КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, том 29, номер 2. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж. ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, эндокринологический центр, Москва*

В.Т. ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я. ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С. КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д. КОБАЛАВА *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г. КУКЕС *профессор, акад. РАН, кафедра пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д. КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г. ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И. ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В. СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А. СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П. ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В. ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И. ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

5 **Острая сердечная недостаточность: определение понятия, стратификация риска, классификация, формулировка диагноза**

В.Н. Хирманов, Е.Ф. Павлыш

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

12 **Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек**

С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

21 **Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке**

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев, С.В. Моисеев, А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровко, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев, Е.Л. Буланова, И.Б. Бондаренко, В.В. Гайнитдинова, Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева, З.М. Мержоева, Г.С. Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк, М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А. Распопина, В.В. Роюк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбалян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Щепалина, А.А. Яковлева

30 **Оценка осведомленности врачей о современных критериях и маркерах сепсиса**

Д.О. Грапов, В.Г.Кукес, В.Ф. Маринин, Е.В. Ших, Н.А. Румянцев

34 **Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции**

Е.А. Тао, А.С. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, Н.Р. Носова, С.В. Моисеев

40 **Ориентация на центральное АД — перспективный подход к ведению пациентов с неконтролируемой артериальной гипертоний, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек**

В.С. Черноморец, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава

47 **Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Х.М. Гудиева, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава

ЛЕКЦИЯ

51 **Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией**

А.Ф. Сафарова , Ж.Д. Кобалава, С.А. Рачина, Е.К. Шаварова, М.В. Вацик, О.Т. Зоря, О.И. Лукина

56 **Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению**

В.В. Рамеев, А.Х. Симонян, М.В. Богданова, Л.В. Лысенко (Козловская), С.В.Моисеев

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

68 **Роль полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при блечении блокатором H_1-гистаминовых рецепторов**

В.Б. Гришина, Д.А. Сычев, Е.Ю. Борзова, М.С. Застрожин, К.А. Акмалова, А.Б. Шигурова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

73 **Применение толперизона в практике травматолога-ортопеда**

О.А. Каплунов, К.О. Каплунов

77 **Меполизумаб в лечении эозинофильного гранулематоза с полиангиитом**

П.И. Новиков, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова, С.В. Моисеев

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

84 **Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” как инструмент принятия решений в льготном лекарственном обеспечении**

Е.В. Елисеева, Е.С. Манеева, В.В. Грибова, Д.Б. Окунь

www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, 1-4

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

www.clinpharm-journal.ru
e-mail: avt420034@yahoo.com

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосред ственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

ООО “ФАРМАПРЕСС”. ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в АО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сооб щить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) сентябрь, (4) ноябрь.

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2020, VOL. 29, ISSUE 2

VIEW POINT

5 **Acute heart failure: definition, risk stratification, classification, diagnosis**

V.N. Khirmanov, E.F. Pavlysh

PERSPECTIVE

12 **Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function**

S. Moiseev

ORIGINAL ARTICLES

21 **Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia**

P. Glybochko, V. Fomin, S. Avdeev, S. Moiseev, A. Yavorovskiy, M. Brovko, K. Umbetova, V. Aliev, E. Bulanova, I. Bondarenko, O. Volkova, V. Gaynitdinova, T. Gneusheva, K. Dubrovin, V. Kapustina, V. Kraeva, Z. Merzhoeva, G. Nuralieva, P. Nogtev, V. Panasyuk, M. Politov, A. Popov, E. Popova, N. Raspopina, V. Royuk, Yu. Sorokin, N. Trushenko, E. Khalikova, N. Tsareva, S. Chikina, N. Chichkova, L. Akulkina, N. Bulanov, L. Ermolova, A. Zykova, A. Kitbalian, A. Moiseev, P. Potapov, E. Tao, V. Sholomova, A. Shchepalina, A. Yakovleva

30 **Awareness of physicians of the new definition and biomarkers of sepsis**

D.O. Grapov, V.G. Kukes, V.F. Marinin, E.V. Shikh, N.A. Rumyantsev

34 **Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population**

E. Tao, A. Moiseev, P. Novikov, N. Bulanov, N. Nosova, S. Moiseev

40 **Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease**

V.S. Chernomorets, E.A. Troitskaya, Zh.D. Kobalava

47 **Use of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction**

K. Gudieva, A. Safarova, Zh. Kobalava

LECTURES

51 **The use of lung ultrasound in patients with COVID-19**

A.F. Safarova, Zh.D. Kobalava, S.A. Rachina, E.K. Shavarova, M.V. Vatsik, O.T. Zorya, O.I. Lukina

56 **Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment**

V.V. Rameev, A.Kh. Simonyan, M.V. Bogdanova, L.V. Lysenko (Kozlovskaya), S.V. Moiseev

PHARMACOGENETICS

68 **The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H$_1$-receptor antagonist**

V.B. Grishina, D.A. Sychev, E.Y. Borzova, M.S. Zastrozhin, K.A. Akmalova, A.B. Shigurova

REVIEW

73 **Tolperisone in orthopedics and traumatology**

O.A. Kaplunov, K.O. Kaplunov

77 **Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis**

P.I. Novikov, N.M. Bulanov, A.S. Zykova, S.V. Moiseev

DATABASE

84 **Database of clinical trials of medicines as an instrument for decision-making in preferential medicines providing**

E.V. Eliseeva, E.S. Maneeva, V.V. Gribova, D.B. Okun

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Острая сердечная недостаточность: определение понятия, стратификация риска, классификация, формулировка диагноза

В.Н. Хирманов, Е.Ф. Павлыш

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Ники фо рова МЧС России, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: В.Н. Хирманов. ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2. vkhirmanov@mail.ru.

Для цитирования: Хирманов В.Н., Павлыш Е.Ф. Острая сердечная недостаточность: определение понятия, стратификация риска, классификация, формулировка диагноза. Клин фармакол тер 2020; 29(2):5-11 [Khirmanov VN, Pavlysh EF. Acute heart failure: definition, risk stratification, classification, diagnosis. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):5-11 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-5-11.

Острую сердечную недостаточность (ОСН) можно определить как осложнение болезни системы кровообращения, выражающееся в быстром возникновении или нарастании жалоб (трудно переносимых больным) и объективных расстройств (опасных для жизни, особенно при отсутствии срочного лечения), вызванных сердечной недостаточностью. Проблема ОСН приобретает все большую актуальность в связи с улучшением возможностей поддержания жизни больных с наиболее тяжелыми формами острых и хронических заболеваний сердца. Для эффективного лечения, правильного ведения этих пациентов важно ясно понимать определения ключевых понятий острой сердечной недостаточности, классификацию, принципы формулировки диагноза, а также возможности стратификации риска и прогнозирования. Названные аспекты критически рассмотрены в настоящей статье.

Ключевые слова. *Острая сердечная недостаточность, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, отек легких, кардиогенный шок, определение, классификация, стратификация риска.*

В последние десятилетия внимание многих кардиологов – исследователей и практических врачей было поглощено проблемой сердечной недостаточности (СН), точнее хронической СН (ХСН). Причин этому было достаточно: с одной стороны, эпидемический масштаб заболеваемости, с другой стороны, улучшившиеся возможности диагностики, значительный прогресс в лекарственном и хирургическом лечении, появление полезных имплантируемых устройств. Для врачей разрабатывались рекомендации и руководства, им на смену приходили новые – уточненные, более совершенные версии. В конце 20-го – начале 21-го века “Школы сердечной недостаточности” были в России популярнейшей формой врачебного всеобуча. Все это обеспечило значительный прогресс в лечении больных ХСН.

Тем временем, в результате более эффективного лечения, увеличения продолжительности жизни произошло парадоксальное увеличение числа больных с поздними стадиями и наиболее тяжелыми формами ХСН, для которых характерна острая декомпенсация СН, образующая большую часть случаев острой сердечной недостаточности (ОСН).

Проблема ОСН долгое время пребывает в информационной тени, да и изучается значительно меньше, нежели ХСН. И все же появляются новые идеи, полезные для фундаментального осмысления ОСН, а, кроме того, последовательно совершенствуются приемы ее диагностики и лечения. В этой ситуации важно критически пересмотреть некоторые базисные для клинической практики аспекты: определение понятия ОСН, классификацию, принципы формулировки диагноза, а также возможности стратификации риска и прогнозирования, что чрезвычайно важно для эффективного лечения и правильного ведения больных.

Определение понятия “острая сердечная недостаточность”

В последние 2 десятилетия понятие ОСН претерпевало значительные изменения. В

уточнении этого аспекта, как и в изучении проблемы СН в целом, важную роль играет деятельность экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и смежных научных обществ. Она выражается, в частности, в создании и апробации согласованных официальных экспертных заключений – руководств для врачей. Всего четверть века назад в первом из серии этих документов – в "Руководстве по диагностике сердечной недостаточности" [1] экспертам понадобилось уточнить, что "*термин ОСН часто используется исключительно для обозначения острого кардиогенного отека легких, однако он может быть применен и к кардиогенному шоку*", а далее рекомендовалось не использовать термин ОСН, а конкретизировать: либо отек легких, либо кардиогенный шок.

Однако спустя всего одно десятилетие именно этот "нерекомендованный" термин и стал заглавным для нового издания документа. "Руководство по диагностике и лечению ОСН" было подготовлено экспертами Европейского общества кардиологов и Европейского общества интенсивной медицины [2]. В нем и было сформулировано новое развернутое определение ОСН:

ОСН – это быстрое возникновение жалоб и объективных расстройств, связанных с нарушением функции сердца как на фоне предшествующего заболевания сердца, так и при его отсутствии. Нарушения могут затрагивать систолическую и/или диастолическую функции миокарда, ритм сердца, пред- или посленагрузку на него. Они часто означают угрозу для жизни, необходимость срочного лечения. ОСН может быть самостоятельным, вновь возникшим (de novo) состоянием или острой декомпенсацией ХСН.

Это определение было принято за основу и фактически широко применяется на протяжении уже 15 лет, хотя в последних двух версиях Руководства ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2012 и 2016 гг.) [3,4] оно выглядит более лаконичным и полностью клиническим определением (патофизиологические аспекты оставлены в стороне), но по существу изменилось мало:

ОСН – термин, описывающий быстрое возникновение или нарастание жалоб и объективных расстройств, свойственных сердечной недостаточности. Это опасное для жизни состояние, требующее неотложного внимания и обычно приводящее к госпитализации.

Однако и новая версия определения не вполне безупречна. Во-первых, что касается быстрого появляющихся или нарастающих симптомов, то весьма свойственные ОСН одышка и отеки не являются для нее строго специфичными. Например, причиной внезапно возникшей одышки может быть не ОСН, а пневмония, пневмоторакс, иная патология легких, почек, головного мозга. Увеличение отеков на ногах также не всегда вызвано ОСН, причинами могут быть нефротический синдром, флеботромбоз и т.д. Поэтому определения СН должно основываться не на симптомах, *свойственных* ей, а на симптомах, *вызванных* ею. Установление этой взаимосвязи является важнейшей задачей диагностики и дифференциальной диагностики.

Наряду с выяснением принадлежности симптомов к ОСН имеет значение оценка динамики, субъективной тяжести и прогностической значимости симптомов. Для больных ХСН характерно волнообразное или неуклонное и довольно быстрое (за часы или дни, но может быть и недели) нарастание одышки и отеков, которое означает декомпенсацию ХСН, являющуюся наиболее частой разновидностью ОСН. ОСН соответствует такая выраженность субъективных симптомов, которую можно охарактеризовать как *нестерпимость* для больного (например, субъективное удушье). В остальном симптомы – субъективные (жалобы больного) или объективные (физические, лабораторные, инструментальные параметры) – для установления их принадлежности к ОСН должны оцениваться с точки зрения того, какую опасность они представляют, т.е. их прогностической значимости.

ОСН – осложнение болезни системы кровообращения, выражающееся в быстром возникновение или нарастании жалоб (трудно переносимых больным) и объективных расстройств (опасных для жизни, особенно при отсутствии срочного лечения), вызванных СН.

Классификации ОСН. Клинические формы

Традиционно основанием для суждения о риске служит классификация – выделение клинических форм, стадий, степеней тяжести. В настоящее время наиболее общим, первоначальным классификационным принципом является разделение случаев ОСН, возникших впервые (*de novo*), и эпизодов острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), существовавшей ранее (т.е. декомпенсации ХСН). В основе ОСН *de novo* обычно лежат внезапно возникшие патологические состояния (инфаркт миокарда, тахиаритмия, миокардит, острая дисфункция клапана и т.д.), при которых возможно и зачастую эффективно лечение этих заболеваний, наряду с коррекцией ОСН. В популяции значительно чаще встречаются случаи ОДСН (в совокупности ОСН их доля составляет около 80-90% [5]), в лечении которых ставку в большинстве случаев следует делать на средства лекарственной коррекции СН, если лежащие в ее основе заболевания не поддаются радикальной коррекции.

В настоящее время выделяют следующие клинические формы ОСН, описание которых приводим в соответствии с Руководством ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 г., в котором представлена наиболее поздняя версия их трактовки [6]:

- **Ухудшение или декомпенсация ХСН** [т.е. ОДСН – *примеч. автора*] (периферические отеки/застойные изменения): обычно происходит постепенное ухудшение ранее выявленной хронической СН, имеются признаки системного и легочного застоя. Низкое АД при поступлении в клинику означает плохой прогноз.

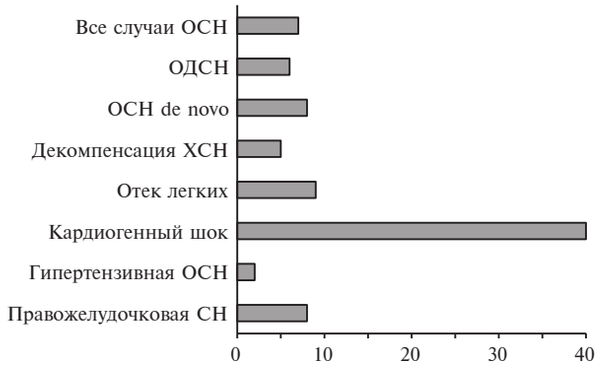

Рис. 1. Госпитальная смертность (%) при ОСН в зависимости от ее клинической формы (по данным регистра Euro Heart Failure Survey II [7])

- **Отек легких:** у пациентов имеются тяжелые респираторные расстройства (дистресс), тахипноэ и ортопноэ, влажные хрипы при аускультации легких. Насыщение кислородом обычно менее 90% при самостоятельном дыхании до начала лечения кислородом.
- **Гипертензивная СН:** симптомы СН на фоне высокого АД, функциональное состояние левого желудочка обычно существенно не нарушено. Наблюдаются симптомы симпатикотонии с тахикардией и вазоконстрикцией. При эуволемии или легкой гиперволемии зачастую имеются признаки застоя в легких, но нет таковых в большом круге кровообращения. При проведении правильного лечения эффект наступает быстро. Госпитальная смертность низкая.
- **Кардиогенный шок:** вызванная СН гипоперфузия тканей при условии, что преднагрузка (заполнение сердца) и грубые нарушения ритма скорректированы. Четких гемодинамических критериев нет, но обычно АД снижено (систолическое АД <90 мм рт. ст. или среднее АД более, чем на 30 мм рт. ст.) при отсутствии или снижении выделения мочи (менее 0,5 мл/кг/ч). Нарушения ритма сердца возникают часто.
- **Изолированная правожелудочковая СН** характеризуется синдромом низкого сердечного выброса при отсутствии застоя в легких, но при повышенном давлении в яремных венах, с гепатомегалией или без нее, с низким давлением заполнения левого желудочка.
- **ОСН при остром коронарном синдроме** (ОКС): у многих больных ОСН наблюдаются клинические и лабораторные признаки ОКС. Примерно у 15% больных ОКС имеются жалобы и объективные симптомы СН. Эпизоды ОСН часто сочетаются и провоцируются аритмиями (брадикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия).

Представленное разделение очень важно для клинической практики, потому что первичное распознавание, дальнейшая диагностическая тактика, а также направленность, средства и перспективность лечения, прогноз жизни при ОСН связаны с ее клинической формой (рис. 1).

Классификации ОСН при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда

Наиболее известны и изучены с точки зрения обоснованности применения (валидности) две системы оценки тяжести ОСН, использующиеся в отделениях интенсивной терапии для коронарных больных – классификации Киллипа и Форрестера.

Классификация ОСН, известная под именем Killip, была предложена и апробирована Томасом Киллипом и Джоном Кимбалом для оценки тяжести и динамики поражения миокарда у больных инфарктом в 1967 году [8], когда еще отсутствовали возможности эффективного лечения этого заболевания, т.е. восстановления проходимости пораженной артерии. Основанная на учете клинических (и, возможно, рентгенологических) симптомов, она оказалось простой, удобной и востребованной в клинической практике и традиционно используется во многих клиниках нашей страны. Важным достоинством классификации является также доказанная валидность в условиях современного лечения. Наличие ОСН и ее стадия (по Киллипу) являются сильным независимым предиктором смерти как в ближайшем, так и в отдаленном периоде после инфаркта миокарда (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, при выполнении тромболизиса и при катетерных вмешательствах) [9,10].

Классификация тяжести ОСН при ОКС (по Кил - липу) [8]

- **Стадия I** – отсутствие СН. Признаков сердечной декомпенсации нет.
- **Стадия II** – имеется СН. Диагностические критерии: влажные хрипы над нижними отделами легких, другие застойные изменения в легких, признаки легочной венозной гипертензии, ритм галопа (за счет третьего тона).
- **Стадия III** – тяжелая СН. Явный отек легких с влажными хрипами над всей поверхностью легких.
- **Стадия IV** – кардиогенный шок: артериальная гипотензия (систолическое АД – 90 мм рт. ст. и ниже), периферическая вазоконстрикция (олигурия, цианоз, потливость).

Классификация Форрестера появилась на 10 лет позже и также была предназначена для стратификации ОСН у больных инфарктом миокарда [11]. Больные подразделяются на 4 группы (рис. 2) на основании, с одной стороны, клинических признаков (гипоперфузия периферических тканей – нитевидный пульс, холодная липкая кожа, периферический цианоз, артериальная гипотензия, тахикардия, спутанность сознания, олигурия, а также симптомы застоя в легких – хрипы, изменения на рентгенограмме), а, с другой стороны, гемодинамических данных – снижение сердечного индекса ($\leq$2,2 л/мин/м^2) и повышение давления в легочных капиллярах (>18 мм рт. ст.).

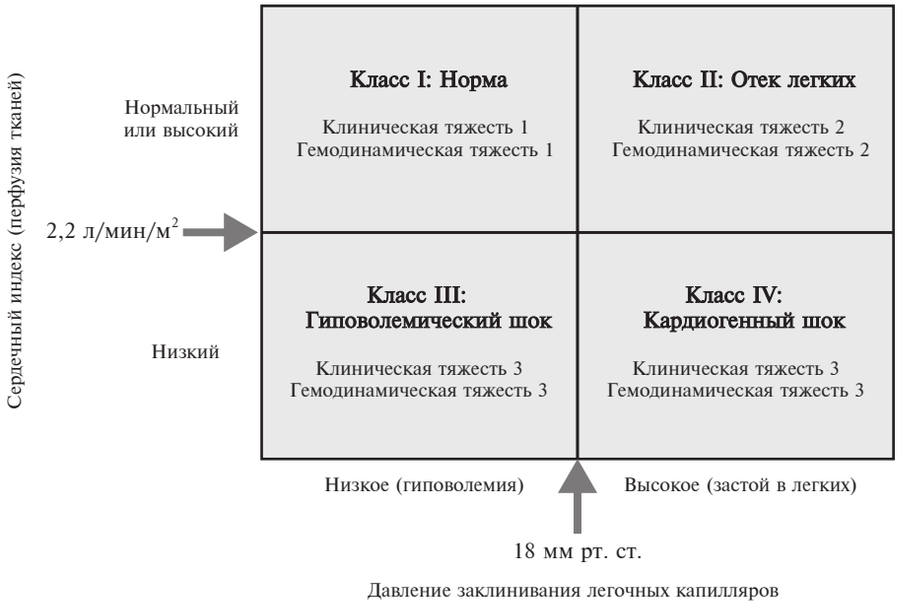

Рис. 2. Классификация тяжести острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (остром коронарном синдроме) Форрестера [11]

Имеются немногочисленные исследования применимости данной классификации. Некоторые подтверждают ее валидность (а именно, прогностическую значимость) в условиях современного (тромболитического) лечения инфаркта миокарда [12], а другие это отвергают, в частности, в связи отсутствием связи между показателями катетеризации правых камер сердца (давление заклинивания) и прогнозом [13]. Обращает на себя внимание усложненность данной классификации, ее зависимость от инвазивных измерений, малочисленность публикаций об исследованиях, в которых она так или иначе применялась, в том числе и крупных клинических испытаний. И если в оригинальной публикации предлагалось выбирать лечение в зависимости от гемодинамического статуса, то сейчас, спустя почти 4 десятилетия, невозможно судить о том, насколько эффективна такая стратегия. Наконец, следует отметить, что градации ОСН, установленные на основании рассмотренных альтернативных классификаций, вполне совпадают лишь в 42% случаев, т.е. они скорее не совпадают [13].

Существует также классификация клинической тяжести сердечной недостаточности, основанная на оценке состояния периферического кровообращения (перфузии периферических тканей) и данных аускультации легких (застойные явления) – она относится скорее к ОДСН (рис. 3). Эта классификация предполагает выделение класса I (“теплые и сухие”), класса II (“теплые и влажные”), класса III (“холодные и сухие”) и класса IV (“холодные и влажные”). Правомерность этой классификации была изначально валидировна (с точки зрения связи с прогнозом) при кардиомиопатиях, и, хотя сведения о ее научной апробации крайне ограничены, по экспертному заключению может применяться у больных ХСН (ОДСН) – госпитализированных или амбулаторных и [2,14].

В целом рассмотрение имеющихся классификаций ОСН показывает их несовершенство – в большей или меньшей степени к ним можно отнести упреки в архаичности, недостаточной научной аргументированности, во фрагментарном подходе к сложным явлениям или, наоборот, в громоздкости.

	Застоя нет	Имеется застой
Адекватная перфузия	**“ТЕПЛЫЕ И СУХИЕ”**	**“ВЛАЖНЫЕ И ТЕПЛЫЕ”**
Критическая гипоперфузия	**“ХОЛОДНЫЕ И СУХИЕ”**	**“ВЛАЖНЫЕ И ХОЛОДНЫЕ”**

Рис. 3. Классификация клинической тяжести острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности [14]

view2_Layout 1 09.06.20 11:27 Page 9

ТАБЛИЦА 1. Критерии тяжести больных ОСН, означающие необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии

Society of Chest Pain Centers, 2008 [16]	Collins S. и соавт. (2013) [15]	Lee D. и Ezekowitz J. (2014) [17]
• Нестабильность гемодинамики и дыхания • Систолическое АД <100 мм рт. ст. • Частота дыханий >32 в минуту или необходимость в ИВЛ к моменту госпитализации • Есть симптомы гипоперфузии • Концентрация мочевины в плазме >40 мг/дл • Концентрация креатинина в плазме >3,0 мг/дл • Изменения на ЭКГ и/или гипертропонинемия • Отсутствие СН в прошлом • Коморбидные состояния, требующие госпитализации • Необходимость внутривенных инфузий вазоактивных лекарств с подбором доз • Отсутствие реакции на начальную терапию (прироста диуреза, улучшения витальных признаков)	• Систолическое АД <100 мм рт. ст. • Частота дыханий >32 в минуту или необходимость в ИВЛ к моменту госпитализации • Концентрация мочевины в плазме >40 мг/дл • Концентрация креатинина в плазме >3,0 мг/дл • Ишемические изменения на ЭКГ или гипертропонинемия	*Основные признаки нарушения хотя бы одной витальной функции:* • Систолическое АД <90-100 мм рт. ст. • Частота дыханий >20 в миунуту • Частота сердечных сокращений >90 в минуту • Насыщение кислородом <91% • Нарушение функции почек • Явные признаки ишемии миокарда или гипертропонинемия • Вновь выявленная СН • Коморбидные состояния, требующие госпитализации • Нескорректированные аритмии

Течение заболевания и стратификация риска при ОСН

Стратификация риска – одно из наиболее значимых в практическом отношении направлений научных исследований ОСН. В то же время на стратификацию риска как на систему медицинской оценки возлагаются функции, с выполнением которых с помощью традиционных классификаций справиться трудно: выбор типа медицинской помощи (например, решение вопроса о том, следует больного госпитализировать или нет, а если да – то в отделение интенсивной терапии или отделение общего типа), методов мониторинга за состоянием больных, средств лечения (из числа стандартных или резервных), планирования продолжительности пребывания в клинике, тактики ведения больного на амбулаторном этапе.

Число пациентов, доставляемых в клиники по поводу СН, очень велико. В США, например, оно составляет около 1 млн в год, однако примерно в половине этих случаев госпитализация не требуется [15]. Поэтому полезно выделять больных ОСН с наибольшим риском, явно нуждающихся в госпитализации (в отделения интенсивной терапии). Сопоставление соответствующих критериев, предлагаемых группами наиболее авторитетных международных экспертов в последние годы, показывает значительное сходство, а также тенденцию к упрощению и сокращению числа критериев с течением времени (табл. 1) [15-17].

Формулировка диагноза

Состоявшийся эпизод ОСН должен найти отражение в окончательном диагнозе. Документирование – важный пункт ведения таких больных, поскольку ОСН является сильным предиктором прогноза их жизни. При появлении (возобновлении) ОСН или ОДСН требуется внимательный анализ причин, выработка тактики наблюдения и лечения – сейчас и на отдаленную перспективу. Информация об эпизоде ОСН важна для обеспечения преемственности в ведении больного. Между тем она зачастую все же отсутствует или теряется в современном диагнозе, разрастающемся по мере расширения арсенала возможностей.

Преобладающую часть случаев ОСН составляют эпизоды ОДСН у немолодых пациентов, для подавляющего большинства из которых характерно наличие нескольких заболеваний сердца (гипертоническое сердце, ишемическая кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз, дегенеративные поражения клапанов, фибрилляция предсердий и т.д.) и экстракардиальной коморбидности, также, как правило, множественной (хроническая болезнь почек, сахарный диабет, анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, цереброваскулярная болезнь, апноэ во время сна, болезни щитовидной железы) и потенцирующей сердечную недостаточность и ее декомпенсацию [18,19]. По существующей традиции в начале диагноза указывают основное заболевание, а затем его следствия (их может быть немало, и они также могут конкурировать с сердечной недостаточностью – почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, цереброваскулярная недостаточность). Так что затеряться диагнозу ОДСН в таких случаях есть где. С учетом прогностической важности ОДСН и того, которое по счету это обострение, (рис. 4), сколь долго оно длилось, запись об этом должна занимать заметное место в диагнозе (или сопроводительном эпикризе).

Что же касается вновь развившейся ОСН, то и в этом случае существует возможность не указать на это в выписном эпикризе (диагнозе). Например, во многих случаях инфаркта миокарда явления умеренно выраженной ОСН удается быстро купировать в отделении интенсивной терапии (после реваскуляризации), и к моменту выписки больного из общего (кардиологиче-

view2_Layout 1 09.06.20 11:27 Page 10

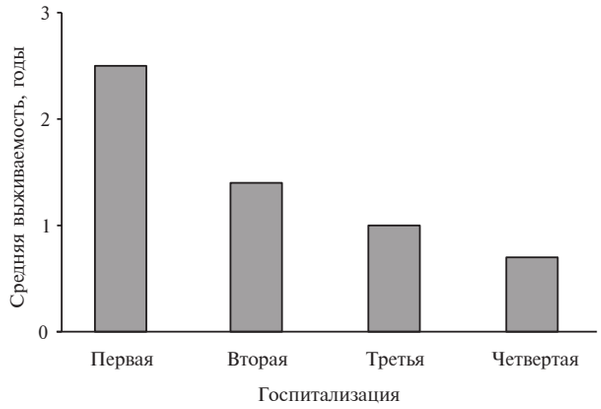

Рис. 4. Средняя выживаемость больных ОДСН

ского) отделения врачи о ней в диагнозе не упоминают как о несущественной детали анамнеза, утратившей актуальность.

В заключение предлагаем примеры формулировок диагноза у больных ОСН:

- ИБС: острый передний инфаркт миокарда с подъемом ST (дата), осложненный ОСН (стадия II по Киллип, дата). Реваскуляризация: катетерная пластика и стентирование проксимального участка передней межжелудочковой артерии (дата). Стабилизация сердечной недостаточности на уровне 2 функционального класса (дата).
- Дилатационная кардиомиопатия. ХСН 2Б стадия, острая декомпенсация (первый эпизод, отек легких, дата), компенсация на уровне 3 функционального класса (дата).

Заключение

Итак, многие важные аспекты феномена ОСН – определение понятия, систематизация клинических форм, подходы к классификации, стратификация риска и оформление диагноза – сформулированы к настоящему времени достаточно ясно и рационально, чтобы применяться в клинической практике. Это важно как для успешного лечения больных при данном эпизоде обострения заболевания, так и для планирования врачом стратегии ведения. Проблема ОСН выходит из тени забвения и требует к себе внимания практических врачей, лечебный арсенал которых заметно пополняется.

Конфликт интересов: нет.

1. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 1995;16(6):741-51.
2. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al; ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26(4):384-416.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012;33(14):1787-847.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129–200.
5. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. JAMA 2014;312(8):789–90.
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008;10(10):933-89.
7. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006;27(22):2725–36.
8. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20(4):457–64.
9. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003;290(16):2174–81.
10. Mello BH, Oliveira GB, Ramos RF, et al. Validation of the Killip-Kimball classification and late mortality after acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol 2014;103(2):107–17.
11. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1977; 39(2):137–45.
12. Nicolau JC, Serrano CV Jr, Garzon SA, Ramires JA. Prognosis of acute myocardial infarction in the thrombolytic era: medical evaluation is still valuable. Eur J Heart Fail 2001;3(5):569–76.
13. Siniorakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, et al. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. Chest 2000;117(5):1286–90.
14. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;41(10):1797–804.
15. Collins SP, Pang PS, Fonarow GC, et al. Is hospital admission for heart failure really necessary?: the role of the emergency department and observation unit in preventing hospitalization and rehospitalization. J Am Coll Cardiol 2013;61(2): 121–6.
16. Heart Failure Executive Committee, Peacock WF, Fonarow GC, et al. Society of Chest Pain Centers Recommendations for the evaluation and management of the observation stay acute heart failure patient: a report from the Society of Chest Pain Centers Acute Heart Failure Committee. Crit Pathw Cardiol 2008;7(2): 83–6.
17. Lee DS, Ezekowitz JA. Risk stratification in acute heart failure. Can J Cardiol 2014;30(3):312–9.
18. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42(7):1226–33.
19. van Deursen VM, Damman K, van der Meer P, et al. Co-morbidities in heart failure. Heart Fail Rev 2014;19(2):163–72.
20. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J 2007; 154(2):260–6.

Acute heart failure: definition, risk stratification, classification, formulation ot the diagnosis

V.N. Khirmanov, E.F. Pavlysh

Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine,
St Petersburg, Russia

The problem of an acute heart failure becomes more relevant due to the improvement of life maintenance in patients with the most severe forms of acute and chronic heart diseases. For effective treatment and the correct management of these patients it is important to clearly understand definitions of the key concepts of acute heart failure, classification, the principles of a wording of the diagnosis and risk stratification and prediction. The aforementioned aspects are critically discussed in the present article.

Keywords. *Acute heart failure, acute decompensation of chronic heart failure, pulmonary edema, cardiogenic shock, definition, classification, risk stratification.*

view2_Layout 1 09.06.20 11:27 Page 11

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.N. Khirmanov. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine. Academician Lebedev str., St-Petersburg, 194044, Russia. vkhirmanov @mail.ru.

To cite: Khirmanov VN, Pavlysh EF. Acute heart failure: definition, risk stratification, classification, diagnosis. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):5-11 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-5-11.

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 12

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек

С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Таре ева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: С.В.Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева, Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Моисеев С.В. Приме - нение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и ухудшающейся функцией почек. Клин фармакол тер 2020;29(2):12-20. [Moiseev S. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):12-20 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-2-12-20.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что примерно у четверти больных с ФП в динамике наблюдается ухудшение функции почек, хотя частота развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) варьируется в зависимости от выбранных критериев оценки. Риск ухудшения функции почек у пациентов с ФП выше, чем у больных без аритмии, что, вероятно, связано с пожилым и старческим возрастом больных, частым сочетанием ФП с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, активацией нейрогуморальных систем, гемодинамическими нарушениями, неблагоприятными эффектами лекарственных средств. По данным мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, у пациентов с ФП и ХБП прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) имели преимущества перед варфарином по эффективности и по крайней мере не уступали по безопасности. В исследовании ROCKET AF лечение ривароксабаном у пациентов с ухудшающейся функции почек ассоциировалось со снижением частоты инсульта и системных эмболий по сравнению с таковой при приеме варфарина, в то время как частота кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами. Дозы ПОАК зависят от функции почек, поэтому при лечении этими препаратами необходимо регулярно контролировать расчетный клиренс креатинина (по крайней мере ежегодно) и своевременно корректировать дозы в случае его снижения.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, функция почек, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, эдоксабан.*

Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается в клинической практике, особенно у людей пожилого и старческого возраста, и примерно в трети случаев сочетается с хронической болезнью почек (ХБП) III-V стадии, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м ^{2} [1]. Сочетание ФП и ХБП ассоциируется с дополнительным увеличением риска инсульта, а также других неблагоприятных исходов. Наруше - ние функции почек учитывается также при расчете индекса HAS-BLED, который ис - поль зуют для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ФП [2]. Значение индекса HAS-BLED ≥3 указывает на высокий риск кровотечений, но не исключает возможность антикоагулянтной терапии. В большинстве случаев риск тромбоэмболических осложнений выше риска кровотечений, поэтому, в первую очередь, больного ФП необходимо защищать от тромбоэмболий.

Нарушение функции почек приводит к изменению фармакокинетики прямых ораль ных антикоагуляентов (ПОАК), кото - рые сегодня все чаще применяют для профилактики инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, в том числе сочетающейся с ХБП. Допол - нительные проблемы при планировании антикоагулянтной терапии создает тот факт, что у больных с ХБП функция почек со временем может ухудшиться, в том числе под влиянием сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертония и сахарный диабет 2 типа, что может потребовать изменения дозы ПОАК или его замены.

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 13

Естественное снижение функции почек наблюдается и у пациентов старческого возраста. В статье обсуждается тактика антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и ухудшающейся функцией почек.

Частота и клиническое значение сочетания фибрилляции предсердий и ХБП

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что нарушение функции почек ассоциируется с увеличением риска развития ФП [1]. В исследовании REGARDS была проанализирована частота ФП в зависимости от функции почек примерно у 27000 взрослых американцев [3]. У людей с нормальной функцией почек частота ФП составила 1,0%, т.е. соответствовала таковой в общей популяции, в то время как у пациентов с ХБП различных стадей она увеличилась до 2,7-4,2%. Наиболее значительное увеличение риска развития ФП выявили у пациентов с ХБП 4-5 стадии (отношение шансов 3,52). Сходные данные были получены в другом крупном исследовании ARIC (n=10328), в котором снижение рСКФ до 30-50 и 15-29 мл/мин/1,73 м^2 сопровождалось увеличением риска развития ФП в 1,6 и 3,2 раза по сравнению с таковым у пациентов с нормальной функцией почек [4]. Увели - чение риска развития ФП наблюдалось и у пациентов с протеинурией и микроальбуминурией (в 2,0-3,2 раза).

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, среди почти 17000 жителей различных городов Российской Федерации (возраст 25-64 года) частота ХБП 3-5 стадии составила 1,1% [5], в то время как у больных с ФП снижение рСКФ<60 мл/мин/1,72 м^2 отмечается по крайней мере в трети случаев. Например, в исследовании ATRIA, в которое были включены более 13000 пациентов с ФП (средний возраст около 72 лет), ХБП 3-5 стадии была выявлена у 29,1% мужчин и 38,8% женщин [6].

Причиной частого сочетания ФП и ХБП являются общие факторы риска двух состояний, такие как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др. Важную роль в патогенезе ФП играет гипертрофия левого желудочка, которая часто встречается у пациентов с ХБП, а на стадии диализа определяется фактически у всех больных [7]. Определенный вклад в развитие ФП у пациентов с заболеваниями почек может вносить и активация ренин-ангиотензиновой и симпатической систем [8].

Наличие ХБП не учитывается при расчете индекса CHA_2DS_2-VASc, который используется для оценки риска инсульта у пациентов с ФП и, соответственно, определения необходимости в антикоагулянтной терапии. Тем не менее, результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что снижение рСКФ ассоциируется с увеличением риска инсульта [9], поэтому нарушение функции почек может способствовать дополнительному его повышению у больных с ФП [6]. По данным мета-анализа 18 исследований, у пациентов с ФП и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 риск тромбоэмболических осложнений был в 1,62 раза выше, чем у пациентов с ФП и более высокой рСКФ (p<0,001) [10].

Таким образом, нарушение функции почек может служить дополнительным доводом в пользу антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, хотя при оценке ее целесообразности следует в первую очередь ориентировать на значение индекса CHA_2DS_2-VASc.

Частота и механизмы прогрессирования ХБП у пациентов с ФП

В большинстве исследований роль ХБП как предиктора неблагоприятных исходов у пациентов с ФП изучали только с учетом исходной рСКФ. Однако последняя не является статичным параметром, а у части пациентов с ХБП функция почек постепенно ухудшается. В 2-летнем исследовании прогрессирование ХБП, характеризовавшееся снижением рСКФ по крайней мере на 25% через 6 и 12 мес, наблюдалось у 10% и 13% из 617 пациентов с ФП, соответственно [11]. При этом ухудшение функции почек ассоциировалось с достоверным увеличением риска неблагоприятных исходов, включая инсульт.

L. Hu и соавт. изучали изменения функции почек у 631 пациента с ФП в течение в среднем около 30 мес [12]. В течение указанного срока значительное ухудшение функции почек (снижение рСКФ по крайней мере на 30% по сравнению с исходной) было выявлено у 24,6% пациентов. Кроме того, у 28,7% из 478 пациентов с исходной рСКФ ≥60 мл/мин/1,73 м^2 было отмечено развитие ХБП 3 стадии. Факторами, ассоциировавшимися с ухудшением функции почек, были возраст ≥75 лет, застойная сердечная недостаточность, более низкая исходная рСКФ и дилатация левого предсердия.

ФП и сама по себе, по-видимому, способствует прогрессированию ХБП. В крупном когортном исследовании развитие ФП наблюдалось у 8% из 206229 взрослых пациентов с рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 [13]. В течение в среднем 5 лет частота прогрессирования ХБП с развитием терминальной почечной недостаточности составила 74 на 1000 пациенто-лет у больных с ФП и 64 на 1000 пациенто-лет у пациентов без ФП (p<0,001; скорректированное отношение шансов 1,67).

В рамках регистра ORBIT-AF II динамику функции почек анализировали у 6682 пациентов с ФП (медиана возраста 72 года), получавших ПОАК или варфарин. Исходная медиана клиренса креатинина составляла 80,1 мл/мин (57,4,108,5). Критерием ухудшения функции почек служило снижение клиренса креатинина более чем на 20% и 30% по сравнению с исходным. В течение примерно одного года указанные конечные точки были достигнуты у 23,1% и 10,6% пациентов, соответственно [14].

Таким образом, примерно у каждого четвертого пожилого пациента с ФП в течение года можно ожидать прогрессирования ХБП. Следует отметить, что у пациентов с исходно нарушенной функцией почек даже относительно небольшое дальнейшее снижение рСКФ может быть основанием для пересмотра антикоагулянтной терапии. Основные причины ухудшения функции

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 14

почек у пациентов с ФП, вероятно, соответствуют общим механизмам развития и прогрессирования ХБП [15] и включают в себя возрастное снижение числа функционирующих нефронов, воздействие плохо контролируемых артериальной гипертонии и сахарного диабета, гиперурикемию, нефротоксичные эффекты лекарственных средств и т.п. Важное значение для развития и прогрессирования ХБП при ФП имеют нарушения гемодинамики. Как указано выше, застойная сердечная недостаточность и дилатация левого предсердия ассоциировались с ухудшением функции почек в крупном исследовании у пациентов с ФП [12].

В последние годы обсуждается и неблагоприятное влияние антикоагулянтов на функцию почек. В 2009 г. S. Brodsky и соавт. описали 9 случаев острого повреждения почек (ОПП), развившегося на фоне лечения варфарином [16]. У всех пациентов нарушение функции почек по времени совпало с увеличением международного нормализованного отношения (МНО) >3, а при биопсии определялись кровоизлияния в клубочках и обструкция почечных канальцев эритроцитарными цилиндрами. Полученные данные свидетельствовали о том, что причиной ОПП была чрезмерная антикоагуляция, которая сопровождалась кровоизлиянием в клубочки почек. Нефропатия, ассоциированная с варфарином, по-видимому, встречается нередко и может развиться у пациентов как с нарушенной, так и нормальной функцией почек. S. Brodsky и соавт. ретроспективно проанализировали результаты измерения сывороточного уровня креатинина при эпизодах увеличения МНО более 3,0 у 4006 больных, получавших варфарин [17]. Частота ОПП, предположительно ассоциированного с варфарином, составила 33,0% у больных с ХБП и 16,5% у пациентов без ХБП. Риск острого ухудшения почек был выше у пожилых людей и пациентов с артериальной гипертонией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Еще в одном крупном ретроспективном исследовании нефропатия, ассоциированная с варфарином, была диагностирована у 19,3% из 1297 пациентов, у которых измеряли сывороточный креатинин в течение 1 недели после и в течение 6 мес до эпизода повышения МНО более 3,0. Частота нефропатии также была выше у пациентов с ХБП [18]. По данным мета-анализа 4 исследований, развитие нефропатии, ассоциированной с антикоагулянтами, сопровождалось почти двукратным увеличением риска смерти в течение 5 лет по сравнению с таковым у больных, у которых антикоагулянтная терапия не вызывала острое ухудшение функции почек (относительный риск 1,91; 95% доверительный интервал 1,22-3,00) [19].

Таким образом, ОПП является нередким осложнением терапии варфарином, особенно у пациентов с ХБП, пожилых людей, больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Соответственно, риск нефропатии может быть выше у пациентов с ФП, которая, как правило, развивается в пожилом и старческом возрасте, сочетается с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и может вызывать нарушения гемодинамики. Чрезмерная антикоагуляция, сопровождающаяся кровоизлияниями в почечные клубочки, может наблюдаться при лечении любыми антикоагулянтами [20]. Однако ПОАК оказывают более предсказуемое антикоагулянтное действие по сравнению с варфарином, что может снизить риск развития ОПП при лечении этими препаратами.

Антагонисты викамина К ингибируют внепеченочный витамин К зависимый матриксный Gla белок, который принимает участие в регуляции кальциноза, и могут способствовать развитию кальциноза сосудов, в том числе почечных артерий [21]. J. Andrews и соавт. обобщили результаты 8 проспективных рандомизированных исследований, в которых больным с коронарной болезнью сердца проводили внутрисосудистую эхографию коронарных артерий [22]. По данным многофакторного анализа, лечение варфарином ассоциировалось с достоверным увеличением кальциевого индекса коронарных артерий. В другом исследовании у 1155 пациентов с ФП лечение антагонистами витамина К сопровождалось достоверным увеличением риска развития кальциноза клапанов, которое оставалось статистически значимым после внесения поправки на другие факторы риска [23].

В отличие от варфарина, ПОАК не оказывают ингибирующее действие на витамин К и, соответственно, Gla белок, что может снизить риск прогрессирования кальциноза сосудов. J. Lee и соавт. в рандомизированном исследовании у 97 больных с ФП, получавших ривароксабан или варфарин, оценивали результаты КТ-коронароангиографии, которую проводили исходно и через 1 год после начала лечения [24]. В группе варфарина выявили достоверное увеличение объема фиброзных бляшек в коронарных артериях по сравнению с таковым в группе ривароксабана (p=0,035). По данным многофакторного анализа, лечение варфарином ассоциировалось с увеличением общего объема бляшек (p=0,015) и кальцифицированных бляшек (p=0,026). Сходные результаты были получены в другом рандомизированном клиническом исследовании, в котором сравнивали влияние варфарина и апиксабана на прогрессирование атеросклероза у 66 больных с неклапанной ФП [25].

Теоретически более медленное прогрессирование атеросклероза при лечении ПОАК может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с таковым при применении антагонистов витамина К. Однако клиническое значение выявленных различий между эффектами ПОАК и варфарина на течение атеросклероза не определено.

Эффективность ПОАК у пациентов с нарушенной и ухудшающейся функцией почек

Эффективность ПОАК в профилактике инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с ФП, сочетавшейся с ХБП, была установлена на основании оценки результатов лечения больных с нарушенной функцией почек, принимавших участие в регистрационных кли-

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 15

нических исследованиях препаратов этой группы. Z. Gu и соавт. проанализировали сравнительную эффективность и безопасность ПОАК и варфарина в зависимости от функции почек на основании мета-анализа исследований ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48, в которых изучались ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан, соответственно [26]. У 64% из 70952 больных, включенных в мета-анализ, была диагностирована ХБП на основании снижения клиренса креатинина ≤80 мл/мин. При лечении ПОАК у пациентов с ФП и нарушенной функцией почек выявили достоверное снижение относительного риска развития инсульта и системных эмболий на 20% (p<0,01), больших кровотечений на 21% (p=0,017) и смерти от любых причин на 9% (p=0,031) по сравнению с таковым при применении варфарином. "Чистая" польза ПОАК, которую оценивали с учетом риска не только инсульта/системных эмболий, но и кровотечений, возрастала по мере ухудшения функции почек и была выше всего у пациентов со среднетяжелой ХБП (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). Наибольшее количество больных со сниженным клиренсом креатинина (30-49 мл/мин) было включено в исследование ROCKET AF, в котором была специально изучена возможность применения "почечной" дозы ривароксабана (15 мг/сут). Выбор дозы основывался на одном объективном показателе – величине клиренса креатинина. В то же время в исследовании RE-LY доза дабигатрана определялась случайным образом при рандомизации, а в исследовании ARISTOTLE доза зависела от нескольких критериев (возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или уровень креатинина сыворотки 1,5 мг/дл или более), что могло затруднить ее подбор.

В последние годы эффективность ПОАК изучалась также в ретроспективных исследованиях на основании данных, полученных в обычной клинической практике. Подобные исследования дополняют результаты рандомизированных клинических исследований. Например, H. Bonnemeier и соавт. в исследовании RELOAD сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана и фенпрокумона у пациентов с неклапанной ФП и нарушенной функцией почек на основании базы данных Health Risk Institute (Германия) [27]. В анализ были включены 4164 больных, получавших ривароксабан в дозах 15 или 20 мг один раз в день, и 7002 пациентов, которым был назначен антагонист витамина К. При применении ривароксабана было выявлено достоверное снижение риска развития ишемического инсульта (2,40 и 3,51 на 100 пациентов-лет, соответственно; отношение рисков = 0,72, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,55–0,94, p=0,015), а также тенденция к снижению риска внутричерепного кровотечения (0,57 и 0,89 на 100 пациенто-лет; отношение рисков 0,66; 95% ДИ 0,38–1,14, p=0,14) (табл. 1). Хотя это исследование не было рандомизированным, тем не менее, авторы провели регрессионный анализ с учетом более 40 исходных показателей, чтобы внести поправку на возможные различия между двумя группами. Результаты лечения у пациентов с нарушенной функцией почек соответствовали данным, полученным во всей выборке исследования RELOAD, в которое включали пациентов как с почечной дисфункцией, так и нормальной функцией почек. При лечении ривароксабаном было отмечено снижение риска развития ишемического инсульта на 23% по сравнению с таковым в группе сравнения (p=0,01)

Дизайн рандомизированных контролируемых исследований не предполагал изучение влияния ПОАК на почечные исходы. Тем не менее, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что эти препараты могут иметь преимущества перед варфарином по влиянию на функцию почек. По данным регистра ORBIT AF II, степень снижения клиренса креатинина в течение 2 лет достоверно не отличалась у больных с неклапанной ФП, получавших ПОАК или варфарин, однако в группе ПОАК было выявлено достоверное уменьшение частоты снижения клиренса креатинина более чем на 20% (22,1% против 28,0% в группе варфарина; p<0,0001) и 30% (9,8% против 14,3%; p<0,0001) и абсолютного увеличения сывороточного содержания креатинина более чем на 0,3 мг/дл (12,9% против 18,0%; p<0,0001) [14].

