title1.QXD_title1.QXD 17.09.20 13:15 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2020, том 29, номер 3. 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*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

4 **IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году**

А.С. Зыкова, П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, С.В. Моисеев

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

14 **COVID-19 и клиническая фармакология**

А.С. Колбин

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

25 **Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии**

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, 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.И. Новиков, 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, В.Д. Бекетов, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбалян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, И.Г. Смирнова, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Щепалина, А.А. Яковлева

37 **Триггеры декомпенсации различных фенотипов хронической сердечной недостаточности**

С.А. Галочкин, Н.Х. Багманова, Э.Р. Казахмедов, Имад Мерай, Ж.Д. Кобалава

44 **Толщина комплекса интима-медиа общих бедренных артерий как маркер коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца**

В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, М.И. Колядич, Е.В. Лебедев, С.А. Русанова, О.В. Столбушкина, И.И. Шапошник

49 **Профиль пристеночного и полостного микробиома кишечника пациентов с язвенным колитом**

В.А. Купаева, И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева

title1.QXD_title1.QXD 17.09.20 13:15 Page 2

55 **Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах**

А.С. Зыкова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.Д. Сафонова, М.Л. Буланова, Е.П. Гитель, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИИ

61 **Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких**

Е.А. Бородулина, Я.Е. Широбоков, Е.П. Гладунова, Д.А. Кудлай

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

67 **Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты**

А.В. Рудакова

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

73 **Лекарственно-индуцированный остеопороз**

О.Д. Остроумова, И.В. Голобородова

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

80 **Фармакотерапия артериальной гипертонии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике**

М.А. Пляшешников, З.А. Титова, Ю.В. Волкова, О.Г. Жгут

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.

title1.QXD_title1.QXD 17.09.20 13:15 Page 3

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2020, VOL. 29, ISSUE 3

PERSPECTIVE

4 **IgG4-related disease: the state of art**

A. Zykova, P. Novikov, M. Brovko, L. Akulkina, S. Moiseev

VIEW POINT

14 **COVID-19 and clinical pharmacology**

A.S. Kolbin

ORIGINAL ARTICLES

25 **Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia**

P. Glybochko, V. Fomin, S. Moiseev, S. Avdeev, 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. Novikov, P. Nogtev, V. Panasyuk, M. Politov, A. Popov, E. Popova, N. Raspopina, V. Royuk, Y. Sorokin, N. Trushenko, E. Khalikova, N. Tsareva, S. Chikina, N. Chichkova, L. Akulkina, V. Beketov, N. Bulanov, L. Ermolova, A. Zykova, A. Kitbalyan, A. Moiseev, P. Potapov, I. Smirnova, E. Tao, V. Sholomova, A. Shchepalina, A. Yakovleva

37 **Decompensation triggers of various phenotypes of chronic heart failure**

S.A. Galochkin, E.R. Kazakhmedov, N.Kh. Bagmanova, Imad Merai, Zh.D. Kobalava

44 **Intima-media thickness of the common femoral arteries as a marker for coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease**

V.V. Genkel, A.S. Kuznetsova, M.I. Kolyadich, E.V. Lebedev, S.A. Rusanova, O.V. Stolbushkina, I.I. Shaposhnik

49 **Intestinal and fecal microbiome in patients with ulcerative colitis**

V.A. Kupaeva, I.D. Loranskaya, M.N. Boldyreva

55 **Complement activation in ANCA-associated vasculitis**

A. Zykova, N. Bulanov, P. Novikov, E. Safonova, M. Bulanova, E. Gitel, S. Moiseev

PHARMACOECONOMICS

67 **Pharmaco economics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs**

A.V. Rudakova

DRUG SAFETY

73 **Drug-induced osteoporosis**

O.D. Ostroumova, I.V. Goloborodova

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

80 **Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease in real clinical practice**

M.A. Pliasheshnikov, Z.A. Titova, Yu.V. Volkova, O.G. Zhgut

e-mail: avt420034@yahoo.com

www.clinpharm-journal.ru

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 4

IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году

А.С. Зыкова[1], П.И. Новиков[2], М.Ю. Бровко[2], Л.А. Акулкина[2], С.В. Моисеев[1,2]

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

Для корреспонденции: А.С. Зыкова. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com

Для цитирования: Зыкова А.С., Новиков П.И., Бровко М.Ю. и др. IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году. Клин фармакол тер 2019; 29(3):4-13 [Zykova A, Novikov P, Brovko M, et al. IgG4-related disease: the state of art. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):4-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13.

В 2003 г. была впервые опубликована серия наблюдений пациентов с аутоиммунным панкреатитом и системными проявлениями, у которых при гистологическом исследовании отмечались инфильтрация тканей IgG4-позитивными клетками и фиброз. Разработанная в 2012 г. номенклатура IgG4-ассоциированного заболевания дает представление о полиморфизме клинической картины, который наряду с неспецифичностью лабораторных изменений определяет трудности диагностики этого заболевания. Тем не менее, за последние годы проведено достаточно большое количество исследований, посвященных IgG4-ассоциированному заболеванию, и были разработаны классификационные критерии Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой, которые могут быть использованы для отбора пациентов в рандомизированные и наблюдательные клинические исследования. В обзоре литературы освещены основные вопросы тактики ведения пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием.

Ключевые слова. *IgG4-ассоциированное заболевание, аутоиммунный панкреатит, синдром Микулича.*

Иммуноглобулин G4 (IgG4)-ассоциированное заболевание характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией тканей с преобладанием IgG4-позитивных клеток и последующим формированием фиброза [1]. Примерно у половины пациентов наблюдаются облитерирующий флебит и эозинофильная инфильтрация, в то время как некроз, гранулематозное воспаление и наличие многоядерных гигантских клеток и нейтрофилов в составе инфильтратов не характерно для этого заболевания [2]. IgG4-ассоциированное заболевание было выделено в качестве самостоятельной нозологической формы в 2003 г., когда у пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа были обнаружены признаки системного поражения (вовлечение желчных путей, слюнных желез, забрюшинного пространства), а в 2012 г. была предложена первая международная номенклатура заболевания [3,4]. Тем не менее, классические проявления IgG4-ассоциированного заболевания, в частности поражение гепатобилиарной системы в сочетании с ретроперитонеальным фиброзом и тиреоидитом Риделя (характеризующимся распространенным фиброзом и часто поражающим, помимо щитовидной железы, окружающие структуры), были описаны еще в 60-х годах прошлого века [5]. Другие частые проявления IgG4-ассоциированного заболевания – поражение слезных и слюнных желез, которое называют синдромом Микулича (двустороннее симметричное поражение слюнных и слезных желез, сопровождающееся снижением их секреторной функции) или опухолью Кюттнера (хронический склерозирующий сиалоаденит) [6,7].

Клинические проявления IgG4-ассоциированного заболевания неспецифичны, что определяет трудности дифференциальной диагностики, в том числе с инфекциями и опухолями, и увеличивает срок от начала болезни до установления диагноза в среднем до 2 лет [8].

За последние годы отмечается значительный рост числа исследований, посвященных данной патологии, а в 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревма-

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 5

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания, предложенные EULAR/ACR [46]

Шаг 1. Наличие критерия включения: характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоплазмоцитарный инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах

Шаг 2. Отсутствие критериев исключения
Клинические: лихорадка, отсутствие эффекта от применения глюкокортикостероидов
Лабораторные: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, АНЦА, анти-Ro, анти-La, анти-Sm, анти-Jo, анти-Scl-70 и другие специфические антитела, криоглобулины
Рентгенологические: признаки инфекционного или онкологического процесса, включающие формирование полостей, некроза, признаков экзофитного роста и т.д.
Данные световой микроскопии: признаки малигнизации, воспалительной миофибробластической опухоли, некротизирующего васкулита, гранулематозного воспаления, макрофагально-гистиоцитарной инфильтрации
Дополнительные критерии исключения: болезнь Кастелмана, воспалительное заболевание кишечника (если доказано вовлечение панкреатобилиарного тракта), тиреоидит Хашимото (в том случае, если является единственным проявлением)

Шаг 3.

Световая микроскопия	
Неинформативная биопсия	0
Плотный лимфоцитарный инфильтрат	+4
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+6
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и муаровый фиброз ± облитерирующий тромбофлебит	+13
Иммуногистохимия	
IgG4+/IgG 0–40% и 0-9 IgG4+клеток в поле зрения	0
IgG4+/IgG ≥41% и 0-9 IgG4+клеток в поле зрения или IgG4+/IgG 0-40% и ≥10 IgG4+клеток в поле зрения	+7
IgG4+/IgG 41-70% и ≥10 IgG4+клеток в поле зрения или IgG4+/IgG+ ≥71% и 10-50 IgG4+клеток в поле зрения	+14
IgG4+/IgG ≥71% и ≥51 IgG4+ клеток в поле зрения	+16
Концентрация IgG4 в сыворотке крови	
Исследование не проводилось или концентрация в норме	0
До 2 норм	+4
2-5 норм	+6
Более 5 норм	+11
Двухстороннее поражение слезных, околоушных, подъязычных, поднижнечелюстных слюнных желез	
Нет поражения слезных и слюнных желез	0
Поражение одной пары желез	+6
Поражение двух и более пар желез	+14
Грудная клетка	
Обследование не проводилось	0
Перибронхиальные и септальные утолщения	+4
Паравертебральное мягкотканное образование	+10
Поджелудочная железа и желчные пути	
Исследование не проводилось	0
Диффузное увеличение поджелудочной железы	+8
Диффузное увеличение поджелудочной железы и капсулообразное утолщение со сниженной эхогенностью	+11
Описанное выше поражение поджелудочной железы и вовлечение билиарного тракта	+19
Почки	
Исследование не проводилось	0
Гипокомплементемия	+6
Утолщение почечной лоханки или наличие мягкотканного образования	+8
Гипоэхогенные участки в корковом слое почек	+10
Ретроперитонеальное пространство	
Исследование не проводилось	0
Диффузное утолщение стенки абдоминальной аорты	+4
Мягкотканное образование вокруг подвздошных артерий или аорты	+8

Шаг 4. Диагноз соответствует классификационным критериям при наличии входящего критерия, отсутствии критериев исключения и общей сумме баллов ≥20

тологов (ACR) были предложены классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания (табл. 1).

