
35. Beverly EA, Fitzgerald S, Sitnikov L, et al. Do older adults aged 60–75 years benefit from diabetes behavioral interventions? *Diabetes Care*. 2013;36(6):1501-6. DOI:10.2337/dc12-2110
36. Светлый Л.И., Ворвиль А.О., Маркина Е.В., и др. Результаты обучения в школе диабета пожилых лиц, страдающих сахарным диабетом II типа. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020;(1) [Svetyy LI, Vorvul AO, Markina EV, et al. The results of education of elderly persons with type II diabetes mellitus at diabetes school. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2020;(1) (in Russian)]. DOI:10.24411/2312-2935-2019-100111
37. Балашова А.В., Глинкина И.В., Павлова М.Г., и др. Особенности терапевтического обучения пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2022;(10):22-32 [Balashova AV, Glinkina IV, Pavlova MG, et al. Special considerations in the therapeutic education of elderly with diabetes mellitus type 2. *Medical Council*. 2022;(10):22-32 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-10-22-32
38. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):46-52 [Mayorov AYU, Surkova EV, Motovilin OG, et al. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):46-52 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-6249
39. Frank F, Bjerregaard F, Bengel J, et al. Local, collaborative, stepped and personalised care management for older people with chronic diseases (LoChro): study protocol of a randomised comparative effectiveness trial. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):64. DOI:10.1186/s12877-019-1088-0
40. Markle-Reid M, Ploeg J, Fraser KD, et al. The ACHRU-CPP versus usual care for older adults with type-2 diabetes and multiple chronic conditions and their family caregivers: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):55. DOI:10.1186/s13063-017-1795-9
41. Мельникова О.Г., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., и др. Результаты применения структурированной программы обучения больных

- сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2008;11(4):71-5 [Melnikova OG, Surkova EV, Mayorov AYU, et al. Rezultaty primeneniia strukturirovannoi programmy obucheniia bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii. *Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):71-5 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5595
42. Ибрагимова Л.И., Филиппов Ю.И., Майоров А.Ю. Эффективность обучения и качество жизни у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2012;(1):35-40 [Ibragimova LI, Filippov YuI, Mayorov AYU. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus: education effectiveness and quality of life. *Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):35-40 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5977
43. Моткова С.И., Савельева Л.В., Рудина Л.М., и др. Мультидисциплинарный подход к изменению образа жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. Результаты программы «Жизнь легка». *Сахарный диабет*. 2019;22(2):115-26 [Motkova SI, Savelyeva LV, Rudina LM, et al. Multidisciplinary lifestyle management approach in patients with type 2 diabetes mellitus in real clinical practice. Results of application "Life is easy" programme in Russia. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):115-26 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM10001
44. Galstyan GR, Valeeva FV, Motkova SI, et al. Lifestyle modification program, LIFE is LIGHT, in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity: Results from a 48 week, multicenter, non-randomized, parallel-group, open-label study. *Obes Sci Pract*. 2021;7:368-78. DOI:10.1002/osp4.502
45. Федяева В.К., Омеляновский В.В., Сухоруких О.А., и др. Клинико-экономическая целесообразность терапевтического обучения (в школе диабета) пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2022;44(1):23-33 [Fedyeva VK, Omelyanovskiy VV, Sukhorukikh OA, et al. Economic evaluation of therapeutic education (in diabetes school) for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2022;44(1):23-33 (in Russian)]. DOI:10.17116/medtech20224401123
46. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Суркова Е.В., и др. Резолюция по итогам Первого Общероссийского Форума «Терапевтическое обучение в эндокринологии». *Сахарный диабет*. 2022;25(3):299-304 [Shestakova MV, Mayorov AYU, Surkova EV, et al. Resolution on the results of the First All-Russian Forum "Therapeutic Education in Endocrinology". *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):299-304 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12943
47. Федеральный проект «Борьба с сахарным диабетом». Режим доступа: <http://government.ru/docs/49924/>. Ссылка активна на 25.12.2023 [Federal'nyi proekt «Bor'ba s sakharnym diabetom». Available at: <http://government.ru/docs/49924/> Accessed: 25.12.2023 (in Russian)].
48. Шестакова М.В., Северина А.С. Сосудистые осложнения сахарного диабета в мире и в России: путь длиною в 100 лет. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1039-43 [Shestakova MV, Severina AS. Vascular complications of diabetes mellitus worldwide and in Russia: The path of 100 years. A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1039-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202498
49. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):4-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000364