X. Yao и соавт. ретроспективно сравнивали риск развития почечных исходов у 9769 пациентов с неклапанной ФП, получавших различные ПОАК или варфарин, на основании административной базы данных [28]. Лечение ПОАК в течение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска развития или прогрессирования ХБП. В частности, при применении препаратов этой группы было отмечено уменьшение вероятности снижения рСКФ по крайней мере на 30% (отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,66-0,89; p<0,001) и удвоения сывороточного креатинина (0,62; 0,40-0,95; p=0,03) по сравнению с таковой при лечении варфарином. Улучшение почечного прогноза было выявлено при применении ривароксабана и дабигатрана, но не

ТАБЛИЦА 1. Эффективность и безопасность ривароксабана и фенпрокумона у пациентов с ФП и нарушенной функцией почек в исследовании RELOAD [27]

Показатели	Ривароксабан			Фенпрокумон			ОШ (95% ДИ)	p
	n	Средняя длительность набл. (мес)	Число событий на 100 пациенто-лет	n	Средняя длительность набл. (мес)	Число событий на 100 пациенто-лет		
Ишемический инсульт	104	381	2,40	149	221	3,51	0,72 (0,55-0,94)	0,015
Внутричерепное кровотечение	25	387	0,57	38	222	0,89	0,66 (0,38-1,14)	0,14
Комб. конечная точка	125	380	2,88	184	221	4,35	0,69 (0,54-0,88)	<0,01

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 16

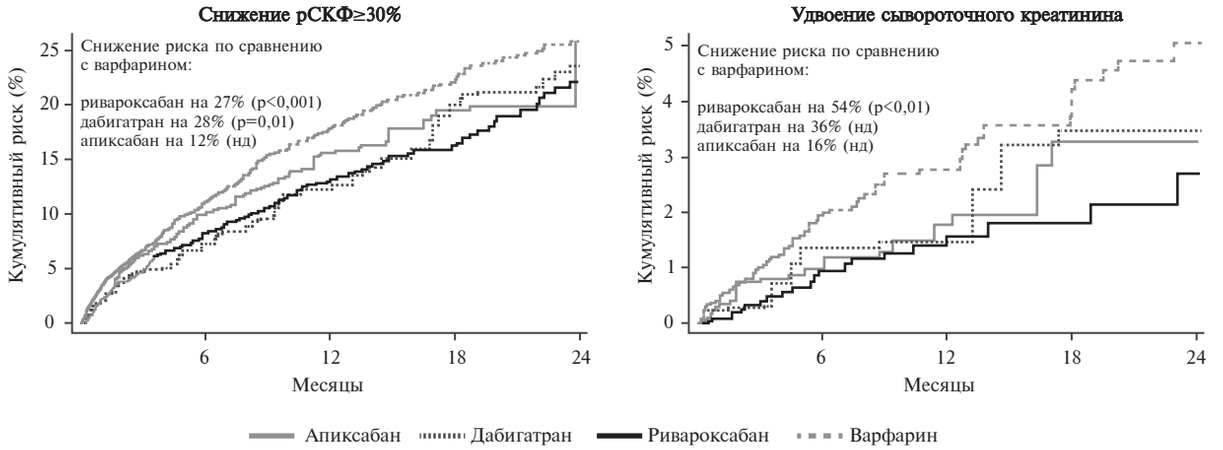

Рис. 1. Кумулятивный риск снижения рСКФ по крайней мере на 30% и удвоения сывороточного уровня креатинина при лечении варфарином и ПОАК

апиксабана. Так, при лечении ривароксабаном по сравнению с варфарином риск снижения рСКФ по крайней мере на 30% уменьшился на 27% (отношение рисков 0,74; 95% ДИ 0,62-0,87), а удвоения сывороточного креатинина − на 54% (0,46; 95% ДИ 0,28-0,75) (рис. 1). Необходимо отметить, что риск развития ОПП при применении ривароксабана также достоверно снизился на 31% по сравнению с таковым в группе варфарина (0:69; 95% ДИ 0,57-0,84). Полученные данные позволили констатировать отчетливые преимущества ривароксабана перед варфарином в плане негативного влияния на функцию почек.

Сходные данные были получены в другом ретроспективном американском исследовании [29]. Авторы анализировали почечные исходы более чем у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение по крайней мере 12 мес назад. Частота ХБП 3 и 4 стадии в этой выборке составила 5% и 1%, соответственно. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития ОПП на 19% и ХБП 5 стадии на 18% по сравнению с варфарином.

В крупном тайваньском исследовании частоту ОПП анализировали более чем у 75000 больных с неклапанной ФП, которые получали терапию ривароксабаном, дабигатраном, апиксабаном или варфарином [30]. Ле че ние ПОАК по сравнению с варфарином ассоциировалось с достоверным снижением риска развития ОПП как у больных с нормальной функцией почек (на 27-35%), так и у пациентов с ХБП (на 46-50%).

Таким образом, результаты ретроспективных исследований показали, что лечение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП может сопровождаться улучшением почечных исходов по сравнению с варфарином, в том числе снижением частоты ОПП, которое может отражать развитие нефропатии на фоне чрезмерной антикоагуляции. Основным ограничением перечисленных исследований был ретроспективный дизайн, который не позволял в полной мере учесть влияние других факторов на функцию почек. В настоящее время проводится проспективное наблюдательное исследование XARENO, в которое планируется включить более 2500 пациентов с неклапанной ФП и рСКФ/клиренсом креатитина 15-49 мл/мин. Цель исследования − сравнить частоту прогрессирования ХБП и клинических исходов при применении ривароксабана, антагонистов витамина К или без антикоагулянтной терапии в течение ≥3 мес [31]. Первые результаты этого многоцентрового исследования ожидаются в конце 2020 г.

В исследовании ROCKET AF, которое подтвердило благоприятный профиль эффективности ривароксабана в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП, были изучены результаты профилактического применения антикоагулянтов у больных с ухудшающейся функцией почек [32]. В анализ *post hoc* были включены 12612 пациентов, у которых в динамике по крайней мере однократно измеряли сывороточный уровень креатинина на фоне лечения ривароксабаном или варфарином. Прогрес сирование ХБП, критерием которого служило снижение клиренса креатинина более чем на 20% по сравнению с исходным, наблюдалось у 3320 (26,3%) больных. Выборки пациентов со стабильной и ухудшающейся функцией почек были сопоставимы по исходным показателям. Частота прогрессирования ХБП была сходной в группах ривароксабана и варфарина. У пациентов с ухудшающейся функцией почек было отмечено увеличение риска смерти от сосудистых причин (отношение шансов 1,47, 95% ДИ 1,05−2,06; p=0,026), комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт, системные эмболии, сердечно-сосудистую смерть и инфаркт миокарда (1,40, 1,13−1,73; p=0,0023), и смерти от любых причин (1,49, 1,12−1,98; p=0,0067) по сравнению с таковым у пациентов со стабильной функцией почек, в то время как риск инсульта, инфаркта миокарда и кровотечений достоверно не отличался между

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 17

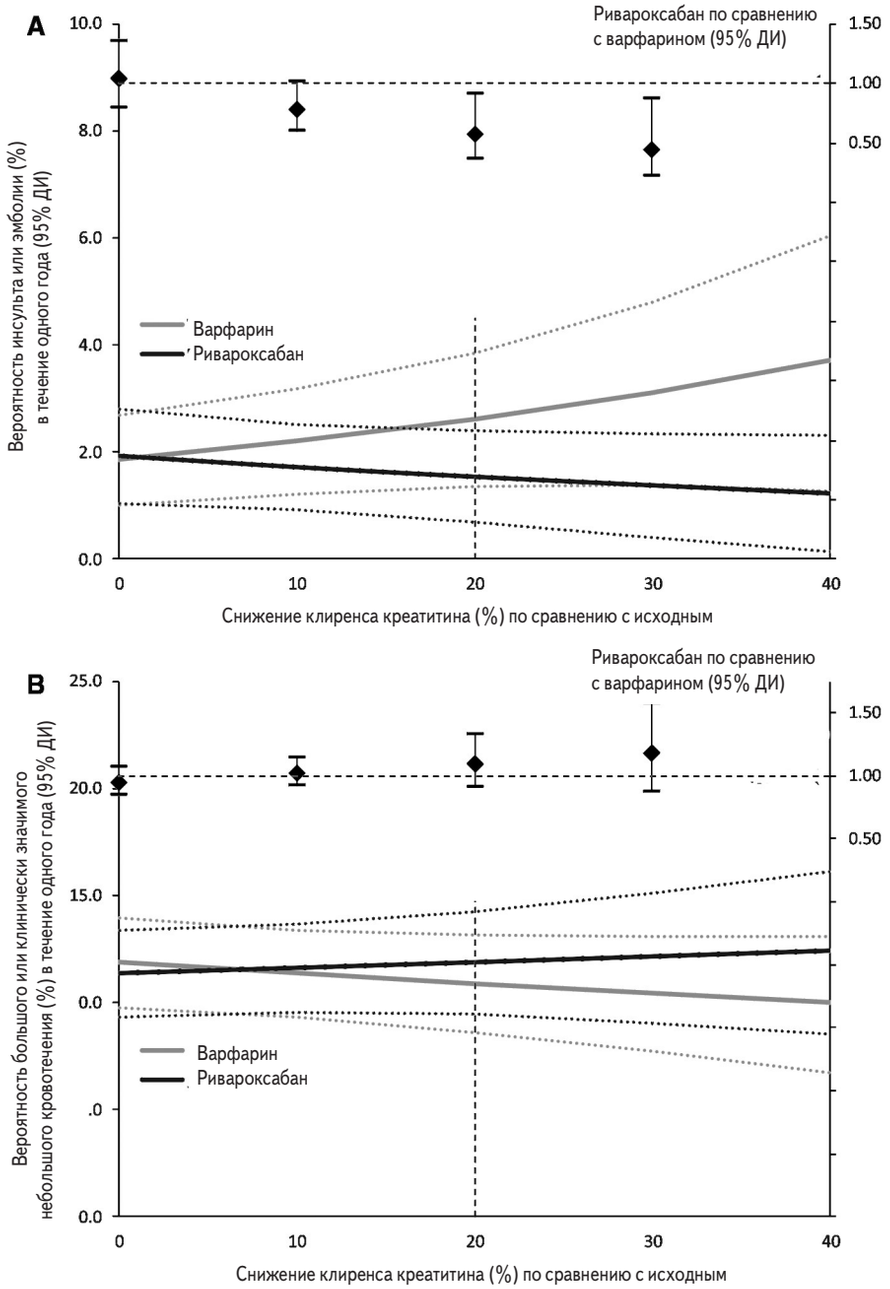

Рис. 2. Ассоциация между лечение ривароксабаном или варфарином и риском инсульта/системных эмболий (A) и кровотечений (B) в зависимости от степени снижения клиренса креатинина по сравнению с исходным

этими выборками. Лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином у больных с ухудшающейся функцией почек привело к достоверному снижению частоты инсульта и системных эмболий (1,54 и 3,25 на 100 пациенто-лет, соответственно). При этом частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между группами. При нарастании степени снижения клиренса креатинина вероятность развития инсульта или системных эмболий в группе варфарина увеличивалась, а в группе ривароксабана существенно не менялась (рис. 2). Частота кровотечений была сходной в двух группах независимо от степени ухудшения функции почек.

Таким образом, результаты анализа показали, что лечение ривароксабаном у пациентов с неклапанной ФП и ухудшающейся функцией почек, доля которых составляла около 26% в исследовании ROCKET AF, снижает риск развития инсульта и системных эмболий

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 18

и не вызывает увеличения риска больших и клинически значимых небольших кровотечений по сравнению варфарином. Приведенные данные обосновывают применение ривароксабана в этой группе пациентов, у которых имеется более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Выбор антикоагулянта и его дозы у пациентов с ухудшающейся функцией почек

Все ПОАК частично выводятся почками – в большей степени дабигатран и в меньшей степени ривароксабан и апиксабан [33]. Соответственно, при выборе ПОАК и его дозы следует учитывать функцию почек. Дабигатран не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин, в то время как дозу ривароксабана снижают с 20 до 15 мг один раз в сутки у больных с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин, а дозу апиксабана – с 5 мг до 2,5 мг два раза в сутки при увеличении сывороточного уровня креатинина ≥133 мкмоль/л у пациентов в возрасте ≥80 лет или с массой тела ≤60 кг, а также у пациентов с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин. Чтобы обеспечить безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ФП, необходимо регулярно контролировать функцию почек (по крайней мере один раз в год или чаще у пациентов, относящихся к группе риска, например, при наличии исходного снижения функции почек).

К сожалению, результаты исследований, проводившихся в обычной клинической практике, свидетельствуют о том, что врачи далеко не всегда учитывают функцию почек при выборе дозы ПОАК и часто не корректируют ее при ухудшении функции почек, что может сопровождаться увеличением риска кровотечений. По данным американского ретроспективного исследования, необходимость в снижении дозы ПОАК в связи с нарушением функции почек имелась у 1474 из 14865 больных с ФП, начавших лечение апиксабаном, дабигатраном или ривароксабаном [34]. Однако доза антикоагулянта не была снижена у 43,0% из 1474 пациентов, что ассоциировалось с двукратным увеличением риска больших кровотечений при отсутствии существенных изменений риска инсульта. С другой стороны, у 13,3% из 13392 пациентов без нарушения функции почек, требовавшего снижения дозы ПОАК, эти препараты применяли в сниженных дозах, что привело почти к 5-кратному увеличению риска развития инсульта при применении апиксабана.

Как указано выше, в регистре ORBIT AF II снижение клиренса креатинина более чем на 20% в динамике наблюдалось у 23% из 6682 больных с ФП, примерно у трети из которых исходно диагностировали ХБП [12]. У 154 (3,7%) из 4120 больных, получавших ПОАК, имелись основания к снижению доз препаратов в соответствии с зарегистрированными инструкциями по применению. Тем не менее, дозы были снижены только у 20,1% из 154 пациентов. У пациентов, которые продолжили прием ПОАК в прежних дозах несмотря на ухудшение функции почек, частота геморрагических кровотечений в течение 1 года была выше, чем у пациентов, у которых доза ПОАК была снижена (большие кровотечения: 1,7% и 0%, соответственно, госпитализация по поводу кровотечения: 2,6% и 0%).

Следует отметить, что в клинических исследованиях функцию почек оценивали на основании расчетного клиренса креатинина, в то время как в клинической практике сегодня чаще рассчитывают СКФ по формуле CKD-EPI. Этот же показатель используют для определения стадии ХБП. Д.Н. Федорова и П.В. Лазарев сопоставили различные расчетные показатели функции почек у 47 пациентов с ФП, у 28 из которых имелась ХБП [35]. При сравнении рСКФ, рассчитанной по формулам MDRD и CKD-EPI, с клиренсом креатинина несоответствие категорий снижения функции почек наблюдалось в 23,4% и 27,6% случаев, соответственно, что могло привести как к необоснованному снижению дозы ПОАК, так и применению избыточной дозы. Сходные данные приводят и зарубежные авторы [36].

Таким образом, при лечении ПОАК необходимо регулярно контролировать функцию почек (по крайней мере один раз в год) на основании клиренса креатинина, так как именно этот показатель использовался в рандомизированных клинических исследованиях. При снижении клиренса креатинина необходимо корректировать дозу ПОАК, например, дозу ривароксабана снижают с 20 до 15 мг один раз в сутки, если клиренс креатинина составляет <50 мл/мин. У пациентов с нарушенной и/или ухудшающейся функцией почек целесообразно применять ПОАК, которые в меньшей степени выводятся почками (ривароксабан или апиксабан).

Заключение

У значительной части пациентов с ФП в динамике наблюдается ухудшение функции почек, хотя частота развития и прогрессирования ХБП в клинических исследованиях отличалась в зависимости от выбранных критериев оценки. Причины прогрессирования ХБП включают в себя возрастное снижение числа функционирующих клубочков, плохо контролируемые артериальную гипертонию и сахарный диабет, нарушения гемодинамики и т.п. Определенный вклад в прогрессирующее ухудшение функции почек могут вносить и эпизоды ОПП на фоне чрезмерной антикоагуляции. В ретроспективных исследованиях риск ОПП при применении ПОАК был ниже, чем при лечении варфарином. При назначении ПОАК пациентам с ФП необходимо регулярно контролировать функцию почек и своевременно снижать дозы этих препаратов в случае ее ухудшения. Результаты мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований показали, что у больных с ФП и ХБП новые антикоагулянты имеют преимущества перед антагонистами витамина К по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов и по крайней мере не уступают им по безопасности. В исследовании ROCKET AF лечение ривароксабаном у паци-

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 19

ентов с ухудшающейся функции почек ассоциировалось со снижением частоты инсульта и системных эмболий по сравнению с таковой при приеме варфарина, в то время как частота больших и клинически значимых небольших кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами. Способность ривароксабана уменьшать риск ухудшения функции почек показана также в наблюдательных исследованиях, что может свидетельствовать о целесообразности его использования у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями. Приведенные данные обосновывают применение ривароксабана также у больных с ФП и ухудшающейся функцией почек.

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке компании Байер. PP-XAR-RU-0450-1.

1. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Клин фармакол тер 2015;3:5-11. [Moiseev S, Kiyakbaev GG, Fomin VV. Novel oral anticoagulants in prevention of stroke in patients with atrial fibrillationa and chronic kidney disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2015;3:5-11 (In Russ.)].
2. Lip GY, Andreotti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. European Heart Rhythm Association. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:997–1011.
3. Baber U, Howard VJ, Halperin JL, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. Circ Arrhythm Electro - physiol 2011;4(1):26-32.
4. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 2011;123(25):2946-53
5. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распростра нен - ность нарушения функции почек при артериальнои гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24 [Oshchepkova EV, Dolgusheva IuA, Zhernakova IuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). Systemic Hypertension 2015;12(3):19–24.
6. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation. The Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. Circulation 2009;199: 1363-9.
7. Atar I, Konas D, Acikel S, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. Int J Cardiol 2006;106:47–51
8. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. Lancet 2007;369:1208–19.
9. Lee M, Saver JL, Chang KH, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. BMJ 2010;341:c4249.
10. Zeng WT, Sun XT, Tang K, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. Stroke 2015;46:157-63.
11. Guo Y, Wang H, Zhao X, et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. Intern J Cardiol 2013; 168(5):4678–84.
12. Hu L, Xiong Q, Chen Z, et al. Factors associated with a large decline in renal function or progression to renal insufficiency in hospitalized atrial fibrillation patients with early-stage CKD. Int Heart J 2020 Mar 14. doi: 10.1536/ihj.19-205. [Epub ahead of print].
13. Bansal N, Fan D, Hsu C, et al. Incident atrial fibrillation and risk of end-stage renal disease in adults with chronic kidney disease. Circulation 2013;127: 569-74.
14. Inohara T, Holmes DN, Pieper K, et al. Decline in renal function and oral anticoagulation dose reduction among patients with atrial fibrillation. Heart 2020;106(5):358-64
15. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17088.
16. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a reportof 9 cases. Am J Kidney Dis 2009;54:1121–6.
17. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. Kidney Int 2011;80(2):181-9.
18. An JN, Ahn SY, Yoon CH, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in korean patients. PLoS One 2013;8(4):e57661.
19. de Aquino Moura KB, Behrens PMP, et al. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J 2019;12(3):400-407.
20. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-related nephropathy. J Am Soc Nephrol 2018;29(12):2787-93.
21. Luo G, Ducy P, McKee M, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997;385:78–81.
22. Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, et al. Warfarin use is associated with progressive coronary arterial calcification: insights from serial intravascular ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging 2018;11(9):1315-23.
23. Lerner RG, Aronow WS, Sekhri A, et al. Warfarin use and the risk of valvular calcification. J Thromb Haemost 2009;7(12):2023-7.
24. Lee J, Nakanishi R, Li D, et al. Randomized trial of rivaroxaban versus warfarin in the evaluation of progression of coronary atherosclerosis. Am Heart J 2018; 206:127-30.
25. Win TT, Nakanishi R, Osawa K, et al. Apixaban versus warfarin in evaluation of progression of atherosclerotic and calcified plaques (prospective randomized trial). Am Heart J 2019;212:129-33.
26. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. Cardiovasc Diagn Ther 2019;9(5):410-419.
27. Bonnemeier H, Huelsebeck M, Kloss S. Comparative effectiveness of rivaroxaban versus a vitamin K antagonist in patients with renal impairment treated for non-valvular atrial fibrillation in Germany - A retrospective cohort study.Int J Cardiol Heart Vasc 2019;23:100367.
28. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017;70(21):2621-32
29. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A US MarketScan claims database analysis. Clin Appl Thromb Hemost 2019;25:1076029619868535.
30. Chan YH, Yeh YH, Hsieh MY, et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan. Int J Cardiol 2018;265:83-9.
31. GWT-TUD GmbH. Factor XA - Inhibition in RENal Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation - Observational registry XARENO. NCT02663076. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02663076#wrapper.
32. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban comparedwith warfarin: insights from ROCKET AF. Circulation 2016;134:37–47.
33. Shroff GR, Stoecker R, Hart A. Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in patients with CKD: Pragmatic considerations for the clinician.Am J Kidney Dis 2018;72(5):717-27.
34. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, et al. Non-vitamin K antagonist oral antcoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction.J Am Coll Cardiol 2017;69(23):2779-2790.
35. Федорова Д.Н., Лазарев П.В. Значение методов оценки функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий для принятии решения о коррекции дозы прямых оральных антикоагулянтов. Клин фармакол тер 2019;28(3):21-24. [Fedorova DN, Lazarev PV. The role of various methods of kidney function assessment in dosing of oral anticoagulants in atrial fibrillation patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(3):21-4 (Im Russ.)].
36. Hawkins NM, Jhund PS, Pozzi A, et al. Severity of renal impairment in patients with heart failure and atrial fibrillation: implications for non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dose adjustment. Eur J Heart Fail 2016;18(9):1162–71.

Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function

S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow Russia

Clinical studies suggest that at least 25% of patients with atrial fibrillation (AF) present with worsening renal function, although the rate of chronic kidney disease (CRD) occurrence and progression depend on the evaluation criteria. In patients with AF, the risk of CKD progression is higher than in patients with sinus rhythm, probably due to older age, a higher occurence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes, hyperactivity of neurohormonal systems, changes in hemodynamics, and side effects of drug treatment. Meta-analyses of controlled clinical trials showed that novel oral anticoagulants (NOAC) in patients with AF and CKD were more effective and at least as safe as warfarin. In ROCKET AF study, treatment with rivaroxaban in patients with worsening renal function was associated with lower rates of stroke and systemic embolism compared with warfarin without an increase in the bleeding rate. Dosage of NOAC depends on renal function. Therefore, estimated creatinine clearance should be regularly monitored (at least annually) during treatment with NOAC for

actual2-new_Layout 1 09.06.20 11:29 Page 20

timely correction of prescribed dose in case of worsening renal function.

Key words. *Atrial fibrillation, renal function, novel oral anticoagulants, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban.*

Conflict of interest: publication was supported by Bayer.

Correspondence to: S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo str., 11/5, Moscow, 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in patients with worsening renal function. Klini ches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):12-20 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-12-20.

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 21

Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев, С.В. Моисеев, А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровко, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев, Е.Л. Буланова, И.Б. Бондаренко, О.С. Волкова, В.В. Гайнитдинова, Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева, З.М. Мержоева, Г.С. Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк, М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А. Распопина, В.В. Роюк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбалян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Щепалина, А.А. Яковлева

Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждав - шихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер 2020;29(2):21-29 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):21-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.

Цель. Анализ клинико-демографических показателей у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование, которое проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданном по приказу Минздрава РФ на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, включали всех пациентов, проконсультированных до 30 апреля 2020 г. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании выделения РНК вируса или наличия признаков респираторной инфекции, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью, в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки. Анализ сопутствующих заболеваний проводили на основании заявок на консультацию, поступивших из лечебных учреждений.

Результаты. В исследование были включены 1007 пациентов с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), вызванным SARS-CoV-2, в том числе 572 мужчины и 435 женщин в среднем возрасте 60,7±13,7 лет. Большин ство больных (92,5%) были возрасте старше 40 лет. 625 (62,1%) пациентов находились на лечении в стационарах Москвы и Московской области и 382 (37,9%) — в лечебных учреждениях 58 регионов РФ. У 780 (77,5%) больных проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ). У 619 (61,4%) пациентов с ОРДС имелись сердечно-сосудистые заболевания, среди которых чаще всего встречались артериальная гипертония (56,3%) и ИБС (16,3%), реже — инсульт (7,1%) и фибрилляция предсердий (9,3%). У 263 (26,1%) пациентов было выявлено ожирение, у 252 (25,0%) — сахарный диабет 2 типа. Частота сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета была выше у женщин и увеличивалась с возрастом. У 280 (27,8%) пациентов отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет или ожирение. Частота бронхиальной астмы (2,3%), ХОБЛ (5,0%), солидных опухолей (3,5%), гемобластозов (0,7%), ревматических аутоиммунных заболеваний (1,2%) и ВИЧ-инфекции (0,4%) в исследованной когорте была низкой.

Заключение. ОРДС при SARS-CoV-2 инфекции чаще развивается у лиц старше 40 лет при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и/или ожирения, хотя частота артериальной гипертонии и ожирения (в отличие от сахарного диабета) в исследованной когорте не превышала таковую в общей популяции.

Ключевые слова. *COVID-19, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс синдром.*

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 22

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) началась вспышка пневмонии неизвестной этиологии, а в январе 2020 г. было установлено, что возбудителем инфекции является коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, – SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*) [1]. Как и возбудители атипичной пневмонии (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), новый коронавирус относится к роду *Beta - coronavirus* и передается воздушно-капельным и контактным путями. В соответствии с рекомендациями ВОЗ новая коронавирусная инфекция была названа COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). К маю 2020 г. случаи SARS-CoV-2 инфекции были зарегистрированы более чем в 200 странах, а общее число инфицированных превысило 4 млн и продолжает увеличиваться, в том числе в России.

У большинства больных COVID-19 характеризуется легким или даже бессимптомным течением, однако у части пациентов вирусная пневмония осложняется развитием острой дыхательной недостаточности и может привести к смерти. Причиной развития острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) при SARS-CoV-2 инфекции считают синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), характеризующийся гипервоспалительным ответом и резким увеличением содержания различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и интерферона-γ [2,3]. Критерии диагностики синдрома выброса цитокинов при COVID-19 не разработаны. Предполагать его следует при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающими концентрациями С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, цитопениями (тромбоцитопенией и лимфопенией), коагулопатией (низкие число тромбоцитов и уровень фибриногена и повышенное содержание D-димера), признаками повреждения печени (повышение активности лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз).

По данным анализа более 70000 случаев COVID-19, зарегистрированных в Ухане, легкое течение инфекции было отмечено у 81% больных, тяжелое – у 14% и крайне тяжелое (дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность и/или септический шок) – у 5% [4]. В целом летальность пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией составила 2,3%, однако она была значительно выше среди людей старческого возраста (8,0% в возрасте 70-79 лет и 14,8% в возрасте ≥80 лет) и особенно среди больных, находившихся в критическом состоянии (49,0%). Более высокая летальность была также установлена при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (10,5%), сахарного диабета (7,3%), хронических заболеваний легких (6,3%), артериальной гипертонии (6,0%) и злокачественных новообразований (5,6%). В Италии, которая относится к числу стран, в наибольшей степени пострадавших от COVID-19, летальность оказалась выше, чем в Китае, и составила 7,2% [5], что может объясняться более высокой долей людей старше 70 лет [6]. В Италии именно в этой возрастной группе наблюдалось более 85% зарегистрированных случаев смерти. С другой стороны, в некоторых странах, включая Россию, Германию и Южную Корею, регистрируется более низкая летальность больных с COVID-19 [7]. Относиться к этим цифрам на фоне продолжающейся пандемии инфекции следует критически, в том числе из-за отсутствия стандартизированных подходов к тестированию на SARS-CoV-2 и регистрации причин смерти.

Результаты клинических исследований у госпитализированных больных с COVID-19 свидетельствуют о том, что риск тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выше у пациентов старшего возраста, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых [8]. По данным мета-анализа 6 исследований (n=1558), независимыми факторами, ассоциировавшимися с тяжелым течением COVID-19, были артериальная гипертония (отношение шансов 2,29; p<0,001), сахарный диабет (2,47, p<0,001), хроническая обструктивная болезнь легких (5,97, p<0,001), сердечно-сосудистые болезни (2,93, p<0,001) и цереброваскулярная болезнь (3,89, p=0,002) [9]. Все эти исследования проводились в Китае и были относительно небольшими, в то время как данные о факторах риска развития тяжелой SARS-CoV-2 инфекции в других популяциях остаются ограниченными.

Целью ретроспективного исследования был анализ клинико-демографических показателей у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданном по приказу Минздрава РФ (№171 от 16.03.2020) на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета). Основная цель работы центра – организация дистанционных консультаций больных с SARS-CoV-2 инфекцией, потребовавших респираторной поддержки в условиях ОРИТ. Консультативная помощь оказывается круглосуточно без выходных дней ведущими сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в том числе пульмонологами, реаниматологами, инфекционистами и терапевтами. При необходимости привлекаются врачи других специальностей – кардиологи, нефрологи, гепатологи и ревматологи. В соответствии с решением Минздрава РФ лечебные учреждения РФ должны направлять заявки на консультацию всех больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, на основании которых сотрудники центра дают рекомендации по дальнейшей тактике ведения, включая противовирусную и антибактериальную терапию, респираторную поддержку и т.п. В заявке на консультацию указываются название лечебного учреждения, демографические данные пациента, анамнез, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований, тип и длительность респираторной поддержки, проводимое лечение.

В ретроспективное исследование включали всех пациен-

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 23

Рис. 1. Типичные изменения на КТ органов грудной клетки при SARS-CoV-2 пневмонии

тов, проконсультированных до 30 апреля 2020 г. Диагноз SARS-CoV-2 инфекции устанавливали на основании выделения РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Если результаты вирусологического исследования на момент консультации были отрицательными, сомнительными или отсутствовали, то критериями диагноза служили клинические признаки острой респираторной инфекции, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью (снижение SpO_2<92% и необходимость в респираторной поддержке), в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки (двусторонние уплотнения легочнои ткани по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения на фоне “матового стекла”, периферические участки консолидации и перилобулярные уплотнения) при отсутствии других возможных этиологических факторов (рис. 1). Степень выраженности изменений определяли с учетом распространенности и характера поражения паренхимы легких: КТ-0 (отсутствие признаков вирусной пневмонии); КТ-1 (зоны уплотнения по типу “матового стекла” ≤25% паренхимы легких); КТ-2 (зоны уплотнения по типу “матового стекла” с поражением 25-50% паренхимы легких); КТ-3 (зоны уплотнения по типу “матового стекла” и консолидации с поражением 50-75% паренхимы легких); КТ-4 (зоны уплотнения по типу “матового стекла” и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями с поражением ≥75% паренхимы легких).

На основании диагнозов, указанных в заявках на консультацию, анализировали следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, фибрилляция предсердий, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ревматические аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т.п.), злокачественные опухоли, гемобластозы, ВИЧ-инфекция. Чтобы избежать гипердиагностики, ИБС фиксировали только при указании в анамнезе на пересенные острый инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий и/или аорто-коронарное шунтирование. Злокачественные опухоли учитывали, если они были выявлены в течение последних 5 лет. Если в заявке были указаны рост и масса тела пациента, то рассчитывали индекс массы тела, чтобы подтвердить наличие ожирения. Хроническую сердечную недостаточность, указанную в диагнозе, не учитывали в связи с трудностями интерпретации симптомов нарушения кровообращения на фоне острой дыхательной недостаточности и, соответственно, высокой вероятностью гипердиагностики этого состояния.

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (при нормальном распределении) и в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при количестве наблюдений в группе ≥10) и точного критерия Фишера (при количестве наблюдений в группе < 10). Различия считали достоверными при величине $p<0,05$.

Результаты

Демографические показатели. В исследование были включены 1007 пациентов, в том числе 572 (56,8%) мужчины и 435 (43,2%) женщин в среднем возрасте 60,7±13,7 лет. Большинство больных (92,5%) были в возрасте старше 40 лет, а около половины (51,8%) – старше 60 лет (рис. 2). Женщины с SARS-CoV-2 пневмонией, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью, были старше мужчин (медиана возраста 64 и 59 лет, соответственно; табл. 1). 469 (46,6%) пациентов находились на лечении в стационарах Москвы, 156 (15,5%) – Московской области, 382 (37,9%) – в лечебных учреждениях 58 регионов Российской Федерации.

Клиническая характеристика больных. У всех больных, включенных в исследование, имелась картина ОРДС – острая дыхательная недостаточность, требовавшая респираторной поддержки, в сочетании с двусторонними распространенными изменениями на компьютерных томограммах легких (КТ-3 или КТ-4). Медиана срока от появления первых клинических

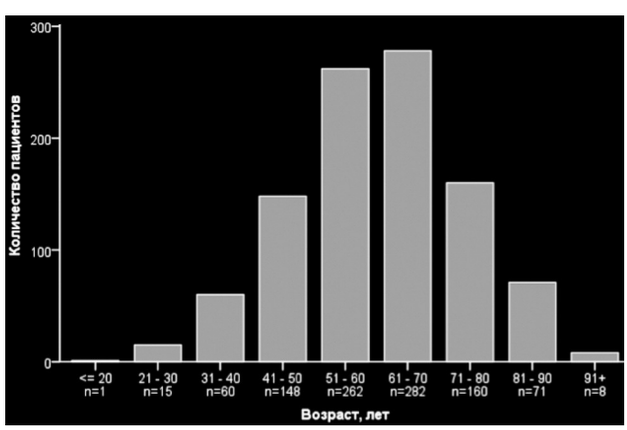

Рис. 2. Распределение пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, по возрасту

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 24

ТАБЛИЦА 1. Частота использования различных методов респираторной поддержки у мужчин и женщин

	Мужчины (n=572)	Женщины (n=435)
Возраст, лет	59 (49;67)	64 (56,74)*
Срок от дебюта до начала поддержки, дни	9 (6;11)	9 (6;12)
Методы респираторной поддержки, n (%)		
ИВЛ	456 (79,9)	324 (74,5)
НИВЛ	35 (6,1)	30 (6,9)
Высокопоточная назальная оксигенотерапия	81 (14,2)	81 (18,6)
ЭКМО	2 (0,3)	5 (1,2)

Примечание: *p<0,0001

симптомов до развития ОРДС составила 9 (7; 12) дней. У 590 (58,6%) больных диагноз SARS-CoV-2 инфекции был подтвержден с помощью ПЦР, а у остальных – установлен на основании клинической картины и результатов компьютерной томографии органов грудной клетки. Следует отметить, что по мере распространения эпидемии коронавирусной инфекции подтвердить наличие контактов с инфицированными лицами удавалось далеко не всегда, поэтому при отрицательных результатах вирусологического исследования приоритет отдавали рентгенологическим данным. Развитие септического шока, критерием которого служило снижение АД, требовавшее введения вазопрессорных препаратов, наблюдали у 142 (14,1%) больных. Наличие сепсиса, т.е. угрожающей жизни полиорганной недостаточности, вызванной нарушением ответа хозяина на инфекцию [10], не оценивали, так как не во всех заявках на консультацию содержались данные, необходимые для расчета индекса SOFA.

У 780 (77,5%) больных проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ), у 162 (16,1%) – высокопоточная назальная оксигенотерапия, у 65 (6,5%) – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), у 7 (0,7%) – экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Частота использования различных методов респираторной поддержки достоверно не отличалась у мужчин и женщин (табл. 1). В то же время она зависела от возраста: у пациентов более молодого возраста адекватную оксигенацию крови удавалось чаще поддерживать с помощью высокопоточной назальной оксигенотерапии, в то время как больным старшего возраста чаще проводили ИВЛ (рис. 3). В Москве и Московской области несколько чаще использовали ИВЛ, а в регионах – неинвазивные методы респираторной поддержки (рис. 4).

Сопутствующие заболевания. У 619 (61,4%) пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке, имелись сердечно-сосудистые заболевания, среди которых чаще всего встречались артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца и реже – инсульт и фибрилляция предсердий (табл. 2). У каждого четвертого больного были выявлены ожирение и/или сахарный диабет 2 типа. У женщин частота артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа и ожирения была достоверно выше, чем у мужчин, в то время как инсульт и фибрилляция предсердий у пациентов разного пола наблюдались со сходной частотой (p<0,05). Мы также проанализировали частоту сопутствующих заболеваний в четырех когортах пациентов, выделенных с учетом возраста (квартили). Частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивалась с возрастом и достигла 80% у пациентов в возрасте старше 60 лет. Сахарный диабет 2 типа встречался более чем у четверти пациентов в возрасте 52 года и старше (25,9-32,5%) и в 2-2,5 раза реже у больных более молодого возраста (12,8%). В то же время ожирение в трех когортах пациентов более молодого возраста выявили примерно в трети случаев (28,0-31,3%), а в когорте пациентов в возрасте ≥70 лет – в 12,8%. Среди пациентов в возрасте <52 лет основными сопутствующими заболеваниями были ожирение (28,0%) и артериальная гипертония (23,0%).

У 280 (27,8%) пациентов не были выявлены сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет или ожирение. По крайней мере одно из указанных заболеваний наблюдалось у 259 (25,7%) пациентов, два – у 212 (21,1%), три и более – у 256 (25,4%).

Частота бронхиальной астмы (2,3%) и ХОБЛ (5,0%) в когорте больных с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией

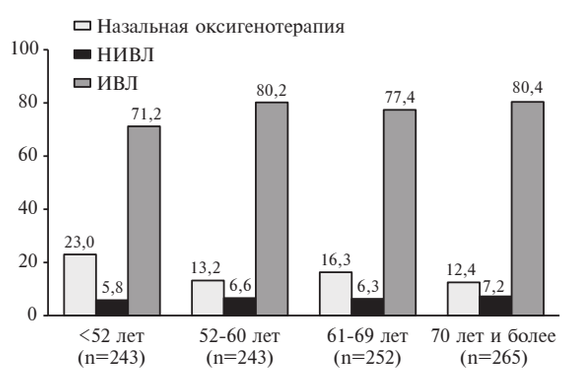

Рис. 3. Частота использования (%) различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на квартили по возрасту

Рис. 4. Частота использования (%) различных методов респираторной поддержки у пациентов из различных регионов

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 25

ТАБЛИЦА 2. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, n (%)

Заболевания	Все (n=1007)	Мужчины (n=572)	Женщины (n=435)	Квартили по возрасту, лет			
				<52 (n=243)	52-60 (n=243)	61-69 (n=252)	≥70 (n=265)
Сердечно-сосудистые заболевания	619 (61,4)	312 (54,5)	307 (70,6)**	61 (25,1)	145 (58,7)	183 (72,6)	230 (86,8)
Артериальная гипертония	567 (56,3)	273 (47,7)	294 (67,2)**	56 (23,0)	135 (54,7)	164 (65,1)	212 (80,0)
ИБС	164 (16,3)	102 (17,8)	62 (14,3)	12 (4,9)	19 (7,8)	53 (21,0)	80 (30,2)
Инсульт	71 (7,1)	34 (5,9)	37 (8,5)	1 (0,4)	8 (3,3)	15 (6,0)	47 (17,7)
Фибрилляций предсердий	94 (9,3)	57 (10,0)	37 (8,5)	3 (1,2)	13 (5,3)	25 (9,9)	53 (20,0)
Сахарный диабет 2 типа	263 (26,1)	117 (20,5)	146 (33,6)**	31 (12,8)	65 (26,3)	81 (32,1)	86 (32,5)
Ожирение	252 (25,0)	127 (22,2)	125 (28,7)*	68 (28,0)	77 (31,2)	73 (29,0)	34 (12,8)
Бронхиальная астма	23 (2,3)	8 (1,4)	15 (3,4)*	6 (2,5)	4 (1,6)	6 (2,4)	7 (2,3)
ХОБЛ	50 (5,0)	39 (6,8)	11 (2,5)*	7 (2,9)	10 (4,0)	15 (6,0)	18 (6,8)
Солидные опухоли	35 (3,5)	16 (2,8)	19 (4,4)	1 (0,4)	6 (2,4)	8 (3,2)	20 (7,5)
Гемобластозы	8 (0,7)	4 (0,7)	4 (0,9)	1 (0,4)	0	5 (2,0)	2 (0,8)
Ревматические заболевания	12 (1,2)	4 (0,7)	8 (1,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	5 (2,0)	2 (0,8)
ВИЧ-инфекция	4 (0,4)	3 (0,5)	1 (0,2)	4 (1,6)	0	0	0

Примечание: звездочками обозначены достоверные различия между мужчинами и женщинами: *p<0,05, **p<0,0001. Различия между возрастными группами оценивали с помощью критерия χ^2-Пирсона для многомерных таблиц частот: они были достоверными для частоты сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертонии, ИБС, инсульта, фибрилляции предсердий, диабета, ожирения, солидных опухолей (p<0,0001) и ВИЧ-инфекции (p<0,01)

была низкой по сравнению с таковой сердечно-сосудистых заболеваний. Бронхиальная астма чаще встречалась у женщин, а ХОБЛ – у мужчин. Отмечалась тенденция к увеличению частоты ХОБЛ в зависимости от возраста, однако она не достигла статистической значимости. Частота бронхиальной астмой была практически одинаковой в различных возрастных группах.

Сходные результаты были получены при анализе частоты других заболеваний, которые могли предрасполагать к более тяжелому течению COVID-19. Солидные опухоли и гемобластозы наблюдались всего у 35 (3,5%) и 8 (0,7%) из 1007 больных, соответственно. При этом 14 из 35 пациентов с солидными опухолями были оперированы в 2015-2019 гг. Соответственно, “активные” онкологические заболевания (оперативное вмешательство и/или полихимиотерапия в 2020 г. или отсутствие лечения) имелись только у 21 (2,1%) из 1007 пациентов. Среди злокачественных новообразований чаще всего встречались рак молочной железы (n=7), легких (n=5), почки (n=4) и толстой кишки (n=3), а среди гемобластозов – хронический лимфолейкоз (n=3) и множественная миелома (n=2). Частота солидных опухолей достоверно увеличивалась с возрастом, но не зависела от пола.

Ревматические аутоиммунные заболевания были диагностированы у 12 (1,2%) из 1007 пациентов и включали в себя ревматоидный артрит (n=6), системную красную волчанку (n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), системную склеродермию (n=1), псориатический артрит (у 1) и ревматическую полимиалгию (n=1). Аутоиммунные заболевания встречались с одинаковой частотой у мужчин и женщин и в когортах пациентов, выделенных с учетом квартиля возраста.

ВИЧ-инфекция отмечалась у 4 (0,4%) из 1007 больных. Все они были в возрасте до 52 лет.

Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования позволяют оценить клинический профиль больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, которые поступили в ОРИТ российских стационаров для респираторной поддержки. Более половины больных были госпитализированы в лечебные учреждения Москвы и Московской области, а около 40% пациентов находились на лечении в 58 регионах РФ. Трем четвертям больных (77,5%) потребовалась ИВЛ, а у 14% – наблюдалось развитие септического шока. Полученные данные подтверждают, что риск тяжелого течения COVID-19 зависит от возраста [8,9]. Большинство пациентов, включенных в исследование (92,5%), были в возрасте старше 40 лет, а 77,8% – старше 50 лет. Тем не менее, развитие острой дыхательной недостаточности возможно, хотя и отмечается достаточно редко, и в более молодом возрасте, в том числе до 30 лет.

Основными сопутствующими заболеваниями в когорте больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 были сердечно-сосудистые заболевания (61,4%), прежде всего артериальная гипертония (56,3%) и ИБС (16,3%), а также сахарный диабет 2 типа (26,1%) и ожирение (25,0%). Как и в общей популяции, частота всех перечисленных состояний, за исключением ожирения, достоверно увеличивалась с возрастом, в то время как доля пациентов с избыточной массой тела была сопоставимой в первых трех квартилях, выделенных с учетом возраста (28,0-31,3%), и снижалась после 70 лет (12,8%). При этом ожирение было самым распространенным сопутствующим заболеванием в когорте пациентов в возрасте до 52 лет.

Результаты исследования не позволяют сделать вывод о том, что сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и ожирение повышают риск развития ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, так как информация об общем количестве пациентов с COVID-19, госпитализированных в соответствующие стационары, и их клинико-демографических показателях у нас отсутствовала. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в РФ была изучена в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 26

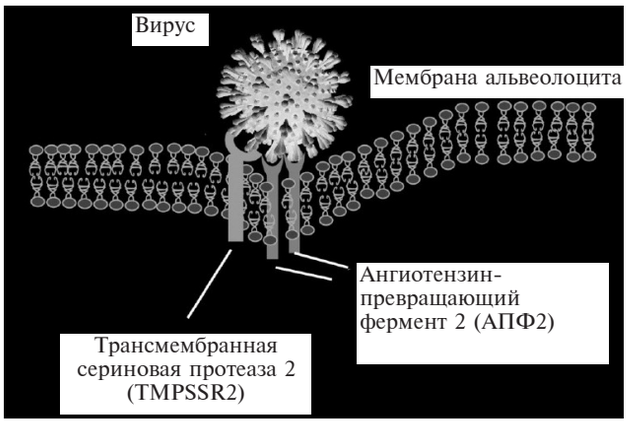

Рис. 4. Механизм проникновения SARS-CoV-2 в альвеолоциты (объяснения в тексте) [12]

(Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в репрезентативной выборке, включавшей 18305 взрослых людей в возрасте 25-64 лет [11]. В этом исследовании частота артериальной гипертонии в возрастных группах 45-54 года и 55-64 года составила 43,0% и 57,4%, соответственно, а частота ожирения − 37,8% и 46,9%, т.е. в общей популяции оба состояния встречались примерно с такой же частотой, как в нашей когорте. В то же время частота сахарного диабета в тех же возрастных группах в исследовании ЭССЕ-РФ равнялась 5,5% и 10,3%, соответственно, т.е. была в несколько раз ниже, чем в нашем исследовании.

Приведенные данные дают возможность усомниться в том, что артериальная гипертония, в отличие от сахарного диабета, вносит существенный вклад в более тяжелое течение SARS-CoV-2 пневмонии. В то же время хотя частота ожирения в исследованной когорте примерно соответствовала таковой в общей популяции, это не исключает его неблагоприятное прогностическое значение. Следует также подчеркнуть, что примерно у четверти пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Ключевое значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет вирусный белок S (*spike protein*), взаимодействующий с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который выступает в роли рецептора для вируса на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [12]. Для проникновения вируса в клетки необходимы также сериновые протеазы, такие как TMPSSR2 (трансмембранная сериновая протеаза 2), которые расщепляют белок S и инициируют процесс фузии (рис. 4). АПФ2 − это один из основных ферментов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В отличие от АПФ, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, он вызывает превращение ангиотензина II в ангиотензин-(1-7) и ангиотензина I в ангиотензин-(1-9) [13]. Хотя ингибиторы АПФ не оказывают действия на АПФ2, тем не менее, в экспериментах на животных и клинических исследованиях было показано, что лечение блокаторами РАС может сопровождаться компенсаторным увеличением экспрессии АПФ2 [14,15]. На основании этих данных было высказано предположение, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые широко применяются для лечения артериальной гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний, могут ухудшить течение COVID-19. Однако, убедительных данных, подтверждающих эту гипотезу, нет [16]. Более того, при остром повреждении легких наблюдается снижение экспрессии АПФ2 в альвеолах, что приводит к нарушению метаболизма и увеличению тканевой концентрации ангиотензина II, который увеличивает проницаемость стенок альвеол и может способствовать прогрессированию поражения легких. Соответственно, блокаторы РАС могут оказывать протективное действие при COVID-19 [17]. Роль блокаторов РАС, как и активации самой РАС, в патогенезе SARS-CoV-2 нуждается в дополнительном изучении [18]. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов, в настоящее время нет оснований отменять ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с COVID-19, учитывая возможные неблагоприятные последствия прекращения лечения сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Сахарный диабет и ожирение относят к факторам риска тяжелого течения COVID-19 [20]. В Ломбардии (Италия) частота сахарного диабета среди более 1500 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, госпитализированных в ОРИТ, составила 17% [21]. В США сахарный диабет в выборке из 7162 пациентов с COVID-19 выявили у 6%, 24% и 32% негоспитализированных, госпитализированных и потребовавших госпитализации в ОРИТ больных, соответственно [22]. В другом американском исследовании частота сахарного диабета и ожирения у госпитализированных больных с COVID-19 (31,8% и 39,8%, соответственно) была выше, чем у пациентов с легким течением заболевания, которым не потребовалась госпитализация (5,4% и 14,5%) [23]. Похожие данные были получены и при анализе ожирения как фактора риска неблагоприятного течения COVID-19. По данным ретроспективного анализа 3615 случаев SARS-CoV-2 инфекции в Нью-Йорке, индекс массы тела (ИМТ) составлял 30-34 кг/м^2 у 775 (21%) больных и ≥35 кг/м^2 у 595 (16%) [24]. У пациентов в возрасте <60 лет ожирение и тяжелое ожирение ассоциировались с достоверным увеличением риска госпитализации в ОРИТ в 1,8 и 3,6 раза, соответственно ($p=0,006$ и $p<0,001$). В то же время у пациентов старше 60 лет ассоциация между ожирением и вероятностью госпитализации в ОРИТ отсутствовала. В Великобритании доля пациентов с ИМТ >30 кг/м^2 среди 3883 больных с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, была достоверно выше, чем среди больных с вирусной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ в 2017-2019 гг. [25]. Более того, нарастание ИМТ ассоциировалось с увеличением летальности больных с

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 27

SARS-CoV-2 инфекцией по сравнению с контролем. Сходные данные были получены во Франции у 124 пациентов, госпитализированных в ОРИТ [26].

Частота бронхиальной астмы и ХОБЛ в российской когорте больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, была низкой (2,3% и 5,0%, соответственно) и фактически оказалась даже ниже, чем в общей популяции [27]. Данные о влиянии хронических заболеваний легких на течение COVID-19 противоречивы. Li и соавт. сообщили о низкой распространенности бронхиальной астмы (0,9%) среди 548 госпитализированных пациентов с COVID-19 и предположили, что Th2 иммунный ответ у больных астмой может нивелировать воспаление, вызванное SARS-CoV-2 [28]. В то же время в американском исследовании частота хронических заболеваний легких, прежде всего бронхиальной астмы, составила 34,6% среди 178 госпитализированных взрослых больных с COVID-19, в то время как в другом исследовании, проведенном в США, бронхиальная астма и ХОБЛ наблюдались, соответственно, у 10,5% и 5,2% из 305 госпитализированных пациентов [29,30]. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что бронхиальная астма не ассоциируется с более высоким риском тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19. Судить о влиянии ХОБЛ на риск развития ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией сложнее, так как частота ХОБЛ в исследованной когорте могла быть заниженной, учитывая особенности методологии сбора данных. Как указано выше, результаты мета-анализа нескольких исследований, проведенных в Китае, показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска более тяжелого течения COVID-19 [9].