IgG4-ассоциированное заболевание чаще развивается в среднем и пожилом возрасте. Распространенность его среди мужчин выше, чем среди женщин, хотя частота различных клинических форм может варьироваться в зависимости от возраста и пола. Так, у мужчин чаще встречаются аутоиммунный панкреатит 1 типа, ретроперитонеальный фиброз и тубулоинтерстициальный нефрит, а у женщин – сиалоаденит, дакриоаденит и тиреоидит [8,9].

По данным японских исследователей, количество новых случаев аутоиммунного панкреатита 1 типа с 2007 по 2016 г. увеличилось с 0,28 до 3,1 на 100 тысяч населения, а общее число пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием в Японии в 2009 г. составило 8000 человек [10-12]. Значительный рост заболеваемости отражает увеличение информированности об IgG4-ассоциированном заболевании и, соответственно, более частое его распознавание. Точные данные об эпидемиологии IgG4-ассоциированного заболевания в европейской популяции отсутствуют.

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 6

Этиология и патогенез

Этиология IgG4-ассоциированного заболевания остается неизвестной, хотя результаты недавно опубликованного японского исследования у 835 пациентов и 1789 здоровых добровольцев свидетельствуют о роли генетической предрасположенности (локусы *HLA-DRB1* и *FCGR2B*) [13]. К потенциальным факторам риска IgG4-ассоциированного заболевания относят также курение [14] и воздействие асбеста [15], атопию [16] и злокачественные новообразования [17].

В развитии IgG4-ассоциированного заболения можно выделить две фазы – воспаление и фиброз [18,19]. В воспалительную фазу происходит клональная экспансия патогенных В- и Т-клеток, которые накапливаются в тканях и секретируют различные цитокины, хемокины, факторы роста и ферменты, поддерживающие воспаление и способствующие развитию фиброза [20,21]. На втором этапе лимфоцитарные инфильтраты замещаются отложениями соединительной ткани, что в конечном итоге приводит к нарушению функции пораженного органа. Ответственными за созревание наивных В-клеток в IgG4-секретирующие плазматические клетки считают Т-хелперы, выделяющие интерлейкин-4 [20]. В воспаленных тканях плазматические клетки вызывают активацию CD4- и CD8-цитотоксических Т-клеток, повреждающее действие которых связано с выделением различных цитолитических и фиброгенных молекул, таких как перфорин, трансформирующий фактор роста β, интерферон γ, интерлейкин-1 и интерлейкин-6. Кроме того, плазматические клетки участвуют в активации фибробластов и отложении внеклеточного матрикса.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что в развитии иммунного ответа при IgG4-ассоциированном заболевании могут играть роль различные аутоантигены, такие как прохибитин, ламинин 511, галектин 3 и аннексин А11, возможно, в результате нарушения иммунологической толерантности [22-25]. В то же время вклад IgG4 антител, секретируемых плазматическими клетками, в развитие воспаления при IgG4-ассоциированном заболевании остается неопределенным, хотя гипотетически антитела могут участвовать в образовании иммунных комплексов и усиливать повреждение тканей за счет активации комплемента [20]. T. Sasaki и соавт. в опытах на мышах показали, что моноклональные IgG4 антитела против панкреатических клеток, экспрессирующих овальбумин, вызывают воспаление поджелудочной железы только при одновременном введении цитотоксических Т-лимфоцитов [26]. Эти данные могут указывать на синергизм повреждающего действия IgG4 антител и цитотоксических Т-клеток.

Клиническая картина

Клиническая картина IgG4-ассоциированного заболевания неоднородна, а в литературе описано поражение практически всех органов (табл. 2), в том числе слюнных и слезных желез, щитовидной железы, поджелудочной железы, мозговых оболочек, орбиты, желчных протоков, легких, почек, аорты и забрюшинного пространства [27,28]. При анализе первых крупных исследований отмечена разница в частоте основных проявлений заболевания в европейской и азиатской популяциях (табл. 2). Примерно у 40% пациентов отмечаются клинические признаки поражения одного органа, однако со временем в процесс могут вовлекаться другие органы и ткани [2]. Для IgG4-ассоциированного заболевания типично наличие опухолевидных образований (псевдоопухолей) в разных тканях, в том числе орбите, слюнных железах, легких. Заболевание характеризуется медленным прогрессированием, а клинические симптомы могут длительное время отсутствовать, поэтому диагноз нередко устанавливают поздно при наличии необратимых изменений в пораженных органах. При IgG4-ассоциированном заболевании часто снижается масса тела на 5-15 кг, в то время как высокая лихорадка практически всегда отсутствует [2].

ТАБЛИЦА 2. Частота (%) органных поражений при IgG4-ассоциированном заболевании [27, 28]

Органы	Wallace et al., 2016 (n=125)	Inoue et al., 2015 (n=235)
Слюнные железы	28,0	34
Орбита	22,4	4
Поджелудочная железа	19,2	60
Забрюшинное пространство	18,4	4
Легкие	17,6	13
Почки	12,0	23

Z. Wallace и соавт. на основании анализа 493 больных из двух международных когортных исследований выделили четыре фенотипа IgG4-ассоциированного заболевания, в том числе поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (31%), ретроперитонеальный фиброз, сочетающийся или не сочетающийся с аортитом (24%), поражение головы и шеи (24%) и классический синдром Микулича с системными проявлениями (22%). Интересно отметить, что последняя группа характеризовалась б óльшим числом органных поражений и высокой концентрацией IgG4 в сыворотке крови, в то время как у пациентов с ретроперитонеальным фиброзом титры последних были самыми низкими [8]. Во всей когорте среднее число пораженных органов составило 2,9±1,8. Чаще всего наблюдалось поражение поджелудочной железы и гепатобилиарной системы (47,7%) и слюнных желез (37,7%). У представителей монголоидной расы чаще встречалось поражение органов головы и шеи, а у европеоидов – поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы и/или ретроперитонеальный фиброз с аортитом [8]. Полученные данные свидетельствуют о том, что расовая принадлежность может ассоциироваться с определенными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания.

В российском исследовании у 52 пациентов основными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания были псевдоопухоли орбиты (65,4%), поражение слюнных желез (46,2%) и ретроперитонеальный фиброз

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 7

(17,3%) [29]. В то же время аутоиммунный панкреатит 1 типа и склерозирующий холангит встречались всего в 1,9% случаев, т.е. значительно реже, чем в зарубежных исследованиях, проводившихся в европеоидной популяции.

W. Zhang и J. Stone предложили выделять два подтипа IgG4-ассоциированного заболевания – пролиферативный и фибротический [2]. Первый характеризуется преимущественным поражением железистых и эпителиальных тканей и развитием лимфаденопатии, дакриоаденита, сиалоаденита, аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита, тубулоинтерстициального нефрита, поражения легких, синусов и гипофиза. У больных с пролиферативным типом заболевания наблюдаются высокие сывороточные титры IgG4, IgG1 и IgE, гипокомплементемия, эозинофилия и одновременное поражение нескольких органов, часто сопровождающееся атопией [9,30]. Для фибротического типа IgG4-ассоциированного заболевания свойственно вовлечение экстрагландулярных тканей и поражение одного органа или части тела с преобладанием фиброза, например, ретроперитонеальный фиброз, склерозирующий мезентерит, фиброзирующий медиастинит, хотя может наблюдаться и поражение щитовидной железы (тиреоидит Риделя) или мозговых оболочек (гипертрофический пахименингит). Атопические заболевания и перечисленные выше изменения лабораторных показателей обычно отсутствуют. Выделение этих подтипов весьма условно, так как они могут перекрещиваться между собой и, возможно, отражают различные этапы одного воспалительного процесса. Нельзя исключить, что пролиферативные изменения бывает труднее выявить при поражении забрюшинного пространства, брыжейки или средостения, поэтому диагноз устанавливают на более поздней стадии, когда у пациента уже развиваются выраженные фиброзные изменения [2].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Первые критерии диагностики IgG4-ассоциированного заболевания были предложены японской группой исследователей в 2011 г. [31]. В качестве ключевых критериев были выделены (1) увеличение сывороточной концентрации IgG4 более 1,35 г/л и (2) >40% IgG4-позитивных клеток среди IgG-позитивных плазматических клеток и более 10 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле зрения при гистологическом исследовании биоптата пораженной ткани. Для установления “достоверного” диагноза IgG4-ассоциированного заболевания необходимо сочетание характерных клинических признаков (увеличение органа, псевдоопухоль или нодулярное поражение или дисфункция органа) с указанными результатами серологического и иммуногистохимического исследований. При отсутствии результатов гистологического исследования или повышения сывороточной концентрации IgG4 у пациентов с типичными клиническими проявлениями диагноз расценивается как возможный или вероятный, соответственно. Чувствительность предложенных критериев была высокой в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания с поражением слюнных желез (синдром Микулича) и почек, однако они не позволяют установить определенный диагноз у пациентов с поражением поджелудочной железы, забрюшинного пространства или головного мозга, учитывая сложность получения биоптата соответствующей ткани. Трактовка результатов нефробиопсии может представлять трудности, так как инфильтрация почечной паренхимы IgG4-позитивными клетками может наблюдаться при АНЦА-ассоциированных васкулитах (ААВ), системной красной волчанке или диабетической нефропатии [32,33].

Сывороточная концентрация IgG4 повышается у 55-97% больных с IgG4-ассоциированным заболеванием и коррелирует с числом пораженных органов [18]. M. Hao и соавт. изучили диагностическое значение сывороточного содержания IgG4 с помощью мета-анализа 9 исследований случай-контроль, в которые в целом были включены 1235 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием и 5696 пациентов, составивших контрольную группу [34]. Чувствительность и специфичность концентрации IgG4 более 1,35-1,44 г/л в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания составили 87,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 85,2-89,0%) и 82,6% (95% ДИ 81,6-83,6%), соответственно. При использовании в качестве “отрезного” значения более высокого содержания IgG4 (2,70-2,80 г/л) специфичность увеличилась до 94,8% (95% ДИ 94,1-95,4%), однако чувствительность снизилась до 63,0% (95% ДИ 60,0-66,0%). Сывороточное содержание IgG4 может быть использовано в качестве скринингового показателя, однако необходимо учитывать возможность его повышения при других аутоиммунных заболеваниях, а также инфекциях и опухолях [18]. M. Ebbo и соавт. при обследовании 59 пациентов с сывороточной концентрацией IgG4 более 1,35 г/л диагностировали IgG4-ассоциированное заболевание только в 10% случаев. В остальных случаях причиной повышения сывороточного уровня IgG4 были повторные инфекции (25%), аутоиммунные заболевания (14%) и другие заболевания, в том числе опухоли, интерстициальные заболевания легких, муковисцидоз, системные васкулиты и др. [35]. При интерпретации результатов лабораторного исследования следует учитывать и ограничения методов исследования (турбидиметрии или нефелометрии). Повышение отношения сывороточных уровней IgG4/IgG (>10%) или IgG4/IgG1 (>24%) может улучшить точность диагностики, особенно при незначительном повышении сывороточной концентрации IgG4 [36].