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2024



OMNIDOCTOR.RU



Юбилей академика РАН Чучалина Александра Григорьевича

4-м Главном управлении при Минздраве СССР.

А.Г. Чучалин является основателем и президентом Всесоюзного научного общества «Пульмонология» (ныне Российского респираторного общества). В течение ряда лет (2018–2023) являлся вице-президентом межгосударственного совета по биоэтике при ЮНЕСКО (IGBC), председателем комитета по биоэтике при комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, председателем советов по биоэтике при Минздраве России и РАН. В настоящее время является президентом Общества православных врачей России имени святителя Луки (Войно-Ясенецкого) и членом Синодальной комиссии по биоэтике РПЦ.

По инициативе А.Г. Чучалина приняты многие государственные программы, позволившие снизить заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания в РФ, в том числе государственная научно-техническая программа «Здоровье населения России», программы по вакцинопрофилактике, лечению социально значимых (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и др.) и редких заболеваний легких (муковисцидоз, первичная легочная гипертензия и др.), организации помощи беременным женщинам с патологией органов дыхания. По его инициативе разработана и ежегодно обновляется отечественная формулярная система (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств) – информационно-методическая доктрина по рациональному использованию лекарственных препаратов на принципах доказательной медицины. А.Г. Чучалин является разработчиком ряда оригинальных отечественных препаратов (сальбутамол гемисукцинат, будесонид, тровентол, илметропия йодид, Ингавирин и др.), инициатором бесплатного обеспечения лекарственных препаратами пациентов с бронхиальной астмой, муковисцидозом взрослых, ограничения табакокурения в стране.

Академик А.Г. Чучалин – четырежды лауреат Государственной премии Правительства РФ: в области образования (2005 г.) и в области науки и техники – в разделе «Новые генерации

противоастматических лекарственных средств» (1996 г.); за разработку и практическое применение новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики первичной, резидуальной и вторичной легочной гипертензии (2002 г.); за повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий (2010 г.).

В последние годы им разработаны и успешно внедрены в практику новые методы респираторной поддержки с использованием гелий-кислородных смесей, оксида азота и атомарного водорода в период борьбы с пандемией COVID-19, лечения постковидного синдрома, реабилитации участников СВО.

В 2006 г. впервые в России под руководством академика РАН А.Г. Чучалина проведена билатеральная трансплантация легких, и в настоящее время благодаря отработанной тактике ведения больных в пред- и послеоперационных периодах трансплантация легких стала проводиться в нескольких центрах России, что позволило продлить жизнь многим тяжелым пациентам. При участии академика А.Г. Чучалина сегодня проведено около 90 успешных операций по трансплантации легких.

Академиком А.Г. Чучалиным создана крупная научная и терапевтическая школа. Под его руководством подготовлены 65 профессоров, включая 1 академика РАН и 1 члена-корреспондента РАН, 70 докторов и 145 кандидатов медицинских наук. Он является инициатором и организатором ежегодных, проводимых более 30 лет российских национальных конгрессов «Человек и лекарство», национальных конгрессов по болезням органов дыхания, российского конгресса «Инновационные технологии применения медицинских газов в современной клинической практике» (2023 г.). С докладами на этих научно-практических форумах традиционно выступают лучшие отечественные и зарубежные специалисты в области медицины и организации здравоохранения.

А.Г. Чучалин – автор более 1500 публикаций, десятков монографий, учеб-

Пятого января 2025 г. исполнилось 85 лет со дня рождения академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), четырежды лауреата премии Правительства РФ, заслуженного деятеля науки РФ Чучалина Александра Григорьевича.