Высказано предположение, что ингаляционные глюкокортикостероиды, которые широко применяют для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ, могут препятствовать развитию тяжелой SARS-CoV-2 инфекции [31]. Возможность подавления синдрома выброса цитокинов, лежащего в основе развития острой дыхательной недостаточности при SARS-CoV-2 инфекции, под действием ингаляционных глюкокортикостероидов представляется сомнительной, хотя Peters и соавт. показали, что лечение этими препаратами сопровождается более низкой экспрессией генов ACE2 и TMPRSS2, необходимых для развития SARS-CoV-2 инфекции, в мокроте больных бронхиальной астмой [32]. В этом исследовании экспрессия обоих генов была сходной у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых добровольцев. В то же время среди больных астмой она оказалась выше у мужчин, афроамериканцев и пациентов с сахарным диабетом. Высокая доля афроамериканцев могла частично объяснять результаты двух американских исследований, в которых была выявлена высокая частота бронхиальной астмы среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

Еще одну группу больных, теоретически предрасположенных к более тяжелому течению COVID-19, составляют пациенты с ревматическими аутоиммунными заболеваниями, получающие иммуносупрессивные препараты. Подавление иммунной функции у больных гриппом ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, длительным выделением вируса и повышенной резистентностью к противовирусным средствам, но менее выраженными симптомами инфекции [33]. Однако в нашем исследовании частота аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и др., была низкой (1,2%) и не превышала таковую в общей популяции (1-2%). Более того, у большинства больных с ревматическими заболеваниями имелись сопутствующие сердечно-сосудистые и другие заболевания, которые могли способствовать более тяжелому течению COVID-19 [34]. Высказано предположение, что различные противоревматические препараты, улучшающие цитокиновый профиль и подавляющие воспалительный ответ, такие как гидроксихлорохин/хлорохин, ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб, тофацитиниб), могут предупредить развитие ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией [35]. В изученных нами заявках на консультацию обычно отсутствовала подробная информация о предыдущей медикаментозной терапии, что не позволило нам проверить данную гипотезу. Хотя указанные препараты, особенно гидроксихлорохин/хлорохин, используются у больных с COVID-19, эффективность их остается недоказанной. Например, основанием для широкого применения аминохинолиновых препаратов для лечения SARS-CoV-2 инфекции послужили данные *in vitro*, свидетельствующие об их способности блокировать репликацию вируса [36,37], и результаты небольшого неконтролируемого клинического исследования, в котором гидроксихлорохин улучшал клиренс SARS-CoV-2 [38]. Фактически основным доводом в пользу назначения гидроксихлорохина пациентам с COVID-19 было отсутствие противовирусных препаратов с доказанными эффективностью и безопасностью. Недавно были опубликованы результаты неконтролируемого исследования, в котором гидроксихлорохин применяли у 811 из 1446 пациентов, госпитализированных в крупный медицинский центр Нью-Йорка [39]. В этом исследовании нагрузочная доза препарата (600 мг два раза в день в первый день и по 400 мг/сут в течение последующих 5 дней) в 1,5 раза превышала рекомендуемую в РФ (400 мг два раза в день в первый день и по 400 мг/сут в течение последующих 5 дней). Лечение гидроксихлорохином не привело к снижению риска интубации или смерти. Хотя полученные данные не позволяют исключить пользу гидроксихлорохина, переоценивать ее также не следует [40]. При лечении аминохинолиновыми препаратами следует учитывать и возможные нежелательные эффекты, в частности диспептические нарушения и удлинение интервала QT (особенно при одновременном приеме азитромицина), которое может привести к увеличению риска угрожающих жизни аритмий [41]. Гидроксихлорохин/хлорохин, а также другие противоревматические препараты, прежде всего ингибиторы интерлейкина-6, у

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 28

пациентов с COVID-19 изучаются в рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, результаты которых позволят оценить их профиль эффективности/безопасности. Гипотеза о том, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями не подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19, нуждается в подтверждении в дополнительных исследованиях. Тем не менее, обнадеживающие результаты нашего исследования позволяют сделать осторожный вывод о том, что такие пациенты не должны прерывать назначенную ранее терапию во время пандемии.

Частота "активных" злокачественных опухолей (операция/химиотерапия в течение предыдущих 3 мес или отсутствие лечения) и гемобластозов в нашем исследовании также была низкой – 2,1% и 0,7%, соответственно. Как и при ревматических заболеваниях, теоретически это может указывать на более низкий риск развития синдрома выброса цитокинов у больных со злокачественными новообразованиями и гемобластозами. Однако нельзя исключить, что больные с тяжелыми хроническими заболеваниями соблюдают более строгие меры предосторожности, чтобы избежать контакта с инфицированными людьми.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Анализ сопутствующих заболеваний проводили на основании заявок, подготовленных врачами ОРИТ, поэтому частота некоторых состояний могла быть заниженной. Мы не оценивали летальность и результаты применения различных лекарственных препаратов, которые потенциально обладают противовирусной активностью, в связи с отсутствием данных об исходах у значительной части пациентов, включенных в исследование. Кроме того, длительность наблюдения многих из них еще недостаточна для адекватного анализа частоты смерти и выздоровления. Мы также не изучали возможные лабораторные предикторы неблагоприятного течения COVID-19, такие как повышенный уровень С-реактивного белка, D-димера, лимфопению и др. Это планируется сделать в последующих публикациях. Тем не менее, в исследование было включено большинство пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, которые находились на лечении в ОРИТ в различных регионах РФ, а полученные данные позволяют оценить клинический профиль больных и потенциальное влияние различных сопутствующих заболеваний на течение SARS-CoV-2 инфекции.

Заключение

Результаты ретроспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что риск развития ОРДС при SARS-CoV-2 выше у людей старше 40 лет. Примерно у 75% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ для респираторной поддержки, имелись сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и/или ожирение, хотя частота некоторых из них, в частности артериальной гипертонии и ожирения (в отличие от сахарного диабета), не превышала таковую в общей популяции. Частота бронхиальной астмы, ревматических аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и ВИЧ-инфекции в исследованной когорте была низкой.

Конфликт интересов: нет.

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA 2020; Jan 30. DOI: 10.1001/jama.2020.1097.
2. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285. [Epub ahead of print].
3. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395(10229):1033-4.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coro - navirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
5. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020 Mar 17. doi: 10.1001/jama.2020.4344. [Epub ahead of print]
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020 Mar 23. doi: 10.1001/ jama.2020.4683. [Epub ahead of print].
7. Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. Lancet Glob Health 2020;8(5):e641-2.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-9.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020 Mar 13: e200994. [Epub ahead of print].
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315(8):801-10.
11. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распро стра нен - ность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(6):4–11 (In Russ.)].
12. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol 2020 May 6. pii: jclinpath-2020-206658. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658 [Epub ahead of print].
13. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). Physiol Rev 2018;98(1):505-53.
14. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005;111:2605–10.
15. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. Am J Hypertens 2015;28:15–21.
16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;82:1653-9.
17. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. Hypertension 2020 25 Mar doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
18. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J Mar 20. pii: ehaa235. [Epub ahead of print].
19. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance.
20. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes - shared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev 2020 Jun 1;41(3). pii: bnaa011. doi: 10.1210/endrev/bnaa011.
21. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy.JAMA 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394. [Epub ahead of print].
22. Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 69:382-6.
23. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. medRxiv:2020.2004.2008.20057794.
24. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. Clin Infect Dis 2020 Apr 9. pii: ciaa415. [Epub ahead of print].
25. Audit I 2020 ICNARC report on COVID-19 in critical care. In. April 10 2020 ed: ICNARC.
26. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. 2020 High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARSCoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity (Silver Spring) 2020 Apr 9. doi: 10.1002/

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 29

oby.22831. [Epub ahead of print].
27. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Intern J COPD 2014;9:963–74.
28. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allerg Clin Immunol 2020; Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. [Epub ahead of print].
29. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:458-64.
30. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 — Georgia, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69: Early Release April 29.
31. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? Lancet Respir Med 2020; 8(5):436-8.
32. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2020 Apr 29. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC. [Epub ahead of print].
33. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. Clin Infect Dis 2014;58:214-24.
34. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. Ann Rheum Dis 2020 (in press).
35. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. Ann Rheum Dis 2020 Apr 15. pii: annrheumdis-2020-217460.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30: 269–71.
37. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print: 9 Mar 2020].
38. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020:105949.
39. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Obesrvational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. NEJM 2020 May 7, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.
40. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? Ann Rheum Dis 2020 Apr 21. pii: annrheumdis-2020-217570 [Epub ahead of print].
41. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. MedRxiv 2020.04.02.20047050; doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050.

Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia

P. Glybochko, V. Fomin, S. Avdeev, S. Moiseev, A. Yavorovskiy, M. Brovko, K. Umbetova, V. Aliev, E. Bulanova, I. Bondarenko, O. Volkova, V. Gaynitdinova, T. Gneusheva, K. Dubrovin, V. Kapustina, V. Kraeva, Z. Merzhoeva, G. Nuralieva, P. Nogtev, V. Panasyuk, M. Politov, A. Popov, E. Popova, N. Raspopina, V. Royuk, Yu. Sorokin, N. Trushenko, E. Khalikova, N. Tsareva, S. Chikina, N. Chichkova, L. Akulkina, N. Bulanov, L. Ermolova, A. Zykova, A. Kitbalian, A. Moiseev, P. Potapov, E. Tao, V. Sholomova, A. Shchepalina, A. Yakovleva

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the clinical and demographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia admitted to ICUs for respiratory support in Russia.

Material and methods. In a retrospective study, we collected medical records submitted via Internet by the local COVID-19 hospitals across Russia to the Federal Center at the Sechenov University (Moscow) that provided advice on the antiviral therapy and critical care management. Diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia was confirmed both by polymerase chain reaction (PCR) and CT. In patients with inconclusive or pending results of PCR, the SARS-CoV-2 pneumonia was defined as severe acute respiratory infection with typical CT findings and no other obvious aetiology.

Results. We studied 1007 patients with SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS), including 572 males and 435 females at the average age of 60.7±13.7 years. Most patients (92.5%) were older than 40. Six hundred twenty five medical records (62.1%) were received from Moscow and Moscow province, and 382 records (37.9%) were submitted by the hospitals located in 58 regions of Russia. Seven hundred eighty patients (77.5%) required invasive ventilation. Cardiovascular diseases were identified in 619 ICU patients (61.4%) and included arterial hypertension (56.3%), coronary artery disease (16.3%), stroke (7.1%), and atrial fibrillation (9.3%). Type 2 diabetes was detected in 252 (25.0%) patients and obesity in 263 patients (26.1%). The prevalence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes was higher in females and increased with age. Of note, 280 patients (27.8%) had no cardiovascular diseases, diabetes or obesity. The occurrence of bronchial asthma (2.3%), COPD (5.0%), tumors (3.5%), hemoblastoses (0.7%), rheumatic autoimmune diseases (1.2%), and HIV-infection (0.4%) among ICU patients with SARS-CoV-2 pneumonia was low.

Conclusion. ARDS in SARS-CoV-2 infection is more likely to develop in patients older than 40 years of age who have cardiovascular diseases, type 2 diabetes and/or obesity, although the prevalence of arterial hypertension and obesity, unlike type 2 diabetes, in the Russian cohort did not exceed that in the general population.

Key words. *COVID-19, SARS-CoV-2, acute respiratory distress syndrome, ICU.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo str., 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):21-29. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 30

Оценка осведомленности врачей о современных критериях и маркерах сепсиса

Д.О. Грапов[1], В.Г. Кукес[1,2], В.Ф. Маринин[1], Е.В. Ших[1], Н.А. Румянцев[1,2]

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва,
[2]Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Для корреспонденции: Д.О. Грапов. Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Москва, 119991, Трубецкая, 8/2. grapov-rd@inbox.ru

Для цитирования: Грапов Д.О., Кукес В.Г., Маринин В.Ф. и др. Оценка осведомленности врачей о современных критериях и маркерах сепсиса. Клин фармакол тер 2020;29(2):30-33 [Grapov DO, Kukes VG, Marinin VF. Awareness of physicians of the new definition and biomarkers of sepsis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):30-33 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-30-33.

Цель. Изучение осведомленности врачей разных специальностей о новом определении сепсиса, предложенном на международной конференции Sepsis-3 в 2016 г., критериях и методах его диагностики, частоты применения данных критериев на практике и мнения врачей о предпочтительных методах лабораторной диагностики при подозрении на сепсис.

Материал и методы. Проведен опрос 922 врачей, в том числе 444 анестезиологов-реаниматологов, 280 врачей терапевтического профиля, 106 врачей хирургического профиля и 92 акушеров-гинекологов. В опрос не включались специалисты с опытом работы менее двух лет. В опросе приняли участие 720 врачей, работающих в стационаре, и 202 врачей поликлинического звена.

Результаты. Только 336 (36,5%) опрошенных сообщили, что им известны новые критерии сепсиса, и они используют их на практике. Новым определением сепсиса достаточно часто пользуются анестезиологи-реаниматологи (64,9% опрошенных), в то время как осведомленность врачей других специальностей оказалась низкой. 66,7% анестезиологов-реаниматологов оценивают состояние каждого пациента по шкале SOFA. О пресепсине, являющемся биомаркером сепсиса, знают 70,4% опрошенных, однако большинство из них никогда не использовали этот показатель в клинической практике в связи с недоступностью в лечебно-профилактическом учреждении.

Заключение. Осведомленность о новом определении сепсиса низкая среди врачей терапевтического и хирургического профиля и акушеров-гинекологов и значительно выше среди анестезиологов-реаниматологов. Пресепсин остается мало доступным биомаркером для лечебно-профилактических учреждений.

Ключевые слова. *Сепсис, определение, анкетирование, пресепсин.*

На рубеже XX-XXI веков медицинское сообщество столкнулось с проблемой ежегодного роста регистрации числа случаев сепсиса, тяжелых инфекций и, как следствие, повышением смертности по этой причине. Например, в США ежегодная смертность от сепсиса увеличилась на 31% (с 139086 в 1999 г. до 182242 в 2014 г.) и составила 6% от общей смертности за данный период [1]. Точных данных об эпидемиологии сепсиса в мире нет, однако, согласно расчетам, данное состояние ежегодно развивается более чем у 30 млн человек и уносит жизни 6 млн человек [2]. Отдельно обсуждается проблема материнского и неонатального сепсиса. Ежегодно сепсис развивается у 3 млн новорожденных и 1,2 млн детей [3]. Каждая десятая смерть в связи с беременностью и родами происходит по причине материнского сепсиса [4]. Ежегодно в связи с материнскими инфекциями, в частности материнским сепсисом, умирает 1,0 млн новорожденных [5].

Установлено, что наиболее частыми причинами сепсиса в странах восточной Европы и России были инфекции дыхательных путей (71,6%), абдоминальные инфекции (21,8%) и инфекции мочевыводящих путей (19,7%) [6], что согласуется с данными отечественного исследования, в котором причины сепсиса были распределены таким же образом (44,9%, 19,4% и 11,9%, соответственно) [7]. Сепсис может быть следствием инфекций, приобретенных как за пределами, так и внутри медицинских учреждений. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одной из наиболее распространенных причин сепсиса и ежегодно затрагивают миллионы пациентов по всему миру [8].

Сепсис остается сложной проблемой, что обусловлено, с одной стороны, отсутствием единых критериев ранней диагностики данного состояния, а, с другой стороны, низкой информированностью клиницистов о методах и правилах ранней диагностики и действующих клинических рекомендациях. Накопленный опыт показал, что критерии

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 31

ТАБЛИЦА 1. Шкала SOFA (Sepsis-related (sequential) Organ Failure Assessment)

Оцениваемый показатель	Баллы				
	0	1	2	3	4
Оксигенация					
PaO_2/FiO_2, мм рт. ст.	>400	≤400	≤300	≤200 с респ. поддержкой	≤100 с респ. поддержкой
Коагуляция					
Тромбоциты, $\times 10^9$/л	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Сердечно-сосудистая система					
Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	Среднее АД <70 мм рт. ст	Допамин ≤5 или любая доза добутамина	Допамин >5, или адреналин ≤0,1, или норадреналин ≤0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
Центральная нервная система					
Показатель шкалы комы Глазго, баллы	15	13-14	10-12	6-9	<6
Выделительная функция					
Креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110-170	171-299	300-440 или <500 мл мочи/сут	>440 или <200 мл мочи/сут
Печень					
Билирубин, мкмоль/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204

Примечание: дозы допамина, адреналина и норадреналина указаны в мкг/кг/мин

сепсиса 1991 г. не являются специфичными для данного диагноза и синдрома системного воспалительного ответа (ССВР), не учитывают отсутствие единых лабораторных норм и наличия у пациентов сопутствующих заболеваний, а также могут быть проявлением физиологической реакции организма на воспалительный ответ. В 2016 г. на международной конференции Американ - ской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians) и Общества специалистов интенсивной терапии (Society of Critical Care Medicine) “Sepsis-3” было принято решение об изменении определения сепсиса и исключении из его концепции терминов “ССВР” и “тяжелый сепсис” [9]. По определению экспертов, сепсис – это угрожающая жизни полиорганная недостаточность, вызванная нарушением ответа хозяина на инфекцию. Для оценки полиорганной недостаточности было предложено использовать шкалу SOFA (Sepsis-related sequential organ failure assessment – SOFA), которая сегодня имеет наиболее важное значение для анализа динамики состояния пациентов и прогноза смертности [9]. Шкала основана на оценке 6 показателей (табл. 1). Если общий балл по шкале в результате инфекции остро увеличивается до 2 и более, то риск смерти превышает 10%.

Кроме того, разработана упрощенная шкала qSOFA (Quick SOFA), которая позволяет оценить наличие органной недостаточности на основании наличия по крайней мере двух из трех перечисленных критериев [9]: (1) снижение уровня сознания до 13 и менее баллов по шкале комы Глазго; (2) снижение систолического артериального давления (САД) менее 100 мм рт. ст.; (3) частота дыхания 22 в минуту и более.

Участники конференции пришли также к выводу, что на сегодняшний день не существует “золотого стандарта” подтверждения сепсиса. Вышеописанные шкалы являются инструментом оценки вероятной смерти пациента в ближайшие сутки и выявления органной дисфункции, которая может быть не связана с инфекционным процессом. Одним из прогностически значимых биологического маркеров сепсиса является пресепсин, который по некоторым данным превосходит общепринятые маркеры воспаления, в том числе прокальцитонин [10].

На 70-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения принята резолюция “WHA70.7. Совершенствование профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса”, которая призывает государства-члены:

1. Включить меры профилактики, диагностики и лечения сепсиса в национальные системы здравоохранения и укреплять их в сообществах и медицинских учреждениях в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

2. Повышать осведомленность населения о риске развития сепсиса в результате инфекционных болезней в рамках санитарного просвещения.

3. Разработать программы специальной подготовки для всех специалистов здравоохранения в области профилактики инфекций и безопасности пациентов и в отношении важности распознавания сепсиса;

4. Содействовать проведению научных исследований, направленных на изучение инновационных методов диагностики и лечения сепсиса.

Целью исследования было изучение осведомленности врачей разных специальностей о новом определении сепсиса, критериях и методах диагностики септических состояний, частоты применения данных критериев на практике и изучение мнения врачей о предпочтительных методах лабораторной диагностики при подозрении на сепсис.

Материал и методы

Был проведен опрос анестезиологов-реаниматологов, врачей терапевтического и хирургического профиля и акушеров-гинекологов путем направления электронной ссылки в медицинские государственные и частные учреждения города Москвы и Московской области. К врачам терапевтического звена относили терапевтов, неврологов, урологов (консультирующих на амбулаторном этапе), кардиологов,

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 32

пульмонологов, врачей общей практики, гастроэнтерологов и инфекционистов, к врачам хирургического профиля – хирургов, трансплантологов, урологов (работающих в стационаре и проводящих хирургические вмешательства), онкологов. В опрос не включали специалистов с опытом работы менее двух лет.

Результаты

Всего были опрошены 922 врача, в том числе 444 анестезиолога-реаниматолога, 280 врачей терапевтического профиля, 106 врачей хирургического профиля, 92 акушера-гинеколога. В опросе приняли участие 720 врачей, работающих в стационаре, и 202 врача поликлинического звена.

Только 336 (36,5%) опрошенных сообщили, что им известны новые критерии сепсиса, и они используют их в работе, в то время как 332 (36,1%) врачам не известны новые критерии, 96 (10,4%) специалистов их не используют, так как они им не понятны, а 156 (17%) врачей слышали о новых критериях, но точно не знают область их применения. Распределение врачей, использующих и не использующих новые критерии сепсиса в своей практике, по специальностям приведено на рис. 1.

Осведомленность анестезиологов-реаниматологов о новых критериях сепсиса оказалась достаточно высокой: 64,9% опрошенных врачей используют их в своей практике, в то время как доля врачей, которым не известно об изменении критериев, составила всего 6,3%. Еще 16,2% врачей сообщили, что новые критерии им не понятны, а 12,6% специалистов не могут найти им область применения. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 66,7% врачей оценивают состояние каждого пациента по шкале SOFA, 16,4% анестезиологов-реаниматологов данной шкалой пользуются не постоянно, а 15,1% опрошенных никогда ее не используют в связи с "неэффективностью данной шкалы" или "невозможностью ее применения". Ежедневно в ОРИТ проводят оценку состояния по шкале SOFA 50,8% опрошенных, один раз в 2 дня – 15,9%, один раз в 3 дня – 7,1%, не чаще одного раза в неделю – 11,1%, никогда – 15,1%.

Среди врачей терапевтического профиля только 5,7% используют в клинической практике новые критерии сепсиса, в то время как 68,6% не известно об их наличии. 22,8% опрошенных специалистов слышали об изменении критериев сепсиса, однако не могут найти область их применения, а 2,9% не используют свои знания в связи с непониманием. Тем не менее, 11,4% врачей терапевтического профиля проводят оценку состояния больного по шкале qSOFA при подозрении на сепсис. При этом 112 (40,0%) врачей, в том числе 72 и 40 специалистов, работающих в стационаре и амбулаторном звене, соответственно, не знают о существовании данной шкалы, а 76 (27,1%) врачей, в том числе 40 врачей стационара и 36 врачей поликлиники, никогда не использовали ее в связи с отсутствием в клинической практике пациентов с подозрением на сепсис. Приведенные данные свидетельствуют о низкой осведомленности о шкале не только врачей, редко встречающихся с пациентами с сепсисом, но и врачей, работающих с пациентами, у которых повышен риск его развития.

Среди акушеров-гинекологов 17,4% используют шкалу qSOFA у каждой пациентки при подозрении на сепсис, 52,2% не известно о существовании данной шкалы, 30,4% не встречали пациенток с подозрением на сепсис. Новые критерии сепсиса в своей практике не использует ни один акушер-гинеколог. Следует отметить, что все акушеры-гинекологи, пользующиеся шкалой qSOFA, осведомлены о новых критериях сепсиса, но не могут найти область их применения, или они им не до конца ясны.

Большая часть респондентов используют прокальцитонин с диагностической целью. При этом доверяют данному маркеру только 69,8% опрошенных, еще 13,5% сомневаются в диагностической ценности данного маркера и 7,0% уверены, что он не информативен. О новом маркере сепсиса – пресепсине знают 70,4% опрошенных, однако 18,7% из них не знают критерии его применения в клинической практике. 29,6% врачей никогда не слышали о данном маркере. 530 (80,3%) из 669 врачей, знающих о существовании пресепсина, никогда не использовали его в клинической практике в связи с недоступностью в лечебно-профилактическом учреждении.

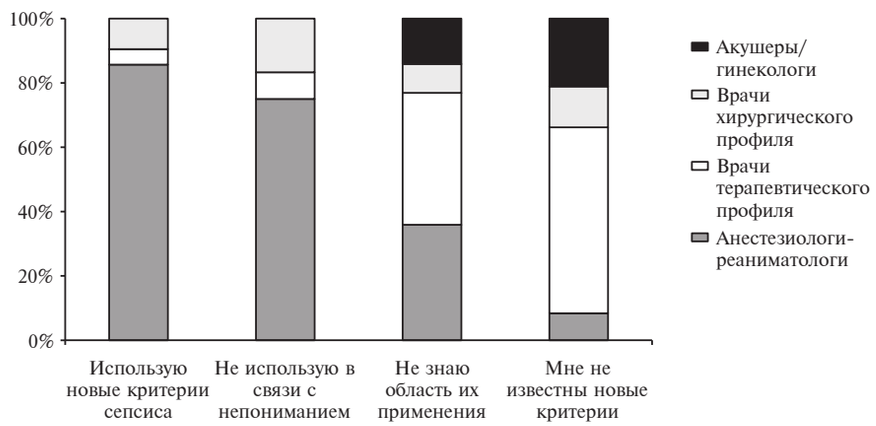

Рис. 1. Распределение (%) врачей, использующих и не использующих новые критерии сепсиса, по специальностям

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 33

Обсуждение

Полученные при анкетировании результаты указывают на низкую осведомленность врачей о новом определении сепсиса. В ряде случаев существует проблема в использовании имеющихся знаний в связи с непониманием, что говорит об отсутствии единого взгляда на проблему сепсиса. Осведомленность была выше среди анестезиологов-реаниматологов, которые чаще сталкиваются с такими пациентами. В то же время результаты опроса показали низкую информированность о проблеме сепсиса врачей терапевтического и хирургического профиля и акушеров-гинекологов, которые должны предупреждать и своевременно диагностировать это состояние. Проблема сепсиса является не меж-, а мультидисциплинарной, учитывая спектр основных причин сепсиса в Российской Федерации (инфекции дыхательных путей, абдоминальные и урологические инфекции) [7], а также актуальность материнского и неонатального сепсиса [3,5]. Низкая осведомленность врачей о сепсисе приводит к тому, что мы начинаем говорить о сепсисе, когда он уже сам “кричит о себе”. Низкая осведомленность врачей терапевтического и хирургического профиля и акушеров-гинекологов о новом определении сепсиса может быть причиной поздней диагностики этого состояния и летального исхода. Очевидны необходимость внедрения в практику российских врачей унифицированных критериев диагностики сепсиса и контроля за эффективностью лечения, а также целесообразность изучения и внедрения новых лабораторных методов диагностики септических состояний. Широко используемых в настоящее время лабораторных методов недостаточно для своевременной и точной диагностики сепсиса. При этом новый биомаркер сепсиса – пресепсин остается малодоступным для врачей, хотя он считается высокочувствительным и специфичным [11,12]. Актуальным представляется изучение возможности применения пресепсина для диагностики септических состояний, стратификации риска сепсиса и воспалительных состояний в рамках новых критериев.

Конфликт интересов: нет.

1. Epstein L, Dantes R, Magill S, et al. Varying estimates of sepsis mortality using death certificates and administrative codes — United States, 1999–2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:342–5.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016;193(3):259-72,
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. Lancet Respir Med 2018;6(3):223-30.
4. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Global Health 2014;2(6):e323-33.
5. Reproductive, maternal, newborn, and child health: Disease control priorities. Third Edition (Volume 2). In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N (eds). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank;2016.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009;302(21):2323-9.
7. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИО-РИТ. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Болезни и возбудители 2011;13(4):294-303 [Rudnov VA, Bel'skij DV, Dehnich AV, the RIORIT Study Group. Infections in Russia: results of a national multicenter study. Bolezni i vozbuditeli 2011;13(4):294-303 (In Russ.)].
8. World Health Organization. WHO Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. 2017-11-21 15:11:22 2011.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315(8):801-10.
10. Вельков В.В. Пресепсин – ранний и высокоспецифичный маркер сепсиса: новые возможности. Клинико-лабораторный консилиум 2014;3-4:4-28. [Vel'kov VV. Presepsin – an early and highly specific marker of sepsis: new opportunities. Kliniko-laboratornyj konsilium 2014;3–4:4-28 (In Russ.)].
11. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. Лаборатория. Журнал для врачей 2014;1:9-10 [Oka mu - ra I, Tomje R. Presepsin: a new biomarker for predicting and diagnosing sepsis. Laboratorija. Zhurnal dlja vrachej 2014;1:9-10 (In Russ.)].
12. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med 2014;5:16-19.

Awareness of physicians of the new definition and biomarkers of sepsis

D.O. Grapov[1], V.G. Kukes[1,2], V.F. Marinin[1], E.V. Shikh[1], N.A. Rumyantsev[1,2]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia,
[2]Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the awareness of physicians of the new definition of sepsis that was proposed at the Sepsis-3 international conference in 2016, the diagnostic criteria for sepsis and the frequency of their application in clinical practice, and the physicians' opinions on the preferred methods of laboratory diagnosis of suspected sepsis.

Material and methods. We conducted a survey of 922 physicians, including 444 critical care physicians, 280 specialists in internal medicine, 106 surgeons, and 92 obstetricians/gynecologists. Only specialists who practiced medicine for at least two years were enrolled into our study. The survey involved 720 in-patient doctors and 202 outpatient physicians.

Results. Only 336 (36.5%) of respondents reported that they knew the new criteria for sepsis and used them in clinical practice. The new definition of sepsis is often used by critical care physicians (64.9%), whereas the awareness of other physicaion of the new criteria was low. Most (66.7%) critical care physicians assess each patient's condition using the SOFA scale. More than two thirds (70.4%) of respondents know presepsin, a biomarker of sepsis, but most of them have never used this biomarker in clinical practice due to its unavaliability in a medical institution.

Conclusion. The awareness of the new definition of sepsis was low among specialists in internal medicine, surgeons, and obstetricians/gynecologists, whereas it was significantly higher among critical care physicians. Presepsin is unavailable in many medical institutions.

Keywords. *Sepsis, definitions, questionnaire, presepsin.*
Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: D.O. Grapov. Sechenov Fist Moscow State Medical University, Trubetskaya, 8/2, Moscow 119992, Russia. grapov-rd@inbox.ru.

To cite: Grapov DO, Kukes VG, Marinin VF. Awareness of physicians of the new definition and biomarkers of sepsis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):30-33 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-30-33.

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 34

Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции

Е.А. Тао[1], А.С. Моисеев[2], П.И. Новиков[1], Н.М. Буланов[1], Н.Р. Носова[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), [2]Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффек тив ность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. Клин фармакол тер 2020;29(2):34-39 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):34-39 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-34-39.

Цель. Изучение эффективности семейного скрининга и препятствий к его проведению у пациентов с болезнью Фабри (БФ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали всех пациентов с диагнозом БФ, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании. На основании опроса определяли индексного пациента (пробанда) и его родственников, которые могли унаследовать мутантный ген. Анализировали родословные для каждого пробанда.

Результаты. Были обследованы 66 пробандов с БФ, включая 58 мужчин и 8 женщин. У 31 (46,9%) пациента диагноз был установлен во время скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Только один пробанд был ребенком 6 лет, в то время как все остальные пациенты были в возрасте старше 18 лет. В целом у пробандов имелось 488 живых родственников (в 1-4 поколениях), которые могли быть носителями мутантного гена. БФ была диагностирована у 141 (48,3%) из 292 обследованных членов семей пробандов, включая 28 детей. Среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило 2,2±0,3. Основным препятствием к тестированию было отсутствие контактов между членами семьи.

Заключение. Тестирование родственников индексных пациентов с БФ, диагностированной на основании симптомов или выявленной в результате скрининга в группах риска, позволяет идентифицировать еще в среднем 2 пациентов с БФ на одного пробанда и рекомендовать патогенетическое лечение рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А на более раннем этапе, в том числе в детском и подростковом возрасте.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, скрининг, семейный скрининг, родословные.*

Болезнь Фабри (БФ) – это редкая Х-сцепленная лизосомная болезнь накопления, которая развивается в результате дефицита фермента α-галактозидазы А, разрушающей гликосфинголипиды в лизосомах. Причиной снижения или отсутствия активности фермента являются мутации гена *GLA*, расположенного на Х-хромосоме. Накопление гликосфинголипидов, прежде всего глоботриаозилцерамида (GL3) и глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3), в различных тканях, приводит к прогрессирующему повреждению жизненно-важных органов, в том числе почек, сердца и головного мозга, и необратимому ухудшению их функции [1].

Первые симптомы БФ появляются в детском или подростковом возрасте и включают в себя нейропатическую боль, ангиокератомы, снижение или полное отсутствие потоотделения и желудочно-кишечные нарушения (боли в животе, тошнота, рвота, поносы, запоры). Еще одно характерное раннее проявление болезни Фабри – вихревидная кератопатия (*cornea verticillata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий, которые не приводят к нарушениям зрения, но имеют важное диагностическое значение [2]. Позднее (в возрасте 20-40 лет) у пациентов с БФ появляются признаки поражения внутренних органов, в том числе почек (протеинурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации – рСКФ), сердца (гипертрофия миокарда) и головного мозга (инсульт и транзиторные ишемические атаки) [3]. У гемизиготных мужчин клинические проявления БФ развиваются раньше и более выражены, чем у гетерозиготных женщин, хотя у последних также могут наблюдаться как классические симптомы заболевания, так и тяжелое поражение внутренних органов [3].

Своевременный диагноз БФ имеет важное значение, так как ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А (агалсидазой альфа или агалсидазой бета) позволяет уменьшить нейропатическую боль и предупредить или по крайней мере задержать

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 35

прогрессирующее повреждение органов [4]. Однако диагноз БФ часто устанавливают поздно, иногда спустя несколько десятилетий после появления первых симптомов заболевания, что отражает низкую информированность врачей о редких заболеваниях и/или отсутствие ранних классических симптомов, в частности у женщин или больных с поздним (атипичным) фенотипом, который характеризуется поражением одного органа, прежде всего сердца.

Пациенты с недиагностированной БФ могут быть выявлены путем скрининга в группах риска, например, среди больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение диализом, гипертрофией левого желудочка неясного происхождения или инсультом, развившимся в молодом возрасте (до 60 лет). Подобные программы высоко затратны, так как частота диагностики БФ в указанных группах обычно не превышает 1% [5], т.е. чтобы диагностировать БФ у 1 больного, необходимо обследовать по крайней мере 100-200 пациентов или более. Тем не менее, скрининг в группах высокого риска открывает возможность семейного скрининга, позволяющего установить диагноз у родственников больных, в том числе детей, и своевременно начать ФЗТ. Обследование родственников повышает также эффективность затрат на скрининг в группах риска.

Целью исследования было изучение эффективности семейного скрининга и потенциальных препятствий к его проведению у пациентов с БФ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом.

Критерии диагноза БФ включали в себя снижение или отсутствие активности α-галактозидазы и мутацию гена *GLA* в сочетании по крайней мере с одним классическим симптомом (нейропатическая боль, ангиокератомы, *cornea verticillata*) и/или повышением содержания Lyso-GL3 и/или наличием родственника с определенным диагнозом БФ [6]. Нейропатическая боль (ангиопарестезии) при БФ обычно появляется в детском или подростковом возрасте и характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которые возникают в жаркую погоду, при физической нагрузке, повышении температуры тела, быстрой смене температуры окружающей среды. Иногда отмечаются практически постоянные боли, которые, как правило, усиливаются под действием указанных факторов. В жаркую погоду пациенты стараются находиться в тени, а также опускают кисти и/или стопы в холодную воду, чтобы уменьшить боль. С возрастом нейропатическая боль иногда уменьшается или полностью проходит. Ангиокератомы представляют собой скопления мелких темно-красных мягких узелков на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах. Высыпания чаще распространенные, однако иногда они могут быть единичными, например, внутри пупка, на слизистой оболочке полости рта или половых губах. Наличие вихревидной кератопатии оценивал офтальмолог путем осмотра с помощью щелевой лампы.

Активность α-галактозидазы А измеряли в высушенных пятнах крови с помощью валидированной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии, а содержание Lyso-GL3 – с помощью тандемной масс-спектрометрии. Исследования проводились в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей.

Всех больных опрашивали, чтобы установить индексного пациента (пробанда) и его родственников, которые могли унаследовать мутантный ген с учетом Х-сцепленного типа наследования. При необходимости связывались с родственниками больного, чтобы получить более подробную информацию о семье. На основании собранной информации строили и анализировали родословные для каждого пробанда. Оценивали следующие показатели: общее число родственников, которые могли унаследовать мутантный ген, число протестированных на БФ родственников и число выявленных пациентов с БФ (включая женщин, у которых могли отсутствовать проявления болезни). Умерших родственников включали в анализ только в том случае, если диагноз БФ был подтвержден до смерти. Основным критерием диагноза БФ у родственников пробанда с классическим вариантом заболевания служило наличие той же мутации гена *GLA*. Учитывали также активность α-галактозидазы А (у мужчин), уровень Lyso-GL3 и наличие клинических проявлений.

Статистический анализ был описательным. Нормальность распределения проверяли с помощью метода Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, для качественных – частоту. Количественные переменные сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Характеристика индексных пациентов. Нами были идентифицированы 66 пробандов с определенным диагнозом БФ, включая 58 мужчин и 8 женщин (табл. 1). У 31 (46,9%) пациента диагноз был установлен во время скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Только один пробанд был ребенком 6 лет, в то время как все остальные пациенты были в возрасте старше 18 лет.

Миссенс, нонсенс и другие мутации (делеции, сплайсинговые, инсерционные) гена *GLA* были выявлены у 36 (54,5%), 13 (19,7%) и 17 (25,8%) пробандов, соответственно. Активность α-галактозидазы А была снижена у 58 (100%) мужчин и 3 (42,9%) из 7 женщин, в то время как содержание Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови было повышено у всех пациентов. У мужчин оно было значительно выше, чем у женщин.

У большинства пробандов имелись типичные симптомы БФ с детского или подросткового возраста, однако диагноз был установлен через 20,5 лет (медиана) после их появления. К моменту установления диагноза у всех пробандов, исключая ребенка, имелись поражение почек, выраженная гипертрофия левого желудочка и/или инсульт в анамнезе. После установления диагноза у 30 (45,5%) пробандов была начата ФЗТ.

Анализ родословных. В целом у пробандов имелось 488 живых родственников (в 1-4 поколениях), которые

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 36

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические характеристики 66 пробандов с болезнью Фабри

Показатели	Мужчины (n=58)	Женщины (n=8)	p
Возраст, лет	37 [31;50]	32 [31;50]	0,86
Возраст на момент появления симптомов, лет	10 [6;15]	11 [8;17]	0,69
Возраст на момент установления диагноза, лет	33 [29;48]	30 [26;38]	0,52
Срок до установления диагноза, лет	21 [11;29]	20 [11;17]	0,94
Ранние проявления, n (%)			
Нейропатическая боль	42 (73,7)	6 (75,0)	0,62
Ангиокератомы	30 (51,7)	2 (25,0)	0,15
Ангидроз/гипогидроз	38 (65,5)	2 (25,0)	0,04
Желудочно-кишечные нарушения	13 (22,4)	0	0,15
Поражение почек, n (%)			
Альбуминурия/протеинурия	51 (87,9)	8 (100)	0,39
рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	3 (5,2)	2 (25,0)	0,11
Терминальная ХПН	31 (53,4)	0	0,004
Диализ	31 (53,4)	0	0,004
Трансплантация почек	3 (5,2)	0	0,67
Поражение сердца, n (%)			
Гипертрофия левого желудочка (эхокардиография и/или МРТ)	43 (74,2)	2 (25,0)	0,01
Клинически значимые аритмии	6 (10,3)	0	0,45
Цереброваскулярная болезнь, n (%)			
Очаги на МРТ	27/48 (56,3)	2 (25,0)	0,10
Инсульт	14 (24,1)	0 (11,1)	0,13
Поражение органа зрения, n (%)			
Вихревидная кератопатия	28/40 (70,0)	6 (75,0)	0,57
Катаракта	6/40 (15,0)	1 (12,5)	0,67
Мутации, n (%)			
Миссенс	33 (56,9)	3 (37,5)	0,26
Нонсенс	9 (15,5)	4 (50,0)	0,04
Другие	16 (27,6)	1 (12,5)	0,33
Снижение активности α-галактозидазы А, n (%)	58 (100)	3/7 (42,8)	0,08
Lyso-GL3, нг/мл	67,7	7,2	0,005
Смерть, n (%)	8 (13,8)	0	0,33

могли быть носителями мутантного гена (табл. 2). Число их варьировалось от 1 до 20 на семью (медиана – 7). Около 60% родственников были протестированы на БФ (активность α-галактозидазы А у мужчин, Lyso-GL3 и молекулярно-генетическое исследование у мужчин и женщин). Основным препятствием к тестированию было отсутствие контактов между членами семьи, например, в связи с проживанием в разных городах. Только 28 родственников отказались от генетических тестов по личным причинам. У небольшой части родственников недавно выявленных пациентов результаты тестов не были получены к моменту проведения данного анализа.

БФ была диагностирована у 141 (48,3%) из 292 обследованных родственников пробандов, в том числе 45 мужчин и 96 женщин. Двадцать восемь больных с вновь установленным диагнозом были детьми или подростками (менее 18 лет). У 85 пациентов симптомы заболевания отсутствовали. Среднее число пациентов с БФ на одного пробанда составило 2,2±0,3. У 31 (21,9%) пациента была начата ФЗТ.

Примером семейного скрининга может служить родословная, приведенная на рис. 1. У пробанда (стрелка) с 7 лет отмечались классические проявления БФ (нейропатическая боль, гипогидроз, ангиокератомы на стопах). В 26 лет выявлены протеинурия до 1 г/л и микрогематурия, однако к нефрологу не обращался. В 30 лет в связи с нарастанием протеинурии до 2,6 г/сут и снижением азотовыделительной функции почек проведена нефробиопсия. По данным морфологического исследования высказано предположение о наличии БФ, однако в 1997 г. возможность проведения молекулярно-генетического исследования отсутствовала. В 35 лет у пациента диагностирована терминальная хроническая почечная недостаточность, в связи с чем начато лечение программным гемодиализом. Диагноз БФ установлен в возрасте 44 лет при скрининге, проводившемся в российских отделениях гемодиализа. С 45 лет получает ФЗТ. При обследовании у пациента выявлены катаракта Фабри, гипертрофия миокарда с участками фиброза и очаговые изменения белого вещества головного мозга.

Проведен семейный скрининг: дед умер в 35 лет от заболевания сердца (со слов пациента), брат – в возрасте 32 лет от осложнений терминальной хронической почечной недостаточности. У 27-летней дочери и 25-летней племянницы выявлена такая же мутация гена *GLA* и снижение активности α-галактозидазы А при отсутствии клинических проявлений БФ. У младшей сестры (45 лет) также обнаружена мутация гена *GLA*. При сборе анамнеза установлено, что у пациентки с детства отмечались нейропатические боли в кистях и стопах и сниженное потоотделение. Пациентке рекомендовано начало ФЗТ. Старшая сестра (55 лет) также с 10 лет отмечала нейропатические боли в руках и ногах и боли в крупных суставах. При обследовании выявлена та же мутация гена *GLA*, начальные признаки поражения почек и сердца, начата ФЗТ. Племянник с такой же мутацией гена *GLA* и сниженной активностью α-галактозидазы А с 5 лет отмечал жгучие боли в кистях и сто-

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 37

ТАБЛИЦА 2. Анализ родословных 66 пробандов с БФ

Параметры	Значения
Общее число членов семей	488
Среднее число родственников в семье	7,6±0,6
Обследованы на БФ, n (%)	292 (59,8)
Не обследованы, n (%)	196 (40,2)
Отсутствие контакта между родственниками	155
Отказались от генетического исследования	28
Результаты тестов ожидаются	13
Диагностирована БФ, n (%)	141 (48,3)
Мужчины	45
Женщины	96
Дети <18 лет	28
Наличие симптомов	85
Среднее число родственников с впервые установленным диагнозом БФ на пробанда	2,2±0,3

пах и плохую переносимость жаркой погоды. Пациент получает ФЗТ.

Таким образом, достоверный диагноз БФ был установлен у 5 родственников пробанда, у которого снижение активности α-галактозидазы и мутация гена GLA были выявлены в возрасте 45 лет при скрининге, проводившемся в отделении гемодиализа. Наличие нефропатии Фабри может быть заподозрено при микроскопическом исследовании почечного биоптата, хотя для подтверждения диагноза требуется электронная микроскопия.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что семейный скрининг позволяет диагностировать БФ почти у половины родственников, которые потенциально могут быть носителями мутантного гена, или, в среднем, у двух членов семьи индексного больного. Последний показатель был ниже, чем в предыдущем исследовании, проводившемся в 4 американских центрах, занимающихся лизосомными болезнями накопления [7]. Laney и соавт. проводили семейный скрининг в 74 семьях пробандов с БФ. В среднем в каждой семье выявили 5 родственников, страдающих этим заболеванием. Указанные различия могут объясняться тем, что в российских семьях количество потенциальных кандидатов на тестирование было относительно небольшим (медиана 7). Тем не менее, эффективность семейного скрининга оказалась высокой (48,3%) и значительно превышала таковую скрининга в группах риска.

D. Doheny и соавт. провели мета-анализ 67 скрининговых исследований, целью которых было выявление больных с БФ среди пациентов диализных отделений (n=51363), реципиентов почечного трансплантата (n=3074), больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза (n=5491) или инсультом, развившимся в молодом возрасте (n=5978) [5]. Частота патогенных мутаций гена *GLA*, вызывающих БФ, была сопоставимой в диализных отделениях (0,21% мужчин и 0,15% женщин) и среди больных с инсультом в анамнезе (0,13% мужчин и 0,14% женщин) и несколько выше среди больных с гипертрофией левого желудочка (0,94% мужчин и 0,90% женщин). Сходные данные были получены и в российской программе, в рамках которой у 4289 пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом, определяли активность α-галактозидазы А в высушенных пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии. В случае снижения активности фермента диагноз БФ подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования [8]. Частота БФ составила 0,41%, в том числе 0,64% среди мужчин и 0,06% среди женщин. Среди мужчин самой высокой распространенность БФ была в возрастной группе 40-49 лет и самой низкой в возрастной группе 50-59 лет.

Несмотря на низкую эффективность и, соответственно, высокую стоимость программ скрининга в группах риска, у многих пациентов только они позволяют установить диагноз БФ. Например, в российской популяции примерно у половины индексных пациентов БФ была диагностирована в рамках скрининга, проводившегося в диализных отделениях (следует отметить, что все необходимые исследования были бесплатными для пациента и лечебного учреждения), хотя у большинства

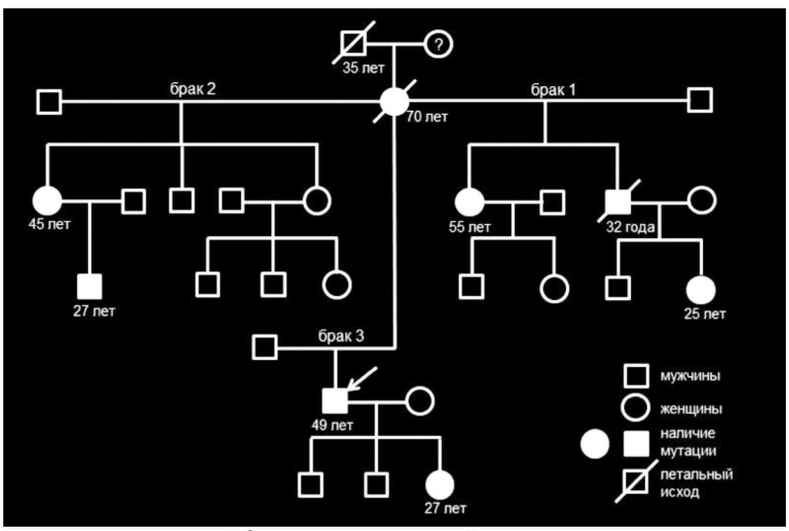

Рис. 1. Родословная 49-летнего пациента с БФ, диагностированной при скрининге в диализных отделениях

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 38

из них на протяжении многих лет отмечались симптомы, такие как нейропатическая боль и ангиокератомы, характерные для этого заболевания. При этом медиана срока от появления первых симптомов до установления диагноза составила около 20 лет. Сходные данные приводят и зарубежные исследователи. Например, по данным регистра Fabry Outcome Survey (FOS), у взрослых пациентов с БФ, диагностированной в 2007-2013 гг., медиана срока от появления симптомов до установления диагноза составила 10,5 лет [9]. Она снизилась по сравнению с предыдущим 5-летним периодом (медиана 14,0 лет), однако разница между двумя показателями не достигла статистической значимости.

Хотя у большинства мужчин с классическим вариантом БФ наблюдаются типичные ранние симптомы БФ, они часто интерпретируются неправильно. Например, некоторые проявления БФ, такие как кожная сыпь, нейропатия, повышение температуры тела, изменения со стороны почек, системность поражения внутренних органов, могут имитировать ревматические заболевания. По данным клиники им. Е.М. Тареева, по крайней мере у каждого четвертого пациента с БФ на том или ином этапе развития заболевания устанавливали различные ревматологические диагнозы, в том числе системные васкулиты, ревматоидный (юношеский) артрит, системную красную волчанку, ревматическую лихорадку, болезнь Ослера-Вебера-Рандю, периодическую болезнь [10]. Дополнительные проблемы при проведении дифференциального диагноза создает тот факт, что при БФ могут наблюдаться не только акропарестезии, но и боли в суставах и лихорадка, сопровождающиеся лабораторными признаками воспаления, в частности стойким повышением СОЭ и уровня С-реактивного белка. Например, среди обследованных нами пациентов частота болей в суставах составила 7%, а лихорадки − 16%. Некоторые эксперты даже рекомендуют включать БФ в алгоритм обследования пациентов с лихорадкой неясного генеза [11]. Важное значение для установления правильного диагноза у таких пациентов имеют тщательный анализ клинических проявлений, которые обычно появляются в детском или подростковом возрасте, а также семейного анамнеза, что позволяет заподозрить наличие наследственного заболевания.

Помимо высокой эффективности, достоинством семейного скрининга является возможность своевременного установления диагноза на раннем этапе, когда еще нет необратимого поражения внутренних органов. Например, в нашем исследовании почти 20% пациентов с БФ, выявленной при семейном скрининге, были детьми или подростками, а почти у 40% пациентов отсутствовали симптомы заболевания. В ряде клинических исследований показана более высокая эффективность ранней ФЗТ по сравнению с более поздней. В рандомизированном клиническом исследовании было сопоставлено время до первого клинического исхода (почечного, кардиального, цереброваскулярного или смерти) у 82 больных с БФ с поражением почек, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг или плацебо в течение до 35 мес (медиана 18,5 мес) [12]. Лечение агалсидазой бета задерживало развитие неблагоприятных исходов по сравнению с плацебо, причем эффект лечения у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации >55 мл/мин/1,73 м ^{2} был более выраженным, чем у пациентов с низкими значениями этого показателя. В другом исследовании у 213 пациентов с БФ, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели в течение по крайней мере 2 лет, увеличение срока от появления симптомов до начала ФЗТ ассоциировалось с достоверным повышением риска прогрессирования поражения почек (отношение шансов 19; 95% ДИ 2-184; p = 0,0098) [13]. Сходные данные были получены и при анализе динамики массы миокарда левого желудочка в течение 2 лет у 115 мужчин с БФ, получавших агалсидазу бета в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели, и 48 нелеченных пациентов с БФ [14]. У мужчин, начавших лечение в возрасте от 18 до <30 лет масса миокарда левого желудочка снижалась в среднем на 3,6 г в год, в то время как при отсутствии лечения у мужчин того же возраста она ежегодно увеличивалась на 9,5 г (p<0,0001). При этом у мужчин, которым ФЗТ была начата в возрасте ≥40 лет, риск прогрессирования гипертрофии левого желудочка был достоверно выше, чем у мужчин, начавших лечение в более молодом возрасте (отношение шансов 5,03; 95% ДИ 1,03-24,49; p=0,047). Замедление нарастания толщины межжелудочковой перегородки на фоне более ранней ФЗТ агалсидазой бета выявили также D. Germain и соавт. в 10-летнем исследовании у 58 пациентов с БФ [15].