Другие серологические показатели еще менее специфичны. Возможно умеренное увеличение СОЭ, в то время как концентрация С-реактивного белка (СРБ) обычно нормальная, а ее значительное увеличение скорее заставляет исключать другие заболевания, которые могут имитировать IgG4-ассоциированное заболевание, например, ААВ [37]. Примерно у трети больных наблюдаются эозинофилия и увеличение сывороточной кон-

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 8

центрации IgE [28,38,39]. Часто отмечается увеличение титров IgG других подклассов, в том числе IgG1, IgG2 и IgG3, хотя и в меньшей степени, чем IgG4.

Наличие антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в сыворотке крови как критерий исключения IgG4-ассоциированного заболевания заслуживает отдельного обсуждения в контексте проблемы дифференциального диагноза между IgG4-ассоциированным заболеванием с серопозитивностью по АНЦА, ААВ с наличием IgG4-позитивных клеток или перекрестного синдрома. В литературе описано 17 случаев "перекреста" ААВ и IgG4-ассоциированного заболевания, из них только у трех отмечалась серопозитивность по АНЦА без соответствующих гистологических изменений [40]. По мнению некоторых исследователей, избыточная продукция IgG4 может приводить к развитию ААВ, по аналогии с АНЦА, участвующими в прайминге нейтрофилов и представляющими преимущественно IgG1 подкласс [41]. Наша клиника располагает двумя наблюдениями пациентов с псевдоопухолью орбиты и гистологическими признаками IgG4-ассоциированного заболевания, у которых определялись АНЦА в высоком титре. У обоих пациентов отмечено рецидивирующие течение заболевания, потребовавшее назначение ритуксимаба.

Важное значение в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания имеют результаты гистологического и иммуногистохимического исследования, которые позволяют выявить характерные гистологические изменения и увеличение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях. На международной конференции в Бостоне в 2011 г. были выделены следующие гистологические признаки IgG4-ассоциированного заболевания: (1) лимфоплазмоцитарная инфильтрация, (2) "муаровый" фиброз и (3) облитеративный флебит [42]. Могут также наблюдаться флебит без облитерации просвета сосуда и увеличение количества эозинофилов, хотя сами по себе эти признаки мало чувствительны и неспецифичны. В то же время эпителиодноклеточные гранулемы, выраженная нейтрофильная инфильтрация и зоны некроза обычно указывают на наличие других заболеваний, в частности гранулематоза с полиангиитом [43]. В большинстве случаев определенный диагноз IgG4-ассоциированного заболевания предполагает наличие по крайней мере двух из трех основных критериев, прежде всего лимфоплазмоцитарной инфильтрации и "муарового" фиброза, хотя в некоторых тканях, в том числе лимфатических узлов, малых слюнных и слезных желез или легких, признаки "муарового" фиброза или облитеративного флебита могут отсутствовать.

Еще одним ключевым диагностическим признаком IgG4-ассоциированного заболевания считают увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток по крайней мере более 10 в поле зрения. Следует отметить, что "отрезное" значение этого показателя варьируется в значительных пределах (от 10 до 200) в зависимости от пораженного органа и методики получения образца (биопсия или хирургическое вмешательство) [42]. Кроме того, увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях при некоторых воспалительных заболеваниях может быть связано с большим общим количеством плазматических клеток [44]. Более надежным показателем считают увеличение отношения IgG4/IgG-позитивных плазматических клеток более 40% [31]. Необходимо учитывать, что отношение IgG4/IgG-позитивных плазматических клеток в тканях может быть повышено при разных аутоиммунных заболеваниях, в частности ревматоидном артрите [45], поэтому диагноз IgG4-ассоциированного заболевания не может основываться только на увеличении числа IgG4-позитивных плазматических клеток в крови или тканях и предполагает наличие соответствующих клинических проявлений и гистологических изменений.

В 2019 г. экспертами ACR/EULAR предложены классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания, которые были валидированы более чем у 1000 пациентов с этим заболеванием и почти у 800 пациентов с другими состояниями [46]. Эти критерии позволяли дифференцировать IgG4-ассоциированное заболевание от других заболеваний, в том числе злокачественных опухолей, гранулематозов, системных васкулитов, с высокими специфичностью (97,8%) и чувствительностью (82,0%). Более того, разработанные критерии оставались надежными после исключения из алгоритма результатов биопсии или сывороточной концентрации IgG4. Необходимо отметить, что класссификационные критерии предназначены не для диагностики заболевания, а для создания более однородных выборок пациентов в рамках клинических, научных или наблюдательных исследований, поэтому несоответствие пациента предложенным критериям не исключает диагноз IgG4-ассоциированного заболевания. Тем не менее, они представляет большой интерес и для практикующего врача.

Перспективным методом диагностики IgG4-ассоциированного заболевания считают позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). Французские исследователи оценили результаты 46 ПЭТ/КТ у 21 больного с IgG4-ассоциированным заболеванием [47]. На момент установления диагноза или рецидива во всех случаях было выявлено патологическое накопление ^{18}F-фтордезоксиглюкозы в органах, которые обычно поражаются при IgG4-ассоциированном заболевании. Как правило, ПЭТ/КТ превосходила стандартные визуализирующие методы по чувствительности в диагностике поражения различных органов, прежде всего артерий, слюнных желез и лимфатических узлов, хотя в некоторых случаях, например, при наличии очагов небольшого размера, результаты исследования были ложноотрицательными. Результаты ПЭТ/КТ до и после лечения обычно коррелировали с ответом на терапию и активностью болезни.

В настоящее время изучаются новые клеточные и гуморальные маркеры, которые могут иметь значение для диагностики (антитела к галектину 3, аннексину А11, ламинину 511 и прохибитину, сывороточный

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 9

ТАБЛИЦА 3. Международные рекомендации по лечению IgG4-ассоциированного заболевания [50]

Положения	Согласие экспертов, %	Класс рекомендаций
1. Для точной оценки IgG4-ассоциированного заболевания необходимы полный клинический анамнез, результаты физического, лабораторных исследований и соответствующих радиологических исследований	96	4/C
2. Диагноз настоятельно рекомендуется подтверждать с помощью биопсии с целью исключения злокачественных опухолей и других заболеваний, которые могут имитировать IgG4-ассоциированное заболевание	94	5/D
3. Все пациенты с активным IgG4-заболеванием нуждаются в лечении, иногда неотложном. Лечение также требуется части пациентов с бессимптомным IgG4-ассоциированным заболеванием	87	4/C
4. При отсутствии противопоказаний препаратами первой линии у всех пациентов с активным нелеченным IgG4-ассоциированным заболеванием являются глюкокортикостероиды	94	2b/B
5. У некоторых, но не всех больных лечение необходимо начинать с комбинации ГКС со стероидосберегающими иммуносупрессивными препаратами, так как монотерапия ГКС в конечном итоге не позволяет контролировать заболевание и сопровождается отдаленными побочными эффектами	46	4/C
6. После успешного завершения индукционной терапии у некоторых пациентов обоснована поддерживающая терапия	94	2b/B
7. В случае развития рецидива после индукции ремиссии показано повторное лечение ГКС. Кроме того, в таких случаях возможно применение иммуносупрессивного препарата для поддерживающей терапии	81	4/C

IgG2), оценки активности (сывороточный растворимый рецептор интерлейкина-2, РНК IgG4/IgG, активированные Tfh2 клетки, RANKL, BAFF, APRIL, CD4+ цитотоксические Т-клетки, C5, C5a и др.), фиброза (CCL-18, индекс ELF, GDF-15, M2 макрофаги) и риска развития рецидивов (В-клетки памяти) [18,48].

Лечение

Тактика лечения IgG4-ассоциированного заболевания разработана недостаточно и в основном базируется на мнении экспертов и результатах ретроспективных исследований. В последние годы опубликованы первые проспективные исследования, хотя они в основном были небольшими и нерандомизированными [18]. При выборе лечения необходимо учитывать характер и тяжесть клинических проявлений, а также результаты гистологического исследования. В частности, у пациентов с преобладающими воспалительными изменениями в пораженных органах и тканях можно ожидать большего эффекта от иммуносупрессивной терапии, чем у больных с выраженным фиброзом. В последнем случае более эффективным может оказаться хирургическое вмешательство. M. Lanzillotta и соавт. недавно показали, что отдаленные результаты лечения зависят от клинического фенотипа IgG4-ассоциированного заболевания [49]. У пациентов с поражением органов головы и шеи эффективность иммуносупрессивной терапии была ниже, а рецидивы развивались в более короткие сроки, что привело к увеличению кумулятивной дозы глюкокортикостероидов (ГКС). У пациентов с поражением поджелудочной железы/гепатобилиарной системы и синдромом Микулича с системными проявлениями был значительно повышен риск развития сахарного диабета при лечении ГКС.

В 2015 г. на Втором международном симпозиуме были приняты рекомендации по тактике лечения пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием, которое проводится в два этапа: индукция ремиссии и поддерживающая терапия (табл. 3) [50]. Авторы подчеркнули, что в ряде клинических ситуаций оправдана выжидательная тактика, например, при незначительном увеличении слюнных желез или бессимптомной лимфаденопатии. Тем не менее, с учетом прогрессирующего течения IgG4-ассоциированного заболевания в большинстве случаев оправдано раннее назначение иммуносупрессивной терапии.