А.Г. Чучалин – крупнейший ученый в области пульмонологии и терапии, выдающийся организатор здравоохранения и высшей школы, видный общественный деятель. С именем академика А.Г. Чучалина связано становление отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, научной и практической специальности «Пульмонология».

А.Г. Чучалин с 1976 г. заведует кафедрой госпитальной терапии детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». С 1990 по 2017 г. возглавлял основанный им ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России (ранее – Минздрава России).

На протяжении многих десятков лет работал главным внештатным специалистом терапевтом-пульмологом Минздрава России, является организатором Федерального центра по лечению больных муковисцидозом взрослых, Московского научно-клинического респираторного центра (на базе ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева»). С 1998 г. академик А.Г. Чучалин возглавлял Центральную аттестационную комиссию по присвоению квалификационных категорий при Минздраве России.

В период 1974–1989 гг. Александр Григорьевич параллельно работал в

ников и патентов, включая руководство для врачей в пяти томах «Респираторная медицина» (2024 г.), монографии «Энциклопедия редких болезней» (2014 г.) и «Болезни плевры» (2018 г.), учебники для студентов и ординаторов «Основы клинической диагностики» (2008 г.) и «Клиническая диагностика. Проблемно-ориентированный учебник по внутренней медицине» (2019 г.); редактор Национального руководства для врачей «Пульмонология», автор и главный редактор 10-томной Библиотеки по биоэтике, автор более 100 авторских свидетельств на изобретения. А.Г. Чучалин – обладатель одного из самых высоких индексов научного цитирования (Хирша, Scopus) среди российских ученых.

А.Г. Чучалин – главный редактор журналов «Пульмонология», «Атмосфера. Пульмонология и аллергология»; член редколлегии журналов «Терапевтический архив», «Врач», «Русский медицинский журнал», «Транспланто-

логия», «Multidisciplinary Respiratory Medicine» и «Respiratory Medicine». Под его руководством журнал «Пульмонология» дважды становился победителем национального конкурса СМИ «Золотой фонд прессы», проводимого при поддержке Совета Федерации Федерального собрания РФ и Федерального агентства по печати и массовым коммуникациям РФ (2021, 2022 г.).

Многогранная работа А.Г. Чучалина в сфере образования, науки, практической медицины, организационной и общественной деятельности отмечена многочисленными государственными, ведомственными и общественными наградами, в их числе: орден «За заслуги перед Отечеством» IV и III степени, четырежды – премии Правительства РФ, национальные премии «Призвание» (2009 г.), «За сбережение народа» (2019 г.), конкурса «Главный редактор года» (2021 г.); почетный профессор ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

Заслуги А.Г. Чучалина признаны не только в России, но и за рубежом. В 2000 г. Александр Григорьевич избран вице-президентом Европейского респираторного общества (ЕРО), является Почетным членом Немецкого общества пульмологов. В 2002 г. первым из российских врачей награжден международной премией «Золотой Гиппократ» за выдающиеся достижения в области клинической медицины. В 2003 г. А.Г. Чучалин удостоен награды Евроазиатского общества терапевтов «Золотой стетоскоп».

Высокий профессионализм академика А.Г. Чучалина, чувство долга, внимательное и доброжелательное отношение к людям снискали большой авторитет и уважение среди научной общественности, его коллег, учеников и пациентов.

Редакция присоединяется к многочисленным поздравлениям и желает юбиляру здоровья, энергии для новых свершений и всего самого доброго!



OMNIDOCTOR.RU

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

При подготовке рукописи авторам следует придерживаться «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

При рассмотрении статьи редакция производит обязательную проверку материала с помощью системы «Антиплагиат».

Журнал «Терапевтический архив» публикует статьи по всем проблемам заболеваний внутренних органов, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями, за исключением материалов о заболеваниях детей.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, клинические случаи, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Плата с авторов статей за публикацию рукописей не взимается.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Обязательно наличие официального направления организации(ий), на базе которой(ых) выполнена работа.