При планировании семейного скрининга необходимо учитывать Х-сцепленный тип наследования БФ, чтобы избежать ненужных исследований. У пробанда-мужчины необходимо проводить обследование родственников по материнской линии, в то время как женщине мутантный ген может быть передан как от матери, так и отца. У мужчины с БФ сыновья всегда здоровы, в то время как всем дочерям передается Х-хромосома с мутантным геном (отсутствие такового указывает на ложное отцовство). У женщины с патогенной мутацией гена *GLA* вероятность рождения ребенка с БФ, как сына, так и дочери, составляет 50%. Тестировать целесообразно всех потенциальных носителей мутантного гена независимо от наличия и характера симптомов, так как фенотипические проявления у членов одной семьи могут существенно отличаться. У женщин ранние симптомы БФ встречаются реже, чем у мужчин, хотя их отсутствие не исключает возможность поражения почек или сердца или развития инсульта.

Основные препятствия к семейному скринингу включают в себя незаинтересованность врачей, финансовые затраты, культурологические проблемы, отсутствие контактов между родственниками, стигмы, ассоциирующиеся с диагнозом генетического заболевания, отсутствие необходимой инфраструктуры и т.д. Тем не менее, в российской популяции были протестированы около 2/3 родственников пробандов. Чаще всего скрининг не удавалось провести из-за отсутствия

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 39

связей между членами семьи, проживающими в разных городах. Только 14% потенциальных носителей мутантного гена отказались от тестирования по различным причинам. Следует отметить, что в России стоимость тестов не является препятствием к семейному скринингу, так как они являются бесплатными для врачей и медицинских учреждений, в то время как проблемы с инфраструктурой компенсируются эффективной логистикой, позволяющей доставить высушенные пятна крови в центральную лабораторию из любого города.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что информированность врачей о БФ остается низкой. В настоящее время в России идентифицировано около 230 пациентов с БФ, т.е. расчетная распространенность заболевания в общей популяции составляет примерно 1 на 600000, в то время как истинный показатель должен быть по крайней мере в 10 раз выше. Более чем у 70% индексных пациентов имелись ранние симптомы БФ, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение потоотделения, с детского или подросткового возраста. Однако диагноз БФ никогда не обсуждался даже у пациентов с типичными клиническими симптомами, имеющих родственников со сходными проявлениями. Важное значение имеет распространение информации о болезни Фабри среди педиатров, учитывая тот факт, что только у одного пробанда диагноз был установлен в детском возрасте.

Заключение

Тестирование родственников индексных пациентов с БФ, диагностированной на основании симптомов или выявленной в результате скрининга в группах риска, позволяет идентифицировать еще в среднем 2 пациентов с БФ на одного пробанда и рекомендовать патогенетическое лечение рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А на более раннем этапе, в том числе в детском и подростковом возрасте, когда отсутствует необратимое поражение органов-мишеней. В идеале каждого пациентов с вновь диагностированной БФ следует направлять на консультацию к генетику для подробного анализа родословной. Однако эту задачу может выполнить любой врач, который готов потратить свое время на опрос индексного пациента и его родственников.

Конфликт интересов: нет.

1. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(2):284293.
2. Моисеев С.В., Исмаилова Д.С., Моисеев А.С. и др. Вихревидная кератопатия (cornea verticillata) при болезни Фабри. Терапевтический архив 2018;12:17-22 [Moiseev S, Ismailova D, Moiseev A, et al. Cornea verticillata in Fabry disease. Terapevticheskij arhiv 2018;12:17-22 (In Russ.)].
3. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
4. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al., Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52:353–8.
5. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55(4):261-8.
6. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol. 2014;177(2):400-8.
7. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. J Genet Couns 2008;17(1):79-83.
8. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2017;26(2):27-33 [Moiseev S, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
9. Reisin R, Perrin A, García-Pavía P. Time delays in the diagnosis and treatment of Fabry disease. Int J Clin Pract 2017;71(1). doi: 10.1111/ijcp.12914.
10. Моисеев С.В., Новиков П.И., Буланов Н.М. и др. Болезнь Фабри в практике ревматолога. Клин фармакол тер 2018;27(1):39-46 [Moiseev S, Novikov P, Bulanov N, et al. Fabry disease in rheumatology practice. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018;27(1):39-46 (In Russ.)].
11. Manna R, Cauda R, Feriozzi S, et al. Recommendations for the inclusion of Fabry disease as a rare febrile condition in existing algorithms for fever of unknown origin. Intern Emerg Med 2017;12(7):1059-67.
12. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(2):77-86.
13. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012;27(3):1042-9.
14. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidaseβ: data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013;15(12):958-65.
15. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52:353–8.

Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population

E. Tao[1], A. Moiseev[2], P. Novikov[1], N. Bulanov[1], N. Nosova[1], S. Moiseev[1,2]

Tareev Clinic of Internal Diseases,
Sechenov First State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To investigate the efficacy of family screening and potential barriers to testing of family members of patients with Fabry diseases (FD).

Material and methods. All patients with a definite diagnosis of FD verified by genetic testing were enrolled in the study. In each family, we identified an index patient and his relatives who could inherit a mutant gene.

Results. We studed 66 probands with FD, including 58 males and 8 females. In 31 (46.9%) patients, diagnosis was established during a nationwide screening in the Russian hemodialysis units. All patients (except one 6-year old child) were adults older than 18 years of age. In total, we identified 488 alive relatives in 1 to 4 generations who could inherit mutant *GLA* gene. Genetic testing showed FD in 141 (48.3%) of 292 family members (including 28 children). Average number of FD patients per one proband was 2.2±0.3. Low communication between family members was the main barrier to testing.

Conclusion. Family screening in index patients with FD allowed to indentify on average two other patients with FD per one proband and to initiate enzyme replacement therapy at younger age.

Key words. *Fabry disease, family screening, pedigree.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia.

To cite: Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):34-39 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-34-39.

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 40

Ориентация на центральное АД – перспективный подход к ведению пациентов с неконтролируемой артериальной гипертоний, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек

В.С. Черноморец, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва

Для корреспонденции: В.С. Черноморец. 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. vika.chernomorets.91@mail.ru.

Для цитирования: Черноморец В.С., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Ориентация на центральное АД – перспективный подход к ведению пациентов с неконтролируемой артериальной гипертоний, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек. Клин фармакол тер 2020; 29(2):40-46 [Chernomorets VS, Troitskaya EA, Kobalava ZhD. Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):40-46 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-40-46.

Цель. Сравнение эффективности коррекции комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек 3 стадии по уровню АД в плечевой артерии или центрального АД.

Материал и методы. В открытое рандомизированное одноцентровое исследование включено 60 пациентов, у которых измеряли клиническое периферическое и центральное АД и проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Пациенты были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1. У пациентов основной группы дозы антигипертензивных препаратов титровали на основании центрального АД, контрольной группы – на основании периферического АД. Всем больным назначали фиксированные комбинации индапамид/периндоприл или амлодипин/индапамид/периндоприл в разных дозах в зависимости от уровня АД. Целевым уровнем периферического АД считали <140/85 мм рт. ст., целевой уровень центрального АД определяли в зависимости от возраста и пола. Продолжительность исследования составила 6 месяцев.

Результаты. Через 1 мес увеличение доз антигипертензивных препаратов потребовалось у 93% пациентов обеих групп, через 3 мес – у 13% и 37% пациентов основной и контрольной групп, соответственно (p=0,07). Медиана снижения периферического систолического АД через 6 мес в двух группах составила 25 и 27 мм рт. ст., центрального – 28 и 26 мм рт. ст., соответственно. Целевое АД было достигнуто в 97% и 93% случаев.

Заключение. При сопоставимом влиянии на клиническое периферическое и центральное АД, в основной группе отмечена тенденция к более быстрому достижению целевого АД и снижению частоты использованию максимальных доз трехкомпонентной АГТ.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, центральное АД, антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация.*

Артериальная гипертония (АГ) – один из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Закономерные последствия АГ включают в себя хроническую сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и снижение функции почек [2-4]. Лечение АГ имеет особое значение у пациентов с сахарным диабетом (СД) как для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, так и снижения риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) замедляют прогрессирование нефропатии и предотвращают появление альбуминурии более эффективно, чем другие антигипертензивные средства. В связи с этим они являются препаратами первой линии при лечении АГ у пациентов с СД и ХБП, у которых терапию необходимо начинать с фиксированной комбинации, включающей помимо ингибитора АПФ/БРА блокатор кальциевых каналов или диуретик [5-8].

Сочетание СД и ХБП повышает риск развития неблагоприятных исходов у больных с АГ [8-11] и затрудняет подбор эффективной антигипертензивной терапии (АГТ), обеспечивающей достижение целевого АД [12,13]. Высказано предположение, что центральное (аортальное) АД более тесно ассоциируется с поражением органов-мишеней [14], общей и сердечно-сосудистой смертностью, чем периферическое АД [15]. В исследовании BP GUIDE были показаны эффективность и безопасность подбора АГТ на основании значений центрального АД у пациентов с неосложненной АГ [16].

В многочисленных исследованиях изучалось влияние различных классов антигипер-

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 41

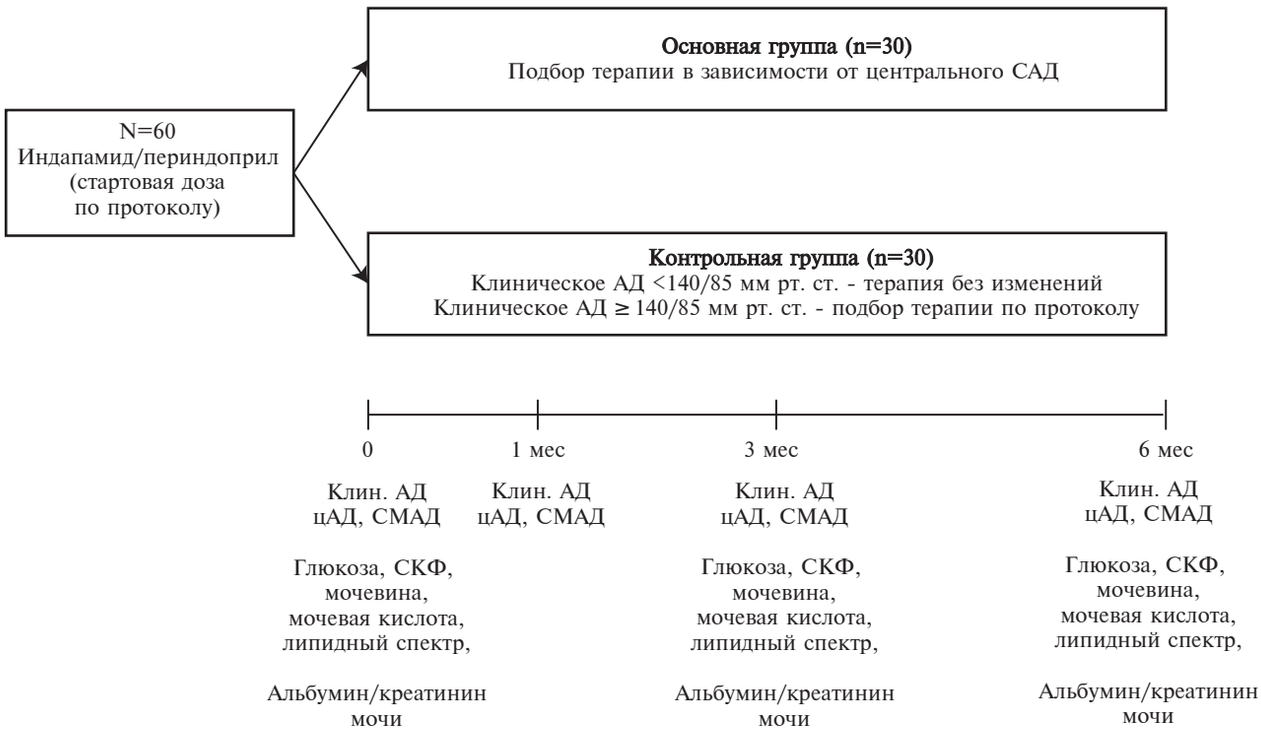

Рис. 1. Дизайн исследования. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СМАД – суточное мониторирование АД, цАД – центральное АД

тензивных препаратов на центральное систолическое АД (САД). Хотя эти исследования были небольшими, различались по продолжительности лечения и методам оценки центрального САД, в целом при применении ингибиторов АПФ обнаружена тенденция к снижению центрального САД, в то время как в отношении других классов препаратов данные оказались более противоречивыми [17-20]. Эффективность антигипертензивной стратегии, ориентированной на уровень центрального АД, у пациентов с СД 2 типа и ХБП ранее не изучалась.

Целью исследования было сравнение эффективности коррекции комбинированной АГТ у пациентов с неконтролируемой АГ, СД 2 типа и ХБП 3 стадии по уровню центрального АД или АД в плечевой артерии.

Материал и методы

В открытое рандомизированное одноцентровое исследование включали пациентов старше 18 лет с сочетанием СД 2 типа, ХБП (скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI 30-60 мл/мин/1,73 м^2) и эссенциальной АГ, не леченной или не контролируемой на фоне стабильной моно- или комбинированной АГТ в течение предыдущих трех месяцев. Критериями невключения были возраст старше 80 лет, систолическое и диастолическое АД≥180 и/или 110 мм рт. ст., сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, альбуминурия >300 мг/г креатинина в разовой порции мочи, женщины репродуктивного возраста, индивидуальная непереносимость ингибиторов АПФ, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков или блокаторов кальциевых каналов.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (протокол №10/17).

У всех пациентов измеряли клиническое периферическое и центральное АД и проводили суточное мониторирование АД (СМАД) и обычное лабораторное обследование (рис. 1). Продолжительность исследования составила 6 мес.

Измерение АД. Периферическое офисное АД измеряли с помощью валидированного автоматического сфигмоманометра в положении сидя после 10-минутного отдыха. Анализировали среднее значение трех измерений с интервалом 3-5 минут. На первом визите АД измеряли на обеих руках, в дальнейшем – на руке с более высокими значениями АД. Для измерения центрального систолического и диастолического АД (ДАД) и оценки суточного профиля АД применяли валидированный осциллометрический прибор BPLab Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород).

ТАБЛИЦА 1. Алгоритм выбора стартовой дозы комбинации индапамид/периндоприл

Сценарий	Доза, мг
• САД 140-159 и/или ДАД 85-99 мм рт.ст. и/или • Отсутствие АГТ ранее или монотерапия	0,625/2,5
• САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт.ст. и/или • Отсутствие АГТ или двухкомпонентная АГТ (свободная или фиксированная комбинация) в средних дозах	1,25/5
• Двухкомпонентная АГТ в максимальных дозах и/или • Трехкомпонентная терапия в минимальных или средних дозах	2,5/10

Примечание: АГТ – антигипертензивная терапия, ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 42

ТАБЛИЦА 2. Целевые значения центрального САД (мм рт. ст.) в зависимости от пола и возраста

Пол	Возраст, лет						
	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Муж.	103-111	105-113	109-118	113-122	115-124	117-126	118-127
Жен.	98-107	101-110	105-116	109-120	115-126	118-128	119-128

ТАБЛИЦА 3. Изменение АГТ в зависимости от центрального САД

Сценарий	Доза
• Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше • СМАД в пределах целевых значений или выше • Центральное САД выше целевых значений	Увеличение дозы
• Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше • СМАД в пределах целевых значений или выше • Центральное САД в пределах целевых значений или ниже	Без изменений
• Клиническое периферическое АД в пределах целевых значений или выше • СМАД в пределах целевых значений · Центральное САД ниже целевых значений	Снижение

Принципы назначения и коррекции антигипертензивной терапии. Всем пациентам исходно назначали фиксированную комбинацию периндоприл/индапамид. Доза определялась исходным периферическим АД и количеством антигипертензивных препаратов, принимаемых до включения в исследование (табл. 1). Далее пациентов рандомизировали на две группы в соотношении 1:1 методом конвертов. В основной группе титрование дозы антигипертензивных препаратов проводили на основании значений центрального САД, в контрольной – на основании значений периферического АД. Целевым значением периферического АД считали <140/85 мм рт. ст. (исследование было начато до выхода рекомендаций по лечению АГ Европейского общества кардиологов/Европейского общества артериальной гипертонии 2018 г.). Целевое центральное систолическое АД определяли в зависимости от возраста и пола по нормативам A. Herbert и соавт. (табл. 2) [21].

Коррекция дозы препарата осуществлялась через 1, 3 и 6 мес от начала терапии. Алгоритм изменения дозы препаратов в контрольной группе изображен на рис. 2. В основной группе изменение терапии осуществлялось в зависимости от значений центрального САД и среднего периферического АД за сутки аналогично сценариям, использовавшимся в исследовании BP GUIDE (табл. 3) [16]. Целевым уровнем суточного АД считали значения <130/80 мм рт. ст. [6].

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica (версия 8.0). Количественные переменные в случае нормального распределения представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение; при асимметричном распределении – как Me (IQR), где Me – медиана, а IQR – интерквартильный размах. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) значений. Для сравнения двух групп в случае непрерывных переменных в зависимости от типа распределения использовали критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Динамику АД оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p<0,05$.

Результаты

В открытое рандомизированное одноцентровое исследование были включены 60 пациентов, которых рандомизировали на две группы по 30 человек. В обеих группах преобладали женщины и часто встречались дислипидемия и ожирение (табл. 4). Две группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам. В контрольной группе были выше сывороточные концентрации общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), достоверно чаще отмечалась ХБП 3а стадии и несколько реже – С3б стадии.

Характеристика антигипертензивной терапии. До начала исследования пациенты в основном получали терапию свободными комбинациями антигипертензин-

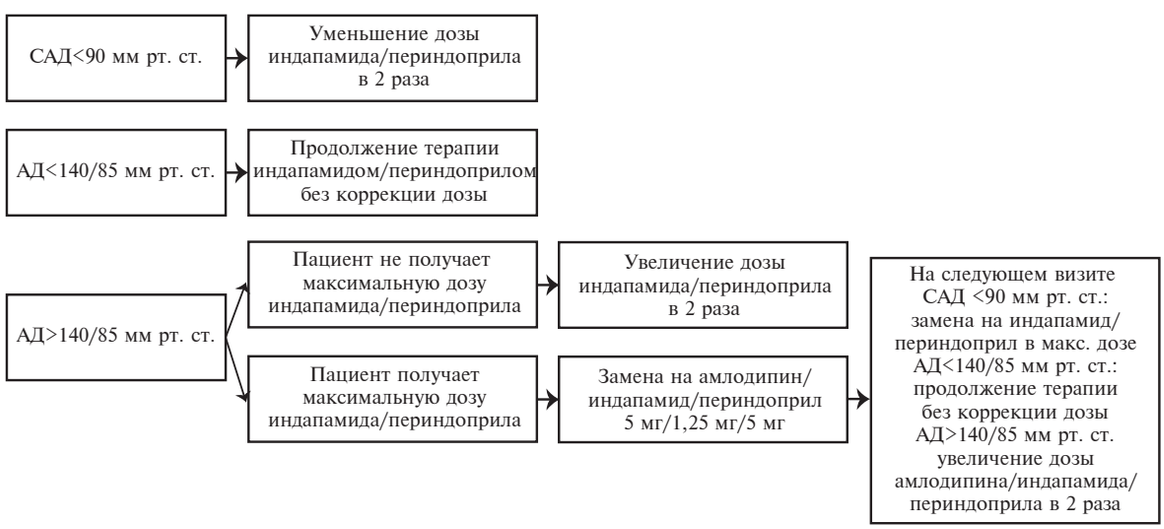

Рис. 2. Алгоритм коррекции дозы АГТ в контрольной группе

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 43

ТАБЛИЦА 4. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	p
Возраст, годы	58 (54;63)	57 (48;63)	0,57
Женщины, n (%)	24 (80)	18 (60)	0,08
ИМТ, кг/м^2	30 (27;33)	31 (28;36)	0,19
ИМТ ≥30 кг/м^2, n (%)	13 (43)	18 (60)	0,20
Длительность АГ, лет	13 (10;17)	12 (9;15)	0,26
Длительность СД, лет	9 (6;10)	10 (8;15)	0,17
Курение, n (%)	8 (27)	7 (23)	0,99
Дислипидемия, n (%)	24 (80)	21 (70)	0,55
ОХС, ммоль/л,	5,7 (4,2;6,0)	4,4 (3,8;5,8)	0,03
ХС ЛНП, ммоль/л	3,0 (2,4;3,8)	2,5 (2,1;3,0)	0,01
Триглицериды, ммоль/л	2,0 (1,6;2,8)	1,95 (1,5;2,7)	0,83
Статины, n (%)	12 (40)	12 (40)	0,99
HbA_{1c}, %	7,3 (7,0;8,5)	8,0 (7,2;9,2)	0,07
Пероральная ССТ, n (%)	15 (50)	9 (30)	0,19
Инсулинотерапия, n (%)	12 (40)	16 (53)	0,30
Креатинин, мкмоль/л	110 (99;117)	120 (110;132)	0,02
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	53 (49;56)	52 (48;56)	0,51
Категория СКФ, n (%)			
С3а	28 (93)	26 (87)	0,02
С3б	2 (7)	4 (13)	0,09
Альбуминурии, n (%)			
А1	15 (50)	11 (37)	0,43
А2	15 (50)	19 (63)	0,43
Калий, ммоль/л	4,2 (4,0;4,5)	4,2 (4,0;4,5)	0,64
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	36 (23;85)	39 (12;88)	0,80

Примечание: АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССТ – сахароснижающая терапия, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин

вых препаратов, чаще всего β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и/или БРА. Фиксированные комбинации получали лишь 4 (7%) пациента (рис. 3). На моно-, двух- и трехкомпонентной АГТ находились 4 (13%), 13 (43%) и 13 (43%) пациентов контрольной группы, соответственно, и 4 (13%), 18 (60%), 8 (27%) пациентов основной группы. По исходной терапии две группы не различались (p>0,05 для сравнений всех классов препаратов).

Частота коррекции АГТ на визитах в исследуемых группах представлена на рис. 4. Через 1 мес большинству пациентов потребовалось изменить дозу препаратов, необходимость в замене двухкомпонентной АГТ на трехкомпонентную в средних дозах (амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг) возникла у 10 (33%) пациентов контрольной группы и 15 (50%) пациентов основной группы (p=0,19). Через 3 мес увеличение дозы потребовалось 11 (37%) пациентам контрольной группы и 4 (13%) пациентам основной группы (p=0,07). У части пациентов, получающих средние дозы трех антигипертензивных препаратов, пришлось увеличить дозы до максимальных: 7/10 (70%) и 4/15 (27%), соответственно, в двух группах (p=0,049). В целом трехкомпонентную терапию в средних и максимальных дозах получали 12 (40%) пациентов контрольной группы и 16 (53%) пациентов основной группы (p=0,3). Через 6 мес (завершающий визит) двум пациентам контрольной группы и одному пациенту основной группы произведена замена максимальных доз индапамида/периндоприла на амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг. Необходимость уменьшения дозы отмечена у одного пациента контрольной группы на первом визите и у 4 (13,3%) пациентов основной группы на третьем визите. При этом у них не было клинических проявлений гипотонии на момент осмотра и лабораторных признаков ухудшения функции почек.

К моменту завершения исследования пациенты основной группы достоверно чаще получали тройную комбинацию в средних дозах, но различий в общем количестве пациентов на трехкомпонентной терапии не выявлено (p=0,61) (табл. 5).

Динамика клинического АД в ходе исследования. В обеих группах клиническое периферическое и центральное АД достоверно снизилось по сравнению с исходным (p<0,001 на последнем визите для САД и для ДАД). В основной группе через 1 и 3 мес эти значения были значимо ниже, чем в контрольной группе. От визита к визиту в обеих группах отмечалось достоверное снижение АД по сравнению с предыдущим и по сравнению с исходным (p<0,001). К концу исследования достоверных различий периферического и центрального АД между группами не выявлено (рис. 5).

Через 3 мес в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось более выраженное снижение клинического периферического САД (медиана снижения: 22 и 16 мм рт. ст., p=0,007) и клинического центрального САД (медиана снижения: 28 и 19 мм рт. ст., p=0,005). Через 6 мес степень снижения клинического АД была сопоставимой в двух группах: медиана снижения периферического САД в основной и контрольной группах составила 25 (18;31) и 27 (17;32) мм рт. ст., соответ-

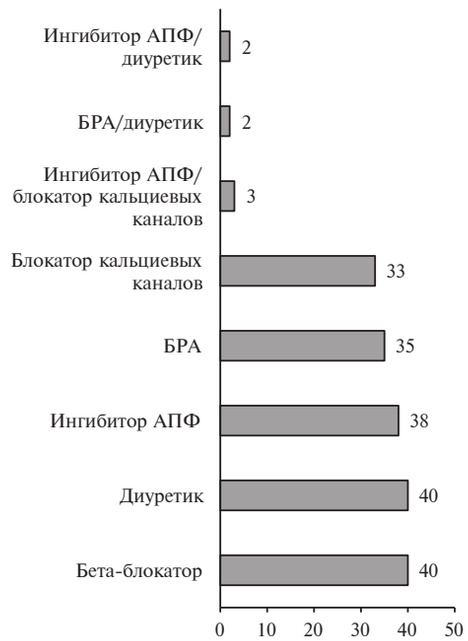

Рис. 3. Антигипертензивная терапия препаратами различных классов на момент включения в исследование (%)

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 44

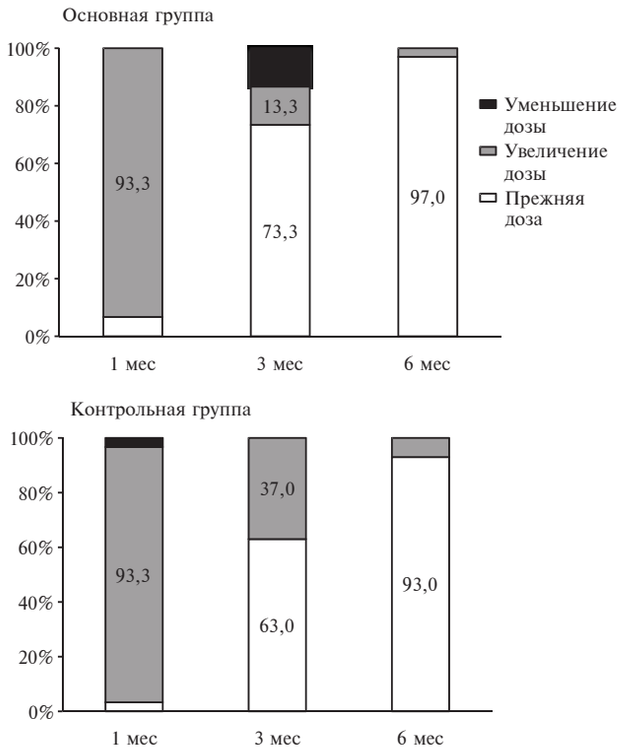

Рис. 4. Коррекция антигипертензивной терапии в исследуемых группах (%). Под увеличением дозы АГТ подразумевается увеличение дозы двухкомпонентной или трехкомпонентной терапии или замена двухкомпонентной на трехкомпонентную

ственно, центрального САД – 28 (21;24) и 26 (21;34) мм рт. ст., периферического ДАД – 13 (6;19) и 8 (3;15) мм рт. ст., центрального ДАД – 12 (6;23) и 18 (5;21) мм рт. ст.

Большинство пациентов достигли целевых значений клинического периферического АД к моменту завершения исследования. Две стратегии АГТ были одинаково эффективны в этом отношении (табл. 6).

Безопасность терапии. Значимой динамики показателей функции почек и содержания электролитов на фоне лечения не выявлено (табл. 7). Нежелательные явления не зарегистрировали. Терапия сопровождалась снижением уровня креатинина и повышением СКФ в обеих группах.

Обсуждение

Центральное САД является доказанным прогностическим фактором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и уже давно обсуждается как возможная мишень АГТ. Однако возможность использования этого показателя в качестве ориентира при подборе АГТ изучалась в единичных исследованиях, которые проводились в общей популяции пациентов с АГ [16,22]. СД и ХБП ассоциируются с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, что определяет необходимость контроля АД у пациентов с этими состояниями. При этом наличие СД и ХБП затрудняет достижение целевого АД и сопровождается высокой частотой скрытой неэффективности лечения и отсутствия снижения АД в ночное время [23-25].

Результаты нашего исследования показали, что две стратегии подбора АГТ на основании периферического или центрального САД оказались одинаково эффективными в отношении достижения целевого периферического АД и снижения центрального АД. При этом в основной группе через 3 мес были достоверно ниже значения периферического и центрального САД. Кроме того, в этой группе отмечалась тенденция к более быстрому подбору терапии и достижению целевого периферического и центрального АД и более редкому использованию максимальных доз трехкомпонентной АГТ. При этом статистическая значимость различий достигнута не была, возможно, в связи с относительно небольшой выборкой и не очень продолжительным периодом наблюдения.

В исследованиях, в которых эффективность АГТ изучали в общей популяции пациентов с АГ, целевое АД через 3 мес лечения было достигнуто в большинстве случаев (83-87%) [26,27], в то время как в нашем исследовании частота достижения целевого АД к указанному сроку в обеих группах была существенно ниже (70% в основной и 60% в контрольной). Лишь через 6 мес достичь целевого АД удалось более чем у 90% пациентов. Данный результат подтверждает относительную резистентность АГ к лечению у пациентов с СД и ХБП.

В целом, полученные нами данные сходны с результатами исследования BP GUIDE [16], в котором степень снижения клинического АД не зависела от метода подбора АГТ, однако при коррекции лечения на основании центрального САД пациентам требовались меньшие дозы антигипертензивных препаратов для адекватного контроля АД. В нашем исследовании выявлена аналогичная тенденция. Очевидно, для пациентов с СД и ХБП возможность приема меньших эффективных доз антигипертензивных препаратов имеет важное значение, учитывая повышение риска нежелательных явлений на фоне нарушения функции почек [28]. Следует отметить, что для адекватного сопоставления результатов двух исследований необходимо

ТАБЛИЦА 5. Характеристика антигипертензивной терапии в группах на завершающем визите, n (%)

Препарат	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	p
Индапамид/периндоприл 0,625 мг/2,5 мг	0	0	-
Индапамид/периндоприл 1,25 мг/5 мг	6 (20)	6 (20)	0,99
Индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг	10 (33)	7 (23)	0,57
Амлодипин/индапамид/периндоприл 5 мг/1,25 мг/5 мг	7 (23)	13 (43)	<0,001
Амлодипин/индапамид/периндоприл 10 мг/2,5 мг/10 мг	7 (23)	4 (13)	0,51

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 45

ТАБЛИЦА 6. Частота достижения целевого АД в зависимости от подхода к титрования терапии, n (%)

Срок	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)
Исходно	0 (0)	0 (0)
1 мес	1 (3)	2 (7)
3 мес	18 (60)	21 (70)
6 мес	28 (93)	29 (97)

Примечание: p>0,05

применение одинаковых методов оценки доз препаратов. В исследовании BP GUIDE использовалась DDD (defined daily dose) – суточная поддерживающая доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых [29]. В нашем же исследовании такой подход не применялся, так как терапия была стандартизована. Наши данные сопоставимы с результатами исследования W. Kosmala и соавт., в котором оценивалось влияние двух стратегий на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка в общей популяции больных АГ [22]. В этом исследовании также не было выявлено достоверной разницы степени снижения периферического и центрального АД.

Эффекты фиксированных комбинаций блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и тиазидного/тиазидоподобного диуретика на центральное АД у пациентов с неконтролируемой АГ изучались и в других исследованиях. В открытом исследовании Ж.Д. Кобалавы и соавт. при применении фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидона в течение 12 недель 88% пациентов достигли целевого периферического АД [19]. В нашем исследовании выявлено более выраженное снижение центрального АД, что особенно важно ввиду того, что в исследование включали пациентов с сочетанием ХБП и СД, затрудняющих достижение целевых значений АД.

Основными ограничениями работы были небольшое число пациентов и относительно короткая продолжительность лечения.

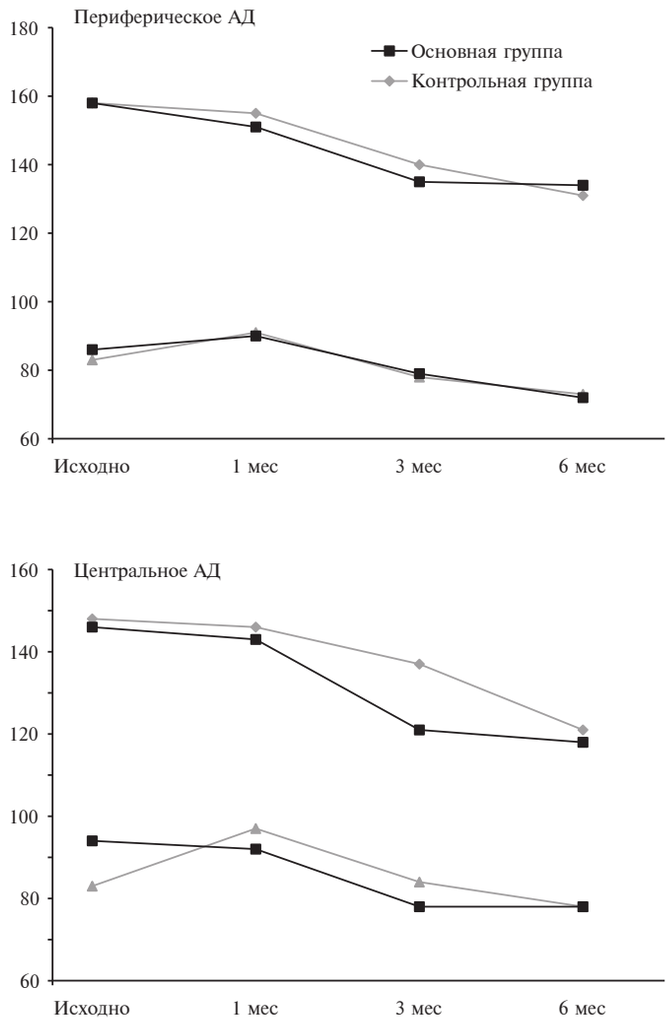

Рис. 5. Динамика клинического периферического и центрального АД (мм рт. ст.). p<0,05 при сравнении значений АД на текущем визите с предыдущим визитом для всех значений САД и ДАД. p<0,05 при сравнении основной и контрольной группы по периферическому САД на 2 и 3 визите и по центральному САД и ДАД на 3 визите

Заключение

При сопоставимом влиянии на клиническое периферическое и центральное АД подбор АГТ по центральному САД ассоциировался с тенденцией к более быстрой стабилизации АД, более частому достижению целевого АД через 3 мес и несколько более редкому использованию максимальных доз трех антигипертензивных препаратов. Подтверждена безопасность использования данного подхода в отношении функции почек и электролитного баланса. Таким образом, данный метода подбора АГТ, вероятно, может использоваться при лечении пациентов с сочетанием АГ, СД и ХБП 3 стадии. Необходимы более крупные и длительные исследования

ТАБЛИЦА 7. Изменения лабораторных показателей в двух группах через 6 мес

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная группа (n=30)		p
	Исходно	6 мес	Исходно	6 мес	
Креатинин, мкмоль/л	110 (99;117)	98 (90;100)	120 (110;132)*	103 (110;115)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	53 (49;56)	56 (53;58)	52 (48;56)	53 (50;57)	0,07
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	36 (23;85)	30 (18;65)	39 (12;88)	39 (4;78)	0,87
Калий, ммоль/л	4,2 (4;4,5)	4,1 (3,9;4,2)	4,2 (4;4,5)	4 (3,9;4,1)	0,18
Натрий, ммоль/л	134 (126;140)	138 (128;140)	130 (124;141)	132 (123;143)	0,21
Хлор, ммоль/л	103 (100;105)	103 (99;105)	102 (98;104)	103 (100;104)	0,67
Глюкоза, ммоль/л	7,9 (5,9;10,0)	7,3 (5,4;8,2)	8,9 (6,9;10,2)	7,6 (5,9;8,9)	0,12

Примечание: *p<0,05 при сравнении значений группы стандартного подхода и группы вмешательства

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 46

с целью изучения влияния разных стратегий подбора АГТ на риск сердечно-сосудистых событий.

Конфликт интересов: нет.

1. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. Pharmacol Res 2018;129:95-9.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–13.
3. Flint AC, Conell C, Ren X, et al. Effect of systolic and diastolic blood pressure on cardiovascular outcomes. N Engl J Med 2019;381(3):243-51.
4. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, et al. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. Arch Intern Med 2005;165(8):923-8.
5. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014;37:2864–83.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;36(10):1953-2041.
7. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russ J Cardiol 2020;25(3):3786 (In Russ.)].
8. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens 2017;35:922–44.
9. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015;313:603–15.
10. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387:957–67.
11. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016;352:i717.
12. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. Adv Chronic Kidney Dis 2011;18(1):28–41.
13. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. Lancet 2015;386(10003):1588-98.
14. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. J Appl Physiol 2008;105(5):1652-60.
15. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2010;31:1865–71.
16. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, et al. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. Hypertension 2013;62(6): 1138-45.
17. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. Eur Heart J 2014;35(26):1719-25.
18. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. Am J Hypertens 2004;17:118–23.
19. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Кулаков В.В. Антигипертензивные эффекты фиксированной комбинации азилсартана медоксомил/хлорталидон у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. Кардио - ло гия 2017;57(11):12-8 [Kobalava ZD, Villevalde SV, Kulakov VV. Antihyperte nsive efficacy of fixed combination azilsartan medoxomil/chlorthalidone in patients with uncontrolled arterial hypertension. Kardiologiia 2017;57(11):12-8 (In Russ.)].
20. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension 2009;54:409–13.
21. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, et al. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. Eur Heart J 2014;35(44):3122-33.
22. Kosmala W, Marwick TH, Stanton T, et al. Guiding hypertension management using central blood pressure: effect of medication withdrawal on left ventricular function. Am J Hypertens 2016;29(3):319-25.
23. Babu M, Drawz P. Masked hypertension in CKD: increased prevalence and risk for cardiovascular and renal events. Curr Cardiol Rep 2019;21(7):58.
24. Sinha AD, Agarwal R. The complex relationship between CKD and ambulatory blood pressure patterns. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22(2):102-7.
25. Oh SW, Han SY, Han KH et al. Morning hypertension and night non-dipping in patients with diabetes and chronic kidney disease. Hypertens Res 2015;38(12): 889-94.
26. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология 2018;58(9):21-30 [Kobalava ZD, Troit - skaya EA, Tolkacheva VV. Combined therapy of arterial hypertension with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/ perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATEL'ST-VO (Proof) Study. Kardiologiia 2018;58(9):21-30 (In Russ.)].
27. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология 2013;6:25-34 [Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined therapy of arterial hypertension with the fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and the main results of the program CONSTANTA. Kardiologiia 2013;53(6):25-34) (In Russ)].
28. Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication safety principles and practice in CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13(11):1738–46.
29. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2020. Oslo, 2019.

Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease

V.S. Chernomorets, E.A. Troitskaya, Zh.D. Kobalava

Department of Internal Diseases, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Aim. To compare two strategies of hypertension management based on either brachial (standard approach) or central aortic blood pressure (BP) (intervention) in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease G3.

Material and methods. Sixty patients were enrolled into the open-label prospective randomized study. We measured office brachial BP with a validated oscillometric device and conducted 24-hour ambulatory BP to monitor office central BP and 24-h brachial and central BP (BPLab Vasotens). All patients were treated with fixed-dose combinations of indapamide/perindopril arginine or amlodipine/indapamide/ perindopril arginine at different doses according to BP levels. Target brachial BP was <140/85 mmHg, whereas target aortic BP was determined according to age- and gender-specific reference values. The study duration was 6 months.

Results. At month 1, up-titration of antihypertensive therapy was required in 93% of patients in both groups. At month 3, treatment was intensified in 37% of patients from standard approach group and in 13% patients from intervention group (p=0.07). Median systolic BP decrease in standard and intervention groups was 27 and 25 mmHg for brachial BP, and 26 and 28 mmHg for aortic BP, respectively (p>0.05). At the end of the study, target BP was achieved in 93% and 97% of patients, respectively.

Conclusion. Despite similar drop in office brachial and aortic BP, aortic BP guided approach was associated with a trend to a faster achievement of target BP and less frequent use of the highest doses of antihypertensive drugs.

Key words. *Arterial hypertension, chronic kidney disease, type 2 diabetes mellitus, central aortic blood pressure, antihypertensive therapy, fixed-dose combination.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.S. Chernomorets. 117292, Mos - cow, Vavilova str. 61. vika.chernomorets.91@mail.ru.

To cite: Chernomorets VS, Troitskaya EA, Kobalava ZhD. Central BP guided therapy – a promising approach to antihypertensive treatment in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes, and chronic kidney disease. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):40-46 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-40-46.

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 47

Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Х.М. Гудиева, А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва

Для корреспонденции: Х.М. Гудиева. РУДН. 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. e-mail: khyadi.gudieva@mail.ru

Для цитирования: Гудиева Х.М., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Применение алгоритма HFA-PEFF для диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Клин фармакол тер 2020;29(2):47-50 [Gudieva K, Safarova A, Kobalava Zh. Use of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2): 47-50 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-47-50.

Цель. Выявление сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) высокого риска и симптомами СН по новому модифицированному алгоритму HFA-PEFF с применением пробы с пассивным подъемом ног и неинвазивной оценкой давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА).

Материалы и методы. В исследование включено 90 пациентов с АГ высокого риска, симптомами СН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥ 50%. Для выявления СНсФВ использован алгоритм HFA-PEFF. Стресс-эхокардиографию проводили с применением пробы с пассивным подъемом ног, неинвазивную оценка ДЗЛА – с использованием уравнения Nagueh (1997) [ДЗЛА = 1,91+(1,24 · E/e')].

Результаты. Согласно алгоритму HFA-PEFF пациенты были распределены на 3 группы: низкая вероятность/исключена СНсФВ (<2 баллов) – 8 (9%), высокая вероятность/подтверждена СНсФВ (≥5 баллов) – 36 (40%), промежуточная вероятность (2-4 балла) – 46 (51%). При стресс-эхокардиографии у 17 из 46 последних пациентов была подтверждена СН.

Заключение. Алгоритм HFA-PEFF позволил подтвердить наличие СНсФВ у 58,9% пациентов с АГ, симптомами СН и ФВ ЛЖ ≥50%. Полученные данные демонстрируют целесообразность проведения стресс-эхокардиографии с пассивным подъемом ног для диагностики СНсФВ.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, стресс-тест, неинвазивное ДЗЛА, HFA-PEFF.*

Несмотря на значительную заболеваемость и смертность, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) остается "загадкой" современной кардиологии. Прогноз пациентов с СНсФВ практически не изменился и по-прежнему считается неблагоприятным [1,2]. Отсутствие единого алгоритма диагностики и оценки прогноза СНсФВ, а также наличие "недочетов" в существующих рекомендациях являются одной из очевидных и важных проблем современной кардиологии.

В 2019 г. был опубликован документ, выпущенный под эгидой Европейского общества специалистов по сердечной недостаточности (HFA) и Европейского общества кардиологов (ESC) и предлагающий новый алгоритм диагностики СНсФВ – HFA-PEFF [3], который включает в себя клиническую оценку, ультразвуковое исследование сердца в покое и при нагрузке, определение уровня натрийуретического пептида (НУП), а также инвазивную оценку гемодинамики и определение этиологии сердечной недостаточности. Инвазивное изучение гемодинамики предполагает катетеризацию сердца, которая сопряжена с определенными сложностями и осложнениями, что ограничивает ее использование в рутинной клинической практике. В нашем исследовании мы использовали модифицированный алгоритм HFA-PEFF с неинвазивной оценкой давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) с помощью эхокардиографии [4].

Целью исследования было выявление СНсФВ у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) высокого риска и симптомами сердечной недостаточности (СН) по новому модифицированному алгоритму HFA-PEFF с применением пробы с пассивным подъемом ног и неинвазивной оценкой ДЗЛА.

Материал и методы

В проспективное исследование включали пациентов старше 65 лет или ≥55 лет при наличии ожирения и/или фибрилляции предсердий (ФП) и сахарного диабета (СД), у которых имелись артериальная гипертония и симптомы СН с ФВ ЛЖ ≥50%. Критерии исключения: индекс

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 48

ТАБЛИЦА 1. Большие и малые критерии СНсФВ (Шаг 2)

Критерии	Функциональные параметры	Структурные параметры	Натрийуретические пептиды (синусовый ритм)	Натрийуретические пептиды (ФП)
Большие (2 балла)	e' септальный <7 см/с или e' латеральный <10 см/с у пациентов <75 лет, e' септальный <5 см/с или e' латеральный <7 см/с у пациентов ≥ 75 лет ИЛИ E/e'ср ≥15, ИЛИ TP >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт. ст.)	иОЛП >34 мл/м² (СР), иОЛП >40 мл/м² (ФП) ИЛИ иММЛЖ ≥149 г/м² у мужчин или ≥122 г/м² у женщин и ОТС >0,42	NT-proBNP >220 пг/мл ИЛИ BNP >80 пг/мл	NT-proBNP >660 пг/мл ИЛИ BNP >240 пг/мл
Малые (1 балл)	E/e'ср 9-14 или GLS <16%	иОЛП - 29-34 мл/м² (СР), иОЛП - 34-30 мл/м² (ФП) ИЛИ иММЛЖ ≥115 г/м² у мужчин и ≥95 г/м² у женщин ИЛИ ОТС >0,42 ИЛИ ТСЛЖд ≥12 мм	NT-proBNP 125-220 пг/мл ИЛИ BNP 35-80 пг/мл	NT-proBNP 375-660 пг/мл ИЛИ BNP 105-240 пг/мл

Примечание: иОЛП – индекс объема левого предсердия, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенок, СР – синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий, ТСЛЖд – толщина стенок левого желудочка в диастолу, TP – трикуспидальная регургитация, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация ЛЖ [3].

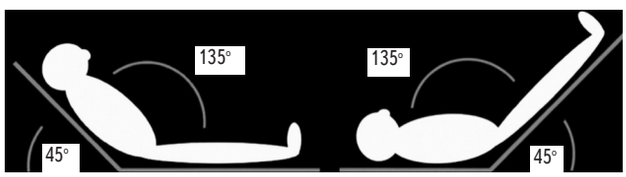

Рис. 1. Методика проведения пробы с пассивным подъемом ног. 1 этап – пациент занимает полулежачее положение под углом 45° в течение 5 минут. 2 этап – пациент лежит на спине, ноги приподняты на 45° в течение 5-10 минут

массы тела (ИМТ) ≥40 кг/м², острый коронарный синдром или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних трех месяцев, онкологические заболевания, тяжелый порок клапанов сердца, заболевания, которые сопровождаются симптомами, сходными с таковыми СН (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, анемия – концентрация гемоглобина менее 90 г/л).

Шаг 1 алгоритма HFA-PEFF аналогичен критериям диагностики СНсФВ в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 г. [5]: оценка симптомов и признаков СН, выявление факторов риска и сопутствующих заболеваний, определение функционального класса (ФК) СН по NYHA с помощью теста с 6-минутной ходьбой, ЭКГ и стандартная эхокардиография (как минимум, измерение ФВ ЛЖ и конечного диастолического размера ЛЖ).

Шаг 2 включает оценку структурно-функциональных параметров миокарда и измерение уровня NT-proBNP. На этом этапе используется расширенный протокол эхокардиографии с тканевой допплерографией с выделением больших и малых критериев, которым присваиваются баллы (табл. 1). При сочетании большого и малого критериев в пределах одной области (структурная, функциональная, натрийуретические пептиды) баллы не суммируются. При наличии <2 баллов диагноз СНсФВ считается маловероятным, ≥5 баллов – подтвержденным.

Пациентам с промежуточной вероятностью СН (2-4 балла) проводится диастолическая стресс-эхокардиография с пассивным подъемом ног (Шаг 3) (рис. 1) [6]. Применение диастолической стресс-эхокардиографии позволяет выявить диастолическую дисфункцию на ранних стадиях, когда давление наполнения в ЛЖ остается нормальным в покое, но достигает патологических значений при нагрузке. При проведении пробы с пассивным подъемом ног происходит отток крови от нижних конечностей, увеличение притока венозной крови к сердцу и давления наполнения ЛЖ. Косвенными показателями давления наполнения ЛЖ при эхокардиографии являются параметры E/e' и максимальная скорость трикуспидальной регургитации (TPmax). Проба считается положительной при E/e'≥15 (2 балла) или при E/e' ≥15 и увеличении скорости TPmax >3,4 м/с (3 балла). Если у пациента определяется только увеличение TPmax, проба считается отрицательной, так как нарастание этого показателя отражает физиологический ответ на физическую нагрузку и связано с увеличением легочного кровотока. ДЗЛА рассчитывали по уравнению Nagueh: ДЗЛА = 1,91+(1,24 ·E/e'), где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, измеренная при импульсно-волновой допплерографии, e' – усредненная максимальная скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана. Была выявлена тесная корреляция измерения ДЗЛА инвазивным методом и при эхокардиографии с применением тканевого допплера [4]. Косвенным показателем повышения давления в левых отделах сердца является увеличение ДЗЛА ≥15 мм рт. ст. в покое и ≥25 мм рт. ст. при нагрузке [6].

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 2. При поступлении наиболее распространенными симптомами были одышка при нагрузке (100%), слабость (57,4%) и отеки (35,0%).