В качестве препаратов первого ряда для лечения IgG4 чаще всего применяют ГКС в дозе 30-40 мг/сут в пересчете на преднизолон. В одном ретроспективном и одном рандомизированном исследованиях частота достижения ремиссии была сопоставимой при применении высоких (0,8-1 мг/кг) и средних (0,5-0,6 мг/кг) доз ГКС, хотя рецидивы чаще развивались во второй группе [51,52]. В некоторых случаях, например, для предотвращения необратимого сдавления зрительного нерва при псевдоопухоли орбиты, возможна пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 0,5-1 г/сут в течение трех дней [53,54]. Продолжительность индукционной терапии ГКС и тактика снижения дозы в рекомендациях не определены. Обычно лечение ГКС в стартовой дозе продолжают в течение 2-4 недель, после чего ее начинают уменьшать на 5 мг каждые две недели [50]. В одном многоцентровом проспективном исследовании начальную дозу ГКС 0,6 мг/кг/сут снижали на 10% каждые 2 недели, при этом клинический эффект был отмечен у 93% пациентов [53]. Большинство пациентов хорошо отвечают на индукционную терапию ГКС, поэтому их неэффективность может служить основанием для дополнительных исследований с целью подтверждения диагноза [50]. Например, в ретроспективном исследовании, проведенном в клинике Мейо (США), ремиссия была достигнута практически у всех 978 больных с аутоиммунным панкреатитом [56]. Во многих центрах ГКС отменяют через 3-6 мес после начала индукционной терапии, хотя многие японские специалисты рекомендуют продолжать поддерживающую терапию ГКС в низких дозах в течение до 3 лет [57].

В течение 3 лет после установления диагноза рецидивы IgG4-ассоциированного заболевания той же или

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 10

ТАБЛИЦА 4. Основные иммуносупрессивные препараты, изучавшиеся при IgG4-ассоциированном заболевании [18]

Препарат	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия	Форма заболевания	Дизайн исследования
Азатиоприн	0,5-2,5 мг/кг/сут	0,5-2,5 мг/кг/сут	Аутоиммунный панкреатит, ТИН	Серия наблюдений
Метотрексат	15-20 мг/нед	15-20 мг/нед	Аутоиммунный панкреатит, сиалоаденит, псевдоопухоли	Серия наблюдений
Лефлуномид	10-20 мг/сут	10-20 мг/сут	Системные формы	Серия наблюдений, РКИ
Микофенолата мофетил	1000-1500 мг/сут 1000-2000 мг/сут	500-1000 мг/сут 1000-2000 мг/сут	Системные формы	РКИ Ретроспективные
Циклофосфамид	50-100 мг/сут (3 мес)	50 мг/сут (>9 мес)	Системные формы	Проспективное
Циклоспорин	100 мг/сут	100 мг/сут	Поражение легких	Серия наблюдений
Такролимус	1-2,5 мг/сут	1-2,5 мг/сут	Аутоиммунный панкреатит, системная форма с лимфаденопатией и сиалоаденитом	Серия наблюдений
Игуратимод	50 мг/сут	50 мг/сут	Легкие формы, преимущественно с сиалоаденитом	Проспективное

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

другой локализации развиваются у 46-90% больных как во время снижения доз ГКС (26-40% больных), так и после их отмены (46-54% больных) [18]. При высокой угрозе рецидива, факторами риска которого считают полиорганное поражение, повышение концентрации IgG4, IgE и эозинофилию периферической крови [16, 28,58], к стартовой терапии ГКС могут быть добавлены различные иммуносупрессивные препараты, в том числе азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, лефлуномид, такролимус, циклоспорин А, игуратимод и циклофосфамид, хотя их эффективность убедительно не доказана (табл. 4) [18,59,60]. По данным крупного когортного исследования у 215 пациентов с впервые выявленным IgG4-ассоциированным заболеванием, частота ремиссии через 6 мес после начала комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами (чаще всего применяли циклофосфамид и микофенолата мофетил) была выше (92,8%), чем при монотерапии ГКС (79,2%) [58]. В другом проспективном исследовании у 104 пациентов с впервые выявленным IgG4-ассоциированным заболеванием были сопоставлены эффективность и безопасность монотерапии ГКС и комбинации ГКС с циклофосфамидом (50–100 мг/сут в течение 3 месяцев с дальнейшим снижением дозы). В первые месяцы после начала лечения частота достижения ремиссии была сопоставимой в двух группах, однако через 1 год ремиссия значительно чаще сохранялась у больных, получавших комбинированную терапию (88,0% против 59,6%), за счет более низкой частоты рецидивов (12,0% против 38,5%) [60]. У двух пациентов циклофосфамид был заменен на микофенолата мофетил в связи с развитием гепатотоксичности. У трех пациентов были диагностированы инфекции легкой и средней степени тяжести, не потребовавшие отмены препарата.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором у 69 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием сравнивали эффективность монотерапии ГКС (в стартовой дозе 0,6-0,8 мг/кг) и комбинированной терапии ГКС и микофенолата мофетилом в низкой дозе (1,0-1,5 г/сут) [61]. Через 1 мес эффективность двух схем иммуносупрессивной терапии была сопоставимой, однако через 1 год у больных, получавших комбинированную терапию, было отмечено значительное увеличение частоты ремиссии (76,5% против 51,4%) и снижение кумулятивной частоты рецидивов (20,6% против 40,0%).

Отдельно стоит упомянуть игуратимод, ингибирующий ядерный фактор каппа В и зарегистрированный лишь в Японии и Китае для лечения ревматоидного артрита. В двух исследованиях этот препарат применяли при локальных формах IgG4-ассоциированного заболевания в качестве альтернативного метода лечения при рецидивирующем течении болезни [62] или в качестве дополнения к ГКС [63].

Целесообразность включения иммуносупрессивных препаратов в схемы стартовой терапии по крайней мере у части пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием была подтверждена при мета-анализе 15 когортных исследований в целом у 1169 больных [64]. У пациентов, получавших комбинированную терапию, было отмечено значительное увеличение вероятности достижения ремиссии по сравнению с монотерапией ГКС (отношение шансов 3,36; 95% ДИ 1,44-7,83) или базисными противовоспалительными препаратами (55,31; 95% ДИ 13,73-222,73).

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), как правило, назначают при неэффективности иммуносупрессивных средств (табл. 5), хотя они, в частности ритуксимаб, вероятно, могут быть и альтернативой стандартным схемам терапии. Ритуксимаб был первым ГИБП, использованным при IgG4-ассоциированном заболевании как для индукционной, так и поддерживающей терапии. В проспективном исследовании ритуксимаб (две дозы по 1000 мг) применяли у 30 больных с IgG4-ассоциированным заболеванием [65]. Двадцать шесть пациентов не получали ГКС, в то время как остальные прекращали их прием в течение 2 месяцев. Частота ответа на лечение составила 97%. Через 6 мес полная ремиссия была отмечена у 47% больных, а через 12 мес – у 40%. Таким образом, в этом исследовании применение ритуксимаба в виде одного цикла позволяло достичь ответа на лечение у значительной части больных даже без сопутствующей терапии ГКС. M. Ebbo и соавт. применяли ритуксимаб у 33 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием [66]. Частота

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 11

ТАБЛИЦА 5. Генно-инженерные биологические препараты, используемые при IgG4-ассоциированном заболевании [18]

Патологическое звено	Препарат	Дизайн исследования
В-лимфоциты	Ритуксимаб	Проспективные
	Бортезомиб	Клиническое наблюдение
	Инбилтизумаб	РКИ (IIb фаза)
Т-лимфоциты	Абатацепт	Открытое проспективное, клинические наблюдения
Блокаторы ИЛ-4/13	Дупилумаб	Клиническое наблюдение
Ингибиторы ФНО-α	Инфликсимаб	Клиническое наблюдение

клинического ответа на лечение составила 93,5%, причем примерно в половине случаев удалось отменить ГКС. Тем не менее, в среднем через 19±11 мес после ведения препарата у 41,9% пациентов развился рецидив заболевания. Поддерживающая терапия ассоциировалась с увеличением безрецидивной выживаемости (p=0,02). Терапия ритуксимабом нередко сопровождалась развитием тяжелых инфекций (8 случаев у 4 пациентов) и гипогаммаглобулинемии (у 3). В другом исследовании эффективность и безопасность поддерживающей терапии ритуксимабом оценивали у 14 больных, ответивших на введение препарата [67]. Семь из них получали ритуксимаб только в случае рецидива, а 7 пациентов – каждые 6 мес. Через 18 мес безрецидивная выживаемость в первой группе была значительно ниже, чем во второй (29% и 100%, соответственно; p=0,006). Инфекционные осложнения зарегистрировали у 6 из 14 больных (по 3 в каждой группе). В России опубликованы положительные результаты применения ритуксимаба у 7 больных с IgG4-ассоциированным заболеванием [68].

В целом приведенные данные свидетельствуют об эффективности как индукционной, так и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием. Соответственно, этот препарат может использоваться в случае неэффективности ГКС или как альтернатива последним при наличии противопоказаний к их применению. В то же время обращает на себя внимание достаточно высокая частота осложнений терапии ритуксимабом. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить место и оптимальные схемы применения ритуксимаба в лечении IgG4-ассоциированного заболевания, в частности показания к поддерживающей терапии.

С учетом важной роли Т-клеточного звена в патогенезе заболевания возможной альтернативой ритуксимабу может быть абатацепт, однако его применение ограничивается описанием клинических наблюдений при синдроме Микулича и аутоиммунном панкреатите [69].

При проведении клинических исследований важное значение имеет стандартизированная оценка результатов лечения. У пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием применение унифицированных критериев особенно важно, учитывая разнообразие форм заболевания. С этой целью разработан индекс ответа на лечение (IgG4-RD RI) по аналогии с Бирмингемским индексом активности васкулита (BVAS) [70]. IgG4-RD RI рассчитывается в баллах с учетом активности и необратимого повреждения различных органов (мозговые оболочки, гипофиз, орбита и слезные железы, слюнные железы, щитовидная железа, лимфатические узлы, легкие, аорта и крупные сосуды, забрюшинное пространство, средостение и брыжейка, поджелудочная железа, печень и желчные протоки, почки, кожа, другие), наличия симптомов, необходимости в неотложном лечении и сывороточного уровня IgG4. Несмотря на определенные недостатки, этот индекс сегодня все шире используется в клинических исследованиях и обычной практике [71].