Все материалы отправляются в редакцию через официальный сайт журнала ter-arkhiv.ru. В случае невозможности отправки статьи через сайт, просьба отправить ее по адресу электронной почты editor@ter-arkhiv.ru

Отдельным вложением в формате PDF или JPEG высылаются:

- официальное направление учреждения;
- первая страница статьи с визой и подписью научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения;
- последняя страница с подписями всех авторов.

Все компоненты статьи должны быть в одном файле в формате Word:

- 1) титульный лист;
- 2) аннотация на русском и английском языках (не более 250 слов);
- 3) ключевые слова;
- 4) введение;
- 5) материалы и методы (для оригинальных статей);
- 6) результаты (для оригинальных статей);
- 7) обсуждение (для оригинальных статей);
- 8) заключение;
- 9) дисклеймеры на русском и английском языках (после текста статьи, перед списком литературы): раскрытие интересов (в случае отсутствия конфликта интересов отмечается: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»), вклад авторов, сведения о финансировании, этический протокол (в оригинальной статье), информированное согласие пациентов (в оригинальных статьях и клинических случаях);
- 10) библиография;
- 11) таблицы (если необходимо);
- 12) иллюстрации (если необходимо, в случае заимствования иллюстраций указать источники и тип лицензии);
- 13) подписи к рисункам.

Страницы рукописи должны быть пронумерованы.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи – информативное и достаточно краткое (на русском и английском языках, не более 12 слов, с указанием дизайна исследования в конце и через двоеточие).
2. Инициалы и фамилии авторов на русском языке, полностью имена и фамилии на английском языке согласно ORCID авторов.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (на русском и английском языках). Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>. Если авторов несколько и они работают в разных учреждениях (городах), то приводится список этих учреждений с цифровыми ссылками принадлежности авторов к определенному учреждению.
4. **Сведения об авторах:** полностью фамилии, имена и отчества, ученая степень, место работы, должность и звание, e-mail и ORCID* всех авторов и телефон автора для связи.

*При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>

ORCID – это реестр уникальных идентификаторов ученых и вместе с тем соответствующий метод, который связывает исследовательскую деятельность с этими идентификаторами. Это единственный способ однозначно идентифицировать личность ученого, особенно в ситуациях с полным совпадением ФИО авторов.

Ко всем оригинальным статьям прилагается структурированная аннотация объемом от 200 до 250 слов, включающая рубрики: цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение и заключение (на русском и английском – Abstract – языках).

К клиническим случаям, лекциям и обзорным статьям необходимо приложить неструктурированную аннотацию (на русском и английском языках).

После аннотации приводятся «Ключевые слова» (от 5 до 10 слов или словосочетаний), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах (на русском и английском языках).

Текст

Объем оригинальной статьи (включая выходные данные и библиографию) не должен превышать 25 тыс. знаков с пробелами; объем клинических наблюдений – 20 тыс. знаков с пробелами; лекций и обзоров – 30 тыс. знаков с пробелами.

Структура оригинальных статей

Введение. Формулируется цель, обосновывается необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указываются производитель и страна.

Результаты. Представляются в логической последовательности в тексте, таблицах и рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, упоминаются только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Выделяются новые и важные аспекты результатов собственного исследования и по возможности сопоставляются с данными других авторов. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение.

Литература / References. Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте). При упоминании в тексте отдельных фамилий авторов им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках, обычным текстом (не гиперссылками). Не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно. При составлении списка приоритет должен отдаваться работам отечественных авторов. В соответствии с требованиями международного систем цитирования Web of Science и Scopus библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и должны даваться не только на языке оригинала, но и на латинице (романским алфавитом).

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в примечании к таблице, за исключением случаев, когда аббревиатура уже указана в тексте.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) высылаются по возможности отдельными файлами в исходном формате и неужатом размере, с указанием номера рисунка, обозначением верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Редколлегия оставляет за собой право рекомендаций по сокращению и редактированию статей.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не публикуются.