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 49

ТАБЛИЦА 1. Характеристика обследованных пациентов (n=90)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	63 (70,0)
Возраст, годы	69,3±10,6
Длительность АГ, годы	15,8±7,8
Индекс массы тела, г/м^2	28,3±4,9
Ожирение, n (%)	39 (33;43)
Функциональный класс СН, NYHA, n (%)	
II	24 (26,7)
III	47 (52,2)
IV	19 (21,1)
Одышка, n (%)	
Легкая	41 (45,6)
Умеренная	41 (45,6)
Тяжелая	8 (8,8)
Отеки нижних конечностей, n (%)	45 (50,0)
NT-proBNP, пг/мл	142 (50;220)
рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	58,6 (48,6;72,9)
Фибрилляция предсердий, n (%)	29 (32,2)
Пароксизмальная форма	26 (28,9)
Постоянная форма	3 (3,3)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	40 (44,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	41 (45,6)
Легочная гипертензия, n (%)	67 (74,4)
1 степень	58 (64,4)
2 степень	6 (6,7)
3 степень	3 (3,3)
Фракция выброса левого желудочка, %	58,1±5,3
Диастолическая дисфункция, n (%)	
1 тип	41 (45,6)
2 тип	46 (51,1)
3 тип	0 (0)
Фибрилляция предсердий	3 (3,3)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	65 (72,2)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	33,2±12,0
Индекс объема левого предсердия, мл/м^2	27,4±10,7
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2	113,6±21,2
GLS	17 (14,20)
E/e’	8,0±2,2

Результаты оценки наличия СНсФВ по алгоритму HFA-PEFF представлены на рис. 2. На втором этапе СНсФВ была выявлена у 36 (40,0%) из 90 пациентов и исключена у 8 (9,0%), в то время как 46 (51,0%) больным для установления диагноза потребовалась стресс-эхокардиография (шаг 3). При проведении этого исследования у 17 (18,9%) пациентов отмечено увеличение E/e’ ≥15, а наличие СНсФВ подтверждалась увеличением ДЗЛА при проведении пробы с пассивным подъемом ног ≥25 мм рт. ст. Следует отметить, что у 4 (4,4%) из 90 пациентов имелись только малые критерии диагностики СНсФВ. Таким образом, при применении алгоритма HFA-PEFF у 53 (58,9%) из 90 пациентов была диагностирована СНсФВ.

Обсуждение

В нашем исследовании показана возможность использования модифицированного алгоритма HFA-PEFF, применение которого позволило выявить СНсФВ у 58,9% пациентов с АГ высокого риска с сохраненной ФВ и симптомами СН.

За последние десятилетия доля СНсФВ в структуре СН увеличилась с 41% до 56% [7]. Согласно данным крупного обсервационного исследования ЭПОХА-ОХС среди всех больных с СН пациенты с ФВ ЛЖ более 50% составляют 56,8% [8]. В будущем можно ожидать дальнейшего роста числа таких пациентов в связи со старением населения. Однако в настоящее время нет единых критериев диагностики СНсФВ, которые отличаются как в рекомендациях кардиологических обществ, так и в рандомизированных клинических исследованиях. Хо и соавт. провели инвазивное исследование гемодинамики у 461 пациента с одышкой при нагрузке и ФВ ЛЖ≥50% и сопоставили частоту СНсФВ, установленной с использованием различных критериев [9]. Увеличение ДЗЛА было выявлено у 243 (52,7%) больных, в то время как по критериям Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2013 г. СНсФВ была диагностирована у 416 (90,2%) пациентов, по критериям Евро пей - ского общества кардиологов 2016 г. – у 205 (44,5%), а по критериям Американского общества сердечной недостаточности – у 55 (11,9%). Полученные данные демонстрируют ограниченные возможности современных рекомендаций. Авторы предложили фенотипировать пациентов с СНсФВ по клиническим и гемодинамическим параметрам, что, безусловно, имеет большое значение для их лечения. Таким образом, в действующих рекомендациях не учитываются неоднородность и коморбидность больных с СНсФВ, что обусловливает низкую специфичность и чувствительность предложенных критериев диагностики.

Новый алгоритм HFA-PEFF учитывает все современные аспекты диагностики СНсФВ, предполагает комплексное обследование пациентов и может стать альтернативой существующим рекомендациям. Наибо - лее значимым преимуществом данного алгоритма явля - ется тот факт, что авторы принимают во внимание особенности изменений уровней натрийуретических пептидов и индекса объема левого предсердия у пациентов с ФП.

Однако данный алгоритм имеет и ограничения. Заболевания опорно-двигательного аппарата, невроло-

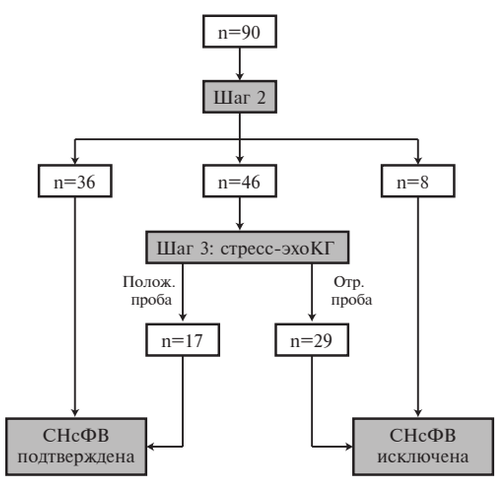

Рис. 2. Результаты применения модифицированного алгоритма HFA-PEFF у обследованных пациентов

papers2_Layout 1 02.06.20 14:03 Page 50

гические нарушения и ожирение могут препятствовать выполнению нагрузочной пробы. В свою очередь, инвазивная оценка гемодинамики, как было указано ранее, сопряжена с определенными сложностями выполнения и осложнениями. Например, в японском исследовании при проведении 576 процедур катетеризации правых отделов сердца было зарегистрировано 65 (11,3%) осложнений, 13 из которых были серьезными, включая 1 (2,3%) случай смерти [10]. В другом исследовании, проведенном специалистами из Уэльского кардиологического научно-исследовательского института, общая частота осложнений катетеризации правых отделов сердца составила 7,4%, а смертность – 0,7% [11].

В 2018 г. специалисты из Швеции провели исследование у 29 пациентов с симптомами СН, которым проводили эхокардиографию и катетеризацию правых камер сердца в покое и при нагрузке с пассивным подъемом ног. Было установлено, что у 41% пациентов с нормальным ДЗЛА в покое наблюдалось значительное его повышение при проведении пробы с пассивным подъемом ног [12]. Учитывая простоту выполнения пробы с пассивным подъемом ног, ее доступность, а также независимость от состояний, которые препятствуют проведению нагрузочных проб, представляется целесообразным проведение дальнейших исследований для оценки эффективности предложенного нами модифицированного алгоритма HFA-PEFF у большей популяции пациентов с симптомами СН.

Заключение

Частота выявления СНсФВ по модифицированному алгоритму диагностики HFA-PEFF у пациентов с АГ высокого риска и симптомами СН составила 58,9%. Применение нового алгоритма диагностики HFA-PEFF позволяет верифицировать СНсФВ с оценкой давления наполнения ЛЖ с помощью диастолической стресс-эхокардиографии и неинвазивной оценки ДЗЛА.

Конфликт интересов: нет. Работа выполнена при поддержке программы "Топ 5-100".

1. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. et.al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol 2017;14:591–602.
2. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–9.
3. Pieske B, Tschope C, de Boer R, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22(3):391-412.
4. Nagueh SF, Middleton K, Kopelen H, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of LV relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527–33.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37: 2129–200.
6. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et. Al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocar - diography. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.016
7. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ et al. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2013;10:401–10.
8. Мареев Ю.В., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2006;7(4):164-71 [Mareev VYu, Danielyan MO, Belenkov YuN. Comparative characteristics of patients with CHF in relation to the value of injection fraction by data from the Russian multicenter study EPOCH-A-CHF. Russian Heart Failure Journal 2006;7(4):164–71 (In Russ.)].
9. Ho JE, Zern E, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. Circulation 2019;140:353–65.
10. West R, Ellis G, Brooks N. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. Heart 2006;92:810-4.
11. Mori Y, Takahashi K, Nakanishi T. Complications of cardiac catheterization in adults and children with congenital heart disease in the current era. Heart Vessels 2013:28:352–59.
12. Henein M, Tossavainen E, Aroch R, et al. Can Doppler echocardiography estimate raised pulmonary capillary wedge pressure provoked by passive leg lifting in suspected heart failure? Clin Physiol Funct Imaging 2019;39(2):128-34.

Use of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

K. Gudieva, A. Safarova, Zh. Kobalava

People`s Friendship University of Russia (RUDN University)

Aim. To evaluate a modified algorithm HFA-PEFF with the use of passive leg elevation and non-invasive assessment of pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) in high risk hypertensive patients with symptoms of heart failure (HF).

Material and methods. We enrolled 90 hypertensive patients with at least one symptom or sign of HF, left ventricular ejection fraction (LV EF) ≥50% (70% females, average age 69.3±10.56 years), and risk factors, including obesity (43%), diabetes mellitus (44%), atrial fibrillation (32%), and/or chronic kidney disease (46%). Median estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 58,6 (48,6;72,8) ml/min/1.73 m ^{2}, and median NT-proBNP level was 142 (50;220) pg/ml. We used HFA-PEFF algorithm to diagnose HFpEF. Stress-echo with passive leg elevation was used to detect impaired LV diastolic function reserve and elevated LV filling pressure. PCWP was evaluated by echocardiography using the Nagueh equation (1997) PCWP = 1.91 · (1.24+E/e').

Results. According to HFA-PEFF algorithm, patients were distributed into three groups, that is, with low probability or no HF in 9% of cases (<2 points), confirmed HF in 40% (≥5 points), and with intermediate probaility HF in 51% (2-4 points). Stress echocardiography allowed to detect HFpEF additionally in 19% of 90 patients.

Conclusion. Using a modified HFA-PEFF algorithm, we established HFpEF in 59% of hypertensive patients with at least one symptom or sign of HF and preserved LV EF. Additional studies are needed to validate HFA-PEFF algorithm in clinical practice.

Key words. *Arterial hypertension, heart failure with preserved ejection fraction, stress-echocardiography, non-invasive PCWP, HFA-PEFF.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: K. Gudieva. People`s Friendship University of Russia. Vavilova str., 61, Moscow, 117292, 61, Russia. human0000@mail.ru.

To cite: Gudieva K, Safarova A, Kobalava Zh. Use of the HFA-PEFF algorithm for diagnosis of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):47-50 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-47-50.

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 51

ЛЕКЦИИ

Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией

А.Ф. Сафарова, Ж.Д. Кобалава, С.А. Рачина,
Е.К. Шаварова, М.В. Вацик, О.Т. Зоря, О.И. Лукина

ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виногра - дова Департамента здравоохранения Москвы

Для корреспонденции: А.Ф. Сафарова. ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, Вавилова, 61. aytensaf@mail.ru.

Для цитирования: Сафарова А.Ф., Коба - лава Ж.Д., Рачина С.А. и др. Роль и возможности ультразвукового исследования легких у пациентов с коронавирусной пневмонией. Клин фармакол тер 2020;29(2): 52-56 [Safarova AF, Koba lava ZhD, Rachina SA, et al. The use of lung ultrasound in patients with COVID-19 Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):51-55 (In Russ.)]. DOI 10.32756 / 0869-5490-2020-2-51-55.

В обзорной статье обсуждается роль ультразвукового исследования (УЗИ) легких в диагностике пневмоний. Рассматриваются характерные ультразвуковые признаки пневмонии, в том числе коронавирусной этиологии. Обсуждается применение этого метода для ранней диагностики и мониторинга состояния пациентов в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова. *COVID-19, УЗИ легких, В-линии, консолидация.*

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких демонстрирует высокую диагностическую ценность в оценке различных заболеваний легких и по чувствительности и специфичности превосходит рентгенологическое исследование органов грудной клетки (РОГК) [1]. Многие исследователи приводят данные о том, что УЗИ по точности в диагностике пневмонии может конкурировать с компьютерной томографией (КТ) [2]. R. Copetti в своем обращении к медицинскому сообществу назвал УЗИ легких стетоскопом нового тысячелетия и призвал использовать этот метод в обычной практике [3]. В период пандемии COVID-19, когда необходимо минимизировать прямой контакт врача и пациента в виду высокой контагиозности вируса, данный призыв обретает новый смысл. С помощью УЗИ легких можно контролировать течение пневмонии непосредственно у постели больного, в том числе находящегося на ИВЛ. Этот метод может быть использован при обследовании беременных женщин ввиду отсутствия ионизирующего излучения [4].

В статье проанализирован опыт зарубежных коллег и наши собственные данные и обсуждается возможность применения УЗИ легких для визуализации патологических изменений, вызванных SARS-CoV-2.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы судить об информативности УЗИ легких при COVID-19. Но, учитывая предшествующий опыт использования УЗИ легких для диагностики различных заболеваний легких, включая вирусную пневмонию, можно утверждать, что это вопрос времени [5]. Сообщается, что при помощи УЗИ можно выявить начальные признаки поражения легких, вызванного SARS-CoV-2, что особенно актуально при сортировке пациентов в приемном отделении. Нарастание интенсивности интерстициальных изменений до "белого" легкого может быть предиктором интубации и перевода пациента на принудительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В таких случаях УЗИ легкого позволяет сократить время принятия решения, что весьма важно, учитывая стремительность ухудшения состояния таких больных. В отчете по COVID-19 Итальян - ской ассоциации скорой и неотложной медицины УЗИ легких рассматривается как рутинный методу исследования, превосходящий по информативности РОГК. По мнению авторов, раннее начало CPAP терапии дает хорошие результаты у пациентов с интерстициальными изменениями без множественных задне-базальных консолидаций на УЗИ легких [6]. Однако, несмотря на активное использование УЗИ легких у паци-

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 52

ТАБЛИЦА 1. Зоны и анатомические ориентиры при УЗИ легких

Поверхность	Вертикальные границы	Зоны	Горизонтальные границы
Передняя	От парастернальной до передней подмышечной линии	Верхняя Нижняя	От надключичной области до IV ребра От IV ребра до диафрагмального синуса
Боковая	От передней подмышечной до задней подмышечной линии	Верхняя Нижняя	От подмышечной ямки до IV ребра От IV ребра до диафрагмального синуса
Задняя	От задней подмышечной до паравертебральной линии	Верхняя Нижняя	От II ребра до нижнего угла лопатки От нижнего угла лопатки до диафрагмального синуса

Примечание: слева в передне-нижней зоне нижняя граница исследования представлена тенью сердца

ентов с поражением легких при COVID-19, нужно помнить о том, что визуализация – это часть информации, которая должна быть интегрирована в клинический контекст.

Техника и алгоритм исследования легких при диагностике пневмонии

Исследование легких предпочтительно выполнять конвексным датчиком с частотой 3-5 МГц ввиду оптимальной глубины сканирования (12-18 см) и высокой разрешающей способности, позволяющей одномоментно визуализировать большую площадь исследуемой области. Допустимо использование линейного либо секторного (кардиологического) датчика.

В зависимости от тяжести состояния пациента исследование можно проводить в положении сидя или лежа. Если пациент находится на ИВЛ или в прон-позиции, необходимо сканировать доступные участки грудной клетки и отметить особенности исследования в протоколе. При проведении УЗИ легких с целью диагностики пневмонии грудная клетка условно делится на 12 зон. Справа и слева поверхность грудной клетки разделена на переднюю, боковую и заднюю зоны, каждая из которых в свою очередь разделена на верхнюю и нижнюю области. Принцип зонирования и анатомические ориентиры представлены в табл. 1 [7].

Датчик устанавливают перпендикулярно ребрам меткой вверх и получают стандартное изображение: поперечные срезы двух близлежащих ребер, дающих анэхогенные темные тени, между которыми визуализируются яркая гиперэхогенная плевральная линия и находящаяся под ней паренхима легкого [8]. При наличии патологических изменений для более подробной визуализации датчик устанавливают вдоль межреберного промежутка.

Оцениваемые признаки и возможные изменения в норме и при пневмонии представлены в табл. 2 [9,10] и на рис. 1 и 2 (из личного архива).

Выявленные УЗ изменения вносятся в протокол исследования. На рис. 3 приведен протокол УЗИ легких пациента с пневмонией, верифицированной с помощью компьютерной томографии, а на рис. 4 – данные визуализирующих методов исследования (из личного архива).

Поскольку COVID-19 быстро распространяется, растет интерес к роли визуализирующих методов исследования для скрининга, диагностики и ведения пациентов с предполагаемой или подтвержденной вирусной инфекцией. В медицинском сообществе с каждым днем появляется все больше данные о проводимых исследованиях в области визуализации при COVID-19. Растет число публикаций, в которых обсуждаются результаты КТ и УЗИ легких у пациентов с вирусной пневмонией, что помогает врачам улучшить понимание этой болезни. Согласно публикациям международных экспертов,

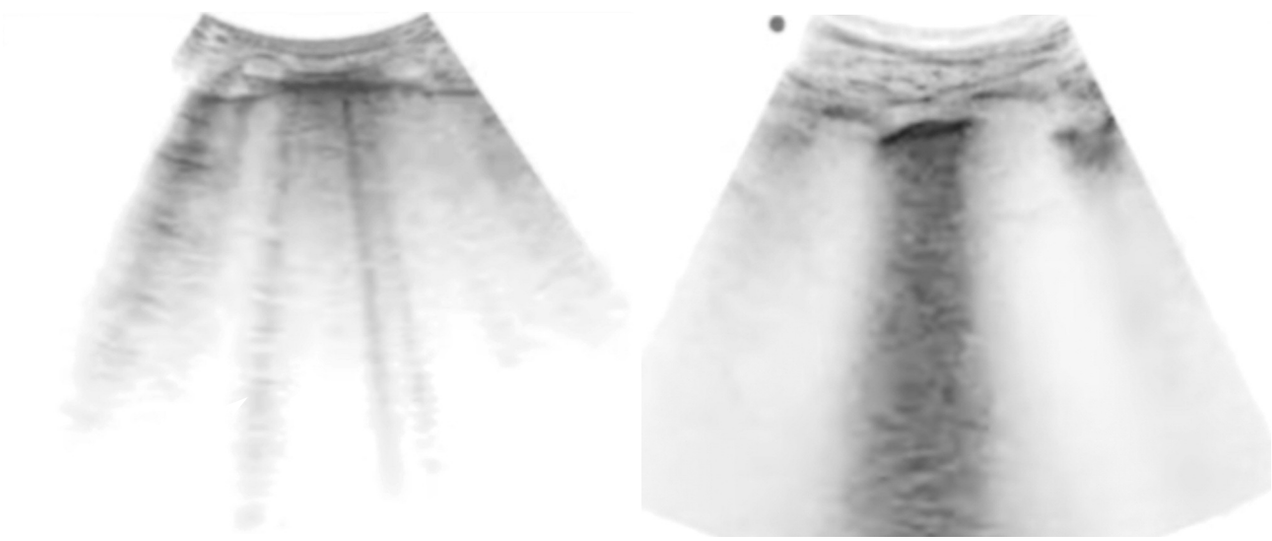

Рис. 1. Слева: В-линии (стрелка), справа: "белое" легкое

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 53

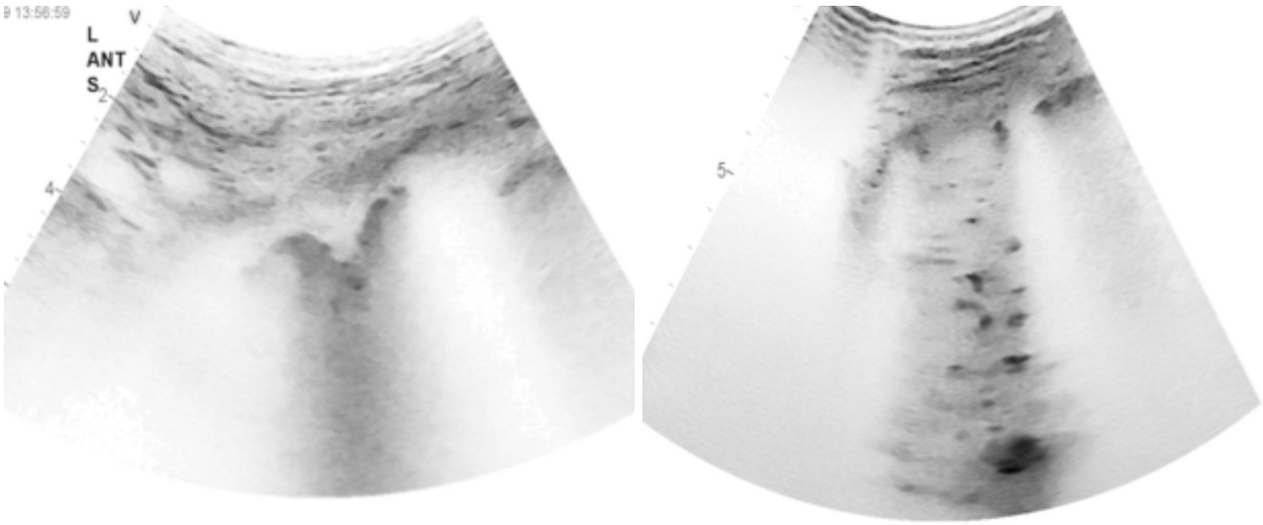

Рис. 2. Консолидации. Слева: субплевральная консолидация; справа: транслобарная консолидация с аэробронхограммой

высокая контагиозность SARS-CoV-2 и риск транспортировки нестабильных пациентов с гипоксемией и нарушенной гемодинамикой ограничивают возможность проведения КТ. УЗИ легких позволяет получить результаты, сходные с таковыми КТ органов грудной клетки и превосходит РОГК по надежности в диагностике пневмонии и/или острого респираторного дистресс синдрома при коронавирусной инфекции [11].

Впервые данные УЗИ легких у 20 пациентов с коронавирусной пневмонией были представлены специалистами из Китая. Ими же были описаны и основные признаки болезни. Авторы указывают, что в большинстве случаев изменения определяются с обеих сторон в задне-базальных отделах легких, а наибольшее количество В-линий отмечается локально в области очага [12]. Ультразвуковыми признаками поражения легких при COVID-19 были следующие: (1) утолщение, неравномерность плевральной линии; (2) различные варианты

ТАБЛИЦА 2. УЗ признаки и особенности легких в норме и при пневмонии

Параметры	Характеристика	Нормальное легкое	Пневмония
Плевральная линия	Гиперэхогенная линия	Ровная Непрерывная	Утолщена (более 3 мм) Рваная Прерывистая
Скольжение легкого	Движение висцеральной плевры вместе с паренхимой легкого в горизонтальной плоскости во время акта дыхания	Присутствует	Снижено/отсутствует
А-линии	Горизонтальные УЗ артефакты, располагаются параллельно плевральной линии через одинаковые промежутки	Присутствуют	Уменьшаются/исчезают
В -линии	Вертикальные гиперэхогенные УЗ артефакты от плевральной линии до конца УЗ окна без снижения интенсивности	Не более трех в одном межреберье	Более трех в одном межреберье Фокусные, мультифокальные, сливные *Интерстициальный синдром:* более трех В-линий в одном межреберье *Альвеолярно-интерстициальный синдром/"белое легкое":* более десяти В-линий в одном межреберье
Консолидация (С)	Участок легочной ткани, похожий на ткань печени, с неровной нижней границей	Отсутствует	Небольшие, большие, лобарные
Субплевральная консолидация (sС)	Верхняя граница уплотненной ткани легкого прилегает к плевре	Отсутствует	Чаще множественные
Аэробронхограмма	Яркие гиперэхогенные элементы (включения воздуха в бронхиолах)	Отсутствует	Могут быть в зоне консолидации

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 54

УЗИ легких
ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова
Пациент: И., 56 лет
Дата и время исследования: 22.01.2020 12:10
Дыхание: самостоятельное
Положение пациента: сидя

	Передняя поверхность	Боковая поверхность	Задняя поверхность
	Правое легкое		
Верхняя доля	N	N	N
Нижняя доля	N	TPL	C, B+ , TPL
	Левого легкое		
Верхняя доля	N	N	N
Нижняя доля	N	N	N

Заключение: УЗ- признаки интерстициального синдрома и консолидации задне-нижней области правого легкого.

Рис. 3. Протокол УЗИ легких у пациента с нижнедолевой пневмонией
N – профиль нормального легкого; B+ – более 3 B-линий в межреберном промежутке; C – консолидация легкого; TPL – утолщение плевральной линии

В-паттернов – фокусные, сливные или мультифокальные В-линии; (3) консолидации – субплевральные, лобарные, возможно, с аэробронхограммами (яркими гиперэхогенными элементами, представляющими собой включения воздуха в бронхиолах); (4) небольшой плевральный выпот (редко). На основании полученных данных можно выделить стадии пневмонии, вызванной SARS-CoV-2: начальная стадия – неравномерно распределенные фокусные В-линии; стадия прогрессирования – альвеолярно-интерстициальный синдром; стадия разрешения – появление А-линий в зоне поражения.

Множественные или сливные В-линии являются следствием инфекционно-воспалительного процесса, поражающего интерстиций (более выраженные в периферических отделах легких) и соответствуют феномену "матового стекла" на КТ. Нерегулярность плевральной линии появляется при распространении воспаления на субплевральные области, а консолидация отражает поражение альвеол. Степень поражения интерстиция и альвеол коррелирует со степенью функциональных нарушений [13,14]. При обследовании пациентов с возможной вирусной пневмонией необходимо сопоставлять результаты УЗИ с клинической картиной и обсуждать альтернативные процессы, которые могут привести к появлению ультразвуковых признаков поражения интерстиция легких. Другие авторы предлагают балльную шкалу оценки тяжести пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, по данным УЗИ легких [15]. Степень поражения легких можно оценить полуколичественно в баллах (от 0 до 3) для каждой из 12 исследованных областей: 0 – норма; 1 – три В-линии и более в одной области; 2 – множественные В-линии ("белое легкое"); 3 – консолидация [11,16,17].

Необходимо помнить о мерах предосторожности при работе в сложившейся эпидемиологической ситуации. Для работы в красной зоне предпочтительно использовать портативный УЗ аппарат с минимальным количеством аксессуаров, что позволяет облегчить его дезинфекцию после пребывания в зоне заражения. Для защиты корпуса предлагается использование полиэтиленовых чехлов и защитных оболочек для датчика и кабеля. Дезинфекция аппарата производится до и после посещения больного по правилам, предписанным в руководствах [18]. Для минимизации риска заражения медицинского персонала УЗИ выполняется быстро по

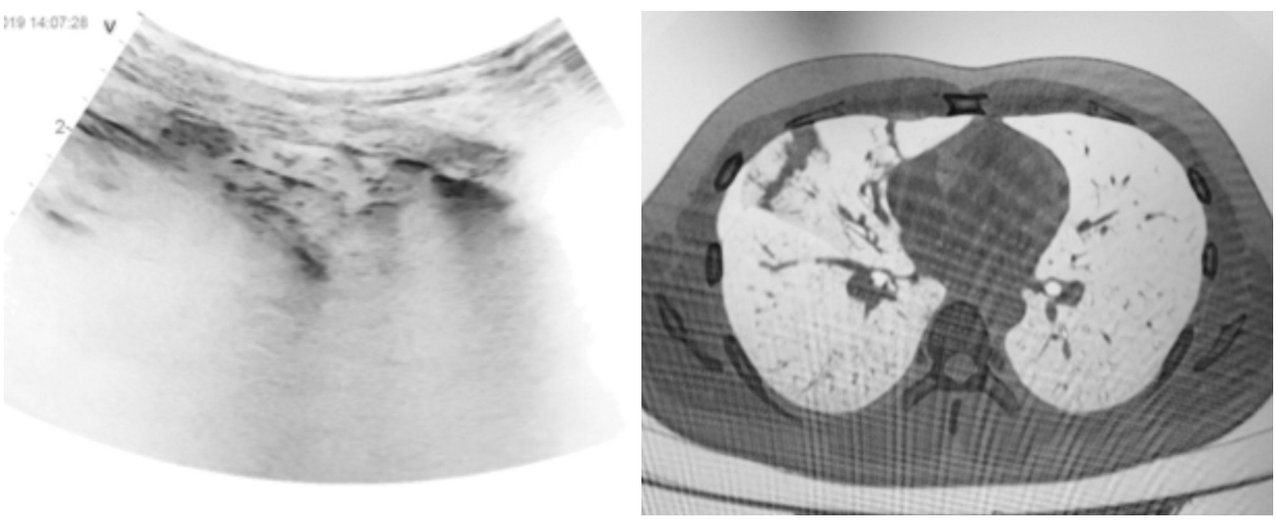

Рис. 4. Слева: УЗИ легкого – зона консолидации в области нижней доли правого легкого; справа: КТ легких – пневмоническая инфильтрация в области нижней доли правого легкого

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 55

предварительно выверенному алгоритму. При наличии изменений производится запись с последующим анализом данных в безопасной зоне.

Конфликт интересов: нет.

1. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence based recommendations for point of care ultrasound. Intensive Care Med 2012;38(4):577-91.
2. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2019;199(6):4-9.
3. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! Acta Med Acad 2016;45(1):80-1
4. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19infection. Ultrasound Obstet Gynecol 2020 Mar 24. doi: 10.1002/uog.22028.
5. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? J Ultrasound Med 2020 Mar 20.
6. Rapporto S. Paglia. Prima Linea Covid-19 assetto organizzativo gestionale dei PS/DEA nell'ambito di focolaio epidemico o pre-epidemico. SIMEO. https://www.simeu.it/w/.
7. Lee CF. Lung ultrasound – a primary survey of the acutely dyspneic patient. J Intensive Care 2016;4:57.
8. Jambrik Z. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. Am J Cardiol 2004;93(10):1265-70.
9. Lichtenstein DA, Lascols N, Meziere G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med 2004;30(2):276-81.
10. Chen D, Cavallazzi R. Use of ultrasound for diagnosis of pneumonia in adults, a review. ULJRI 2018;2(2):22-6.
11. Huang Y, Sihan W, Liu Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel Coronavirus pneumonia (COVID-19). (February 26, 2020) http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544750.
12. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 Epidemic. Intensive Care Med 2020;46(5):849-50.
13. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia? Radiology 2020 Mar 13.
14. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. Radiology 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.2020200463.
15. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. J Ultrasound Med 2020 Mar 30. doi: 10.1002/jum.15285.
16. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, et al. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pnemoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020;24(5):2776-80.
17. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. Lancet Respir Med 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30120-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30120-X.
18. Abramowicz J.S., Basseal J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19 (перевод на русский язык). Ультразвуковая и функциональная диагностика 2020;1:12–23. [Abramowicz JS, Basseal J. WFUMB Position Statement: How to perform a safe ultrasound examination and clean equipment in the context of COVID 19 (translation into Russian). Ultrasound and Functional Diagnostics 2020;1:12–23 (In Russ.)].

The use of lung ultrasound in patients with COVID-19

A.F. Safarova, Zh.D. Kobalava, S.A. Rachina, E.K. Shavarova, M.V. Vatsik, O.T. Zorya, O.I. Lukina

RUDN University, Moscow, Russia

In a review article, the authors discuss the role of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia, including that in patients with COVID-19. This method seems to be a valuable approach for early diagnosis of viral pneumonia and monitoring of patients during pandemic of COVID-19.

Key words. *COVID-19, lung ultrasound, B-lines, consolidation.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Safarova. Vinogradov Municipal Clinical Hospital. Vavilova, 61, Moscow, Russia. aytensaf @mail.ru.

To cite: Safarova AF, Kobalava ZhD, Rachina SA, et al. The use of lung ultrasound in patients with COVID-19 Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):51-55 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-51-55.

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 56

Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению

В.В. Рамеев[1], А.Х. Симонян[2], М.В. Богданова[3], Л.В. Лысенко (Козловская)[1], С.В.Моисеев[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва
[2]Кафедра внутренних болезней Ереванского медицинского университета им. Гераци, Ереван,
[3]Главный клинический госпиталь МВД, Москва

Для корреспонденции: В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. vvrameev@mail.ru.

Для цитирования: Рамеев В.В., Симонян А.Х., Богданова М.В. и др. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. Клин фармакол тер 2020;29(2):56-68. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediarranean fever: diagnosis and treatment. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):56-67 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.

В обзоре представлены подробные данные с использованием результатов собственных исследований об эволюции взглядов в России и за рубежом на патогенез, диагностику и лечение периодической болезни, или семейной средиземноморской лихорадки. Показано важное значение этого заболевания как базовой модели для изучения аутовоспаления.

Ключевые слова. *Периодическая болезнь, семейная средиземноморская лихорадка, колхицин, канакинумаб.*

В предисловии к известной монографии О.М. Виноградовой "Периодическая болезнь", изданной в 1973 г., академик Евгений Михайлович Тареев пишет: "*Изучение редких болезней как новых, так и особенно древних представляет большой смысл и интерес. При исследовании этих болезней врач-клиницист удостоверяется, что медицине известны не все существующие нозологические единицы, что есть не этикетированные, не занесенные в каталог болезненные формы В наш век едва ли приемлема позиция, когда считали, что основные задачи понимания, познания болезненных форм в целом и у индивидуального больного в частности решаются на стыке клиники и патологической анатомии или, как образно говорил Вирхов, при встрече клинициста с патологоанатомом на середине пути от палаты к прозектуре. Встреча с "редкими", "новыми" болезнями особенно ярко указывает на порочную тенденцию суживать горизонт медицинской науки Стремление вместить в прокрустово ложе программ медицинских вузов массу добытых, не всегда достоверных фактов, создающих видимость законченного целого в виде цикла медицинских дисциплин, порождает скептицизм у молодых врачей и даже зрелых педагогов в отношении новых и редких болезней, к которым принадлежит периодическая болезнь. Изучение "древних" болезней имеет особый аромат фольклора древней медицины, истории прошедших культур, религий, борьбы наций за существование. Все это имеет прямое отношение к периодической болезни*".

Далее Е.М.Тареев описывает трудности, возникшие на пути признания клиницистами реальности существования этой болезни: "*Для описания редких, новых болезней требуется тонкое чувство общего клинициста и в первую очередь интерниста, способного выявить функциональные поражения внутренних органов, подтвердить их затем лабораторно-инструментальными методами. Свыше 15 лет пришлось наблюдать больных "удивительной" болезнью, ломавшей многие устоявшиеся представления о последовательности развития синдромов, генезе лихорадок и т.п. Первоначально поражала почти "анекдотическая" повторяемость абдоминального синдрома и его дублеров – торакального, суставного – в течение многих лет, без выраженных спаечных знаков, обычных для любой воспалительной реакции и даже стерильно произведенной лапаротомии. Прежде всего надо было удостовериться самим врачам нашего коллектива Лишь тогда (в 1959 г.) мы выступили с демонстрацией больного периодической болезнью на заседании Московского терапевтического общества. Далее шел процесс выкристаллизовывания клинического полотна периодической болезни. Следующий этап ознаменовался нашим стремлением убедить врачей. К сожалению, ряд "ученых" сознательно упорствуют в признании таковой".* Е.М. Тареев заключает "*Можно смело сказать, что подобной монографии о периодической болезни нет в мировой литературе*". Несмотря на то, что в 2023 г. монографии О.М. Виноградовой исполнится 50 лет, до настоящего времени эта энциклопедическая по своему характеру монография по-прежнему актуальна, каждый, "*кто в дальнейшем будет серьезно изучать периодическую болезнь, сможет найти отправные пункты для своих исследований*".

Мы позволили себе столь пространные цитаты, поскольку многие тезисы Е.М. Та -

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 57

ре ева сохраняют свою актуальность сегодня по разным вопросам клинической практики, особенно в условиях характерного для нынешнего времени доминирования проблем экономического характера над, казалось бы, чисто научными и теоретическими дискуссиями. В итоге, в условиях догмата о безальтернативности доказательной медицины отдельному врачу стало очень трудно обосновывать свою логически выверенную и подкрепленную практикой точку зрения по конкретным клиническим вопросам, а примат научной статистики над философски правильным логическим рассуждением, по сути, стал способен перевернуть на противоположный классический принцип клинической медицины "*лечить больного, а не болезнь*". Сам научный метод в таких условиях, скованный схоластикой средних значений, также теряет предпосылки для выдвижения новых идей. Вызывает сомнения, что в подобных условиях Генри Беккерель в 1896 г. смог бы зафиксировать свое внимание на феномене радиоактивности солей урана, выскакивающем из среднего фона, и что супруги Кюри в 1898 г. имели бы возможность организовать и опубликовать исследования, подтвердившие наличие новой радиоактивной субстанции – радия.

Первые описания периодической болезни. Клиническая картина заболевания

Периодическая болезнь (ПБ) более известна в англоязычной литературе под названием "семейная средиземноморская лихорадка". Первое наблюдение ПБ по свидетельству H. Reimann [1,2] было опубликовано в 1629 г. Aubrey, который сообщил о своем страдании, проявляющемся ознобом, тошнотой, рвотой, болями в животе, длящимися до полусуток и возникающими сначала каждые 2 недели, позже ежемесячно, один раз в 3 месяца, один раз в полгода.

E. Janeway и H. Mosental (1908 г.) наблюдали у шестнадцатилетней еврейки "необычный пароксизмальный синдром" в виде лихорадки и абдоминальных болей, повторяющихся каждую пятницу [3]. H. Alt и M. Barker (1930 г.) описали двух братьев армян, страдающих с детства приступами абдоминальных болей с лихорадкой, которые продолжались в течение 1-2 суток и рецидивировали каждые 3-4 дня [4]. M. Levine и C. Richter (1935 г.) лечили одного еврея и двух армян с повторяющимися болями в животе, считая их проявлением болезни Шенлейна-Геноха [5]. В Армении это заболевание было впервые описано Л.А. Оганесяном и В.М. Авакяном в 1938 г. под названием "шестидневная лихорадка" у 7 армян [6]. Болезнь проявлялась абдоминалгией с лихорадкой, нейтрофильным лейкоцитозом и увеличением СОЭ. Приступ рецидивировал через различные промежутки времени, нередко через 6 дней. Исследователи предполагали инфекционную природу болезни.

Как нозологически самостоятельная единица ПБ была выделена S. Siegal в 1945 г. под названием "доброкачественный пароксизмальный перитонит", который описал данное заболевание у 11 больных и подчеркнул распространенность его среди евреев и армян [7]. А почти одновременно с S.Siegal в 1948 г. H. Reimann [2] на основании 6 наблюдений объединил под общим термином "периодическая болезнь" ряд синдромов, включающих периодическую лихорадку, доброкачественный пароксизмальный перитонит, циклическую нейтропению и перемежающуюся артралгию. Основными критериями считались периодичность и доброкачественность течения. По этой причине понятие "периодическая болезнь" стало очень широким.

H. Heller (1955 г.) назвала болезнь семейной средиземноморской лихорадкой, показав ее преимущественное распространение среди армян, евреев и арабов, предки которых жили в Средиземноморском регионе [8]. Связь с этнической принадлежностью наблюдалась также в исследованиях на больших группах больных. Так, из 253 больных ПБ, обследованных H. Heller и др. (1961), 158 были евреями-сефардами, 54 – армянами, 20 – арабами, 1 – турком, 1 – итальянцем [9]. По данным S. Sohar (1967 г.), из 357 больных ПБ 200 были евреями, 87 – армянами, 38 – арабами [10]. Показано, что среди евреев-сефардов – потомков евреев, покинувших Испанию в 1492 г., частота ПБ составляет 1:250 – 1:1000, среди евреев-ашкенази, предки которых населяли Восточную Европу – 1:73000 [11], среди армян Калифорнии – 1:500 [12]. В Армении число больных с ПБ достигает 30000 (11:1000) [13].

К 1973 г. О.М. Виноградова и соавт. обследовали 150 пациентов с ПБ, а скрупулезный анализ клинических проявлений в этой репрезентативной группе больных позволил исчерпывающе описать по выражению Е.М.Тареева "клиническое полотно" заболевания [14]. Среди этих больных преобладали мужчины (105 против 45 женщин) и лица армянской национальности (133 из 150, евреев – 9, азербайджанцев – 2, грузин – 1 и араб – 1). У 56 из 150 больных родственники также страдали ПБ, причем только у 21 болели оба или один из родителей. Всего больных родственников было выявлено 91 человек, среди которых женщин было 26. Таким образом, данные клиники им. Е.М. Тареева подтверждали рецессивный характер наследования болезни, не сцепленный с полом. Заболевание у 49,3% больных развивалось в возрасте до 10 лет, еще у 26% – до 20 лет и у 18% – до 30 лет. В более старшем возрасте случаи развития ПБ были единичными, в том числе у одного пациента – в возрасте 50 лет, однако этот факт скорее указывает на возможность скрытого субклинического течения заболевания и может объяснять возможность так называемого фенотипа II, при котором вторичный АА-амилоидоз развивается без предшествующих клинически явных воспалительных атак ПБ.

Преимущественная локализация воспаления в период пароксизма позволила в тот период выделить четыре клинических варианта течения заболевания, самый частый абдоминальный (95,3%) и более редкие торакальный (28,0%), суставной (37,3%) и лихорадочный (16,7%). Однако, по всей видимости, не следует строго различать эти клинические варианты, так как у многих больных, как свидетельствуют сама О.М. Вино -

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 58

градова и анализ собственных данных, могут сочетаться абдоминальный и торакальный синдромы или может происходить смена клинического варианта с абдоминального на торакальный и наоборот. Поэтому в обычной практике предпочтительным представляется простое перечисление основных клинических синдромов при формулировании клинического диагноза, например, абдоминально-торакально-лихорадочный вариант и т.п.

Значительное место в своей монографии О.М. Виноградова уделяет описанию предвестников приступа и указывает, что 90,9% больных способны предсказать наступление воспалительной атаки, преимущественно по признакам диспепсического характера – отсутствию аппетита или дискомфорту в животе, реже недомоганию, ломоте в теле. Около трети больных жаловались на депрессию, иногда их беспокоили зуд в анальной зоне, резь при мочеиспускании и др. Предвестники приступа возникали за 1-12 ч (72,0% больных), реже – за 1-2 дня (14,7%) до атаки.

Абдоминальный приступ обычно начинался с локальной боли в животе с последующим распространением на всю область живота, при этом у 100% больных отмечалось напряжение мышц живота и у 97,3% – симптомы раздражения брюшины. Столь же часто (у 81-94% больных) происходило ослабление перистальтики, проявлявшееся задержкой газов, запором, со слов больных “все замирает”. Одновременно с распространением боли в животе больных беспокоило познабливание и развивалась лихорадка. Общая длительность лихорадки по данным О.М. Виноградовой у 56,7% больных составляла 1 сутки, у 26,7% – менее суток, у 10,0% – 2 суток, только у 2,0% больных период лихорадки мог затягиваться на 4-5 суток. Период максимальной лихорадки у 84,0% больных не превышал 12 ч.

Драматизм приступов связан с имитацией симптомов острой хирургической абдоминальной катастрофы, которая у 63,7% больных в силу малой информированности хирургов об этом заболевании сопровождалась проведением хирургического вмешательства, нередко повторного. Обычно проводили аппендэктомию (52%), реже холецистэктомию (12%), лапаротомию (13%), единичные больные были подвергнуты грыжесечению, спленэктомии или нефрэктомии. О.М. Виноградова ссылается на работу S. Siegal, который опубликовал наблюдение 63-летней пациентки, четыре раза подвергнутой оперативным вмешательствам – удалены матка, фаллопиевы трубы, яичник, аппендикс. По мнению исследователей, неоправданные оперативные вмешательства могут привести к развитию кишечной непроходимости вследствие тяжелой спаечной болезни. В этом случае действительно может возникать потребность в хирургическом пособии.

Остаточные симптомы после приступа сохранялись у 88,7% больных в течение 2-4 дней, у остальных – в течение 6-14 дней. За период приступа пациенты теряли до 5 кг массы тела.

Характерной чертой приступов ПБ была стереотипность, характеризующаяся одинаковым характером и маршрутом болей, однако приступы могли быть разной тяжести, развиваться с разной частотой и быть разной продолжительности. У 28% больных О.М. Виноградова наблюдала периоды “шквальных” приступов, которые следовали один за другим с промежутками в 1-3 дня. Длительность таких периодов у большинства больных достигала 1-1,5 мес, но они могли затягиваться и до 4 месяцев. С другой стороны, могли отмечаться и длительные ремиссии (у 38,7%) от года до 5 лет и более.

Сходная динамика отмечалась и у больных с торакальными приступами, особенностью которых нередко является выраженная одышка из-за неэффективной вентиляции легких, так как больные из-за болей ограничивают глубину вдоха. Воспаление плевры у 60% больных сопровождалось небольшой экссудацией, однако значительный выпот обычно отсутствовал.

Суставной синдром одинаково часто проявлялся артралгиями или экссудативным моно- или олигоартритом с преимущественным вовлечением крупных суставов (коленных, голеностопных). Кратковременные артриты, длительностью 3-10 дней, возникали остро, сопровождались выраженным болевым синдромом, отечностью, гиперемией и ограничением подвижности пораженных суставов. Для суставного синдрома была характерна обратимость патологического процесса с полным восстановлением функции сустава. Уже в тот период стали накапливаться данные, что течение артрита, в особенности тазобедренных и крестцово-подвздошных суставов, может принимать затяжное течение, в ряде случаев сопровождаться разрушением хряща, деструкцией суставной поверхности и анкилозированием сустава с развитием стойкой функциональной недостаточности

Среди других проявлений у ряда больных отмечалось поражение кожи (у 10% в виде рожеподобной эритемы, герпес-подобных высыпаний). В случае рожеподобной эритемы очаги в виде болезненных пятен различных оттенков диаметром 10-15 см имели округлую форму, нечеткие границы и ровную, со своеобразным матовым блеском, поверхность, горячую на ощупь, тестоватой консистенции. Очаги могли возвышаться над окружающими участками кожи и локализовались преимущественно в области голеностопных суставов. Эритема обычно подвергалась обратному развитию спустя 1-4 сутки, при этом, в течение некоторого времени, оставались мелкие зудящие очаги отрубевидного шелушения. Сочетание рожеподобной эритемы и острого экссудативного артрита многими исследователями рассматривается как патогномоничное для ПБ [10].

По данным литературы тех лет, серозиты других органов (перикардит, орхит, воспаление менингеальных оболочек) отмечались лишь у единичных больных.

По данным О.М. Виноградовой, амилоидоз был диагностирован у 41,3% больных ПБ и был главным фактором неблагоприятного прогноза из-за прогрессирования амилоидной нефропатии с развитием почечной недостаточности. Впервые возможность развития ами-

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 59

лоидоза при ПБ была показана H. Mamou и R. Cattan, которые в 1952 г. описали первые 8 семейных случаев ПБ с нефропатией. Пять больных умерли от уремии в возрасте 12- 25 лет [15]. В 1955 г. H. Mamou сообщил о еврее-сефарде, страдавшем с 9 лет суставно-абдоминально-лихорадочными приступами ПБ и погибшем в 18 лет вследствие амилоидоза почек [16].

Дальнейшие исследования показали, что амилоидоз является определяющим прогностическим фактором при ПБ [17-19]. Частота его развития при ПБ по данным различных авторов достигает 22,5-41,3% [10,21,22]. По данным ряда исследователей [10,14], амилоидоз при ПБ проявляется на втором-третьем десятилетии жизни и к 40 годам приводит к развитию почечной недостаточности, которая является причиной смерти 90% больных. Большинство исследователей подчеркивают отсутствие зависимости между риском развития амилоидоза и длительностью, клиническим вариантом, частотой и тяжестью атак ПБ [14,21,22], однако некоторые авторы к факторам риска развития амилоидоза относили суставной синдром [23,24].

H. Heller и др. в 1961 г. выдвинули концепцию единой генетической природы амилоидоза и ПБ (единого врожденного метаболического дефекта) [19]. При этом исследователи допускали возможность существования двух самостоятельных фенотипов ПБ: при фенотипе I атаки ПБ возникают первыми, затем может присоединиться амилоидоз, при фенотипе II вначале развивается амилоидоз, а затем – атаки ПБ. Это положение подтверждалось возможностью изолированного течения амилоидоза в семьях, страдающих ПБ, когда он был первым и единственным проявлением заболевания [14,25]. Способность ПБ проявляться различными фенотипами связывали с неполной пенетрантностью аллельных генов [14]. Возможность II фенотипа и высокая частота амилоидоза при ПБ, наследственная природа которой не вызывала сомнений, дали основания большинству исследователей в тот период считать амилоидоз при ПБ наследственным заболеванием, развивающимся в рамках ПБ [10,14]. Однако в дальнейшем изучение структуры, физико-химических свойств амилоидного вещества, механизмов его синтеза и резорбции подтвердили концепцию о вторичном, а не наследственном характере амилоидоза при ПБ.

Изучение строения амилоидной фибриллы показало, что у больных вторичным амилоидозом и ПБ амилоидная фибрилла построена главным образом из SAA-белка [26]. Концентрация этого белка низкая в сыворотке здоровых людей, но повышается при воспалении, так как SAA является реактантом острой фазы воспаления, близким по своим функциональным свойствам С-реактивному белку (СРБ). SAA синтезируется гепатоцитами, нейтрофилами, фибробластами; индукторами синтеза являются интерлейкин (ИЛ)-1 и, в меньшей степени, ИЛ-6 и др. Концентрация SAA в сыворотке повышается в 500 раз во время острой атаки ПБ с максимальным подъемом через 24 ч и постепенным снижением до нормального уровня в течение недели [27]. Очевидно, что интенсивность продукции SAA способствует его превращению в АА-амилоид, однако также хорошо известно, что само по себе повышение уровня SAA еще недостаточно для возникновения амилоидоза. Так, несмотря на повышенный синтез SAA при хронических воспалительных заболеваниях, амилоидоз развивается только у части больных.

Значительный опыт наблюдения за больными ПБ, накопленный клиникой им. Е.М. Тареева, указывает на то, что возможны длительные периоды клинической ремиссии при повышенных титрах СРБ, что может привести к развитию вторичного АА-амилоидоза и, тем самым, создает иллюзию фенотипа II. Таким образом, этот фенотип не является признаком наследственного характера АА-амилоидоза, а характеризует длительное преимущественно субклиническое течение воспалительной реакции без развития острых атак, что обосновывает необходимость регулярного контроля маркеров острой фазы воспаления для своевременной коррекции противовоспалительной терапии.