Заключение

Интерес к IgG4-ассоциированному заболеванию за последнее время значительно увеличился. В настоящее время мы располагаем достаточно большим количеством данных о клинических и морфологических проявлениях этого заболевания и классификационными критериями, которые представляют интерес не только для исследователей, но и практикующих врачей. Разработан индекс активности IgG4-ассоциированного заболевания, который может быть использован в клинических исследованиях для определения ответа на лечение. Активно изучаются новые клеточные и гуморальные биомаркеры, которые могут найти применение для диагностики, оценки активности и фиброза и мониторирования эффективности лечения. Показана информативность ПЭТ/КТ в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания, хотя более широкое применение этого метода сдерживается его высокой стоимостью. В будущем можно ожидать увеличения количества рандомизированных клинических исследований различных схем иммуносупрессивной терапии. ГКС в средних дозах остаются препаратами первой линии в лечении IgG4-ассоциированного заболевания. Эти препараты позволяют достичь ремиссии у большинства пациента, однако после снижения дозы или отмены ГКС нередко развивается рецидив, в то время как длительная поддерживающая терапия ГКС ассоциируется с высоким риском нежелательных эффектов. Применение иммуносупрессивных препаратов или ГИБП, прежде всего ритуксимаба, позволяет улучшить результаты лечения у части больных с IgG4-ассоциированным заболеванием, хотя показания к их назначению и схемы терапии нуждаются в уточнении.

Конфликт интересов: нет.

1. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. Rheumatology (Oxford) 2020;59(Suppl 3):iii123-31.
2. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol 2019;1:e55–65.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003;38(10):982-4.
4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012;64(10):3061-7.
5. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB, et al Sclerosing cholangitis: its possible association with Riedel's struma and fibrous retroperitonitis. Report of two cases.

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 12

N Engl J Med 1963;269:8-12.
6. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (K üttner's tumor). Am J Surg Pathol 2005;29(6):783-91.
7. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? Am J Surg Pathol 2004;28(9):1193-203.
8. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 2019;78(3):406-12.
9. Wang M, Zhang P, Lin W, et al. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. Arthritis Res Ther 2019;44:21.
10. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012;22(1):1-14.
11. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas 2015;44(4):535-9.
12. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020;55(4):462-70.
13. Terao C, Ota M, Iwasaki T, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. Lancet Rheumatol 2019;1:e14-22.
14. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? Pancreatology 2014;14:284–8.
15. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. Ann Intern Med 2014;161:181–8.
16. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, osinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(9):1444-52.
17. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy. Arthritis Rheumatol 2016;68:2283–9.
18. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ 2020;369:1067.
19. Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol 2020;32:146-51.
20. Della-Torre E, Rigamonti E, Perugino C, et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2020;145:968-81.
21. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138:825-38.
22. Du H, Shi L, Chen P, et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. PLoS One 2015;10:e0125331.
23. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med 2018;10(453):eaaq0997.
24. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2019;143:736-45.
25. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. Gut 2018;67:728-35.
26. Sasaki T, Yajima T, Shimaoka T, et al. Synergistic effect of IgG4 antibody and CTLs causes tissue inflammation in IgG4-related disease. Int Immunol 2020;32:163-74.
27. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94(15):e680.
28. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67(9):2466-75.
29. Сокол Е.В. Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016, 23 с.
30. Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. Nat Rev Nephrol 2015;11:599–609.
31. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al., Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). Mod Rheumatol 2012;22:21–30.
32. Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Mod Pathol 2011;24(11):1480-7.
33. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome – the meaning of elevated serum levels of IgG4. Intern Med 2010;49(14):1365-70.
34. Hao M, Liu M, Fan G, et al.. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3785.
35. Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. Int J Rheumatol 2012;2012:602809.
36. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic performance of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1707.
37. Kawashima H, Utsugi A, Shibamiya A, et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG-4-related diseases: case series and review of literature. Immunol Res 2019;67:99-107.
38. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. Arthritis Rheumatol 2016;68:2290-9.
39. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. Medicine (Baltimore) 2012;91:49-56.
40. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? Int J Rheum Dis 2019;22(10):1926-32.
41. Bravais J, Pogliaghi M, Polivka M, et al. IgG4-related disease and ANCA positivity: an overlap syndrome?. QJM 2017;110(11):749-50.
42. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012;25:1181-92.
43. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4 [Novikov PI, Semenkova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitides. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2013;22(1):70-4 (In Russ.)].
44. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol 2009;22:589–99.
45. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. J Clin Pathol 2011;64:237–43.
46. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheuma - tology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol 2020;72(1):7-19.
47. Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(1):86-96.
48. Tang J, Cai S, Ye C, Dong L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2020;50(2):354-9.
49. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect differences in epidemiological features, serological findings, and prognostic outcomes. Rheumatology (Oxford) 2020;59(9):2435-42.
50. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al, Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2015;67: 1688-99.
51. Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2014;43(2):261-7.
52. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. Int J Rheum Dis 2017;20(5):639-46.
53. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Efficacy of steroid pulse therapy for autoimmune pancreatitis type 1: a retrospective study. PLoS One 2015;10(9): e0138604.
54. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2011;46(5):696-704.
55. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2017;27(5):849-54.
56. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut 2013;62:1607–15.
57. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;49:961–70.
58. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. Arthritis Res Ther 2018;20(1):65.
59. Quero M, Draibe J, Solanich X, et al. Clinical features and outcomes in a cohort of patients with immunoglobulin G4-related disease at a university hospital in Spain. Clin Kidney J 2019;12(6):829-35.
60. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. Sci Rep 2017;7(1):6195.
61. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford) 2019;58(1):52-60.
62. Liu Y, Zhang Y, Bian W, et al. Efficacy and safety of iguratimod on patients with relapsed or refractory IgG4-related disease. Clin Rheumatol 2020;39(2):491-7.
63. Zhang, Panpan Gong, Yiyi et al. Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: A prospective clinical trial. Int J Rheum Dis 2019;22(8):1479–88.
64. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2020;59(4):718-726.
65. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1171–77.
66. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One 2017;12(9):e0183844.
67. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, et al. Long-term efficacy of maiȋ te nance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. Eur J Intern Med 2020; 74:92-8.
68. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. Тер архив 2013;85(2):48-53 [Sedyshev S, Vasilyev V, Kovrigina A, et al. IgG4-related disease: patient group characterization and rituximab therapy. Ter Arkh 2013;85(2):48-53 (In Russ.)].
69. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. Ann Rheum Dis 2016;75(8):1576-8.
70. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. Int J Rheumatol 2012;2012:259408.
71. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018;70:1671-8.

actual3_Layout 1 17.09.20 13:25 Page 13

IgG4-related disease: the state of art

A. Zykova[1], P. Novikov[2], M. Brovko[2], L. Akulkina[2], S. Moiseev[1,2]

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

In 2003, the Japanese authors reported a case series of patients with autoimmune pancreatitis and systemic manifestations showing tissue infiltration with IgG4-positive cells and fibrosis. The first nomenclature of IgG4-related diseases that was developed in 2012 highlights their protean clinical picture, which, along with the absence of specific laboratory tests, underlies diagnostic challenges. In recent years, multiple studies of IgG4-related disease were undertaken and gave rise to classification criteria that have been developed by the American College of Rheumatology and The European League Against Rheumatism. The review of the literature highlights the current management of patients with IgG4-related disease.

Key words. *IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrome.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Zykova. Lomonosov Moscow State University. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. ansezy@gmail.com.

To site: Zykova A, Novikov P, Brovko M, et al. IgG4-related disease: the state of art. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):4-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/ 0869-5490-2020-3-4-13.

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 14

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

COVID-19 и клиническая фармакология

А.С. Колбин

Кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет

Для корреспонденции: А.С. Колбин. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. alex.kolbin1971@gmail.com

В статье рассматривается роль клинической фармакологии в управлении пандемией COVID-19, в частности разработке лекарственных средств, оказывающих действие на коронавирусную инфекцию. Предлагаются различные стратегии и горизонты изучения данной инфекции и анализируются отдельные группы лекарств. Подробно обсуждаются текущие клинические исследования при COVID-19, основные тренды, проблемы и задачи, стоящие перед клинической фармакологией, роль клинических рекомендаций. Приведены результаты применения различных лекарственных средств в реальной клинической практике и рассматриваются основные направления работы врача клинического фармаколога и дисциплины в целом при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова. *Клиническая фармакология, лекарственные средства, клинические исследования, COVID-19.*

Для цитирования: Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология. Клин фармакол тер 2020;29(3):14-24 [Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. Kliniches - kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):14-24 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-14-24.

Долгие годы коронавирус (CoV), открытый в 1960 г. D. Tyrrell, а затем описанный J. Almeida и соавт. в Nature в 1968 г., был лишь причиной острых респираторных инфекций легкого течения [1,2]. В связи с этим не было оснований для выделения человеческих и финансовых ресурсов с целью разработки этиотропной терапии коронавирусной инфекции. Если проанализировать клинические рекомендации 2018 г. по лечению простуды у детей и взрослых, все предлагаемые симптоматические средства имели крайне низкую доказательную базу, а некоторые рассматривались как нежелательные или даже опасные, например, антибиотики у взрослых или блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов у детей, соответственно [3,4]. Лекарственные средства, оказывающие действие на CoV, в этих рекомендациях отсутствовали, однако пандемия COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) изменила такое снисходительное отношение к коронавирусам.

Научно-исследовательские работы в области лекарственных средств

Философия создания лекарственных средств формировалась на протяжении предыдущего столетия. В основном это была реакция фармацевтической индустрии на основные вехи социально-экономического развития человечества и в чем-то системы здравоохранения (рис. 1). С целью стандартизации процесса изучения лекарственных средств в 80-е гг. прошлого столетия была предложена GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика). Для разработки большинства лекарственных средств (от малых молекул до генно-инженерных биологических препаратов), включая лабораторные, доклинические и клинические исследования, и одобрения их клинического применения требуется от 8 до 10 лет [6,7]. Одним из самых длительных процессов являются клинические исследования, которые проводятся в четыре фазы и позволяют оценить действенность (*efficacy*) лекарственного препарата. На основании этих данных производится его регистрация регулирующими органами [8]. Как правило, действенность изучается в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), которые предполагают строгое выполнение утвержденного протокола исследования, соблюдение принципов GCP и высокую приверженность к лечению. Результаты таких исследований публикуются в научных журналах и доступны для медицинской общественности. Медицина, основанная на доказательствах, преимущественно, но не только, оперирует действенностью, однако

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 15

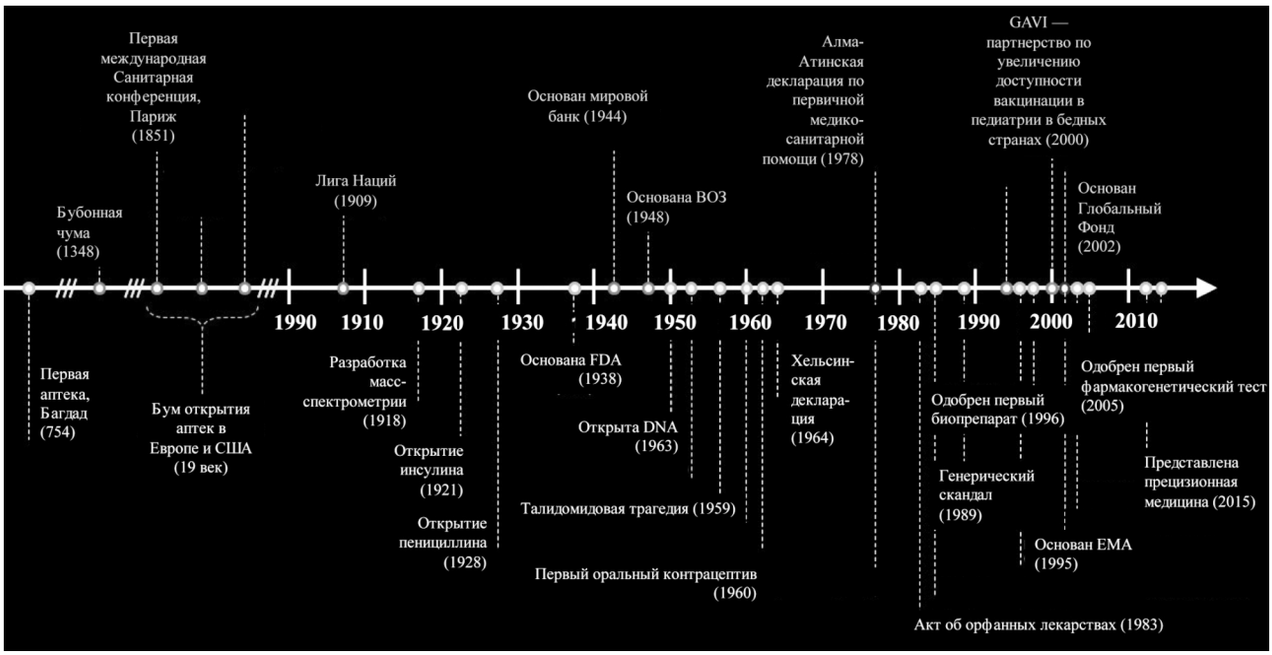

Рис. 1. Хронология событий, определяющих фармацевтическую индустрию в современную эпоху (нижняя панель) по отношению к основным социально-экономических этапам развития человечества (верхняя панель) [5]

на основании результатов клинических исследований нельзя в полной мере судить об эффективности лекарственного средства в общей популяции больных, в том числе в разных странах (даже в разных медицинских организациях) и разных группах, отличающихся по полу, возрасту, функции печени и почек, наличию сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии и т.д. [6]. Для подтверждения эффективности (effectiveness) проводят дополнительные обсервационные исследования в условиях реальной клинической практики – *real world data* (RWD) [9].

Стратегии изучения лекарственных средств для лечения COVID-19

Пандемии COVID-19 предшествовали вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome, SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), которые были зафиксированы в Китае (2003 г.) и Саудовской Аравии (2012 г.), соответственно. Поиск противовирусных препаратов показал, что многочисленные химические соединения могут влиять на проникновение и/или репликацию CoV в клеточной культуре [10,11]. Был накоплен и небольшой клинический опыт применения различных лекарств, в том числе рибавирина, интерферона альфа, метилпреднизолона, лопинавира/ритонавира, а также реконвалесцентной плазмы и комбинации этих средств в той или иной последовательности [12]. Одновременно были предложены стратегии разработки эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения и профилактики CoV инфекции. Первая – продолжение тестирования уже зарегистрированных противовирусных препаратов, активность которых в отношении РНК-вирусов была показана ранее в клинических исследованиях разного качества и дизайна: интерферон альфа (вирус гепатита С), рибавирин (вирус гепатита С, респираторно-синцитиальный вирус, возбудитель геморрагической лихорадки), лопинавир/ритонавир (ВИЧ), фавипиравир (вирус гриппа). Вторая – использование существующих молекулярных баз данных для скрининга молекул с различным механизмом действия, которые могут оказывать действие на коронавирус: хлорохин и гидроксихлорохин, ремдесивир. Третья стратегия предполагает целевую разработку новых противовирусных препаратов на основе изучения геномной информации и патогенных свойств различных коронавирусов [12]. Однако интенсивные научные исследования с выделением значимых финансовых и человеческих ресурсов проведены не были. Причины такого пассивного поведения будут, наверное, изучены в будущем.

Гортизонты разработки лекарственных средств для лечения COVID-19

31 декабря 2019 г. городская комиссия по здравоохранению г. Ухань (Китай) зарегистрировала несколько случаев пневмонии неизвестной этиологии, а в июне 2020 г. число случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, практически во всех странах мира превысило 11 млн [13]. Выделяют три горизонта для разработки методов лечения и профилактики COVID-19, которые включают в себя не только этиотропное действие на CoV, но и лечение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома высвобождения цитокинов, или

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 16

ТАБЛИЦА 1. Горизонты и стратегии клинических исследований при COVID-19 на 20.06.2020 [15]

Горизонт 1 (зарегистрированные показания), кол-во исследований (первая/вторая стратегии)	Горизонт 2, кол-во исследований	Горизонт 3 (третья стратегия)
Гидроксихлорохин и хлорохин (малярия; системная красная волчанка; ревматоидный артрит), n=272	Вакцины, n=49	Не ясно*
Лопинавир/ритонавир (ВИЧ), n=83		
Азитромицин (бактериальные инфекции), n=73		
Тоцилизумаб (ревматоидный артрит; цитокиновый шторм после CAR-T терапии), n=51		
Интерферон альфа или бета, n=51		
Кортикостероиды (множество показаний), n=45		
Фавипиравир (грипп), n=35		
Витамины, n=30		
Антикоагулянты, n=27		
Ингибиторы янус-киназ (ревматоидный артрит [1]; миелофиброз [2]), n=24		
Другие лекарственные средства, n=796		
Всего n=1457		

Примечание: В таблице указаны первые 10 исследуемых лекарственных средств. [1]Тофацитиниб, барицитиниб, [2]руксолитиниб; CAR-T - клеточная терапия через Т-клетки с химерным антигенным рецептором; *можно отнести клинические исследования моноклональных антител к CoV

цитокинового шторма (*cytokine release syndrome*, CRS), сопутствующих бактериальных и грибковых инфекции [14]. Первый краткосрочный горизонт (недели – месяцы) – перепрофилирование существующих (зарегистрированных) лекарственных средств. Совпадает с первой и второй стратегиями, предложенными в 2016 г. A. Zumla и соавт. после вспышек SARS и MERS [12]. Среднесрочный горизонт (месяцы – годы) – это прежде всего создание вакцин. И, наконец, долгосрочный горизонт (годы) – разработка инновационных лекарственных веществ, обладающих новыми механизмами действия (третья стратегия, описанная выше) [14].

По данным международного реестра клинических исследований COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker), который объединяет базы китайского реестра клинических испытаний, Clinical - Trials.gov, информационной службы клинических исследований Республики Корея, регистра клинических испытаний Евросоюза, базы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – ISRCTN, иранского реестра клинических испытаний, сеть первичных реестров Японии, немецкий регистр клинических испытаний, данные Роздравнадзора РФ, на 20 июня 2020 г. в мире проводятся или планируются 1457 клинических исследований у пациентов с COVID-19 (табл. 1). Большинство исследований относятся к первом горизонту, т.е. первой и второй стратегиям, и предполагают попытку перепрофилирования уже известных лекарственных средств для лечения COVID-19. Долгосрочный горизонт на этапах клинических исследований не обнаружен.

Фармакодинамические подходы к лечению COVID-19 можно разделить на несколько категорий (рис. 2). В 272 клинических исследованиях более чем в 400 центрах изучаются противомалярийные препараты (гидроксихлорохин или хлорохин). В основном эти исследования проводятся в США (n=112), Иране (n=46) и Испании (n=46). Завершено только 16 из них, а результаты 3 исследований опубликованы. В 308 клинических центрах проводится набор пациентов, а в 111 – он еще не начат. Многие исследования являются рандомизированными, в основном у пациентов с подтвержденным COVID-19. Необходимо отметить, что в марте 2020 г. было начато международное рандомизированное клиническое исследование SOLIDARITY, организованное ВОЗ, в котором планировалось изучение хлорохина и гидроксихлорохина, а также лопинавира/ритонавира и интерферона бета. Врачи, участвующие в этом исследовании, должны сообщать о том, какие лекарственные препараты доступны в конкретной больнице, а затем на веб-сайте ВОЗ производится рандомизация пациента в одну из соответствующих групп. Национальные исследования противомалярийных препаратов были также начаты в Великобритании (RECOVERY), США (CTAP), Франции (DISCOVERY) [17-19]. Механизмы возможного эффекта противомалярийных средств на CoV остаются до конца неясными (рис. 2): взаимодействие, опосредованное эндосомами (нарушение созревание лизосом), ингибирование гликозилирования гликопротеинов мембраны челове ческой клетки или подавление продукции фактора некроза опухоли альфа стимулированными моноцитами/макрофагами [20,21].

Далее по числу проводимых клинических исследований следуют ингибиторы протеазы – лопинавир/ритонавир (n=83). Этот комбинированный препарат стал одним из первых средств, которые рекомендовали для лечения COVID-19 [21,22]. Завершено только 12 клинических исследований (результаты 3 из них опубликованы), в 52 исследованиях продолжается набор пациентов, а в 16 – он еще не начат. К ингибиторам протеазы относится также дарунавир, который изучается по крайней мере в одном клиническом исследованием.