Характерным признаком АА-амилоидоза при ПБ является преимущественное вовлечение почек, в течении которого выделяют три стадии: протеинурическую, нефротическую и уремическую [28]. Чаще пациенты обращаются к врачу в связи с отеками уже на стадии нефротического синдрома. Иногда наблюдают быстрый переход протеинурической стадии в уремическую, без формирования нефротического синдрома. Течение нефропатии при отсутствии лечения имеет неуклонно прогрессирующий характер.

Средняя продолжительность жизни от момента вы - яв ления протеинурии составляла от 6 мес до 18 лет, в среднем – 5-8 лет [10,14]. Прогноз менее благоприятный у мужчин (десятилетняя выживаемость мужчин в 7 раз ниже выживаемости женщин) и пациентов с ранним развитием нефропатии (до 30 лет) [24].

Трансформация представлений о патогенезе периодической болезни. Эффективность противовоспалительной терапии колхицином

Патогенез ПБ длительное время оставался неясным. В 50-70 гг. прошлого столетия многие исследователи вслед за H. Reimann, основываясь на отсутствии очевидных органических изменений в органах в межприступный период и наличии очевидных признаков соматоформных расстройств нервной системы, цикличности и периодичности течения заболевания, отстаивали точку зрения о ведущей роли нарушений в гипоталамической сфере. Однако этой концепции не соответствовали развитие такого тяжелого органического поражения органов как амилоидоз, также как и наличие очевидных лабораторных признаков воспалительной реакции – увеличения содержания СРБ (у 95% в период приступа и у 76% в межприступный период), нейтрофильного лейкоцитоза (у 79% в первые сутки приступа), увеличения СОЭ (у 89% больных), гиперфибриногенемии [14].

В связи с очевидностью воспалительных механизмов

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 60

активно разрабатывалась также концепция ПБ как аутоиммуной болезни, исследовались уровни иммуноглобулинов, комплемента, различные иммунопатологические феномены (антитела к ДНК, антилейкоцитарные и антитромбоцитарные антитела), реакции лимфоцитов в культурах ткани, однако убедительных подтверждений в пользу аутоиммунного генеза заболевания обнаружено не было. Веским аргументом против аутоиммунного генеза заболевания была неэффективность различных иммунодепрессантов и, в первую очередь, глюкокортикостероидов, что был вынужден констатировать H. Mamou, который был главным приверженцем концепции ПБ как аутоиммуной патологии.

К этому времени стали накапливаться данные, доказывающие ведущую роль в развитии воспалительных атак ПБ нейтрофилов, активная инфильтрация этими клетками обнаруживалась в синовиальных оболочках. В 1974 г. Л.В. Козловской было показано участие нейтрофилов в реализации вос паления при ПБ на основании снижения содержания активности миелопероксидазы в их цитоплазме (цитохимическим методом) и одновременного возрастания концентрации фермента в сыворотке в период приступа [29]. Это доказывало, что дегрануляция нейтрофилов является главным источником пирогенов и провоспалительных факторов при ПБ.

Окончательно ведущее значение в развитии заболевания фагоцитов и, следовательно, дисфункции системы врожденного иммунитета было доказано, когда была продемонстрирована высокая эффективность колхицина в лечении ПБ, в том числе осложненной амилоидозом [30,31]. Колхицин позволил не только предупреждать приступы болезни, но и проводить лечение и профилактику амилоидоза [22,32-34]. Хотя механизм действия колхицина оставался недостаточно изученным, была установлена способность препарата влиять на функционирование внутриклеточных каркасных структур – препарат вызывал деполяризацию микротрубочек, изменял внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов. Колхицин способен оказывать гипокальциемическое действие, тем самым предотвращая процессы дегрануляции нейтрофилов. Предупреждение дегрануляции тучных клеток способствует уменьшению сосудистой проницаемости и препятствует проникновению белков (в том числе предшественников амилоида) в ткани. Патогенетическая обоснованность колхицинотерапии при ПБ получила позднее еще одно доказательство после обнаружения дефекта Р-гликопротеинового насоса в нейтрофилах, благодаря которому происходит избирательное накопление препарата в нейтрофильных гранулоцитах и, в последующем, влияние на сократительные белки [35].

Показано, что терапия колхицином в дозе 1 мг/сут позволяет проводить надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза [22,32-35]. При уже развившемся амилоидозе необходим прием не менее 2 мг препарата в сутки. По данным О.М. Виноградовой и соавт., пролечивших 146 больных ПБ, колхицин вызывает уменьшение или полное исчезновение нефротического синдрома и протеинурии у большинства больных ПБ с амилоидозом и стабилизацию почечной функции на начальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН; сывороточный креатинин менее 0,264 ммоль/л). Лечение колхицином улучшает прогноз больных амилоидозом, увеличивая среднюю продолжительность жизни от момента выявления протеинурии с 6,7 до 16 лет [24,36]. В то же время D. Zemer и соавт. [33] установили, что терапия препаратом в дозе 1,5-2 мг/сут эффективна в основном на протеинурической стадии, в то время как при нефротическом синдроме нередко отмечается прогрессирование амилоидоза до ХПН, однако медленнее, чем без лечения; при ХПН колхицин неэффективен. Приблизительно у 15-20% больных колхицин бывает изначально неэффективным [37].

Накопленный клинический опыт позволил принять клинические критерии диагностики и оценки клинической тяжести течения ПБ, которые были утверждены в 2000 г. на 2-й Международной конференции по ПБ в г. Анталии – критерии Tel-Hashomer (табл. 1, 2) [38]. Согласно этим критериям диагноз может оцениваться как определенный или вероятный, легкая степень тяжести ПБ может быть установлена при наличии не более 2 баллов, тяжелая – более 5 баллов.

Оценка этих критериев на собственной группе 169 больных, госпитализированных с 2000 по 2002 г., показала, что тяжелое течение отмечалось у 75,0% больных, средне-тяжелое – у 21,9% и легкое – только у 4,1% [39]. В той же группе больных ПБ, у 59,8% из которых был диагностирован амилоидоз почек, нами были изучены возможные факторы риска развития амилоидоза. Длительность заболевания от начала ПБ до появления клинических признаков амилоидоза составила 6,5-60 лет (медиана – 21 год, межквартильный размах – 15-29 лет), в то время как у больных без амилоидоза медиана длительности болезни составила 22 года (межквартильный размах – 17-31 лет). Различия между подгруппами оказались статистически недостоверными. Следовательно, длительность хронического воспаления нельзя отнести к прямым показателям риска амилоидоза.

Дебют периодической болезни в первые 5 лет жизни отмечен у 100 (59,2%) из 169 больных, еще у 37 (21,9%) ПБ проявилась в возрасте 6-10 лет. Начало в возрасте 11-20 лет наблюдалось у 25 (14,8%), после 21 года – лишь у 7 (4,1%) больных. Таким образом, у подавляю-

ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики ПБ

Большие критерии	Малые критерии
• Повторяющиеся эпизоды лихорадки, сопровождающейся перитонитом, синовитом или плевритом • Амилоидоз АА-типа без предрасполагающих заболеваний • Положительный эффект продолжительного лечения колхицином	• Повторяющиеся эпизоды лихорадки • Рожеподобная эритема • Больные ПБ среди родственников первой степени родства

Определенный диагноз: 2 больших или 1 большой + 2 малых критерия. Вероятный диагноз: 1 большой + 1 малый критерии

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 61

ТАБЛИЦА 2. Тяжесть ПБ по критериям Tel-Hashomer

Критерии тяжести	Баллы
Начало заболевания	
<5 лет	3
5-10 лет	2
10-20 лет	1
>20 лет	0
Частота приступов	
>2 в месяц	3
1-2 в месяц	2
<1 в месяц	1
Суставной синдром	
Затяжной артрит	3
Острый артрит	2
Рожеподобная эритема	
Наличие	2
Отсутствие	0
Амилоидоз	
Наличие	3
Отсутствие	0
Доза колхицина, мг	
1,0	1
1,5	2
2,0	3
>2,0	4

щего большинства больных (81,1%) ПБ развилась в возрасте до 10 лет, что характеризует ее как наследственное заболевание.

У 67 (39,6%) пациентов отмечались частые, более 2 раз в месяц, приступы ПБ. У 64 (37,9%) они развивались 1-2 раза в месяц, а у 38 (22,5%) приступы были более редкими (реже 1 раза в месяц), при этом частые приступы (1-2 раза в месяц и чаще, иногда следующие один за другим) регистрировались приблизительно с одинаковой частотой как в подгруппе больных с амилоидозом, так и в подгруппе больных без амилоидоза (соответственно, у 82,2% и 70,6%, p=0,059364), хотя различия и были близки к предельному показателю достоверности различий 5%. Таким образом, частота приступов увеличивает вероятность развития амилоидоза, однако, как критерий риска амилоидоза не обладает должной чувствительностью.

Суставной синдром у 44,4% больных был одним из ранних симптомов ПБ. Моноартрит (у 60,5%) или олигоартрит (у 39,5%) более чем у половины пациентов (58%) характеризовались острым рецидивирующим поражением преимущественно голеностопных и коленных суставов длительностью до 2-3 дней (максимально 10 дней). Затяжные артриты продолжительностью от 10 дней до года и более, относящиеся по критериям Tel-Hashomer к тяжелым вариантам суставного синдрома, наблюдались реже (18,3%), характеризуясь главным образом моноартикулярным поражением в основном тазобедренных, крестцово-подвздошных и коленных суставов. У 12 из этих больных отмечены суставные деструкции (у 4 – деструкции тазобедренных суставов, у 8 – эрозивный сакроилеит, в том числе с анкилозами и развитием стойкой функциональной недостаточности и, следовательно, инвалидизацией больных). У остальных больных с затяжными артропатиями рентгенологические изменения ограничивались субхондральным остеопорозом, сужением суставной щели, уплощением суставной впадины и наличие остеофитов. Главным отличием деструктивного варианта артропатии от истинного анкилозирующего спондилоартрита было преимущественно асимметричное поражение крестцово-подвздошных суставов без вовлечения позвоночного столба, а также отсутствие HLA B27.

Суставной синдром среди больных амилоидозом наблюдался достоверно чаще, чем среди больных без амилоидоза (соответственно, 82,2% и 67,6%; p=0,0316), однако распределение отдельных форм артрита мало различалось в обеих подгруппах. Так, затяжные формы артрита отмечались у 18,8% больных амилоидозом (в том числе у трети деструктивный артрит тазобедренных суставов или реже сакроилеит) и 17,6% больных ПБ без амилоидоза (в том числе у половины деструктивный сакроилеит).

Рожеподобная эритема наблюдалась у 21,9% больных и у многих пациентов сочеталась с острым артритом голеностопных суставов.

При сравнении двух подгрупп больных по общему показателю тяжести ПБ (без учета амилоидоза и дозы колхицина) в баллах корреляции между ним и наличием амилоидоза не было обнаружено. Тяжелое течение ПБ наблюдалось у 77,2% больных амилоидозом и 69,1% пациентов без амилоидоза, среднетяжелое – у 19,8% и 25,0%, легкое – у 3,0% и 5,9%. Различия оказались недостоверными (p=0,24562).

Таким образом, проведенная оценка клинического течения ПБ позволила установить, что общий показатель тяжести ПБ, а также отдельные критерии, включенные в классификацию тяжести по Tel-Hashomer, не позволяют достоверно оценить риск амилоидоза. Из всех рассмотренных показателей о высоком риске амилоидоза может свидетельствовать лишь наличие суставного синдрома, который необходимо учитывать при оценке прогноза больных ПБ и решении вопроса о профилактической терапии колхицином. Остальные критерии тяжести в большей степени позволяют установить активность ПБ, но не прогноз больных.

Периодическая болезнь как генетически детерминированное заболевание. Место генетических методов в диагностике заболевания

В 1997 г. двумя независимыми (международным и французским) консорциумами по ПБ методом позиционного клонирования были идентифицирован ген *MEFV* (MEditerranean FeVer) и открыты так называемые миссенс-мутации этого гена [40,41]. Ген *MEFV* размером $15 \cdot 10^3$ пар нуклеотидов расположен на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3) центромерно к гену гемоглобина-α, рядом с генами, ответственными за аутосомно-доминантный поликистоз почек и туберозный склероз. Ген состоит из 10 экзонов, содержащих 781 кодон с информацией о 781 аминокислоте белка, названного пирином (мареностином) [41-43]. Экспрессия *MEFV* осуществляется исключительно в гранулоцитах и не наблюдается в лимфоцитах и моноцитах

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 62

[40]. Среди евреев-сефардов, выходцев из Испании, частота носительства мутантного *MEFV* составляет от 1:16 до 1:8 (при распространенности ПБ в этой популяции от 1:250 до 1:1000) [11]. Частота носительства мутантного *MEFV* среди евреев-ашкенази Южной Европы почти на 2 порядка ниже – 1:135 (при распространенности ПБ 1:73000). Частота носителей среди американских армян составляет 1:7 [44], армян Армении – 1:5 [45].

Широкое распространение мутаций гена среди народов Средиземноморья подтверждает ранее выявленный этноассоциированный характер болезни и, казалось бы, оправдывает предложенное H. Heller наименование семейной средиземноморской лихорадки. В то же время в последние годы эту болезнь на территории России широко диагностируют не только среди армян, но также у азербайджанцев, представителей разных народов Северного Кавказа, имеются также отдельные наблюдения ПБ среди русских и украинцев, преимущественно жителей южных регионов России. Таким образом, название семейная средиземноморская лихорадка оказывается не совсем точным и не может считаться предпочтительным вариантом по сравнению с названием периодическая болезнь. Хотя и последнее также можно подвергнуть критике из-за неопределенности, особенно учитывая существование целой группы наследственных периодических лихорадок.

В настоящее время обнаружено более 29 мутаций гена *MEFV* [46,47]. Чаще всего встречаются следующие миссенс-мутации: *M694V* (замена в позиции 694 метионина валином), *V726A, M680I, M694I, E148Q.* Наи большее число мутаций приходится на 10-й экзон (*R653H, M680I, T681I, I692del, M694del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H* и др.); четыре – на экзон 2 (*E148Q, E167D, E230K, T267I*); две – на экзон 3 (*P369S, R408Q*) и по одной – на экзон 1 (*R42W*) и экзон 5 (*F479L*).

Мы изучили особенности носительства гена *MEFV* у 69 больных ПБ с определением 132 аллелей, в том числе у 37 больных амилоидозом и 32 больных ПБ без амилоидоза (табл. 3) [39]. Молекулярно-генетический анализ обнаружил 4 наиболее патогенных для армянской популяции мутаций гена *MEFV*: *M694V* – 82 (62,1%) из 132 аллелей, *V726A* – 25 (18,9%) аллелей, *M680I* – 23 (17,4%) аллеля, *R761H* – 2 (1,5%) аллеля. Преобладание мутации *M694V* по сравнению с другими было статистически достоверным (p=0,00001). Аллели гена ПБ определялись в различных сочетаниях, образующих 9 генотипов, в том числе 3 гомозиготных и 5 сложных гетерозиготных из 2 различных рецессивных аллелей. Еще у 6 больных обнаружено носительство единственной известной мутации, что противоречит классическим представлениям о рецессивном типе наследования, которое предполагает гомозиготное носительство патогенной мутации. Преобладали *M694V/M694V*-гомозиготы и сложные гетерозиготы с наличием *M694V*, что согласуется с мнением о роли именно *M694V*-аллели как исходного звена в генетической эволюции ПБ [46]. Наличие гомозиготного генотипа *M694V/M694V* часто сочеталось с тяжелым течением ПБ (у 22 из 25) по шкале Tel-Hashomer. В то же время при гетерозиготном состоянии мутации *M694V* наблюдалась ПБ разной степени тяжести. Тяжелое течение ПБ также отмечалось и при других генотипах, но они были представлены в единичных случаях (*V726A/V726A* у 1 больного, *V726A/R761H* у 1, *M680I/M680I* у 4, *V726A/M680I* у 2).

ТАБЛИЦА 3. Частота генотипов MEFV у 69 больных ПБ

Генотипы	n	%
Гомозиготы		
M694V/M694V	25	36,2
M680I/M680I	4	5,8
V726A/V726A	1	1,4
Сложные гетерозиготы		
M694V/V726A	17	24,6
M694V/M680I	9	13
V726A/M680I	5	7,2
V726A/R761H	1	1,4
M680I/R761H	1	1,4
Гетерозиготы		
M694V/U	6	8,7

Таким образом, складывается впечатление о связи между тяжелым течением ПБ по критериям Tel-Hashomer и гомозиготным носительством *M694V*, однако при использовании критерия χ^2 эта связь оказалась недостоверной (χ^2=60,31109, p=0,95074), что, по-видимому, связано с абсолютным доминированием частоты этой мутации. Не выявлено достоверной зависимости и между носительством определенного генотипа с отдельными клиническими признаками ПБ, в том числе не обнаружено связи с возрастом к моменту возникновения ПБ, частотой приступов и наличием суставного синдрома (табл. 4).

Нами также не выявлена связь генотипа с формой ПБ (p=0,30398). Так, генотипы *M694V/M694V* и *M694V/V726A* при смешанной форме ПБ встречались в 2 раза чаще, чем при абдоминальной (соответственно у 17 и 12 и у 8 и 5) и отсутствовали при торакальном варианте. Среди других гетерозигот, содержащих *M694V*, смешанный и абдоминальный варианты отмечались с одинаковой частотой или некоторым преобладанием смешанного варианта. Таким образом, генетические особенности мало влияют на клинический вариант ПБ, т.е. от генотипа больного не зависит локализация воспаления в плевре или брюшине.

Среди выявленных 9 различных генотипов у больных ПБ в нашей группе 6 генотипов (*M694V/M694V, M694V/?, M694V/M680I, M694V/V726A, V726A/M680I, M680I/M680I*) встречались как у больных с амилоидозом, так и без амилоидоза. Другие 3 из 9 генотипов *(V726A/V726A, V726A/R761H и M680I/R761H*) не обнаружены у больных ПБ с амилоидозом, но в нашей группе они были единичными.

Несмотря на то, что *M694V/M694V* генотип наблюдался несколько чаще среди больных ПБ с амилоидозом (45,9%), чем среди больных без амилоидоза (25%), проведенное сравнение всего спектра генотипа в под-

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 63

ТАБЛИЦА. Связь клинических проявлений (критериев тяжести) ПБ с генотипом

Клинические проявления	n	p
Дебют ПБ	27,68	0,22
Частота приступов	14,93	0,53
Суставной синдром	20,14	0,21
Рожеподобная эритема	11,28	0,19

группах больных с амилоидозом и без амилоидоза не выявило существенной разницы (χ^2 =12,51171, p=0,12981). Это позволяет сделать вывод, что риск амилоидоза не зависит от особенностей генотипа.

На более высокую частоту *M694V/M694V*-генотипа среди больных амилоидозом указывали и другие исследователи, что давало основание некоторым из них [48] рассматривать *M694V/M694V* генотип в качестве фактора риска развития амилоидоза. Однако J. Samuels и соавт. [49], так же как и мы, не обнаружили связи амилоидоза ни с *M694V/M694V*, ни с каким-либо другим генотипом. F. Yalcinkaya и соавт. при обследовании 1090 больных ПБ также не нашли корреляции между мутациями *MEFV* и развитием амилоидоза, однако они наблюдали связь *M694V/M694V* с ранним дебютом заболевания и наличием суставного синдрома [50]. Данные других авторов [47,52] свидетельствуют также, что амилоидоз может осложнять ПБ у больных с одной определяемой мутацией MEFV, носителей “благоприятных” мутаций (*E148Q/V726A*) или же у больных с необнаруженной мутацией, что можно объяснить в аспекте современных сведений о расположении гена *MEFV* и SAA на разных хромосомах (соответственно, 16 и 11) несцепленным характером носительства этих генов [40,51]. Таким образом, можно заключить, что в настоящее время отсутствуют веские научные доказательства патогенетической связи между вариантами мутаций *MEFV* и различными клиническими проявлениями, тяжестью ПБ и риском амилоидоза. Развитие АА-амилоидоза является реакцией на персистирующее воспаление серозных оболочек (брюшины, плевры, синовии суставов) в рамках ПБ с выработкой белков предшественников SAA и обосновывает необходимость подавления активности воспаления. При этом особую важность в настоящее время приобретает адекватная оценка субклинического воспаления, способного индуцировать амилоидогенез даже при отсутствии клинически выраженных приступов ПБ.

Открытие гена *MEFV*, мутации которого приводят к развитию клинических проявлений ПБ, позволили сформулировать окончательные критерии диагностики ПБ и определить роль генетических методов в ее диагностике. Несомненным диагностическим критерием ПБ является выявление гомозиготного носительства мутаций пирина. Этот критерий стал особенно очевидным, когда были выявлены гены, ответственные за ряд родственных наследственных периодических лихорадок – криопиринопатий (семейная холодовая крапивница, синдром Макла-Уэллса, NOMID-CINCA-синдром), гипериммуноглобулинемии D (дефицит мевалонаткиназы), TRAPS (синдром, обусловленный мутацией гена рецептора к ФНО-α) и некоторые более редкие [53,54]. Эти лихорадки обладают клиническим сходством, а предположение о любом из этих синдромов оправдано у молодых пациентов с приступами болей в животе и грудной клетке в сочетании с афтозным стоматитом, диареей, наличием подобных признаков у родственников [55]. В связи с таким сходством и, следовательно, необходимостью дифференциальной диагностики между этими заболеваниями их можно в определенной степени объединять в рамках единого периодического воспалительного синдрома. Учитывая их наследственный характер, широко применяется термин семейные периодические лихорадки. Для оценки риска семейных периодических лихорадок предложен специальный индекс [56], автоматизированный расчет которого, предлагается на сайте Eurofever Project (https://www.printo.it/eurofever/index.asp). Пациентам с высоким риском следует проводить генетическое тестирование для исключения семейных периодических лихорадок. У выходцев из Средиземноморья и Кавказа с непродолжительными приступами (менее 3 дней) в первую очередь следует исключать ПБ. У остальных пациентов с длительностью приступов до недели и эпизодами рвоты следует думать о дефиците мевалонаткиназы с развитием гипериммуноглобулинемии D. Приступы длительностью более недели являются основанием для исключения TRAPS. У пациентов с низким риском предлагается тактика наблюдения за течением болезни с последующим повторным обсуждением показаний к генетическому исследованию.

Внедрение в практику методов молекулярно-генетической диагностики ПБ показало, что у 20% больных клинические признаки ПБ развиваются при наличии только одной мутации. У таких пациентов сохраняют диагностическое значение клинические критерии болезни, в частности эффективность колхицина. Окончательный диагноз может быть установлен только через 6-12 мес наблюдения за эффектом препарата.

Периодическая болезнь и концепция аутовоспаления. Подходы к преодолению колхицинорезистентности

Сходство между семейными периодическими лихорадками является не только клиническим, но и патогенетическим, проявляющемся в особой модели развития воспаления, называемой в настоящее время аутовоспалением и являющейся, по сути, ренессансом теории фагоцитоза И.И. Мечникова.

Продуктом гена *MEFV* является белок пирин (или маренострин), структурный анализ которого свидетельствует о его высокой гомологии с Ro1SSA-рибонуклеопротеином, Ro1Ret, Staf-50 и ept-1 – белками семейства RoRet, выполняющими функцию ядерных транскрипционных факторов [40,41]. Одним из отличительных свойств этих белков является наличие B30.2-домена, который входит в состав B-box-домена и наряду с α-спиральным доменом образует центр потенциального связывания с ядром для обеспечения взаимодействия с

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 64

другими белками [40]. Родство пирина с RoRet-белками, а также сильный положительный заряд (pI>8, содержание лизина и аргинина более 13%) его молекулы позволили предположить участие пирина в базовой регуляции воспалительного ответа нейтрофилов. Мутация в гене, кодирующем пирин, приводит к синтезу дефектного белка, и, таким образам, к нарушению его контрольной функции и сохранению постоянного провоспалительного потенциала нейтрофилов [57].

Немутантный пирин ингибирует адапторный белок ASC, который кроме участия в апоптозе, также формирует ядро особой макромолекулярной структуры в цитоплазме нейтрофилов – инфламмасомы. Инфлам - ма сома является продуктом агрегации нескольких белков, устойчива к внутриклеточным механизмам деградации и в силу этого способна обеспечить устойчивую реализацию провоспалительной активности клетки. Существует несколько разновидностей инфламмасом. При ПБ и других семейных периодических лихорадках основное значение придают инфламмасоме на основе белка NLRP3 – криопирина. Гомотипическое взаимодействие белка NLRP и каспазы ведет к активации ИЛ-1β. В качестве основной причины развития ПБ рассматривают утрату ингибиторного эффекта мутантного пирина на ASC и как следствие спонтанную активацию каспазы-1 [58], либо формирование пирином собственной инфламмасомы [59]. Однако роль мутаций домена B30.2 в развитии ПБ остается спорной; возможно, что пирин может проявлять как про-, так и противовоспалительные свойства в зависимости от конкретных условий. Значение мутантного пирина в усилении секреции ИЛ-1 β при ПБ подтверждается купированием приступа ПБ при парентеральном введении ингибиторов ИЛ-1 [60].

Сходные механизмы воспаления реализуются и при других семейных периодических лихорадках, что позволило сформулировать концепцию аутовоспаления. Аутовоспалительными считают неоднородную группу генетически детерминированных заболеваний, которые характеризуются периодическими спонтанными воспалительными атаками с поражением кожи, серозных оболочек, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, возможностью развития амилоидоза. В основе патогенеза ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а механизмы специфического иммунитета – гуморального и Т-клеточного, участия не принимают [53,54].

В отличие от специфического иммунитета, система врожденного иммунитета построена на генетической предопределенности иммунного ответа. Если специфический иммунитет, обладающий механизмом реаранжировки генов, способен выработать индивидуальное антитело против антигена, то врожденный иммунитет реагирует против определенного молекулярного паттерна, характерного для данной группы антигенов, например, против бактериального липополисахарида всех грамотрицательных микроорганизмов. Реакция на этот паттерн генетически предопределена и не обладает способностью к более тонкой адаптации в конкретных условиях. Тем не менее, реакции системы врожденного иммунитета достаточно эффективны и обеспечивают базовую антиинфекционную защиту. Существует мнение, что возникновение специфического иммунитета обусловлено не столько необходимостью повышения эффективности противоинфекционной защиты, сколько целью противодействия внутренним мутантам (опухолевые клетки и иные антигенно измененные объекты) в условиях возрастающего усложнения структуры и функции многоклеточного организма. Таким образом, ключом к диагностике заболеваний, связанных с нарушениями в системе врожденного иммунитета (иначе говоря, в системе фагоцитов), является выявление генетических мутаций, обусловливающих эти нарушения. Кроме того, такие нарушения предполагают адресное воздействие на конкретные молекулярные механизмы этого воспаления с помощью таргетных препаратов, получивших широкое распространение в последние годы. В этой связи важное значение имеет разработка методов диагностики аутовоспаления и оценки его активности.

Экспертами рабочих групп EUROFEVER и EUROTRAPS была предпринята попытка создания единых критериев активности семейных периодических лихорадок с использованием дельфийского метода и метода номинальных групп [61]. В итоге, для каждого заболевания были выделены симптомы, которые, по мнению экспертов и опрошенных больных, свидетельствуют о его высокой активности. В опроснике для больных содержатся ежедневные сведения о наличии и выраженности симптомов в баллах (лихорадка, головные боли, тошнота, диарея, артралгии/миалгии, опухание суставов, торакалгии, воспаление глаз, кожная сыпь и др.). Через месяц сумма баллов делится на количество дней в месяце (30 или 31): максимальной активности соответствует 13 баллов для криопиринопатий и 16 баллов для ПБ, HIDS и TRAPS.

В 2014 г. был завершен второй этап данного исследования [62]. Эксперты пришли к заключению, что шкала только с двумя возможными значениями для каждого признака (да/нет – 0/1 балл) проще и удобнее в применении, не отличается от изначально предложенной по чувствительности и специфичности и может быть универсальной системой оценки активности ПБ, криопиринопатий, TRAPS и HIDS. Оптимальный период ведения дневника, по мнению авторов исследования, составляет 3 месяца для ПБ и HIDS, несколько меньше для криопиринопатий и больше для TRAPS. Вне зависимости от длительности наблюдения общее число баллов делится на количество месяцев. К недостаткам предложенного метода относят необходимость длительного наблюдения, а также возможную субъективную оценку выраженности симптомов больными.

Традиционными методами подтверждения воспалительной природы заболевания и оценки его активности являются подсчет лейкоцитов крови и определение

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 65

показателей острофазового воспаления – СОЭ, СРБ, фибриногена и др. Нередко при аутовоспалительных заболеваниях развивается нормохромная нормоцитарная анемия хронического воспаления. В последнее время исследователи стали уделять внимание новому показателю активности воспаления – отношению нейтрофилы/лимфоциты – ОНЛ (в норме оно равно 0,78-3,53 с медианой 1,65) [63].

Поскольку аутовоспалительные заболевания нередко осложняются развитием вторичного АА-амилоидоза, особое значение приобретает оценка другого маркера острой фазы воспаления – SAA, депозиция которого в тканях является необходимым условием амилоидогенеза [64]. Снижение концентрации SAA ниже 10 мг/л свидетельствует о контроле активности аутовоспалительных заболеваний (ПБ, криопиринопатии, TRAPS) и, следовательно, снижении риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза [65,66].

В последние несколько лет появились данные о том, что содержание белка S100A12 (EN-RAGE; кальгранулин С) отражает активность аутовоспаления с его ведущим звеном – активацией нейтрофила. Этот белок относится к семейству S100, кальций-связывающих белков, и может быть специфическим указанием на нейтрофильный патогенез воспаления и сопровождать период их наибольшей активации. Белок S100A12 выполняет функции аларминов [67,68] – обеспечивает хемотаксис моноцитов и тучных клеток в очаг воспаления [69,70], инициирует провоспалительный каскад в клетках эндотелия, макрофагах и лимфоцитах, увеличивает молекулярную адгезию нейтрофилов к фибриногену и фибронектину и адгезию моноцитов к клеткам эндотелия *in vitro* [71].

Нами была изучена информативность этого показателя в диагностике аутовоспалительных заболеваний. Мы сравнили группу больных (n=46) с различными аутовоспалительными заболеваниями (34 – с ПБ и 12 – с другими семейными периодическими лихорадками – синдромом Макла-Уэллса [n=6], NOMID/CINCA [n=2] и TRAPS [n=4]) с сопоставимой по численности группой больных с аутоиммунными заболеваниями (n=45), в том числе АНЦА-ассоциированными васкулитами (n=22) и ревматоидным артритом (n=16). Между группами не было различий по полу (p=0,15) и возрасту (p=0,47). Выделяли подгруппы больных с высокой клинической активностью и ремиссией. У больных с активным течением ПБ и других семейных периодических лихорадок отмечены более высокие уровни традиционных показателей воспаления – лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СОЭ, С-реактивного белка и фибриногена, по сравнению с таковыми у больных с ремиссией заболевания. Однако наблюдаемые различия нередко оставались в пределах референсных значений и, следовательно, изученные показатели не могли корректно отражать активность воспаления, причем традиционные маркеры воспаления изменялись приблизительно одинаково как при аутовоспалении, так и при аутоиммунных процессах. Реактивность S100A12 в сыворотке больных была существенно выше, чем стандартных маркеров воспаления. У больных ПБ с активным течением средняя концентрация S100A12 была почти в 3 раза выше (p=0,000059), чем у больных в ремиссии. Концентрация этого маркера в сыворотке достоверно снижалась после достижения видимого клинического эффекта терапии колхицином. Однако, даже в условиях клинической ремиссии ПБ сывороточная концентрация S100A12 превышала норму (120 нг/мл) у всех больных, что свидетельствует в пользу сохранения у этих больных остаточной активности воспаления и при отсутствии клинических проявлений. Таким образом, S100A12 имеет преимущество перед стандартными воспалительными маркерами по чувствительности в диагностике субклинической активности воспаления. К такому же выводу пришли A. Duzova и соавт. [64], заключив, что чувствительность традиционных показателей воспаления достаточна лишь для оценки воспаления в период активности ПБ.

Выявление сохраняющейся субклинической активности воспаления при ПБ чрезвычайно важно, так как она является основной причиной развития и прогрессирования осложнений, в первую очередь, вторичного АА-амилоидоза. По-видимому, уровень S100A12 в крови особенно чувствителен к эффектам колхицина, так как препарат, блокируя систему микротрубочек нейтрофила, подавляет также секрецию S100A12, зависимую от этой системы. Патогенетический смысл этого процесса заключается также в том, что состояние системы микротрубочек определяет реализацию главного механизма повреждения ткани, связанного с выделением нейтрофилами перекисных соединений (“респираторный взрыв”). Таким образом, уровень S100A12 прямо отражает выраженность нейтрофильной агрессии и одновременно является индикатором полноты колхицин-зависимой блокады нейтрофила. В связи с этим по сывороточному уровню S100A12 можно предсказать вероятность прогрессирования амилоидоза: по данным нашего исследования, у больных с прогрессирующим течением амилоидной нефропатии уровень S100A12 был значительно выше (p=0,039), чем у больных с медленным темпом прогрессирования.

Кроме того, исследование концентрации S100A12 в крови позволяет не только оценить активность аутовоспаления, но и одновременно выявить роль нейтрофила в его реализации, а уровни S100A12 в период приступа ПБ, по-видимому, являются биохимическим эквивалентом нетоза. Такие высокие значения S100A12, характерные практически исключительно для ПБ, позволяют учитывать данный параметр при дифференциальной диагностике. Концентрация S100A12 у больных с криопиринопатиями и TRAPS была ниже, чем у больных ПБ (p=0,00014). Эти различия сохранялись и при разделении больных по активности заболеваний. По-видимому, при криопиринопатиях и TRAPS, в отличие от ПБ, основную роль играют макрофаги, а нейтрофил выполняет вспомогательную функцию, что проявляется менее значительным повышением содержания S100A12.

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 66

Тем не менее, при криопиринопатиях и TRAPS уровень S100A12 также позволяет эффективно оценивать активность аутовоспаления.

У больных с активными аутоиммунными заболеваниями концентрация S100A12 также была заметно выше, чем в ремиссию, однако не достигала значений, характерных для аутовоспалительных заболеваний. Таким образом, S100A12 является эффективным маркером для дифференцирования аутовоспалительных и аутоиммунных механизмов воспаления.

Приблизительно у 15-20% больных колхицин оказывается изначально неэффективным. В этом случае современные представления о патогенезе ПБ позволяют предлагать альтернативные подходы на основе антицитокиновой терапии, прежде всего ингибиторами ИЛ-1. В Российской Федерации зарегистрирован канакинумаб (Иларис) – человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами.

Эффективность и безопасность канакинумаба изучались у больных криопиринопатиями. В двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование были включены 35 пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС; синдром Макла-Уэллса у 33 и синдром NOMID/CINCA у 2) [72]. Полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов. Во время двойной слепой части исследования ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p<0,001$). В конце этой части исследования медианы концентраций СРБ и SAA нормализовались в группе канакинумаба и оставались повышенными в группе плацебо. Переносимость препарата была хорошей, хотя во время двойного слепого исследования частота инфекций в основной группе была выше, чем в контрольной.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в двухлетнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами КАПС [73]. Полный ответ в течение первых 2 недель был достигнут у 85 (78%) из 109 пациентов, которые впервые начали лечение канакинумабом, в то время как у остальных пациентов отмечался частичный ответ на терапию. Во время исследования рецидивы отсутствовали у 90% больных. Эффективность препарата была в целом сопоставимой у пациентов с различными фенотипами КАПС. Следует отметить, что лечение канакинумабом ассоциировалось с нормализацией или стабилизацией аудиограмм и отсутствием прогрессирования нарушений зрения или амилоидоза почек (у 3 из 4 пациентов).

В двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование CLUSTER были включены 63 больных ПБ, резистентных к колхицину, а также 72 пациента с MKD/HIDS и 46 больных с TRAPS [74]. По первичному показателю эффективности, который предполагал оценку полного ответа через 15 дней после введения канакинумаба и отсутствие обострений на фоне поддерживающей терапии в течение 16 недель, у больных ПБ ингибитор ИЛ-1 достоверно превосходил плацебо (61% и 6%, соответственно). При включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели, частота полного ответа увеличилась до 71%. У большинства больных лечение канакинумабом привело к значительному снижению концентрации SAA, что имеет важное значение для профилактики АА-амилоидоза. На основании полученных данных канакинумаб был зарегистрирован для лечения больных ПБ, резистентной к колхицину, в дозе 300 мг каждые 4 недели.

Заключение

Представленная нами проблема ПБ демонстрирует достижения молекулярно-биологических исследований в современной практической медицине, показывает современные возможности диагностики и лечения на основе знаний о молекулярных механизмах ПБ. Последнее особенно важно с практических позиций, поскольку возможность выделения аутовоспалительных реакций с центральной ролью нейтрофила среди патофизиологических механизмов позволяет определить критерии индивидуального подхода к лечению с выбором патогенетически обоснованного средства подавления активности ПБ. Главным препятствием в диагностике и лечении больных ПБ остается низкая информированность врачей об этом заболевании, в то время как в этнических группах высокого риска заболевание встречается с частотой 1-3 на 1000.

Конфликт интересов: нет.

1. Reimann H. Periodic diseases. Oxford, 1963.
2. Reimann H. Periodic disease a probable syndrome including periodic fever, benign paroxysmal peritonitis, cyclic neutropenia and intermittent arthralgia. JAMA 1948;136:239.
3. Janeway EG, Mosenthal HO. An unusual paroxysmal syndrome probably allied to recurrent vomiting, with a study of nitrogen metabolism. Tr Assoc Amer Physicians 1908;33:504.
4. Alt HL, Barker MH. Fever of unknown origin. JAMA 1930:1457.
5. Levine M, Richter CP. Periodic attacks of gastric pain accompanied with marked changes in electrical resistance of the skin. Arch Neurol Psychiat 1935;33:1078.
6. Оганесян Л.А., Авакян В.М. Ряд случаев неизвестной инфекционной болезни. Сов мед 1938;16:9 [Oganesyan LA, Avakyan VM. Case series of unknown infectious disease. Sovetaskaya medicina 1938;16:9 (In Russ.)].
7. Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. Ann Intern Med 1945;23:1.
8. Heller H, Kariv J, Sherf L, et al. Familial Mediterranean fever. Harefuah 1955;48:94.
9. Heller H, Sohar E, Prass M. Ethnic distribution and amyloidosis in familial Mediterranean fever. Path Microbiol 1961;24:718.
10. Sohar E, Gafni J, Chaimow M, et al. FMF. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 1967;43:227-53..
11. Yuval Y, Hemo-Zisser M, Zemer D, et al Dominant inheritance in two families with familial Mediterranean fever. Am J Med Genet 1995;57:455.
12. Pras M, Zemer D, Revach M, et al. La fievre mediterraneenne familial. Ann Med Interne (Paris) 1981;132(7):461-6.
13. Аствацатрян В.А., Торосян Е.Х., Оганян Н.А. Исследование популяционной частоты периодической болезни в условиях Еревана. В сб.: Материалы научно-практической конференции педиатров, Ереван, 1994, 52.
14. Виноградова О.М., Периодическая болезнь. М. Медицина, 1973.
15. Mamou H, Cattan R. La maladie périodique (sur 14 cas personnels dont 8 compliqués de Nephropathies). Sem Hôp Paris 1952;28:1062.
16. Mamou H. La maladie périodique amylogène. Sem Hôp Paris 1955;31:388.
17. Tugan NA. Periodic disease. A clinicopathologic study. Ann Int Med 1958;49:885.
18. Blum A, Sohar E. The diagnosis of amyloidosis. Lancet 1962;1:721-4.
19. Heller H, Sohar E, Gafni J, et al. Amyloidosis in familial Mediterranean fever. A an independent genetically determined character. Arch Int Med 1961;107:539-48.
20. Armenian MK, Khachadurian AK. Familial paroxysmal poliserositis. Clinical and laboratory findings in 120 cases. J Med Laban 1973;26:605-14.
21. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, Айастан, 1982.
22. Zemer D, Revach M, Pras M, et al. A controlled trial of colchicine in preventing

lecture2_Layout 1 01.06.20 17:23 Page 67

attacks of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1974;291:932-4.
23. Nik-Akhtar B, Nanjani A, Hakpous MK, Rashed MA. The role of the nephrotic syndrome in familial mediterranean fever. J Trop Med Hygiene 1974;77:208-10.
24. Васильева Н.А. Выживаемость и прогноз при периодической болезни (с амилоидозом и без амилоидоза). Дисс ... канд. мед. наук. Москва, 1989.
25. Ozdemir AI, Sokmen C. FMF among the Turkish people. Am J Gastroenterol 1969;51(4):311-6.
26. Benditt EP, Erixsen M, Hermodson MA. The major proteins of human and monkey amyloid substance: common properties including unusual N-terminal aminoacid sequences. FEBS Lett 1971;19:169-73.
27. Knecht A, de Beer FC, Pras M. Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med 1985;102(1):71-2.
28. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 1981.
29. Козловская Л.В. Роль нейтрофилов крови в патогенезе периодической болезни. Дисс ... канд. мед. наук, М., 1974.
30. Goldfinger SA. Colchicine for familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1972;287(25):1302.
31. Mamou H, Mamou JE, Grout F. Traitement de la maladie periodique par la colchicins. Nouv Presse Med 1976;33(5):2151-2.
32. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. Ann Intern Med 1974;81:792-4.
33. Zemer D, Pras M, Sohar E, et al. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. N Engl J Med 1986;314:1001-5.
34. Zemer D, Livneh A, Pras M, Sohar E. Familial Mediterranean fever in the colchicine era: the fate of one family. Am J Med Genet 1993;45(3):340-4.
35. Ben-Chetrit, Levy M. Familial Mediterranean fever. Lancet 1998;351:659-64.
36. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Тер архив 1993;6:48 [Kochubey LN, Vinogradova OM, Serov VV, Vasilyeva NA. Prognosis and survival in patients with secondary amyloidosis (analysis of 146 cases). Terapevticheskiy arkhiv 1993;6:48 (In Russ.)].
37. Козловская Л.В., Чегаева Т.В., Рамеев В.В. Новое в классификации, диагностике и лечении амилоидоза. Российский медицинский журнал 2000;2:46 [Kozlovskaya LV, Chegayeva TV, Rameev VV. New approaches to classification, diagnosis and treatment of amyloidosis. Rossiyskiy medicinskiy zhurnal 2000;2:46 (In Russ.)].
38. Pras E, Shinar Y, Shoham N, et al. Genotype-phenotype assessment of four common genotypes among patients with familial Mediterranean fever, and a possible effect of the R202Q Polymorphism. In: Familial Mediterranean fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, 82.
39. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Саркисова И.А., Симонян А.Х. Генетические аспекты периодической болезни и ассоциированного с ней амилоидоза. Тер архив 2002;6:80-3 [Rameev VV, Kozlovaskaya LV, Sarkisova IA, Simonyan AKh. Genetic aspects of periodic fever and associated amyloidosis. Terapevticheskiy arkhiv 2002;6:80-3 (In Russ.)].
40. International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 1997;90:797.
41. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1509.
42. Aksentijevich I, Pras E, Gruberg L, et al. Refined mapping of the gene causing familial Mediterranean fever, by linkage and homozygosity studies. Am J Hum Genet 1993;53:451.
43. Levy E, Shen Y, Kupelian A, et al. Linkage disequilibrium mapping places the gene causing familial Mediterranean fever close to D16S246. Am J Hum Genet 1996;58:523.
44. Rogers D, Shohat M, Petersen G, et al. Familial Mediterranean fever in Armenians: autosomal recessive inheritance with high gene frequency. Am J Med Genet 1989;34:168.
45. Ajrapetyan H, Hovanessyan Z, Shahsuvaryan G, Sarkisian T. The spectrum of MEFV mutations in Armenian population. Clin Exp Rheumatol 2002;20(Suppl. 26):S89, abstract C16.
46. Kastner DL, Aksentijevich I, Torosyan Y, Chae JJ. Genetics of familial Mediterranean fever. In: Familial Mediterranean fever II. International Conference. Antalya, Turkey, 2000, 17.
47. Touitou I. The spectrum of FMF mutations. In: Familial Mediterranean fever II. International Conference. Antalya, Turkey, 2000, 23-26.
48. Cazeneuve C, Sarkisian T, Pecheux C, et al. MEFV-gene analysis in Armenian patients with familial Mediterranean fever: diagnostic value and unfavorable renal prognosis of the M694V homozygous genotype-genetic and therapeutic implications. Am J Hum Genet 1999;65:88-97.
49. Samuels J, Aksentijevich I, Torosyan Y, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 american referrals to the national institutes of health. Medicine 1998;77:268.
50. Yalcinkaya F, Topaloglu R, Yilmaz E, et al on behalf of the Turkish FMF Study Group. Distribution of MEFV mutations and phenotype genotype correlation in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a nationwide data. Clin Exp Rheumatol 2002;20(Suppl. 26):S90, abstract C22.
51. Uhlar CM, Burgess CJ, Sharp PM, Whitehead AS. Evolution of the serum amyloid A (SAA) protein superfamily. Genomics 1994;19(2):228–35.
52. Pras E, Shinar Y, Shoham N, et al. Genotype-phenotype assessment of four common genotypes among patients with familial Mediterranean fever, and a possible effect of the R202Q Polymorphism. In: Familial Mediterranean fever II International Conference. Antalya, Turkey, 2000, 82.
53. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
54. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. Nat Rev Rheumatol 2011;7(2):82-4.
55. Levy R, Gerard L, Kuemmerle-Deschner J, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. Ann Rheum Dis 2015;74(11):2043-9.
56. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arthr Rheumatol 2008;58(6):1823
57. Matzner Y. Biologic and clinical advances in familial Mediterranean fever. Crit Rev Oncol Hematol 1995;18:197.
58. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood 2008;112(5):1794-803.
59. Yu J-W, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. Cell Death Differ 2006;13(2):236-49.
60. Belkhir R, Moulonguet-Doleris L, Hachulla E, et al. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. Ann Intern Med 2007;146(11):825-6.
61. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. Ann Rheum Dis 2011;70(2):309-14.
62. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis 2014;73(12):2168-73.
63. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes 2017;10.
64. Duzova A, Bakkaloglu A, Besbas N, et al. Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 2003;21(4):509-14.
65. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356(23):2361-71.
66. Aganna E, Hawkins PN, Ozen S, et al. Allelic variants in genes associated with hereditary periodic fever syndromes as susceptibility factors for reactive systemic AA amyloidosis. Genes Immun 2004;5(4):289-93.
67. Yan WX, Armishaw C, Goyette J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain. J Biol Chem 2008;283(19):13035-43.
68. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Mechanisms of disease: a "DAMP" view of inflammatory arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3(7):382-90.
69. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. Nat Rev Immunol 2005;5(4):331-42.
70. Newton RA, Hogg N. The human S100 protein MRP-14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac-1 on neutrophils. J Immunol Baltim Md 1950 1998;160(3):1427-35.
71. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum 2004;50(4):1286-95.
72. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Eng J Med 2009;360(23):2416-25.
73. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis 2011;70(12):2095-102.
74. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378:1908-19.

Familial Mediterranean fever: diagnosis and treatment

V.V. Rameev[1], A.Kh. Simonyan[2], M.V. Bogdanova[3], L.V. (Lysenko) Kozlovskaya[1], S.V. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Department of Internal Diseases, Geratsi Erevan Medical University, Erevan, Armenia, [3]Chief Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow, Russia

The authors review the evolution of knowledges in pathogenesis, diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever. This disease is considered to be a basic model for studies of autoinflammation.

Key words. *Familial Meditarranean fever, colchicin, kanakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. vvrameev@mail.ru.

To cite: Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, et al. Familial Mediteranean fever: diagnosis and treatment. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):56-67 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67.

genet2_Layout 1 01.06.20 17:28 Page 68

Роль полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при лечении блокатором H_1-гистаминовых рецепторов

В.Б. Гришина[1,2], Д.А. Сычев[1], Е.Ю. Борзова[1], М.С. Застрожин[1], К.А. Акмалова[1], А.Б. Шигурова[3]

[1]Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, [2]КДЦ "Медиклиник", Пенза, [3]Пензенский государственный университет, Пенза

Для корреспонденции: В.Б. Гришина. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1. dzhavaha@mail.ru

Для цитирования: Гришина В.Б., Сычев Д.А., Борзова Е.Ю. и др. Роль полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при лечении блокатором H_1-гистаминовых рецепторов. Клин фармакол тер 2020; 29(2):68-72 [Grishina VB, Sychev DA, Borzova EY, et al. The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H_1-receptor antagonist. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):68-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-68-72.

Цель. Изучение роли полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) в развитии седации при хроническом приеме блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов у больных с аллергодерматозами.

Материал и методы. В исследование были включены 50 пациентов с аллергодерматозами, которые получали терапию лоратадином в дозе 10-20 мг/сут в течение более 5 дней. Генотипирование *CYP2C19*2* и **3* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6*4* (*rs3892097*), *ABCB1*6* (*rs1045642*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Наличие и выраженность побочных реакций оценивали с помощью адресной методики В.М. Цветова и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Результаты. Выраженность седации по ВАШ достоверно отличалась ($p<0,05$) между группами носителей генотипов *GG* и *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* через 30 минут, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч после приема очередной дозы препарата. В остальных группах статистических различий выраженности седации не выявлено ($p>0,05$). Величина эффекта седации, понимаемая как интегральная величина кривой седации, статистически значимо увеличивалась у носителей генотипов *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* по сравнению с носителями генотипа *GG* за 2, 4, 6, 8, 10 и 12 ч ($p<0,05$). Статистически значимых различий в остальных группах выявлено не было ($p>0,05$).

Заключение. Носительство аллельного варианта А по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* ассоциируется с увеличением выраженности седации по шкале ВАШ и величины эффекта седации.