Третьей, наиболее изучаемой группой лекарственных средств, являются различные иммуномодуляторы, обладающие противовоспалительной активностью, в том числе глюкокортикостероиды, моноклональные антитела, блокирующие эффекты интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб) и ИЛ-1 (ана - кинра, канакинумаб), и ингибиторы янус-киназ

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 17

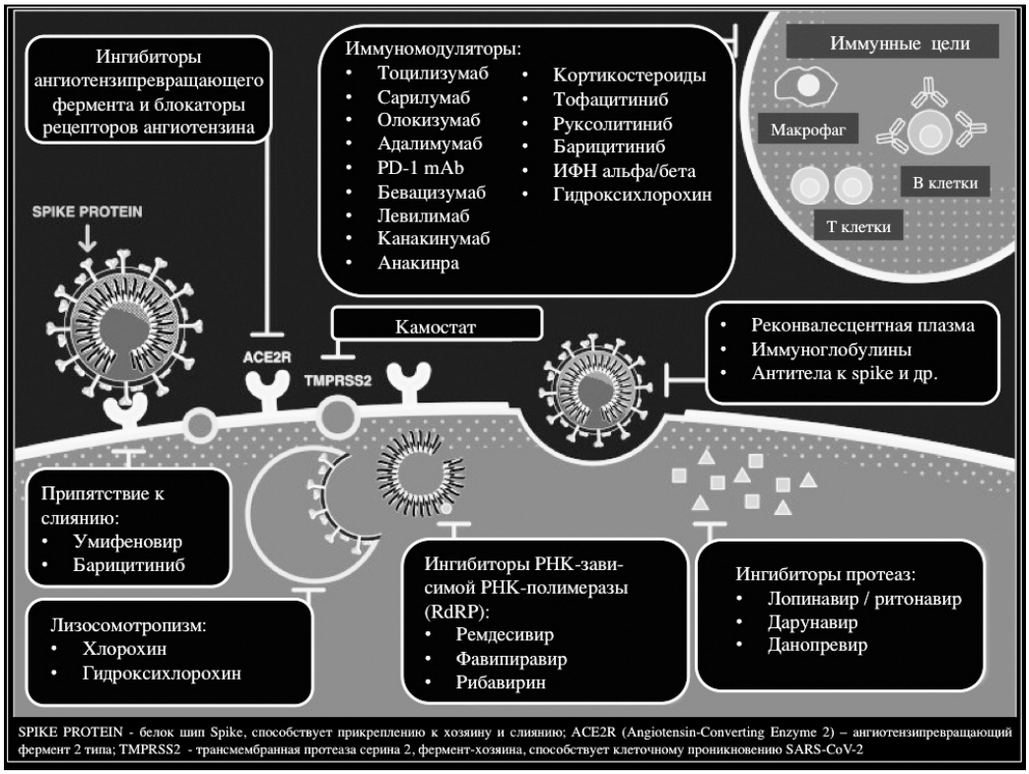

Рис. 2. Механизмы действия лекарственных средств при COVID-19 [16]

(барицитиниб, тофацитиниб, руксолитиниб). Среди перечисленных препаратов следует прежде всего выделить тоцилизумаб (55 клинических исследований), метилпреднизолон (39) и три ингибитора янус-киназ (31). Цель применения указанных лекарственных средств – подавление синдрома высвобождения цитокинов, или цитокинового шторма, который считают одной из ведущих причин тяжелого поражения легких при COVID-19. Ранее этот синдром, ведущую роль в патогенезе которого играет ИЛ-6, был описан при лечении острого лимфобластного лейкоза CAR-T (chimeric antigen receptor) [23], а также некоторых других состояниях. Единственным зарегистрированным лекарственным средством для лечения синдрома высвобождения цитокинов является тоцилизумаб. К июню 2020 были завершены только два клинических исследования тоцилизумаба, а в 41 – продолжается набор пациентов. В многочисленных клинических исследованиях изучаются также глюкокортикоиды, которые оказывают действие на все фазы воспаления – от стабилизации мембран лизосом до угнетения продукции ИЛ (результаты 5 исследования опубликованы) [1,2].

Четвертой группой наиболее активно изучаемых лекарственных средств являются ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы фавипиравир (37 исследований) и ремдесивир (19). Первый первоначально был разработан для лечения гриппа, а второй – лихорадки, вызванной вирусом Эбола. Механизм действия этих лекарственных средств теоретически позиционирует их как препараты широкого спектра, которые могут обладать активностью в отношении любых РНК-вирусов [21]. К июню 2020 г. были завершены только 1 клиническое исследование ремдесивира (в 11 продолжается набор пациентов) и 3 исследования фавипиравира (в 21 продолжается набор пациентов).

Представители других групп лекарственных средств изучаются в единичных исследованиях. Так, существует высокий интерес к ингибиторам ангиотензипревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина II [24]. Необходимо отметить белок приманку (рекомбинантный человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2) ACE2 APN01, разработка которого была начата после вспышки SARS-CoV в 2003 году [25]. Еще одна группа лекарственных веществ – это низкомолекулярные лиганды, вызывающие конформационные изменения ACE2 (ангиотензинпревращающего фермента 2, открытого в 2000 году) [26]. Выделяют около 10 лекарственных средств, которые могут проявлять подобную активность, например, хлорпротиксен. Известно, что CoV использует человеческий рецептор ACE2 для доступа в клетки человека при участии сериновой протеазы TMPRSS2, поэтому блокада взаимодействия между ACE2 и spike-белком вируса может препятствовать развитию вирусной инфекции. Мощными ингибиторами TMPRSS2 являются камостат и нафамостат [27].

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 18

Безусловно, нейтрализующие моноклональные антитела к CoV имеют потенциал как для терапевтического, так и профилактического применения и могут помочь при разработке вакцин. Моноклональные антитела для COVID-19 готовят из В-клеток пациентов, которые восстановились после заболевания, а также производят гибридомным методом [28]. В Китае завершено клиническое исследование (NCT04275245) меплазумаба, блокирующего белковый рецептор хозяина (CD147), который способствует проникновению вируса в клетки [29].

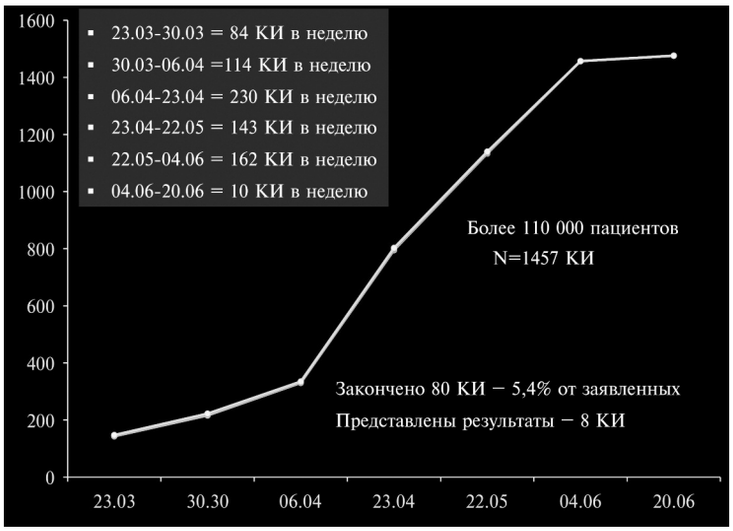

Рис. 3. Динамика количества клинических исследований (КИ) при COVID-19

Изучение действенности (*efficacy*) лекарственных средств при COVID-19

Распространение COVID-19 сопровождается беспрецедентным увеличением числа клинических исследований лекарственных средств для лечения инфекции. Например, с марта 2020 г. регистрировали до 160 клинических исследований в неделю (рис. 3). Большинство исследований проводились или проводятся в Китае, Западной Европе и США, в то время как на долю Российской Федерации в июне 2020 г. приходилось только 1% исследований. Всего в мире в клинические исследования при COVID-19 вовлечено более 110000 человек. По фазам клинические исследования в марте 2020 г. распределялись следующим образом: I фаза – 9,1% исследований, II – 34,9%, III – 27,2%, IV – 7,1%, нельзя классифицировать – 21,7%. К июню 2020 г. тренд остался тем же: I фаза – 5,8%, II – 26,7%, III – 17,5%, IV – 4,4%, нельзя классифицировать – 45,6% [22].

За 6 месяцев произошло постепенное смещение тренда от сравнения одного лекарства с плацебо к сравнению нескольких лекарственных средств друг с другом. Большинство исследований (от 63% до 71%) представляют собой интервенционные клинические испытания, хотя проводятся и обсервационные исследования, в которых изучается эффективность (*effectiveness*). Конечными точками клинических исследований являются выздоровление, облегчение течения заболевания (оценка симптомов, таких как лихорадка, кашель, диарея, миалгия, одышка, в баллах), отсутствие нарастания одышки, частота и длительность искусственной вентиляции легких, перевода в отделение интенсивной терапии и т.д. При проведении клинических исследований у пациентов с COVID-19 были отмечены существенные и практически непреодолимые пока проблемы [30].

Во-первых, во многих исследованиях изучаемые препараты применяются в сочетании с многочисленными другими средствами (рис. 4). При этом количество включенных больных часто ограниченное, что не позволяет провести адекватный вторичный анализ в подгруппах.

Во-вторых, дизайн части текущих исследований был разработан до появления информации о патогенезе COVID-19, многие аспекты которого до сих пор остаются неясными. Так, возможно, что противовирусные препараты могут быть эффективными на ранних этапах развития вирусной инфекции, в то время как при тяжелом течении SARS-CoV-2 пневмонии, осложнившейся ОРДС, большие надежды возлагают на иммуномодуляторы, подавляющие воспалительный каскад. Более того, хотя в некоторых исследованиях удавалось сократить продолжительность искусственной вентиляции легких или длительность пребывания в стационаре, полученные данные не позволяют сделать вывод о том, что использованные лекарственные средства “излечивают” COVID-19.

В-третьих, в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19 нередко оценивают сроки устранения симптомов, улучшения лабораторных показателей или рентгенологических изменений или частоту использования искусственной вентиляции легких. Лишь немногие исследования будут достаточно мощными для того, чтобы установить разницу в летальности между группами сравнения, в то время как интерпретация таких результатов, как разрешение симптомов, может быть проблематичной [30].

С целью изменить такой негативный тренд в мае 2020 г. Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) предложила оценивать в клинических исследованиях III фазы следующие клинические исходы: летальность от всех причин в течение не менее 28 дней, дыхательная недостаточность, в том числе необходимость в кислоротерапии, неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимость госпитализации на основании четких показаний, устойчивое клиническое выздоровление (например, устранение симптомов).