Ключевые слова. *Фармакогенетика, седация, блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов.*

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов применяются для лечения многих аллергических заболеваний, в том числе кожи [1,2]. По классификации Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI) от 2003 года все препараты данной группы можно разделить на 2 поколения: "седативные" (I поколение) и "неседативные" (II поколение) [2]. Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов II поколения значительно превосходят предшественников по безопасности и эффективности. Одним из часто применяемых блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов II поколения является лоратадин. Общая частота нежелательных побочных реакций (НПР) при лечении данным препаратом не превышает 14% [3]. Чаще всего встречаются головная боль, седация, сухость во рту и повышенная утомляемость [3-6]. Однако наличие и выраженность НПР, в частности седации, варьируются в широких пределах. Данные фармакогенетических исследований свидетельствуют о том, что изменчивость фармакологического ответа организма и развитие НПР при применении лекарственных средств на 20-96% [7,8] зависят от генетических особенностей системы биотрансформации ксенобиотиков, определяющей индивидуальную фармакокинетику препарата [9-14]. В метаболизме лоратадина участвуют изоферменты цитохрома P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A1 и в

genet2_Layout 1 01.06.20 17:28 Page 69

меньшей степени CYP2C9, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 и CYP3A5 [15] и Р-гликопротеин [16-20]. Фено ти пи - ческие характеристики соответствующих генов определяют высокую изменчивость фармакологического ответа пациентов [4,15,21,22]. Изучение персонализированных подходов к повышению безопасности применения блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи является одной из актуальных проблем современной дерматологии. Риск развития НПР при применении блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов изучался в немногочисленных фармакогенетических исследованиях [1,17,22-34]. В частности, было установлено, что фактором риска развития седации при применении блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов является носительство мутантных аллелей генов CYP2D6 [32] и ABCB1 [17,23,24].

Целью исследования было изучение роли полиморфных маркеров генов *CYP2C19* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*) и *ABCB1* (*rs1045642*) системы детоксикации ксенобиотиков в развитии седации при применении блокатором H_1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергодерматозов.

Материал и методы

Критериями включения в открытое проспективное неконтролируемое нерандомизированное исследование, проводившееся на базе ООО КДЦ “Медиклиник” г. Пензы, были диагноз аллергодерматоза легкого или среднетяжелого течения, возраст от 18 до 60 лет, терапия блокатором H_1-гистаминовых рецепторов лоратадином в таблетированной форме в дозе 10-20 мг/сут более 5 дней, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критериями невключения служили аллергический контактный дерматит и токсикодермия, аллергодерматозы тяжелого течения, противопоказания к назначению лоратадина, использование в качестве терапии иных блокаторов Ң-гистаминовых рецепторов, применение препаратов, влияющих на возникновение и выраженность НПР при применении лоратадина, тяжелая сопутствующая патология, депрессия (14 и более баллов по шкале депрессии Бека).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздра - ва России (Протокол №10 от 14.05.2018).

Исследование проводилось с мая 2018 года по апрель 2019 года в течение двух последовательных амбулаторных приемов с разницей в 5-7 дней. На первом приеме после установления диагноза и соответствия испытуемых критериям включения и невключения проводили анкетирование для оценки приверженности к лечению, выдавали анкеты для регистрации возникновения и выраженности НПР для самостоятельного заполнения на протяжении курса приема лоратадина, проводили забор венозной крови. На повторном приеме оценивали безопасность терапии. Для оценки безопасности лоратадина применяли анкетирование по авторской адресной методике В.М. Цветова [35] и оценку седации по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной в первый день исследования в вакуумные пробирки с ЭДТА-К3 IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd, Китай). Для изучения генетических полиморфизмов *CYP2C19*2* и **3* (*rs4244285* и *rs4986893*), *CYP2D6*4* (*rs3892097*) и *ABCB1*6* (*rs1045642*) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Пациентов распределяли на подгруппы с учетом наличия генотипов *GG, GA* и *AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19*; генотипа *GG* по полиморфному маркеру *rs4986893* гена *CYP2C19*; генотипов *GG* и *GA* по полиморфному маркеру *rs3892097* гена *CYP2D6*; генотипов *CC, CT* и *TT* по полиморфному маркеру *rs1045642* гена *ABCB1.*

Статистический анализ результатов проводился с помощью программ Statistica 13 и RStudio 1.0.136. При выборе метода учитывали нормальность распределения данных в выборках, оценку которой осуществляли с помощью теста Шапиро−Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Выбор метода статистической обработки определялся видом изучаемых признаков и характером решаемой задачи. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1;Q3]). Сравнение частоты генотипов осуществляли с помощью теста χ^2 Пирсона.

Результаты

В исследование были включены 50 пациентов, в том числе 15 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 33,0±10,3 года).

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам представлено на рис. 1. По полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* генотип *GG* выявили у 40 (80%) пациентов, *GA* − у 8 (16%), *AA* − у 2 (4%); распределение подчинялось закону Харди−Вайнберга (χ^2=2,94, p=0,88). По полиморфному маркеру *rs4986893* гена *CYP2C19* все пациенты (100%) оказались носителями генотипа *GG.* По полиморфному маркеру *rs3892097* гена *CYP2D6* генотип *GG* имелся у 36 (72%) пациентов, *GA* − у 14 (28%); распределение подчинялось закону Харди −Вайнберга (χ^2=1,33, p=0,86). По полиморфному маркеру *rs1045642* гена *ABCB1* генотип *CC* определялся у 9 (18%) пациентов, *TC* − у 29 (58%), *TT* − у 12 (24%); распределение подчинялось закону Харди−Вайнберга (χ^2 =1,35, p=0,47).

При анализе 50 анкет (по методике В.М. Цветова) были зарегистрированы 44 случая НПР (рис. 2). Чаще всего пациенты жаловались на сонливость (42%), реже − на головную боль (14%), сухость во рту (12%), утомляемость (8%), боль в животе (4%), аллергические реакции (2%), нарушение функции печени (2%), сердцебиение (2%), увеличение частоты сердечных сокращений (2%).

Среди пациентов, жаловавшихся на сонливость, генотип *GG* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* выявили в 71% случаев и *AA+GA* − в 29%. По полиморфному маркеру *rs4986893* у всех пациентов определялся генотип *GG.* По полиморфному маркеру *rs3892097* гена *CYP2D6* генотип *GG* имелся у 62% пациентов и *GA* − у 38%. По полиморфному маркеру *rs1045642* гена *ABCB1* генотип *CC* обнаружили у 14% пациентов и *AA+GA* − у 86%. Ассоциации между носительством генотипов по изучаемым полиморфным мар-

genet2_Layout 1 01.06.20 17:28 Page 70

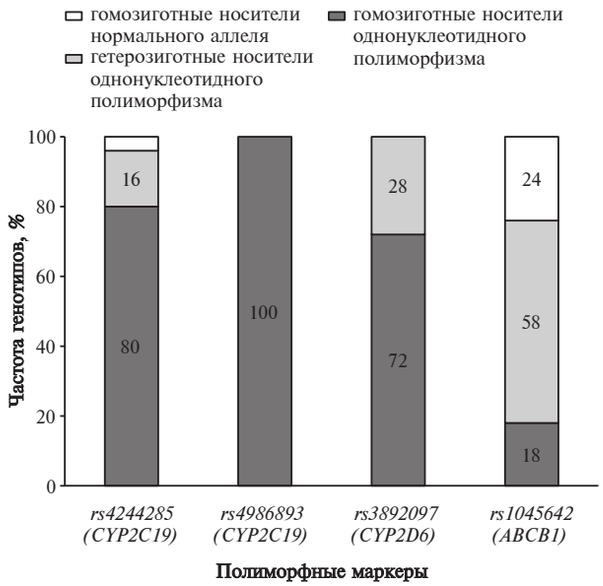

Рис. 1. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с аллергодерматозами

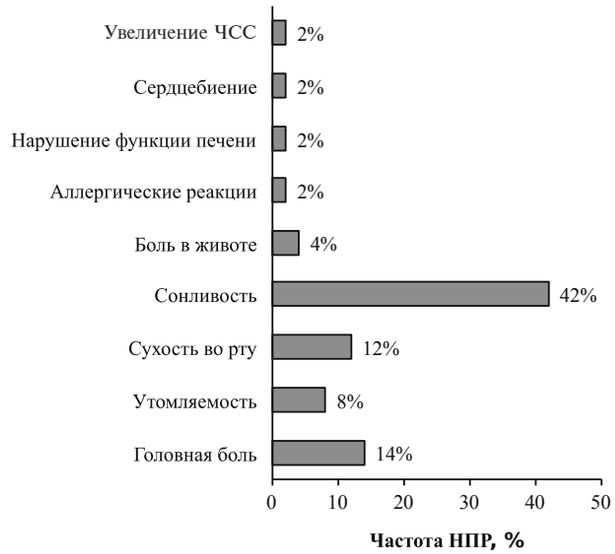

Рис. 2. Частота нежелательных побоычных реакций (НПР) при применении лоратадина

керам и развитием седации не выявлено (p>0,05). Распределение генотипов пациентов с седацией по изучаемым полиморфным маркерам представлено на рис. 3.

Выраженность седации (рис. 4), которую оценивали с помощью ВАШ у всех пациентов, отметивших данную НПР, до приема очередной дозы лоратадина была минимальной во всех группах, выделенных с учетом генотипа: *rs4244285* гена *CYP2C19* – 0 [0;0] (*GG*) и 1 [0;2] (*GA+AA*); *rs4986893* гена *CYP2C19* 0 [0;1] (*GG*); *rs3892097* гена *CYP2D6* 0 [0;0] (*GG*) и 0 [0;1] (*GA*); *rs1045642* гена *ABCB1* 0 [0;0] (*CC*) и 0 [0;1] (*CT+TT*) и оставалась постоянной на протяжении всего периода наблюдения. Выраженность седации достоверно отличалась (p<0,05) между группами носителей генотипов *GG* и *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19.* В остальных группах статистических различий выраженности седации не выявлено (p>0,05).

Величина эффекта седации (интегральная величина кривой седации) при хроническом приеме препарата была рассчитана для различных временных промежутков (2, 4, 6, 8, 12 ч) и соотнесена с носительством генотипов по изучаемым полиморфным маркерам (табл. 1). Выявлено статистически значимое увеличение величины эффекта седации у носителей генотипов *GA+AA* по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* по сравнению с носителями генотипа *GG* во всех выбранных временных интервалах (p<0,05). Статистически значимых различий в остальных группах выявлено не было (p>0,05).

Обсуждение

Результаты показали, что выраженность седации при постоянном приеме лоратадина отличается у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19.* У носителей генотипов *GA* и *AA* отмечалось статистически значимое увеличение выраженности седации по шкале ВАШ и величины эффекта седации по сравнению с таковой у носителей генотипа *GG* (p<0,05), что может указывать на более высокий риск развития НПР при терапия лоратадином у носителей аллельного варианта А. Ранее фармакогенетическое тестирование полиморфного маркера *rs4244285* гена *CYP2C19* с целью оценки риска развития сонливости и других НПР при применении блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов не проводилось.

Влияние генов, кодирующих систему детоксикации ксенобиотиков, на безопасность применения блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов изучалось и другими авторами. В исследовании П.В. Колхира и соавт. [23]

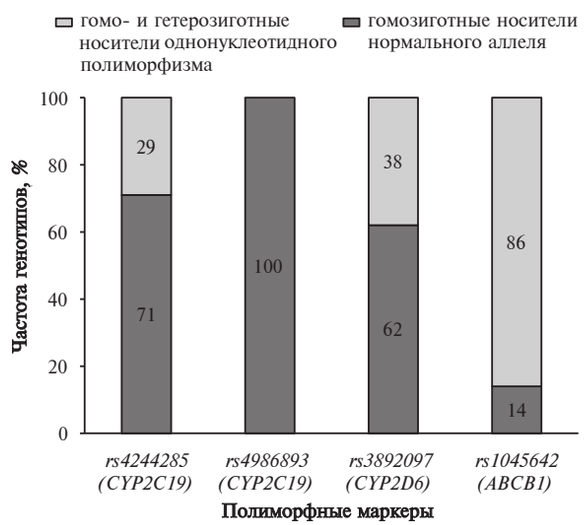

Рис. 3. Распределение генотипов по изучаемым полиморфным маркерам у пациентов с седацией

genet2_Layout 1 01.06.20 17:29 Page 71

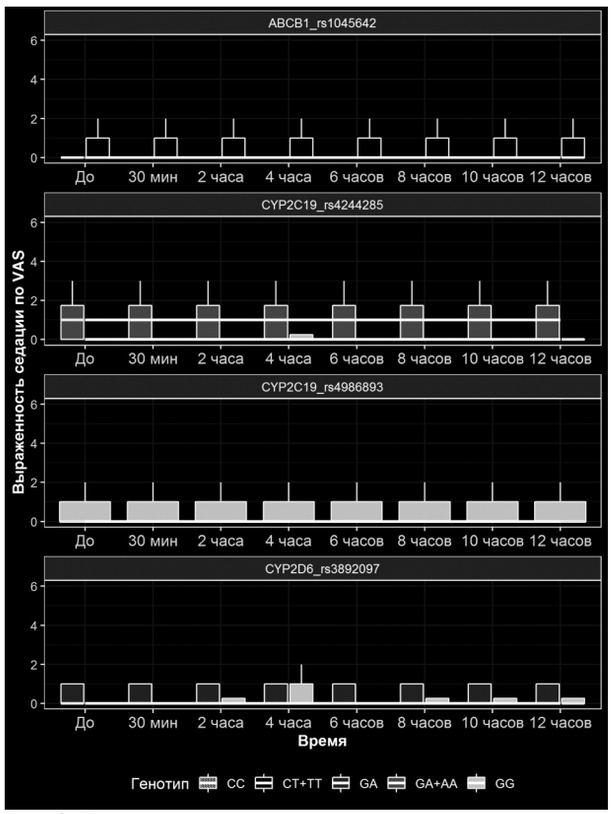

Рис. 4. Выраженность седации при хроническом приеме препарата в зависимости от генотипа, баллы

сонливость при приеме блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов (исследуемый препарат фексофенадин) чаще наблюдалась у добровольцев с генотипом TT по полиморфному маркеру *rs1045642* гена *ABCB1* по сравнению с лицами с генотипом *CC* и *CT*. В работах Y. Xiong и соавт. (исследуемый препарат рупатадин) [36] и K. Alzoubi (исследуемый препарат фексофенадин) [37] обнаружено влияние полиморфного маркера *rs1045642* гена *ABCB1* на снижение экспрессии Р-гликопротеина и изменение фармакодинамических и фармакокинетических характеристик блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов. Влияние полиморфного маркера *rs1065852* гена *CYP2D6* на безопасность блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов определяли J. Saruwatari (исследуемый препарат хлорфенирамин) [32] и O. Yin (исследуемый препарат лоратадин) [38]. Наличие полиморфизма *rs1065852* гена *CYP2D6* приводило к изменению фармакокинетических характеристик блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов и повышению риска развития НПР. В нашем исследовании таких закономерностей не выявлено.

Основным ограничением исследования является небольшой объем выборки.

Заключение

Результаты показали, что носительство аллельного варианта А по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* сопряжено с увеличением выраженности седации по ВАШ и величины эффекта седации у пациентов с аллергодерматозами при длительном приеме лоратадина. Можно предположить, что носительство аллеля А по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* может приводить к замедлению скорости элиминации лоратадина и повышению риска развития НПР. Полученные результаты свидетельствуют о том, что генотипирование по полиморфному маркеру *rs4244285* гена *CYP2C19* является перспективным в изучении персонализированного подхода при терапии блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов. Продемонстрировано также отсутствие влияния полиморфных маркеров *CYP2D6*4* (*rs3892097*), *ABCB1*6* (*rs1045642*) на профиль безопасности терапии лоратадином.

Конфликт интересов: нет.

1. Застрожина А.К., Сычёв Д.А. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности блокаторов Н1-гистаминовых рецепторов в терапии аллергических заболеваний. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2018;1:15–20 [Zastrozhina AK, Suchev DA. Pharmacogenetic aspects of efficacy and safety profile of Hl-histamine receptor blockers in the treatment of allergic diseases. Farmakogenetika i farmakogenomika. 2018;1:15-20 (In Russ)].
2. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016;12:811-16. [Kareva EN. Choosing an antihistamine: A pharmacologist's perspective. RMZh = Russian Medical Journal 2016;12:811-16 (In Russ.)].
3. Physicians' Desk Reference. 50th Ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co. 1996:2350.
4. Абатуров А.Е. Лоратадин – антигистаминное средство II поколения. Здоровье ребенка. 2008;3(12):51-55. [Abaturov AE. Loratadine – an antihistamine of the II generation. Zdorove rebenka 2008;3(12):51-5 (In Russ.)].
5. Регистр лекарственных средств России. РЛС. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru (дата обращения: 12.05.2018). [Registr lekarstvennykh sredstv Rossii RLS. [Internet]. Russia. [cited 2018 May 12]. Available from: https://www.rlsnet.ru (In Russ.)].
6. Pacor ML, Biasi D, Girelli D, et al. Effectiveness of loratadine vs. placebo in the

ТАБЛИЦА 1. Зависимость величины эффекта седации при приеме лоратадина от носительства генотипов по изучаемым полиморфным маркерам

Полиморфный маркер	Генотип	Срок после приема препарата					
		0-2 ч	0-4 ч	0-6 ч	0-8 ч	0-10 ч	0-12 ч
rs4244285	GG	0 [0;0]	0 [0;0,5]	0 [0;1]	0 [0;2]	0 [0;3]	0 [0;6]
(CYP2C19)	GA+AA	2 [0;4]	4 [0;8]	6 [0;12]	8 [0;16]	10 [0;20]	12 [0;12]
	p	0,017	0,024	0,024	0,028	0,028	0,042
rs4986893	GG	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
(CYP2C19)	p	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
rs3892097	GG	0 [0;0,4]	0 [0;2]	0 [0;3]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;10]
(CYP2D6)	GA	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
	p	0,24	0,296	0,296	0,288	0,288	0,276
rs1045642	CC	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]	0 [0;0]
(ABCB1)	CT+TT	0 [0;2]	0 [0;4]	0 [0;6]	0 [0;8]	0 [0;10]	0 [0;12]
	p	0,275	0,233	0,233	0,436	0,454	0,436

genet2_Layout 1 01.06.20 17:29 Page 72

treatment of urticaria-angioedema syndrome in patients with food allergy. Clin Ter 1993;142(6):529-32.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? Клин фармакол тер 2005;14(5):77-83 [Sychev DA. Clinical pharmacogenetics as a way to personalized medicine: are the expectations justified? Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther. 2005;14(5):77-83 (In Russ.)].
8. Ingelmen-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of Cytochrome P450 research. Tox Appl Pharmacol 2005;207:52-6.
9. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В. и др. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров. Фармакокинетика и фармакодинамика 2015;1:4-11 [Abdrashitov RKh, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, et al. A review of existing methods for assessing the activity of CYP2D6 using exogenous and endogenous markers. Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2015;1:4-11 (In Russ.)].
10. Иващенко Д.В. Безопасность применения транквилизаторов из группы бензодиазепинов при синдроме отмены алкоголя. Москва, 2017; 24 с. [Ivashchenko DV. The safety of the use of tranquilizers from the benzodiazepine group for alcohol withdrawal syndrome. Moscow, 2017;24 p. (In Russ.)].
11. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. и др. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001, 383. [Karkishchenko NN, Khoronko VV, Sergeeva LA., et al. Pharmacokinetics. 2001, 383 p. (In Russ.)].
12. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. ГЭОТАР-Медиа; 2007; 118-130.
13. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва, МИА, 2004, 303 [Seredenin SB. Lectures on pharmacogenetics. Moscow, 2004;303 (In Russ.)].
14. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, et al. Metabolic Drug Interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2000:793.
15. Ghosal A, Gupta S. Ramanathan R, et al. Metabolism of loratadine and further characterization of its in vitro metabolites. Drug Metab Lett 2009;3:162-70.
16. Клиническая фармакология: учебник для вузов. Под ред. В. Г. Кукеса. 4-е издание. М., 2009; 1056 с.
17. Колхир П.В. Клиническое значение изучения активности транспортера лекарственных средств гликопротеина-Р для оптимизации фармакотерапии. Москва, 2007;105 с. [Kolkhir PV. The clinical significance of the study of the activity of the transporter of glycoprotein-R drugs to optimize pharmacotherapy. Moscow; 2007; 105 p. (In Russ.)].
18. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств. Биомедицина. 2010;4:24–32. [Tashenova AI. Transport system glycoprotein-P and pharmacokinetics of generic drugs. Biomedicine 2010;4:24–32. (In Russ.)].
19. Li C, Choi BC, Kim DK, et al. Effects of curcumin on the pharmacokinetics of loratadine in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by curcumin. J Appl Pharmacol 2011;19(3):364-70.
20. Yumibe N, Huie K, Chen KJ, et al. Identification of human liver cytochrome P450 enzymes that metabolize the nonsedating antihistamine loratadine. Formation of descarboethoxyloratadine by CYP3A4 and CYP2D6. Biochem Pharmacol 1996;51:165–72.
21. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Выбор антигистаминного препарата с позиции доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия 2012;6:18-24 [Fomina DS, Goryachkina LA. The choice of an antihistamine in terms of evidence-based medicine. Effektivnaya farmakoterapiya 2012;6:18-24 (In Russ)].
22. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of CYP2D6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. Drug Metab Dispos 2005;33(9): 1283–87.
23. Колхир П.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А. и др. Влияние носительства генотипов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеид-Р, на фармакокинетику блокатора Н1-гистаминовых рецепторов III поколения фексофенадина. Аллергология и иммунология 2006; 7(3):279а–279. [Kolkhir PV, Ignatev IV, Sychev DA, et al. The effect of genotype carriage on the polymorphic marker C3435T of the MDR1 gene encoding glycoprotein-P on the pharmacokinetics of the blocker of H1-histamine receptors of the third generation of fexofenadine. Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology. 2006;7(3):279a–279. (In Russ.)].
24. Сычёв Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., и др. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р, для индивидуализации фармакотерапии. Клин фармакол тер 2005;14(1):1–5 [Sychev DA, Ignatiev IV, Ramenskaya GV, et al. The importance of the polymorphism of the MDR1 gene encoding glycoprotein-P for individualization of pharmacotherapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2005;14(1):1–5 (In Russ.)].
25. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(11):880–87.
26. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, et al. P-glycoprotein: from geno - mics to mechanism. Oncogene 2003;22(47):7468–85.
27. Daly AK. Pharmacogenetics of the cytochromes P450. Curr Topics Med Chem 2004;4:21.
28. Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. Br J Clin Pharmacol 2002;53(5):526–34.
29. Kim RB, Leake BF, Choo EF, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. Clin Pharmacol Ther 2001;70:189–99.
30. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. J Clin Psychopharmacol 2001;21:175-84.
31. Li P, Wei MJ, Zhang ZY, et al. Effects of UGT1A1, CYP3A5 and ABCB1 genetic variants on pharmacokinetics of antihistamine drug mizolastine in Chinese healthy volunteers. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018;123:464–73.
32. Saruwatari J, Matsunaga M, Ikeda K, et al. Impact of CYP2D6*10 on H1-antihistamine-induced hypersomnia. Eur J Clin Pharmacol 2006;62(12):995–1001.
33. Yasuda SU, Zannikos P, Young AE. The roles of CYP2D6 and stereoselectivity in the clinicalpharmacokinetics of chlorpheniramine maleate. Br J Clin Pharmacol 2002;53:519–25.
34. Yi SY, Hong KS, Lim HS, et al. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. Clin Pharmacol Ther 2004;76(5):418-27.
35. Цветов В.М. Мониторинг неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов в амбулаторно-поликлиническом учреждении на современном этапе. Челябинск, 2007:73-87. [Tsvetov VM. Monitoring adverse drug reactions in an outpatient facility at the present stage. Chelyabinsk. 2007:73-87 (In Russ.)]
36. Xiong Y, Yuan Z, Yang J, et al. CYP3A5*3 and MDR1 C3435T are influencing factors of inter-subject variability in rupatadine pharmacokinetics in healthy Chinese volunteers. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016 ;41(2):117–24.
37. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. The role of multidrug resistance-1 (MDR1) variants in response to fexofenadine among Jordanians. Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(11):880–7.
38. Yin OQ, Shi XJ, Tomlinson B, et al. Effect of cyp2d6*10 allele on the pharmacokinetics of loratadine in chinese subjects. Drug Metab Dispos 2005;33(9):1283–7.

The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H_1-receptor antagonist

V.B. Grishina[1,2], D.A. Sychev[1], E.Y. Borzova[1], M.S. Zastrozhin[1], K.A. Akmalova[1], A.B. Shigurova[3]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, [2] Clinical Diagnostic Center "Mediclinic", Penza, [3]Penza State University, Penza, Russian Federation

Aim. To study the effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), and *ABCB1* (*rs1045642*) on the development of sedation during treatment with histamine H_1 receptor antagonist in patients with allergic dermatitis.

Material and methods. Fifty patients with allergic dermatitis were enrolled into the clinical study. All patients were treated with loratadine 10-20 mg once daily for more than 5 days. Genotyping *CYP2C19*2* and **3* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6*4* (*rs3892097*), *ABCB1*6* (*rs1045642*) was carried out by real-time polymerase chain reaction. Safety was assessed using the targeted method of V. Tsvetov and a visual analogue scale.

Results. In patients with *GA + AA* genotypes of the *rs4244285 CYP2C19* polymorphic marker, sedation was more prominent ($p<0.05$) within 30 minutes, 2, 4, 8, 10, 12 hours after administration compared to patients with GG genotype, whereas intensity of sedation was similar in patients with the other polymorphic genetic markers.

Conclusion. A carriage of an allelic variant A of a polymorphic marker *rs4244285 CYP2C19* gene is associated with an increased sedation during treatment with loratadine.

Key words. *Pharmacogenetics, sedation, histamine H_1 receptor antagonists, loratadine.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.B. Grishina. Barrikadnaya, 2/1-1, Moscow 125993, Russia. dzhavaha@mail.ru.

To cite: Grishina VB, Sychev DA, Borzova EY, et al. The effect of polymorphic genetic markers *CYP2C19* (*rs4244285* and *rs4986893*), *CYP2D6* (*rs3892097*), *ABCB1* (*rs1045642*) on sedation during treatment with histamine H_1-receptor antagonist. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):68-72. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-68-72.

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 73

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Применение толперизона в практике травматолога-ортопеда

О.А. Каплунов, К.О. Каплунов

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Для корреспонденции: О.А. Каплунов. 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 volortho@mail.ru

Для цитирования: Каплунов О.А., Каплунов К.О. Применение толперизона в практике травматолога-ортопеда. Клин фармакол тер 2020;29(2):73-76. [Kaplunov OA, Kaplunov KO. Tolperisone in orthopedics and traumatology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):73-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-73-76.

В статье приводится результаты анализа клинического применения толперизона в клинической практике для лечения болевого синдрома различных генеза и локализации. При подготовке настоящего обзора использовали русскоязычную базу данных РИНЦ и англоязычную базу данных PubMed. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение толперизона, оказывающего действие на различные механизмы болевого синдрома и практически лишенного побочных эффектов, целесообразно в комплексной консервативной терапии остеоартрита крупных суставов.

Ключевые слова. *Толперизон, Мидокалм, болевой синдром, остеоартрит.*

Клиническая практика травматолога-ортопеда у "консервативных" пациентов зачастую сводится к лечению болевого синдрома различного генеза, в первую очередь на фоне воспалительных и дегенеративно-дистрофических суставных и скелетно-мышечных заболеваний. Наиболее распространенной патологией в данном контексте является идиопатический остеоартрит крупных суставов (ОА), первые симптомы которого – боль и ограничение объема движений – появляются еще при отсутствии рентгенологических изменений сустава и обусловлены, вероятнее всего, мышечным спазмом [1]. При этом в большинстве российских регламентирующих документов по лечению ОА и других дегенеративно-дистрофических состояний (за исключением в частности "Стандарта специализированной медицинской помощи при поражениях межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение", Минздрав РФ, 2013) миорелаксанты центрального и периферического действия не указаны. Включение их в схему консервативной терапии ОА крупных суставов заслуживает специального изучения, поскольку представляется патогенетически оправданным и целесообразным дополнением к общепринятой схеме лечения [2].

Целью исследования было провести анализ результатов применения толперизона в клинической практике при лечении болевого синдрома различных генеза и локализации, в первую очередь при дегенеративном поражении суставов.

Материал и методы

При подготовке настоящего обзора использовались наиболее популярные базы данных: русскоязычная – РИНЦ и англоязычная – PubMed. В анализ включали все публикации, содержащие ключевые поисковые слова и поступившие в базу за все время ее существования. В качестве поисковых слов использовали *толперизон, tolperisone, Мидокалм, Mydocalm.*

Результаты

РИНЦ. Толперизон фигурирует в 826 медицинских публикациях, Мидокалм – в 1129, что указывает на высокий интерес исследователей к оригинальному препарату. Кроме того, обращает на себя внимание заинтересованность в изучении препарата не только в России, но и других странах бывшего Советского Союза (Украина, Белоруссия, Казахстан и др.). Большинство работ (около 40%) были выполнены в области неврологии и посвящены проблеме терапии криптогенного болевого синдрома с наиболее частой локализацией в поясничной области (дор-

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 74

салгии). Несколько реже (примерно 30% исследований) неврологи изучали применение препарата в восстановительный постинсультный период, при спастических проявлениях нейроваскулярных синдромов, анкилозирующем спондилите, головной боли напряжения. Относительно небольшое количество работ (около 15%) выполнены в травматологии и ортопедии и касались применения толперизона лля консервативной терапии ОА крупных суставов. Исследования, выполненные врачами-ревматологами, касались в основном применения толперизона при различных специфических нозологиях, например, остеопорозе (приблизительно 10% работ). Остальные немногочисленные исследования (около 5%) имели междисциплинарный характер.

PubMed. Tolperisone встречался в англоязычной базе в 183 публикациях, при этом *Mydocalm* фигурировал в большем количестве исследований – 211, что подтверждает его популярность среди торговых аналогов на рынке. Тематика исследований в большой степени совпадает с русскоязычными работами. Стоит обратить внимание, что отечественные исследователи уделяли гораздо большее внимание изучению толперизона и оригинального препарата Мидокалма (826 и 1129 исследований соответственно), чем зарубежные коллеги (183 и 211 публикаций).

Анализ клинических исследований. Толперизон был зарегистрирован как миорелаксант центрального действия более 50 лет назад и в настоящее время активно применяется более чем в 25 странах мира. Механизм действия толперизона сводится к ингибированию потенциал-зависимых натриевых каналов и уменьшению амплитуды и частоты нейроимпульсного потенциала действия. Кроме того, он блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы, вызывая торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов. Толперизон дозозависимо подавляет моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, а также обладает лидокаиноподобной обезболивающей активностью и стабилизирует мембраны нервных клеток. Препарат приводит к расслаблению мышц, не вызывая седацию или синдром отмены, и, что клинически немаловажно, не обладает выраженным сродством к адренергическим, холинергическим, дофаминергическим или серотонинергическим рецепторам в ЦНС [2].

Клиническая эффективность Мидокалма доказана в многочисленных отечественных и зарубежных интервенционных и наблюдательных исследованиях различной степени достоверности. Мы постарались сгруппировать наиболее значимые из них по отраслям медицины, в которой проводились соответствующие испытания препарата.

Неврология. Данный блок исследований является наиболее значимым как по количеству, так и по качеству и доказательности проведенных работ. Большинство исследований проводились в соответствии с правилами “Надлежащей клинической практики” и Хельсинкской декларации. Так, в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность монотерапии толперизоном у 112 пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины [3]. Препарат значительно уменьшал напряжение глубоких мышц на 10-е и 21-е сутки лечения по сравнению с плацебо, о чем свидетельствовало изменение уровня порога болевой чувствительности к давлению. Общая самооценка эффективности лечения пациентами была также достоверно выше при применении толперизона. При оценке дополнительных параметров, таких как общее клиническое впечатление об улучшении (*Clinical Global Impression-improvement – CGI-I*), статистически значимых различий между группами обнаружено не было.

В исследовании М.Л. Кукушкина и соавт. [4] у 239 пациентов с острой болью в спине добавление толперизона к стандартной терапии, помимо уменьшения боли, приводило к существенному улучшению функционального состояния, которое оценивали с помощью опросника Роланда-Морриса (*Roland-Morris disability questionnaire – RMDQ*), улучшению состояния пациентов по шкалам CGI-I и PGI-I (*Patient Global Impression-improvement*) и увеличению объема движений (расстояние от кончиков пальцев до пола при наклоне вперед). Продолжительность периода нетрудоспособности и суточная доза диклофенака не различались между группами. Более выраженное улучшение было отмечено в начале лечения, когда использовались инъекции толперизона, однако при продолжении приема препарата внутрь улучшение сохранялось.

С.В. Вербицкая и соавт. [5] на фоне применения толперизона обнаружили не только значительное уменьшение продолжительности острой боли в спине, но и сокращение продолжительности временной нетрудоспособности. В открытом нерандомизированном проспективном исследовании B. Bhattacharjya и соавт. [6] также была подтверждена более высокая эффективность толперизона в лечении острой боли в спине, которую оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы.

R. Rao и соавт. сопоставили эффективность и переносимость толперизона и другого миорелаксанта центрального действия тиоколхикозида у пациентов с острой болью в спине и мышечной спастичностью [7]. Толперизон превосходил препарат сравнения по эффективности при оценке всех параметров, включая шкалы оценки боли и результаты функциональных тестов.

В двух исследованиях показана эффективность применения толперизона у подростков с головной болью напряжения [8] и болью в спине [9]. Е.Г. Артемьева и соавт. [10] установили, что включение толперизона в комплексную терапию неспецифической боли в спине позволяет повысить ее эффективность. С.А. Клюшников и соавт. [11] оценивали возможность применения внутримышечных инъекций толперизона в сочетании с наружным применением его жидкой формы в составе димексидных аппликаций у пациентов со спастически-

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 75

ми проявлениями нейроваскулярных синдромов. Авторы сделали вывод, что препарат может широко применяться для лечения как тонических, так и фазических спастических синдромов. С.А. Семенкина и соавт. [12] изучали эффективность толперизона в лечении дорсалгий у лиц, работающих на железнодорожном транспорте. Продемонстрирована целесообразность включения препарата в схемы лечения таких больных, учитывая повышение эффективности терапии и сокращение сроков обострения заболевания. Сочетанное применение препарата с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) позволяло добиться более выраженного эффекта. Для преодоления резистентности к терапии НПВП рекомендуется не увеличивать их дозы, а добавлять толперизон, который хорошо переносится и практически лишен побочных эффектов.

Во многих исследованиях показана эффективность толперизона в лечении постинсультной спастичности [13-15], а также целесообразность его назначения в относительно высоких дозах (до 900 мг/сут) во многих случаях [16]. В исследование было включено 120 больных (43 мужчины и 77 женщин) в возрасте от 20 до 78 лет (средний возраст 63 года), перенесших инсульт в среднем 3,3 года назад. У всех пациентов определялась спастичность в одной или нескольких мышечных группах, выраженность которой достигала 2 баллов и более по шкале Эшуорта. У 111 больных наблюдался спастический гемипарез, а средняя степень спастичности составляла 3 балла по шкале Эшуорта. Применение толперизона позволяло не только уменьшить степень спастичности, но и улучшить повседневную активность больных, облегчить самообслуживание при отсутствии нежелательных явлений, что выгодно отличало препарат от других антиспастических средств. Лечение толперизоном целесообразно начинать с дозы 300 мг/сут, которую при отсутствии существенного эффекта следует постепенно увеличить до 900 мг/сут.

В.В. Ковальчук проанализировал эффективность и безопасность толперизона в раннем восстановительном периоде инсульта у 1700 пациентов [17]. Полученные данные свидетельствуют о пользе назначения толперизона после инсульта для улучшения состояния мышечного тонуса, купирования болевого синдрома, повышения степени восстановления неврологических функций, уровня бытовой и социальной адаптации, нормализации психоэмоционального состояния, а также улучшения качества жизни. По данным исследования, толперизон оказывал положительное влияние как на состояние неврологических функций пациентов, перенесших инсульт, так и на их функциональное и психоэмоциональное состояние.

В послерегистрационном исследовании “ПАРУС” проводилось изучение обезболивающего, миорелаксирующего и седативного эффектов препарата при миофасциальном болевом синдроме по зарегистрированному показанию – гипертонус и спазм поперечнополосатой мускулатуры [18]. В исследование было включено 50 пациентов (средний возраст – 41,7±11,9 года) с миофасциальными триггерными зонами. Для оценки болевого синдрома использовали аналоговые шкалы боли и опросник Мак-Гилла. Визуализацию участка спазма с оценкой кровотока проводили с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) проблемной мышцы. Для оценки возможного гипотензивного и седативного эффектов препарата применяли ортостатическую пробу, определение устойчивости внимания и динамики работоспособности по методу Шульте, оценку избирательности и концентрации внимания по методу Мюнстерберга. Аналгезирующий и релаксирующий эффекты толперизона проявлялись к 3-му дню после инъекции, а максимальный релаксирующий эффект терапии был отмечен на 10-й день. Однократное введение толперизона гидрохлорида не вызывало седацию и не влияло на скорость реакции пациента. Данные УЗИ продемонстрировали улучшение, а иногда и возобновление кровотока в миофасциальной триггерной зоне.

Травматология и ортопедия. Е.А. Якименко и соавт. [19] оценивали влияние толперизона на болевой синдром и скованность в суставах у пациентов с ОА. Благодаря включению препарата в стандартную терапию ОА была достигнута положительная динамика, что позволяет рекомендовать применение толперизона в рамках базисной терапии ОА. В другом исследовании толперизон применяли внутрь в дополнение к НПВП и физиотерапии у 52 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [20]. Группу сравнения составили 45 пациентов, не принимавших толперизон. По сравнению с контролем применение препарата привело к более выраженному улучшению индексов боли и функциональной активности. Эффективность толперизона у пациентов с ОА крупных суставов была продемонстрирована и в наших исследованиях, которые проводятся с начала 2000-х годов [21-23]. Полученные данные показали целесообразность включения толперизона в комплексную консервативную терапию болевого синдрома различного генеза, в первую очередь на фоне воспалительных и дегенеративно-дистрофических суставных и скелетно-мышечных заболеваний.

Ревматология. В этом области проведено наименьшее количество исследование толперизона. О.В. Доб - ровольская и соавт. применяли препарат для купирования боли в спине у больных остеопорозом [24]. По мнению авторов, толперизон, оказывающий действие на различные механизмы болевого синдрома и практически лишенный побочных эффектов, целесообразно включать в комплексную терапию у пожилых женщин с ОП и болью в спине, сопровождающейся ограничением функциональной активности.

Заключение

Данные клинических исследований свидетельствуют о целесообразности применения толперизона при различных неврологических состояниях, сопровождающихся мышечной спастичностью, и воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов с боле-

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 76

вым синдромом. Препарат характеризуется не только высокой эффективностью, но и безопасностью, обеспечивающей минимальное количество серьезных осложнений в обычной клинической практике. Учитывая относительно небольшое количество исследований толперазона в травматологии и ортопедии, а также ревматологии и недостаточное, по нашему мнению, внимание к группе миорелаксантов центрального действия в большинстве российских регламентирующих документов по лечению ОА, необходимо продолжить исследования толперазона в указанных областях медицины.

Конфликт интересов: нет.

1. Brisby H. Pain origin and mechanisms in low back pain. In: van de Kelft E. (ed.). Surgery of the Spine and Spinal Cord. Cham: Springer; 2016.
2. Кукушкин М.Л. Современный взгляд на механизм действия мидокалма. Российский журнал боли 2012;2:15-9 [Kukushkin M.L. Modern view on mechanism of action of Mydocalm. Rossijskij zhurnal boli 2012;2:15-9 (In Russ.)].
3. Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. Pain 1996;67(2-3):417-25.
4. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(11):69-78. [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB. Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolpersione in patients with acute nonspecific low back pain. Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova 2017;117(11):69-78. (In Russ.)].
5. Вербицкая С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Толперизон (Мидокалм) в комплексной терапии острой поясничной боли. Клин фармакол тер 2008;17(2):36-8. [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Borisov KN. Tolperisone (Mydocalm) as a part of the multimodal treatment of acute low back pain. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2008;17(2):36-8 (In Russ.)].
6. Bhattacharjya B, Naser SM, Biswas A. Effectiveness of tolperisone hydrochloride with aceclofenac as combined therapy in acute low back pain. Indian J Phys Med Rehab 2012;23(2):74-8.
7. Rao R, Panghate A, Chandanwale A. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. Asian Spine J 2012;6(2):115-22.
8. Есин О.Р., Хайбуллина Д.Х., Хайруллин И.Х. Толперизон в терапии головной боли напряжения у подростков. Российский журнал боли 2016;2:107-8 [Esin OR, Hajbullina DH, Hajrullin IH. Tolperisone in the treatment of tension headache in adolescents. Rossijskij zhurnal boli 2016;2:107-8 (In Russ.)].
9. Хайбуллина Д.Х., Есин Р.Г., Есин О.Р. Миогенные факторы боли в спине у подростков: эффективность толперизона (мидокалма). Российский журнал боли 2016;2:108-9 [Hajbullina DH, Esin RG, Esin OR. Myogenfic factors of low back pain in adolescents: efficacy of tolperisone (Mydocalm). Rossijskij zhurnal boli 2016;2:108-9 (In Russ.)].
10. Артемьева Е.Г., Бусалаева Е.И., Шумилова М.В. и др. Комплексная терапия боли в спине с применением толперизона (Мидокалма). Здравоохранение Чувашии 2017;1:44-8 [Artem'eva EG, Busalaeva EI, SHumilova MV. Tolperisone in the treatment of low back pain. Zdravoohranenie CHuvashii 2017;1:44-8 (In Russ.)].
11. Клюшников С.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Спастический синдром в неврологии. Возможности толперизона (Мидокалма) в терапии спастических проявлений нейроваскулярных синдромов. Атмосфера. Нервные болезни 2009;3:39-44. [Klyushnikov SA, Illarioshkin SN, Ivanova-Smolenskaya IA. Spastic syndrome in neurology. Tolperisone (Mydocalm) for the treatment of spasticity in neurovascular syndrome. Atmosfera. Nervnye bolezni 2009;3:39-44 (In Russ.)].
12. Семёнкина С.А., Кащенко И.К., Кутенких Е.В. Использование Толперизона-Мидокалма в лечении рефлекторных болевых синдромов в амбулаторной практике у лиц, работающих на железнодорожном транспорте. Здравоохранение Дальнего Востока 2008;33(1):88-90 [Semyonkina SA, Kashchenko IK, Kutenkih EV. The use of tolperisone for treatment of pain in railroad workders. Zdravoohranenie Dal'nego Vostoka 2008;33(1):88-90 (In Russ.)].
13. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manag 2004;28:140-75.
14. Melka A, Haimanot RT. Tolperisone HCl (Mydocalm): A randomized double blind and placebo controlled drug trial. International Conference on Lathyrus and Lathyrism, 1995, Ethiopia, 31-2.
15. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(12):104-9 [Skoromec AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. ZHurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova 2015;115(12):104-9 (In Russ.)].
16. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. Eur J Neurol 2005;12:453-61.
17. Ковальчук В.В. Оценка эффективности и безопасности мидокалма в раннем восстановительном периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии 2013;4:35-40 [Koval'chuk VV. Efficacy and safety of mydocalm in the early phase of stroke. ZHurnal nevrologii i psihiatrii 2013;4:35-40 (In Russ.)].
18. Девликамова Ф.И. Результаты пострегистрационного исследования "ПАРУС" по оценке эффективности и безопасности препарата Мидокалм-Рихтер в локальной инъекционной терапии миофасциальной триггерной зоны. Терапевтический архив 2018;6:81-8 [Devlikamova FI. Results of the post-registration clinical study "PARUS" on efficiency and safety assessment of Mydocalm-Richter for local injection therapy of a myofascial trigger zone. Terapevticheskij arhiv 2018;6:81-8 (In Russ.)].
19. Якименко Е.А., Кравчук О.Е., Данильченко Л.И. и др. Влияние миорелаксанта гидрохлорида толперизона на болевой синдром и скованность у лиц страдающих остеоартрозом крупных суставов. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012;28(2):63-4. [YAkimenko EA, Kravchuk OE, Danil'chenko LI, et al. Effect of myorelaxant tolperisone hydrochloride on pain and stiffness in patients with osteoarthritis. Aktual'nye problemy transportnoj medicziny 2012;28(2):63-4 (In Russ.)].
20. Галош Г. Значение мидокалма в современной терапии больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина 2001;5:184-6. [Galosh G. Role of Mydocalm in the current treatment of patients with musculosceletal diseases. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina 2001;5:184-6 (In Russ.)].
21. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике. Клин фармакол тер 2019;28(2):39-43. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYU. Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya= Clin Pharmacol Ther 2019;28(2):39-43 (In Russ.)].
22. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;11:51-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYU. The experience of the using Tolperisone in a complex conservative therapy of an osteoarthrosis of a hip joint. Hirurgiya. ZHurnal im. N.I. Pirogova 2017;11:51-5 (In Russ.)].
23. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Эффективная фармакотерапия 2018;4:10-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. Efficacy of acelofenac with tolperisone in patients with knee joint osteoarthritis. Effektivnaya farmakoterapiya 2018;4:10-5 (In Russ.)].
24. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Короткова Т.А. Применение толперизона для купирования боли в спине у больных остеопорозом. Клин фармакол тер 2011;20(2):41-4 [Dobrovol'skaya OV, Toropcova NV, Korotkova TA. The use of tolperisone for the treatment of back pain in patients with osteoporosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2011;20(2):41-4 (In Russ.)].

Tolperisone in orthopedics and traumatology

O.A. Kaplunov, K.O. Kaplunov

Volgograd State Medical University, Volgograd

An article reviews the use of tolperisone for the treatment of pain of various origin and location. The search for the studies of tolperisone was conducted in the Russian scientific database elibrary.ru and PubMed. The available evidence suggests that tolperisone that acts on the various mechanisms of pain and is almost devoid of side effects is appropriate for the conservative therapy of osteoarthritis of large joints.

Keywords. *Tolperisone, Mydocalm, pain, osteoarthritis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.A. Kaplunov. Pavshikh Bortsov sq., 1, Volgograd, 400131, Russia. volortho@mail.ru

To cite: Kaplunov OA, Kaplunov KO. Tolperisone in orthopedics and traumatology. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):73-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-73-76.

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 77

Меполизумаб в лечении эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

П.И. Новиков[1], Н.М. Буланов[1], А.С. Зыкова[1,2], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспонденции: Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Новиков П.И., Буланов Н.М., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Меполизумаб в лечении эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. Клин фармакол тер 2020;29(2):77-83. [Novikov P, Bulanov N, Zykova A, Moiseev S. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Clin Phar macol Ther 2020; 29(2):77-83 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-77-83.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; старое название — синдром Черга-Страусс) — это АНЦА-ассоциированный васкулит, характеризующийся сочетанием бронхиальной астмы/риносинусита и эозинофилии крови с поражением периферической нервной системы, почек, кожи, сердца и других органов. У трети больных определяются АНЦА к миелопероксидазе. Лечение ЭГПА начинают с глюкокортикостероидов ± иммуносупрессивных препаратов. При рефрактерном к стандартной терапии или рецидивирующем течении ЭГПА может быть использован генно-инженерный биологический препарат меполизумаб (300 мг подкожно каждые 4 недели), блокирующий взаимодействие интерлейкина (ИЛ)-5 с рецепторами на поверхности эозинофилов. ИЛ-5 — это основной цитокин, регулирующий дифференцировку, рост, активацию, выживаемость и миграцию эозинофилов. Эффективность и безопасность меполизумаба установлены в двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании у 136 больных ЭГПА. Применение ингибитора ИЛ-5 на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии по сравнению с плацебо позволяло чаще достичь ремиссии заболевания, оказывало стероидосберегающее действие и снижало частоту обострений ЭГПА.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированный васкулит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, интерлейкин-5, меполизумаб.*

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) относится к группе системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), и характеризуется сочетанием бронхиальной астмы/риносинусита и эозинофилии крови с поражением периферической нервной системы, почек, кожи, сердца и других органов [1]. ЭГПА был описан в 1951 году J. Churg и L. Strauss, которые наблюдали 13 пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого калибра в сочетании с периваскулярной эозинофильной инфильтрацией и гранулематозом [2]. Долгое время заболевание именовали синдромом Черга-Страусс, однако на конференции в Чапел-Хилл (2012 г.) было предложено новое название, соответствующее номенклатуре других АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом и микроскопического полиангиита) и отражающее характер гистологических изменений при ЭГПА [3,4].

Основой лечения ЭГПА являются глюкокортикостероиды, которые для индукции ремиссии назначают в дозе 0,5-1 мг/кг в пересчете на преднизолон (не более 60 мг), в то время как иммунодепрессанты, в частности циклофосфамид, применяют только при наличии неблагоприятных прогностических факторов (поражение сердца или желудочно-кишечного тракта, тяжелая периферическая полиневропатия, альвеолярное кровотечение и/или гломерулонефрит) или отсутствии ответа на монотерапию глюкокортикостероидами [5]. Несмотря на под дер живающую иммуносупрессивную терапию у значительной части больных ЭГПА развиваются рецидивы заболевания. Например, в крупном французском исследовании (n=383) рецидивы васкулита были отмечены у 35,2% и 22,5% АНЦА-позитивных и АНЦА-негативных больных, соответственно, а 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 58,1% и 67,8% [6]. Сходные данные были получены в нашем исследовании у 93 больных ЭГПА: 5-летняя выживаемость без рецидивов, требовавших усиления иммуносупрессивной терапии, составила 68,1% и 77,9% у пациентов с АНЦА-позитивным и АНЦА-негативным вариантами заболевания, соответственно [7]. Даже если иммуносупрессивная терапия приводит к стойкой ремиссии системного васкулита, больные обычно не могут отказаться от пероральных глюкокортикостероидов из-за обострений бронхиальной астмы и

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 78

ТАБЛИЦА 1. Клинические проявления, позволяющие заподозрить ЭГПА и служащие основанием для определения АНЦА у пациентов с бронхиальной астмой или риносинуситом и эозинофилией крови

- Лихорадка, снижение массы тела, артралгии и миалгии в сочетании с лабораторными признаками воспаления
- Инфильтраты в легких
- Периферическая сенсорная и/или моторная невропатия (включая множественный мононеврит)
- Необъяснимые признаки поражения сердца, например, аритмии или снижение функции левого желудочка
- Изменения в общем анализе мочи (микрогематурия, протеинурия), увеличение сывороточного уровня креатинина
- Альвеолярное кровотечение
- Ишемическая боль в животе или другие необъяснимые признаки поражения желудочно-кишечного тракта
- Пурпура или другие кожные сыпи

риносинусита, которые развиваются несмотря на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами и бронходилататорами. Например, в нашей когорте только 8% больных смогли полностью прекратить прием пероральных глюкокортикостероидов [7]. Длительная терапия глюкокортикостероидами даже в небольших дозах неизбежно приводит к развитию многочисленных побочных эффектов, в том числе остеопороза, сахарного диабета, артериальной гипертонии, вторичной надпочечниковой недостаточности и др.

Приведенные данные диктуют необходимость разработки новых эффективных и безопасных препаратов для лечения ЭГПА. Меполизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие интерлейкина (ИЛ)-5 с рецепторами на поверхности эозинофилов и вызывает снижение продукции и выживаемости этих клеток. Эффективность и безопасность меполизумаба в дозе 100 мг подкожно каждые 4 недели установлены у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой [8], а в 2020 г. препарат (в дозе 300 мг каждые 4 недели) был одобрен для применения у больных ЭГПА на основании результатов двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования MIRRA [9], которое обсуждается в данной статье.

Критерии классификации ЭГПА

Практически у всех больных ЭГПА начинается с бронхиальной астмы и/или риносинусита. Особенностью бронхиальной астмы у таких больных являются позднее развитие (после 40 лет), эозинофилия крови и среднетяжелое или тяжелое течение. Спустя несколько лет после начала бронхиальной астмы у пациентов появляются различные системные проявления, которые, как правило, сочетаются с увеличением эозинофилии крови (доля эозинофилов в общем анализе крови может достигать 50-70%) и могут быть связаны с эозинофильной инфильтрацией тканей (эозинофильные инфильтраты в легких, кардиомиопатия, гастроэнтерит) и/или васкулитом (гломерулонефрит, периферическая полиневропатия, кожная пурпура, альвеолярное кровотечение) [1]. Симптомы, позволяющие заподозрить развитие ЭГПА у пациентов с бронхиальной астмой/риносинуситом, перечислены в табл. 1.

Характерный признак ЭГПА – наличие АНЦА к миелопероксидазе (МПО), хотя, в отличие от других АНЦА-ассоциированных васкулитов, АНЦА определяются значительно реже – в 30-35% случаев. На основании результатов серологического исследования многие авторы предлагают выделять МПО-АНЦА позитивный и негативный варианты ЭГПА, которые характеризуются преобладанием признаков васкулита (поражение почек, нейропатия, кожный васкулит) или эозинофильного гранулематозного воспаления (инфильтраты в легких, поражение сердца), соответственно (рис. 1) [6,10]. В некоторых исследованиях наличие МПО-АНЦА ассоциировалось с более высоким риском рецидивов ЭГПА, но более низким риском смерти. Выделение двух вариантов ЭГПА представляется достаточно условным, так как они в значительной степени перекрещиваются между собой. Например, типичные проявления васкулита, такие как гломерулонефрит или периферическая невропатия, могут наблюдаться как при АНЦА-позитивном, так и АНЦА-негативном ЭГПА, т.е. отрицательный результат серологического исследования не позволяет сделать вывод об отсутствии васкулита. С другой стороны, некоторые проявления болезни, например, поражение нервной системы или сердца, могут быть следствием как васкулита, так и эозинофильной инфильтрации тканей [11].

Первые классификационные критерии ЭГПА были предложены J. Lanham и соавт. в 1984 г. и включали в себя бронхиальную астму, эозинофилию крови и признаки васкулита с поражением по крайней мере двух органов [12]. Однако в клинической практике чаще всего используются классификационные критерии Американской коллегии ревматологов, разработанные в 1990 г.: бронхиальная астма, эозинофилия крови более

Рис. 1. Характеристика фенотипов ЭГПА

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 79

10%, невропатия, преходящие инфильтраты в легких, поражение синусов и наличие эозинофилов в биоптатах ткани [13]. Наличие по крайней мере 4 из 6 критериев позволяет классифицировать системный васкулит как ЭГПА с чувствительностью 85% и специфичностью 99,7%. Следует отметить, что наличие гистологического подтверждения не считают обязательным для установления диагноза ЭГПА. В то же время важное диагностическое значение имеет определение АНЦА, наличие которых не предусматривается в классификационных критериях Американской коллегии ревматологов. В 2015 г. в рекомендациях рабочей группы по ЭГПА было указано, что у пациентов с эозинофильной астмой наличие МПО-АНЦА с высокой вероятностью указывает на ЭГПА, хотя отсутствие этих антител не исключает данный диагноз [14]. Сходной точки зрения придерживаются и другие авторы, рассматривающие МПО-АНЦА как "суррогатный" маркер васкулита наряду с некоторыми клиническими проявлениями, такими как множественный мононеврит [15].

Для выявления АНЦА могут быть использованы метод непрямой иммунофлюоресценции и иммуноферментный анализ. При применении первого метода выделяют два типа антител – с диффузным цитоплазматическим (цАНЦА) или перинуклеарным (пАНЦА) окрашиванием, в то время как антигенспецифические твердофазные методы дают возможность определить антитела к протеиназе-3 (ПР3) и МПО. В настоящее время именно последние методы рекомендуют использовать для определения АНЦА [16]. Необходимо обратить внимание на то, что, в отличие от гранулематоза с полиангиитом, при ЭГПА практически во всех случаях определяются МПО-АНЦА, а не ПР3-АНЦА.

Таким образом, диагноз ЭГПА следует подозревать у пациентов с бронхиальной астмой/риносинуситом, сочетающимися с высокой эозинофилией крови, при появлении различных системных проявлений, особенно характерных для васкулита, таких как гломерулонефрит, кожная пурпура, периферическая полиневропатия, альвеолярное кровотечение. В таких случаях необходимо определять АНЦА с помощью антигенспецифических методов. Наличие МПО-АНЦА имеет важное значение для подтверждения диагноза ЭГПА, хотя у 2/3 больных они отсутствуют.

Исследование MIRRA

ИЛ-5 – это основной цитокин, регулирующий дифференцировку, рост, активацию, выживаемость и миграцию эозинофилов [17]. Глюкокортикостероиды вызывают апоптоз эозинофилов, что частично объясняет их эффективность при эозинофильной бронхиальной астме и других заболеваниях, ассоциирующихся с эозинофилией крови и тканей [18]. Однако пациенты с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой, гиперэозинофильным синдромом или ЭГПА могут быть рефрактерными к ингаляционным или системным глюкокортикостероидам, что объясняется высокими уровнями ИЛ-5 в бронхах и других тканях [19]. Эти данные обосновывают включение ингибиторов ИЛ-5 в схемы терапии указанных состояний.

В клинических исследованиях у больных тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой лечение меполизумабом вызывало снижение числа обострений и улучшение качества жизни и показателей функции внешнего дыхания, а также оказывало стероидосберегающее действие [20,21]. Профиль безопасности препарата оказался благоприятным. Основными нежелательными явлениями были головная боль и боли в горле, реже встречались реакции в месте инъекции [22]. Положительные результаты применения меполизумаба у пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой и роль эозинофилов и ИЛ-5 в патогенезе ЭГПА послужили основанием для изучения эффективности и безопасности препарата при этом заболевании.

Первый случай успешного применения меполизумаба у молодой пацентки с ЭГПА был описан в 2010 г. [23]. В том же году были опубликованы результаты небольшого неконтролируемого исследования, в котором применение меполизумаба позволило достичь ремиссии у 8 из 10 больных ЭГПА, не ответивших на лечение иммуносупрессивными средствами и глюкокортикостероидами в дозе более 12,5 мг/сут [24]. После прекращения введения меполизумаба у 7 пациентов развился рецидив, что указывало на целесообразность поддерживающей терапии препаратом.

В 2017 году были опубликованы результаты регистрационного двойного слепого, плацебо-контролируемого 52-недельного исследования MIRRA, в котором эффективность и безопасность меполизумаба изучались у 136 больных рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА, установленным по крайней мере 6 мес назад [9]. ЭГПА диагностировали на основании наличия бронхиальной астмы в сочетании с эозинофилией крови (>10% или >1000 клеток в мм ^{3}) и по крайней мере двумя из следующих признаков:

- характерные гистологические изменения: эозинофильный васкулит, периваскулярная эозинофильная инфильтрация или гранулематозное воспаление с большим числом эозинофилов;
- нейропатия;
- легочные инфильтраты;
- синусит;
- кардиомиопатия;
- гломерулонефрит;
- альвеолярное кровотечение;
- пальпируемая пурпура;
- АНЦА.

После скрининга пациентов рандомизировали на две группы (1:1) и в течение 52 недель проводили терапию меполизумабом в дозе 300 мг подкожно каждые 4 недели или плацебо. Во время исследования допускалась стандартная терапия глюкокортикостероидами ± иммуносупрессивными препаратами. Доза, выбранная для изучения у больных ЭГПА, превышала зарегистрированную дозу меполизумаба у пациентов с эозинофильной бронхиальной астмой (300 и 100 мг подкожно

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 80

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с ЭГПА, включенных в исследование MIRRA

Показатели	Меполизумаб (n=68)	Плацебо (n=68)
Возраст, лет	49±12	48±14
Мужчины, n (%)	26 (38)	30 (44)
АНЦА, n (%)	7 (10)	6 (9)
Преднизолон, мг/сут (меиана и диапазон)	12,0 (7,5-40,0)	11,0 (7,5-50,0)
Иммуносупрессивная терапия, n (%)	41 (60)	31 (46)
Клинические проявления ЭГПА, n (%)		
Эозинофильная астма	68 (100)	68 (100)
Гистологические признаки	25 (37)	31 (46)
Нейропатия	32 (47)	24 (35)
Инфильтраты в легких	50 (74)	48 (71)
Синусит	64 (94)	64 (94)
Кардиомиопатия	13 (19)	7 (10)
Гломерулонефрит	1 (1)	0
Альвеолярное кровотечение	3 (4)	1 (1)
Пальпируемая пурпура	9 (13)	8 (12)
АНЦА в любое время	13 (19)	13 (19)
Рецидивирующее течение, n (%)	51 (75)	49 (72)
Рефрактерное течение, n (%)	34 (50)	40 (59)
Срок после установления диагноза, лет	5,2±4,4	5,9±4,9

каждые 4 недели, соответственно), так как ожидалось, что для подавления активности системного васкулита потребуется более высокая доза ингибитора ИЛ-5. Эффективность лечения оценивали на основании анализа двух первичных конечных точек – общей длительности ремиссии в неделях (Бирмингемский индекс активности васкулита [BVAS], равный 0, и доза преднизолона ≤4,0 мг/сут) и доли пациентов, у которых отмечалась ремиссия через 36 и 48 недель. Кроме того, анализировали различные вторичные конечные точки, в частности предполагавшие менее "строгое" определение ремиссии (доза преднизолона ≤7,5 мг) в соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [25].

Пациенты, включенные в исследование, были репрезентативными по отношению к общей популяции больных ЭГПА (табл. 2). У всех больных имелась эозинофильная бронхиальная астма, а у большинства – риносинусит. У 41% больных наблюдалась активная полиневропатия, у 15% – кардиомиопатия, у 13% – пальпируемая пурпура, у 19% – определялись АНЦА в любые сроки после начала болезни. В то же время альвеолярное кровотечение и гломерулонефрит отмечались в единичных случаях. Очевидно, что исследователи старались не включать таких пациентов в клиническое исследование, так как они нуждаются в лечении иммуносупрессивными препаратами, такими как циклофосфамид или ритуксимаб.

По обоим первичным показателям эффективности меполизумаб достоверно превосходил плацебо. Доля пациентов, у которых ремиссия ЭГПА во время исследования сохранялась в течение по крайней мере 24 недель, составила 28% и 3% в двух группах, соответственно (отношение шансов 5,91; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,68-13,03; p<0,001) (рис. 2), а частота ремиссии в конце лечения (через 36 и 48 недель) – 32% и 3% (отношение шансов 16,75; 95% ДИ 3,61-77,56; p<0,001). Лечение меполизумабом было более эффективным у пациентов с числом эозинофилов ≥150 в мм^3. В этой выборке при приеме плацебо ни в одном случае не удалось достичь ремиссии, сохранявшейся ≥24 недель, в то время как в группе меполизумаба доля таких больных составила 33% (отношение шансов 26,10; 95% ДИ 7,02-97,02).

Доля пациентов, у которых развилось обострение ЭГПА в течение 52 недель, в группе меполизумаба была значительно ниже, чем в группе плацебо (56% и 82%, соответственно; отношение шансов 0,32; 95% ДИ 0,21-0,50; p<0,001). Ежегодная частота обострений также была на 50% ниже в группе меполизумаба (1,14 и 2,27, соответственно; p<0,001). Обострения васкулита в группах меполизумаба и плацебо отмечались у 43% и 65% больных, соответственно, бронхиальной астмы – у 37% и 60%, риносинусита – у 35% и 51%.

Меполизумаб оказывал также стероидосберегающее действие. К концу исследования (недели 48-52) доза преднизолона была снижена по крайней мере до 4,0 мг у 44% и 7% больных групп меполизумаба и плацебо, соответственно, а полностью прекратили прием глюкокортикостероидов 18% и 3% пациентов.

Переносимость меполизумаба была хорошей, в частности из-за нежелательных явлений лечение было прекращено у 3% больных основной группы и 1% больных группы плацебо. Основными нежелательными явления-

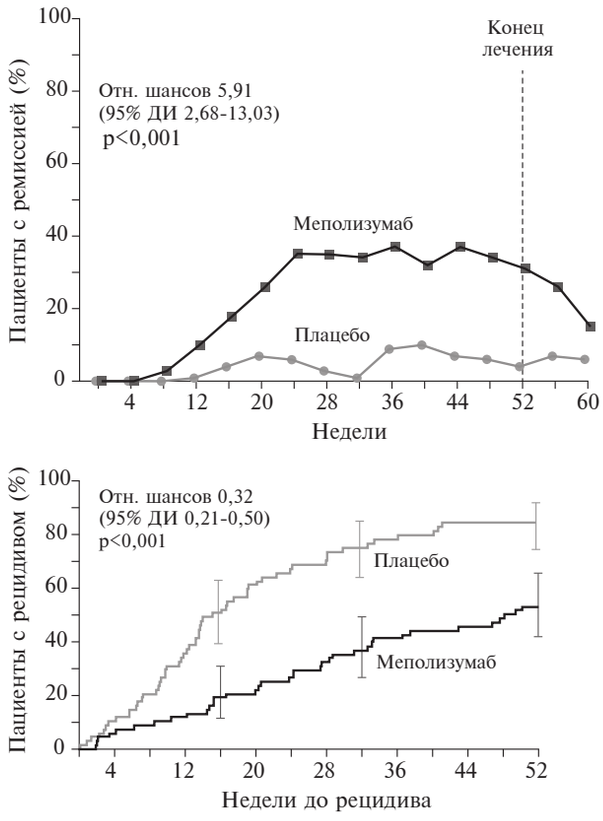

Рис. 2. Эффективность меполизумаба в исследовании MIRRA

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 81

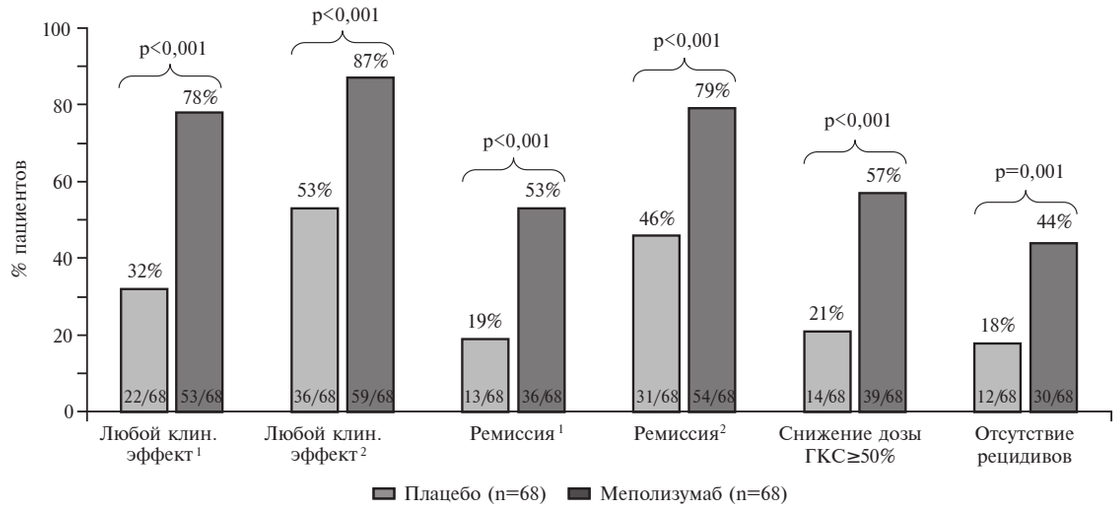

Рис. 3. Клиническая эффективность меполизумаба в исследовании MIRRA. Любой клинический эффект: ремиссия, снижение дозы глюкокортикостероидов по крайней мере на 50% и/или отсутствие обострений ЭГПА. Авторы анализировали два варианта клинической эффективности в зависимости от определения ремиссии: 1 - BVAS=0 и доза преднизолона 4 мг/сут и менее, 2 - BVAS=0 и доза преднизолона 7,5 мг/сут и менее

ми в обеих группах были головная боль (32% и 18%, соответственно), назофарингит (18% и 24%), артралгии (22% и 18%), синусит (21% и 16%) и инфекции верхних отделов дыхательных путей (21% и 16%).

Недавно J. Steinfeld и соавт. провели повторный анализ результатов исследования MIRRA с целью дополнительной оценки эффективности меполизумаба с учетом трех основных целей лечения – достижение ремиссии, снижение дозы глюкокортикостероида и профилактика рецидивов [26]. Терапию меполизумабом считали эффективной, если была достигнута по крайней мере одна из трех клинических конечных точек, выделенных в протоколе исследования: (1) ремиссия в любые сроки исследования (недели 1-52); (2) снижение дозы глюкокортикостероида по крайней мере на 50% в конце исследования (недели 48-52); (3) отсутствие обострений ЭГПА во время исследования (недели 1-52). Как и в первичной публикации, авторы выделяли два определения ремиссии ЭГПА: первое – BVAS, равный 0, и доза преднизолона ≤4 мг/сут, второе – BVAS, равный 0, и доза преднизолона <7,5 мг/сут. Критериями обострения ЭГПА считали значение BVAS>0 или ухудшение бронхиальной астмы или симптомов риносинусита, требовавшие увеличения дозы преднизолона более 4 мг/сут, назначения иммуносупрессивных препаратов или увеличения их доз или госпитализации.

По обоим “комбинированным” показателям эффективности меполизумаб достоверно превосходил плацебо (рис. 3). В целом эффективность лечения в группе меполизумаба составила 78-87% (в зависимости от определения ремиссии), а в группе плацебо – 32-53%. Преимущество меполизумаба перед плацебо было выявлено и при анализе отдельных компонентов клинического ответа, в том числе частоты достижения ремиссии, снижения дозы пероральных глюкокортикостероидов по крайней мере на 50% и отсутствия обострений заболевания во время исследования. Доля пациентов, у которых были достигнуты все три перечисленные конечные точки, составила 29% в группе меполизумаба и только 7% в группе плацебо.

Кроме того, авторы оценили результаты лечения в трех когортах пациентов, в том числе с исходным числом эозинофилов менее 150 в мл (n=57), исходной дозой преднизолона более 20 мг/сут (n=21) и массой тела более 85 кг (n=45). Во всех этих выборках исследуемый препарат по эффективности превосходил плацебо, хотя у пациентов, получавших преднизолон в исходной дозе более 20 мг/сут, разница между группами не достигла статистической значимости (рис. 4). Результаты этого анализа имеют важное практическое значение, так как количество эозинофилов в крови обычно быстро снижается после назначения глюкокортикостероидов и не всегда увеличивается при обострении заболевания. При ве денные выше данные показали, что лечение меполизумабом эффективно у пациентов как с более высокой, так и низкой эозинофилией крови.

Заключение

ЭГПА – это редко встречающийся АНЦА-ассоциированный васкулит, который следует подозревать у пациентов с бронхиальной астмой/риносинуситом и эозинофилией крови при появлении системных проявлений, в том числе лихорадки, артралгий, нейропатии, поражения сердца, почек и желудочно-кишечного тракта. Важное значение в диагностике ЭГПА имеют МПО-АНЦА, хотя они определяются только у трети больных. Основой лечения ЭГПА остаются глюкокортикостероиды, которые при наличии неблагоприятных прогностических факторов, таких как поражение сердца

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 82

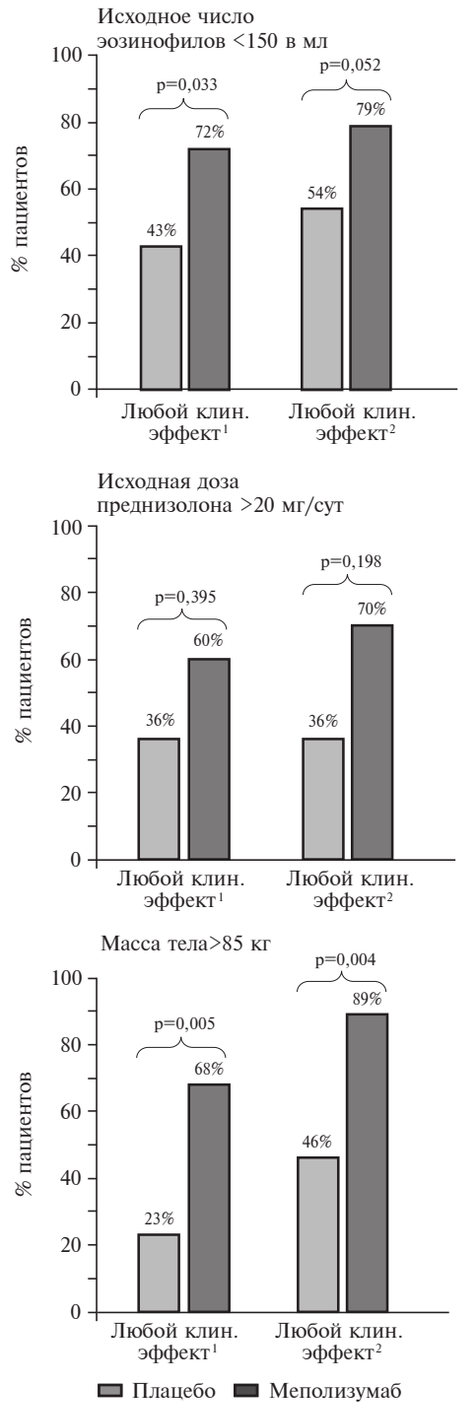

Рис. 4. Клиническая эффективность меполизумаба в различных выборках пациентов с ЭГПА. Критерии оценки клинической эффективности см. на рис. 3

или почек, тяжелая периферическая полиневропатия и др., или неэффективности монотерапии применяют в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Однако даже комбинированная иммуносупрессивная терапия не всегда позволяет достичь необходимого ответа, а примерно у трети пациентов наблюдается рецидивирующее течение заболевания. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MIRRA показали, что меполизумаб, ингибирующий взаимодействие ИЛ-5 с рецепторами, может быть использован в качестве дополнения к стандартной иммуносупрессивной терапии при рефрактерном или рецидивирующем ЭГПА. В этом исследовании применение меполизумаба по сравнению с плацебо позволяло чаще достичь ремиссии заболевания, оказывало стероидосберегающее действие и снижало частоту обострений ЭГПА. Теоретически более высокой эффективности меполизумаба можно ожидать у пациентов с преобладающим эозинофильным фенотипом ЭГПА, однако на практике оценить вклад васкулита и эозинофильной инфильтрации тканей в развитие клинических проявлений заболевания сложно. Степень эозинофилии крови не имеет особого значения при выделении фенотипов ЭГПА, так как она не всегда отражает выраженность эозинофильной инфильтрации тканей. В исследовании MIRRA, подтвердившем эффективность меполизумаба при ЭГПА, у значительной части пациентов помимо эозинофильной бронхиальной астмы отмечались периферическая полиневропатия и кожная пурпура, которые традиционно считают проявлениями васкулита. Наличие МПО-АНЦА, которые рассматривают как “суррогатный” маркер васкулита, также не является основанием для отказа от терапии меполизумаба. Хотя перед началом исследования АНЦА были выявлены только у 10% больных, однако на протяжении всей болезни частота их обнаружения составила 19%. В то же время в исследовании MIRRA фактически не было пациентов с альвеолярным кровотечением и быстропрогрессирующим гломерулонефритом. Для лечения пациентов с указанными проявлениями ЭГПА целесообразно применять иммуносупрессивные препараты, в том числе циклофосфамид или ритуксимаб. Около половины пациентов, включенных в исследование MIRRA, получали не только глюкокортикостероиды, но и иммуносупрессивные препараты. В исследовании не изучалась возможность снижения доз или отмены последних на фоне терапии меполизумабом. Соответственно, оценивать целесообразность модификации иммуносупрессивной терапии после достижения стойкой ремиссии ЭГПА и снижения дозы/отмены преднизолона следует индивидуально. Необходимо также учитывать, что обострения ЭГПА могут отражать не только рецидив васкулита, но и ухудшение течения бронхиальной астмы и/или риносинусита. В последнем случае альтернативой пероральным глюкокортикостероидам могут служить ингаляционные глюкокортикостероиды и современные бронходилататоры.

Конфликт интересов: нет.

1. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2013;22(5):85-92 [Zhabina ES, Moiseev SV, Novikov PI, Fedorov KE. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): clinical forms, diagnosis and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013;22(5):85-92 (In Russ.)].

review2_Layout 1 02.06.20 11:58 Page 83

2. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. Am J Pathol 1951;27:277–301.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1–11.
4. Моисеев С.В., Семенкова Е.Н., Новиков П.И. Актуальная номенклатура сис темных васкулитов – рекомендации международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл, 2012). Клин фармакол тер 2014;23(1):32-7 [Moiseev SV, Semenkova EN, Novikov PI. New nomenclature of systemic vasculitides recommended at the International Consensus Conference (Chapel-Hill, 2012). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2014;23(1):32-7 (In Russ.)].
5. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with poly - angiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation andmanagement. Europ J Intern Med 2015;26:545–53
6. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Arthritis Rheum 2013;65(1):270-81.
7. Загвоздкина Е.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов. Клин фармакол тер 2017;26(1):24-30 [Zagvozdkina ES, Novikov PI, Moiseev SV. Clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in ANCA-positive and ANCA-negative patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(1):24-30 (In Russ.)].
8. Deeks ED. Mepolizumab: A review in eosinophilic asthma. BioDrugs 2016; 30(4):361-70.
9. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosino - philic granulomatosis with polyangiitis. N Engl J Med 2017;376(20):1921-32
10. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. Nat Commun 2019;10:5120.
11. Berti A, Boukhlal S, Groh M, Cornec D. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: the multifaceted spectrum of clinical manifestations at different stages of the disease. Expert Rev Clin Immunol 2020;16: 51-61.
12. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1984;63:65–81.
13. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990; 33: 1094–100.
14. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. Eur J Intern Med 2015;26:545-53.
15. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al.; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Autoimmun Rev 2017;16:1-9.
16. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol 2017;13(11):683-92.
17. Varricchi G, Canonica GW. The role of interleukin 5 in asthma. Expert Rev Clin Immunol 2016;12(9):903-5.
18. Zhang X, Moilanen E, Kankaanranta H. Enhancement of human eosinophil apoptosis by fluticasone propionate, budesonide, and beclomethasone. Eur J Pharmacol 2000;406(3):325-32.
19. Dunican EM, Fahy JV. Asthma and corticosteroids: time for a more precise approach to treatment. Eur Respir J 2017;49(6):1701167.
20. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med 2009;360(10):985–93.
21. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380(9842):651–9.
22. Kallur L, Gonzalez-Estrada A, Eidelman F, Dimov V. Pharmacokinetic drug evaluation of mepolizumab for the treatment of severe asthma associated with persistent eosinophilic inflammation in adults. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(12):1275–80.
23. Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010;125(1):267–270.
24. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. Ann Intern Med 2011;155(5):341–3.
25. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2007;66: 605-17.
26. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. J Allergy Clin Immunol 2019;143:2170-7.

Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

P.I. Novikov[1], N.M. Bulanov[1], A.S. Zykova[1,2], S.V. Moiseev[1,2]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russa

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome; EGPA) is an ANCA-associated vasculitis characterized by the presence of eosinophilic asthma/rhinosinusitis and the disease of peripheral nervous system, kidneys, skin, heart and other organs. ANCA can be detected in a one third of EGPA patients. Initially, patients with EGPA are usually treated with glucocorticoids ± immunosuppressive agents. Mepolizumab, a monoclonal antibody against interleukin (IL)-5, can be used in patients with refractory or recurrent EGPA who do not respond to standard therapy. IL-5 is the main cytokine that regulates differentiation, activation, survival, and maturation of eosinophils. Efficacy and favorable safety profile of mepolizumab were established in the double-blind, placebo-controlled, clinical trial in 136 EGPA patients. Administration of mepolizumab compared to placebo resulted in significant improvement in remission and relapses rates and allowed for reduced glucocorticoid use.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, interleukin-5, mepolizumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Moiseev S. Tareev Clinic of Internal Diseases. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Novikov P, Bulanov N, Zykova A, Moiseev S. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):77-83 (In Russ). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-77-83.

organisation2_Layout 1 01.06.20 17:41 Page 84

Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” как инструмент принятия решений в льготном лекарственном обеспечении

Е.В. Елисеева[1], Е.С. Манеева[1], В.В. Грибова[2], Д.Б. Окунь[2]

[1]Кафедра общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО “Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России”, Россия, Владивосток
[2]ФГБОУ науки “Институт автоматики и процессов управления” ДВО РАН

Для корреспонденции: Е.С. Манеева. Владивосток, 690002, пр. Острякова, 2. alena_nice_angel@mail.

Для цитирования: Елисеева Е.В., Манеева Е.С., Грибова В.В., Окунь Д.Б. Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” как инструмент принятия решений в льготном лекарственном обеспечении. Клин фармакол тер 2020; 29(2):84-88 [Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB. Database of clinical trials of medicines as an instrument for decision-making in preferential medicines providing. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):84-88 (In Russ.)]. DOI 10.32756 /0869-5490-2020-2-84-88.

Главной целью Программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан (ОНЛС) является рациональная фармакотерапия у пациентов из числа льготных категорий, страдающих серьезными хроническими заболеваниями. Информационных ресурсов доступа к клиническим исследованиям лекарственных средств (ЛС) недостаточно, в связи с чем лечение не всегда оказывается эффективным и безопасным. Создание электронной базы быстрого поиска данных о ЛС способно оптимизировать процесс назначения и закупки лекарств для льготополучателей.

Цель. Разработка методологии информационного наполнения сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств” для наиболее часто закупаемых и назначаемых в Программе ОНЛС препаратов и обоснование необходимости применения сервиса для повышения качества фармакотерапии в льготном лекарственном обеспечении (ЛЛО).

Материал и методы. Инструментом доступа к информации о ЛС в исследовании был информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств”, созданный по принципу онтологии на облачной платформе IACPaaS (Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) сотрудниками Института автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН). Поиск информации о ЛС осуществлялся в мировых и российских информационных ресурсах.

Результаты. Представлены описание и принципы работы информационного сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств” в ЛЛО.

Заключение. Сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” позволит работникам здравоохранения получать современную информацию о клинических исследованиях ЛС и будет способствовать повышению качества фармакотерапии в рамках Программы ОНЛС.

Ключевые слова. *Льготное лекарственное обеспечение, Программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан, информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств”.*

Одним из условий успешной работы льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) является наличие в перечнях Программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан (ОНЛС) наименований лекарственных средств (ЛС), эффективность, безопасность и качество которых доказаны в рандомизированных клинических исследованиях, а также ограничение или исключение из перечней второстепенных препаратов, эффективность которых не установлена [1-3]. Чтобы обеспечить рациональную фармакотерапию, работники здравоохранения должны иметь доступ к современным источникам информации о ЛС [4,5]. Инструментами доступа к такой информации являются электронные базы, позволяющие в автоматическом режиме получать достоверные данные для принятия

organisation2_Layout 1 01.06.20 17:41 Page 85

решений в области фармакотерапии. В настоящее время существует большое число порталов, программ и баз данных, которые содержат информацию, используемую в медицине и фармации. Ведущими сайтами являются Государ ствен ный реестр лекарственных средств Минздрава Российской Федерации (РФ) (ГРЛС, https://grls.rosminzdrav.ru/) и официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок (http:// zakupki.gov.ru). На сайте ГРЛС представлены нормативно-правовые документы, регламентирующие лекарственное обращение, официальные инструкции и информация о зарегистрированных в РФ лекарственных препаратах и производителях ЛС, государственный реестр предельных отпускных цен на ЛС, реестр разрешенных клинических исследований [6]. Портал системы в сфере закупок создан с целью открытого предоставления информации о контрактной системе в сфере государственных закупок товаров, работ и услуг. Сайт содержит данные о приобретении ЛС для льготных категорий граждан, а также служит для формирования, обработки и хранения информации [7].

Существует ряд информационных программ, позволяющих повысить эффективность взаимодействия медицинских и фармацевтических организаций, в том числе работающих в ЛЛО. К таким ресурсам относятся медицинские информационные системы, автоматизирующие работу врача, провизора, организатора здравоохранения и структурных подразделений медицинской организации, а также системы, содержащие справочники ЛС, материалы по персонализированному подбору фармакотерапии, фармаконадзору, модули по проведению ABC VEN-анализа [8-10].

Целью исследования были разработка методологии информационного наполнения сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств” для наиболее часто закупаемых и назначаемых в Программе ОНЛС препаратов и обоснование необходимости применения сервиса для повышения качества фармакотерапии в ЛЛО.

Материал и методы

Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” был создан по принципу онтологии на облачной платформе IACPaaS (Intellectual Applications, Control and Platform as a Service) сотрудниками Института автоматики и процессов управления Дальневосточного отделения Российской академии наук (ДВО РАН). Информационный ресурс https://iacpaas.dvo.ru/ позволяет создавать и использовать интеллектуальные сервисы облачного типа для решения прикладных задач в медицине, включая написание и применение фармакологических справочников [11-15].

Результаты

Главной целью информационного сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств” является предоставление врачам различных специальностей, клиническим фармакологам, организаторам здравоохранения, специалистам в области страховой медицины и участникам ЛЛО доступа в режиме реального времени к современной, достоверной и регулярно обновляемой информации о клинических исследованиях ЛС. Требования к информации включают в себя независимость от данных производителей ЛС или других воздействий, подлинность, последовательность, объективность, высокая степень этичности и адаптированности к аудитории, получающей данные материалы.

Структура сервиса содержит следующие разделы: “Международное непатентованное наименование ЛС” (МНН) или “Фиксированная комбинация МНН”, “Номер протокола клинического исследования”, “Области применения”, “Клиническое исследование”, “Данные об эффективности”, “Ссылки на протокол исследования”, “Лекарственная форма, дозировка, правило приема, схема”, “Критерии проведения клинического исследования”, “Описание наблюдаемых эффектов”, “Сборник систематических обзоров и результатов мета-анализа” [15]. Графический интерфейс информационного сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств” представлен на рис. 1 и 2.

В информационный сервис вносятся данные о клинических исследованиях ЛС, которые актуальны и чаще всего приобретаются для ЛЛО. В настоящее время число ЛС, велюченные в базу данных, составляет 46, клинических исследований ЛС – 145, систематических обзоров и результатов мета-анализа – 30. Наимено - вания препаратов и фармакологические группы приведены в табл. 1.

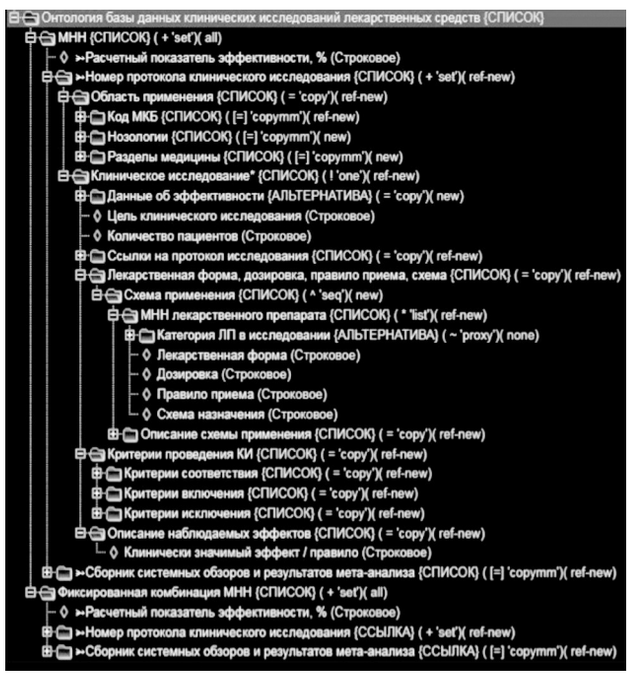

Рис. 1. Графический интерфейс информационного сервиса “База данных клинических исследований лекарственных средств”

organisation2_Layout 1 01.06.20 17:41 Page 86

Обсуждение

Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств” состоит из разделов, позволяющих получить доступ к необходимым данным. Раздел “МНН” содержит официальное международное непатентованное наименование ЛС или фиксированную комбинацию ЛС – уникальное наименование действующего вещества ЛП, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и зарегистрированное ГРЛС Минздрава РФ. В единичных случаях при отсутствии МНН допускается указание торгового наименования без каких-либо пояснений маркетингового или рекламного характера. “Клиническое исследование” – термин, объединяющий целый класс понятий, непосредственно описывающих клиническое исследование, включает “Данные об эффективности”, “Цель клинического исследования”, “Количество пациентов”, “Ссылки на протокол исследования”, “Критерии проведения клинического исследования” и “Описание наблюдаемых эффектов”. В секторе “Данные об эффективности” представлена результативность применениияя препаратов в процентах по сравнению с плацебо или другими ЛС, что позволяет оценить эффективность и возможность применения препарата в конкретном клиническом случае. Раздел, посвященный назначению ЛС, содержащий “Лекарственную форму”, “Дозировку”, “Правило приема” и “Схему применения”, позволяет описать варианты назначений ЛС в клиническом исследовании. Вершины “Номер протокола клинического исследования”, “Клиническое исследование” и “Ссылки на протокол исследования” созданы для получения быстрого доступа к описанию клинического исследования и уточнения частных вопросов. Рубрика “Области применения” позволяет определить разделы медицины, в которых зарегистрированы показания к применению ЛС. Пункт “Критерии проведения клинического исследования” состоит из вершин “Критерии соответствия”, “Критерии включения” и “Критерии исключения”, в которых можно указать признаки, которые учитывались при проведении клинического исследования. Область “Описание наблюдаемых эффектов” содержит исходы клинического исследования в виде “твердых” и “суррогатных” конечных точек. Дополнительно введен раздел “Сборник систематических обзоров и результатов мета-анализа”.

Сервис является динамичной и постоянно развивающейся системой. В ближайшей перспективе планируется дальнейшее его информационное наполнение, увеличение количества наименований ЛС, результатов клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов, а также создание демо-версии и проведение апробации среди врачей клинических фармакологов с последующим внедрением в широкую практику.

ТАБЛИЦА 1. Фармакологические группы лекарственных препаратов в информационном сервисе “База данных клинических исследований лекарственных средств”

№	МНН	Фармакологическая группа
1	Клопидогрел	Антиагрегантное средство
2	Каптоприл	Ингибитор АПФ
3	Эналаприл	Ингибитор АПФ
4	Лизиноприл	Ингибитор АПФ
5	Периндоприл	Ингибитор АПФ
6	Лозартан	Антагонист АТ-рецепторов
7	Амлодипин+лизиноприл +розувастатин	Блокатор медленных кальциевых каналов+ингибитор АПФ+гиполипидемическое средство
8	Амлодипин+индапамид +периндоприл	Блокатор медленных кальциевых каналов+диуретик+ингибитор АПФ
9	Периндоприл+ амлодипин	Ингибитор АПФ+блокатор медленных кальциевых каналов
10	Карведилол	Альфа- и бета-адреноблокатор
11	Метопролол	Кардиоселективный бета-блокатор
12	Симвастатин	Статин
13	Аторвастатин	Статин
14	Будесонид+формотерол	Селективный β_2-адреномиметик+ глюкокортикостероид местный
15	Салметерол+флутиказон	Селективный β_2-адреномиметик+ глюкокортикостероид местный
16	Ипратропия бромид+ фенотерол	М-холиноблокатор+селективный β_2-адреномиметик
17	Инсулин деглутек	Аналог инсулина длительного действия
18	Инсулин детемир	Аналог инсулина длительного действия
19	Инсулин гларгин	Аналог инсулина длительного действия
20	Инсулин лизпро	Аналог инсулина короткого действия
21	Метформин	Бигуанид
22	Вилдаглиптин	Ингибитор дипептидилпептидазы-4
23	Иматиниб	Ингибитор тирозинкиназы
24	Бевацизумаб	Антитела моноклональные
25	Ритуксимаб	Антитела моноклональные
26	Трастузумаб	Антитела моноклональные
27	Инфликсимаб	Ингибитор фактора некроза опухоли альфа
28	Гозерелин	Аналог гонадотропин-рилизинг гормона
29	Адалимумаб	Иммунодепрессивное средство
30	Золедроновая кислота	Бисфосфонат
31	Алендроновая кислота	Бисфосфонат
32	Альфакальцидол	Витамин
33	Эпоэтин альфа	Стимулятор гемопоэза
34	Эпоэтин бета	Стимулятор гемопоэза
35	Дарбэпоэтин альфа	Стимулятор гемопоэза
36	Вальпроевая кислота	Противоэпилептическое средство
37	Топирамат	Противоэпилептическое средство
38	Церебролизин	Ноотропное средство
39	Холина альфосцерат	Ноотропное средство
40	Сульпирид	Нейролептик
41	Палиперидон	Нейролептик
42	Пароксетин	Антидепрессант
43	Октреотид	Соматостатина аналог
44	Панкреатин	Ферментное средство
45	Глицирризиновая кислота+эссенциальные фосфолипиды	Гепатопротекторное средство
46	Тиоктовая кислота	Метаболическое средство

Заключение

Информационный сервис “База данных клинических исследований лекарственных средств”, созданный на облачной платформе IACPaaS, представляет собой справочник информации о клинических исследованиях

organisation2_Layout 1 01.06.20 17:41 Page 87

Рис. 2. Фрагмент графического интерфейса информационного сервиса "База данных клинических исследований лекарственных средств" с примером введенных данных о клинических исследованиях эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты+эссенциальных фосфолипидов

ЛС. Наполнение сервиса проведено на основе современной достоверной информации, содержащейся в мировых и российских профессиональных биомедицинских данных. Основным преимуществом работы в представленном электронном ресурсе является быстрый поиск актуальной информации, необходимой для принятия решений в области ЛЛО и способствующей повышению качества фармакотерапии у льготных категорий пациентов, получающих медикаментозную помощь по Программе ОНЛС.

Конфликт интересов: нет.

1. Спасенников Б.А., Безмельницына Л.Ю. Проблемы льготного лекарственного обеспечения. Актуальные проблемы медицины и биологии 2018;3(3):58-62 [Spasennikov BA, Bezmelnitsyna LYu. Problems of preferential medicinal provision. Actual problems of medicine and biology 2018;3(3):58-62 (In Russ.)].
2. Квачахия Л.Л. Экономические особенности и проблемы льготного лекарственного обеспечения. Иннов: электронный научный журнал 2018;3(36). Ссылка: http://www.innov.ru/science/economy/ekonomicheskie-osobennosti-i-proble/ (07.01.2020). [Kvachahiya LL. Economic peculiarities and problems of primary medicinal support. http://www.innov.ru/science/economy/ekonomicheskie-osobennosti-i-proble/ (07.01.2020)].
3. Здравоохранение: современное состояние и возможные сценарии развития. Доклад НИУ ВШЭ к XVIII Апрельской международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества, Москва, 11–14 апреля 2017 г. Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики". М.: "Издательский дом Высшей школы экономики" 2017. 54 с. [Healthcare: current status and possible development scenarios. HSE Report to the 18th April International Scientific Conference on Economic and Social Development, Moscow, April 11–14, 2017 National Research University Higher School of Economics. M.: Publishing House of the Higher School of Economics 2017. 54 p. (In Russ.)].
4. Кудряшова А.И., Ростова Н.Б. Информационный портал о лекарственных средствах для оптимизации системы информирования специалистов в целях содействия рациональному использованию лекарств. Медицинский Альманах 2016;4(44):135-139. [Kudryashova AI, Rostova NB. Information portal on medicines to optimize the system of informing specialists in order to promote the rational use of drugs. Medical Almanac 2016;4 (44):135-9 (In Russ.)].
5. Шуматов В.Б., Крукович Е.В., Черная И.П. и др. Развитие сервисного менеджмента как условие успешной модернизации сферы здравоохранения. Тихоокеанский медицинский журнал 2015;1:5-10. [Shumatov VB, Krukovich EV, Chernaya IP. et al. Development of Service Management as a condition for the successful modernization of healthcare. Tikhookeanskiy medicinskiy zhurnal 2015;1:5-10 (In Russ.)].
6. Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/.
7. Сайт единой информационной системы в сфере закупок. http://zakupki.gov.ru/.
8. Цветов В.М. PharmSuitePro – автоматизированное рабочее место врача – клинического фармаколога. Фармакокинетика и фармакодинамика 2016;1:54-5 [Tsvetov VM. PharmSuitePro is an automated workplace of a clinical pharmacologist. Pharmacokinetics and pharmacodynamics 2016;1:54-5 (In Russ.)].
9. Сайт медицинской информационной системы нового поколения "ДОКА+". http://www.docaplus.com/russian/main/.
10. Сайт медицинской информационной системы "МЕДИАЛОГ". https://www.medialog.ru/products/.
11. Грибова В.В., Клещев А.С., Москаленко Ф.М. и др. Облачная платформа IACPAAS: текущее состояние и перспективы развития. Информационные и математические технологии в науке и управлении 2016;2:94-102. [Gribova VV, Kleschev AS, Moskalenko PM. IACPAAS Cloud Platform: current state and evolution trends. Information and mathematical technologies in science and management 2016;2:94-102 (In Russ.)].
12. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Петряева М.В. и др. Инфраструктура IACPAAS для формирования интерпретируемых баз диагностических знаний по заболеваниям произвольной направленности. Семнадцатая Национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием. КИИ-2019 (21–25 октября 2019 г., г. Ульяновск, Россия. Сборник научных трудов. В 2 томах Ульяновск: "УлГТУ", 2019:81-9. [Gribova VV, Okun DB, Petryaeva MV et al. IACPAAS infrastructure for the formation of interpreted diagnostic knowledge bases for diseases of any orientation. Seventeenth National

organisation2_Layout 1 01.06.20 17:41 Page 88

Conference on Artificial Intelligence with international participation. KII-2019 (October 21–25, 2019, Ulyanovsk, Russia). Collection of scientific papers. In 2 volumes. Ulyanovsk: UlSTU 2019:81-89 (In Russ.)].
13. Грибова В.В., Петряева М.В., Окунь Д.Б. и др. Онтология медицинской диагностики для интеллектуальных систем поддержки принятия решений. Онтология проектирования 2018;8(1):58-73. [Gribova VV, Petryaeva MV, Okun DB, et al. Ontology of medical diagnostics for intelligent decision support systems. Design ontology 2018;8(1):58-73 (In Russ.)].
14. Доклад Правительству Российской Федерации о ходе реализации Программы фундаментальных научных исследований Государственных Академий Наук на 2013-2020 годы в 2018 году. Москва 2019. Ссылка: http://www.ras.ru/scientificactivity/2013-2020plan.aspx?print=1 (07.01.2020). Report to the Government of the Russian Federation on the implementation of the Program of Fundamental Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2013-2020 in 2018. Moscow 2019. http://www.ras.ru/scientificactivity/2013-2020plan.aspx?print=1 (07.01.2020) (In Russ.)].
15. IACPaaS. https://iacpaas.dvo.ru/.

Database of clinical trials of medicines as an instrument for decision-making in preferential medicines providing

E.V. Eliseeva , E.S. Maneeva , V.V. Gribova, D.B. Okun

[1]Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia,[2]Institute of Automation and Control Processes, Vladivostok, Russia

Information resources for access to evidence-based clinical trials of medicines in the preferential segment are limited, and, therefore, treatment is not always effective and safe. The development of an electronic database for a quick search for medicinal data may optimize prescribing and purchasing of medicines for patients.

Aim. To develop a methodology for information filling the Database of Clinical Trials of Medicines for the most frequently purchased and prescribed medicines in the Program for Providing Essential Medicines to Preferential Categories of Citizens and justify the need to use the service to improve the quality of pharmacotherapy.

Material and methods. We describe the Database of Clinical Trials of Medicines that can be used to access information about medicines.

Results. The technique of information search has been developed for filling Database of Clinical Trials of Medicines with the clinical trials data including the effectiveness, safety and indications for pharmacotherapy in various patients.

Conclusion. The use of Database of Clinical Trials of Medicines will facilitate the prescribing of rational pharmacotherapy to patients treated in the framework of Program for Providing Essential Medicines to Preferential Categories of Citizens.

Keywords. *Preferential Medicinal Providing, the Program for Providing Essential Medicines to Preferential Categories of Citizens, Database of Clinical Trials of Medicines.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.S. Maneeva. Pacific State Medical University. Prospect Ostryakova, 2, Vladivostok, 690002, Russia. alena_nice_angel@mail.ru.

To cite: Eliseeva EV, Maneeva ES, Gribova VV, Okun DB. Database of clinical trials of medicines as an instrument for decision-making in preferential medicines providing. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(2):84-88 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-2-84-88.