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 19

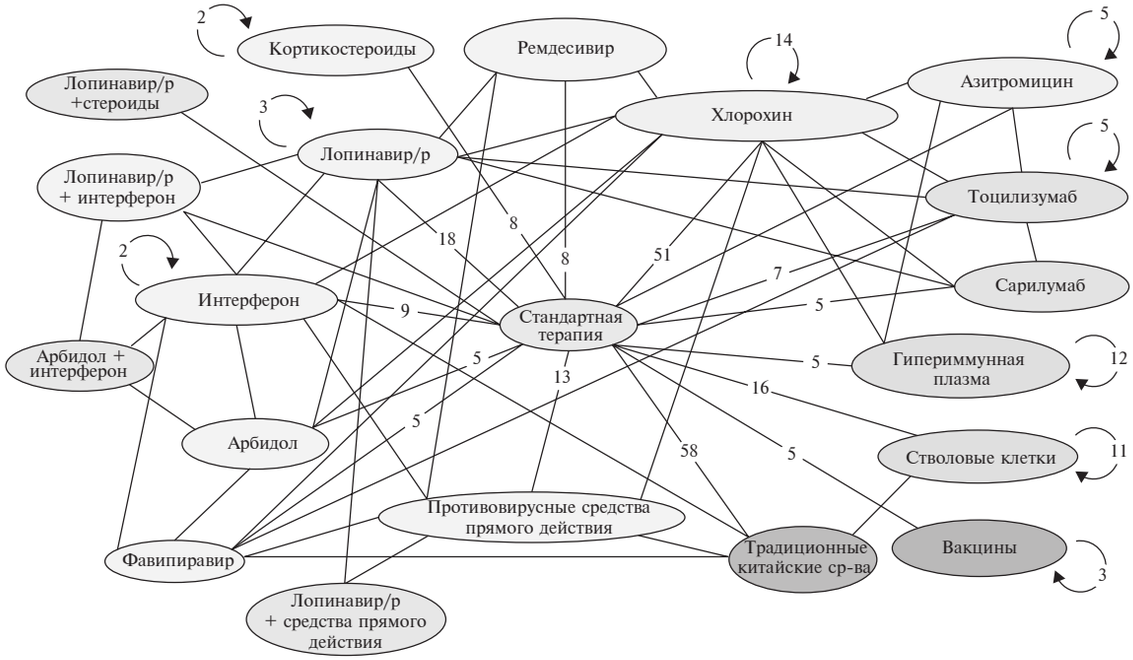

Рис. 4. Приборная панель клинических исследований в реальной практике у пациентов с COVID-19 на 24 апреля 2020 [31]

Изучение элиминация вируса с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) целесообразно только в клинических исследованиях II фазы [32].

Изучение эффективности лекарственных средств в реальной клинической практике

На фоне активного изучения действенности лекарственных средств в лечении COVID-19 в предрегистрационных клинических исследованиях параллельно во всем мире выпускаются клинические (в Российской Федерации методические) рекомендации или руководства. Данные документы случат источником информации, необходимой для принятия решений в обычной клинической практике. Если в клинических исследованиях в мире принимают участие более 100 тыс пациентов, то на практике те же лекарства получали или получают миллионы людей. Однако неясно, как часто их эффекты мониторируются и анализируются исследователями. Пока опубликованные исследования вызывали большое количество вопросов и трактовались экспертами, как правило, негативно [33].

16 января 2020 года Национальная комиссия здравоохранения Китая (National Health Commission, NHC) выпустила первый из 7 протоколов диагностики и лечения COVID-19 [34,35]. Позднее были опубликованы рекомендации ВОЗ [33]. 29 января была разработана первая версия российских временных методических рекомендаций [37]. В качестве противовирусных средств сразу были предложены ингаляции интерферона-α2b, лопинавир/ритонавир, рибавирин, хлорохин/гидроксихлорохин и умифеновир, т.е. активно стали использовать первую стратегию – перепрофилирование лекарств с другими показаниями [34]. В первых рекомендациях фигурировали также метилпреднизолон, реконвалесцентная плазма, внутривенное введение иммуноглобулинов и тоцилизумаба. В последующем в различные клинические рекомендации в разных странах мира стали включать многочисленные лекарственные средства – от ремдесивира и фавипиравира до силденафила и талидомида [38,39]. Однако эти рекомендации основывались на результатах единичных клинических исследований низкого качества, в которых принимало участие небольшое количество пациентов. В лучшем случае их результаты можно было считать генерирующими гипотезы. Соответственно, любая терапия COVID-19, указанная в клинических или методических рекомендаций, фактически остается исследуемой [22]. В данном контексте необходимо привести позицию Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), который призвал к незамедлительным действиям в первом руководстве для врачей по лечению COVID-19 [40]. Такой же позиции придерживались и регуляторные органы в других странах мира. Соответственно, список лекарственных средств, в том числе не зарегистрированных в конкретной стране, которые применяются для лечения COVID-19 off-label, т.е. по неодобренным показаниям, постоянно увеличивается. Широкое применение различных препаратов было отмечено не только в стационарах, прежде всего у пациентов с тяжелым течением заболевания, но и в амбулаторной практике [36].

Роль клинической фармакологии при COVID-19

Традиционно, клиническая фармакология оперирует таким тезисом, как “правильное лекарство в необходи-

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 20

мой дозе для конкретного пациента" [41]. Однако в контексте пандемии COVID-19 необходимо добавить и "как можно скорее". Стремительное распространение инфекции диктует потребность в лекарственных средствах, способных как минимум прекратить передачу SARS-CoV-2 от человека к человеку, а у госпитализированных пациентов, особенно находящихся в ОРИТ, – предупредить развитие ОРДС и присоединения госпитальной бактериальной и грибковой инфекции и нормализовать показатели свертывающей системы крови.

В арсенале клинических фармакологов имеются обширные знания о различных аспектах применения лекарственных средств [14], в том числе фармакокинетике лекарств в особых группах, роли таких факторов, как возраст, пол, функция почек и печени, лекарственном взаимодействии, фармакогеномике, связи между фармакокинетикой и фармакодинамическим ответом, фармаконадзоре [42]. Результаты изучения потенциально эффективных методов лечения COVID-19 могут быть интегрированы в количественные фармакологические модели, которые, в свою очередь, могут быть использованы для моделирования и оптимизации дизайна клинических исследований, включая выбор биомаркеров, а также дозирования лекарственных средств у пациентов. Так, M.Garcia-Cremades и соавт. на основании полученных ранее и появляющихся доклинических и клинических данных о фармакокинетике, противовирусной активности и безопасности аминохинолиновых производных разработали модель дозирования гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19 [43]. По мнению авторов, их исследование имеет очевидные ограничения, связанные с тем, что на момент публикации доказательства действенности гидроксихлорохина при SARS-CoV-2 инфекции отсутствовали. Тем не менее, использование моделей позволяет интегрировать всю доступную информацию из различных источников, делает все допущения прозрачными и обеспечивает основу для количественной оценки неопределенности [14].

В некоторых странах пандемия привлекла внимание научного сообщества к исследованиям, которые уже давно входят в сферу интересов клинической фармакологии. Например, во всем мире клинических фармакологов считают лидерами в использовании байесовских методов и анализе данных реальной клинической практики (Real world evidence, RWE) [44,45]. Действительно, последние все чаще используются при принятии решений в системе здравоохранения [46,47]. В недавно опубликованном комментарии европейских регулирующих органов отмечена необходимость в изучении эффективности и безопасности лекарственных средств на основе данных, полученных в обычной клинической практике, а также указано, как сделать их приемлемыми для регулирующих органов [48]. Именно при изучении данных реальной клинической практики могут быть выделены биомаркеры и "суррогатные" конечные точки, которые крайне необходимы для разработки методов лечения новой инфекции [49,50].

Фармакогеномика – важная область клинической фармакологии. Примерами ресурсов, которые позволяют внедрять достижения фармакогеномики в систему здравоохранения, могут служить Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar) [51], База знаний по фармакогеномике (PharmGKB) [52], Консорциум по реализации клинической фармакогенетики (CPIC) [53]. В Рос сий - ской Федерации с 2015 г. издается журнал "Фармако - генетика и фармакогеномика", который является официальным печатным органом Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии [54]. Необходимо отметить, что на сайте PharmGKB создана страница, ориентированная на COVID-19, где размещена информация о терапевтических вариантах лечения, опираясь на данные фармакогенетики [55]. Конечно, необходимо указать, что эксперты в области клинической фармакологии во всем мире активно создают информационные ресурсы по COVID-19. В нашей стране примером может служить Информационный центр по вопросам фармакотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией "ФармаCOVID" на базе РМАНПО Минздрава России [56].

Обсуждение

20 января 2020 года Национальная служба здравоохранения Китая отнесла новую коронавирусную инфекцию к самому высокому уровню опасности – классу А инфекционных заболеваний [34]. 11 марта T. Gheb rey - esus, генеральный директор ВОЗ, заявил, что ситуацию с распространением COVID-19 можно охарактеризовать как пандемию [13]. Коронавирусные инфекции были известны давно (с середины 60-х гг.), но долгое время оставались вне поля интересов фармакологов и представителей фармацевтической индустрии [1,2]. Даже тяжелые инфекции, сопровождающиеся развитием острого респираторного синдрома, такие как SARS и MERS, не изменили такого отношения к коронавирусам. Частично это связано с тем, что инфекции были локализованы в странах Юго-Восточной Азии и Ближнего востока и не затронули страны с высоким индексом человеческого развития (Human Development Index, HDI). Вероятно, полагали, что коронаровирусные инфекции в виде генерализованных форм не выйдут за границы этих стран.

Если рассматривать историю философии создания лекарств, безусловно, на данной хронологической карте скоро появится новая точка, обусловленная пандемией 2019-2020 г. При этом COVID-19 не просто останется в истории, инфекция изменила всю парадигму исследования лекарственных веществ. По мнению P. der Graaf и соавт., разработка лекарств для лечения COVID-19 находится на принципиально иной временной шкале [14]. Однако к июню 2020 г. почти все клинические исследования предполагали перепрофилирование уже известных лекарственных средств, хотя, как показали J. Magagnoli и соавт., такой подход скорее всего будет неэффективным, и к нему следует относиться критиче-

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 21

ски с учетом экспертных мнений клинических фармакологов [57].

В условиях пандемии нет возможности дожидаться результатов классических клинических исследований, проводимых в соответствии с принципами GCP, для завершения которых требуется много времени. В связи с этим сложилась парадоксальная ситуация, когда параллельно происходит изучение действенности лекарственных средств по установленным правилам (протокол, GCP, мониторинг клинического исследования) и отмечается широкое применение тех же препаратов off label в клинической практике, но без строго определенных правил и, зачастую, без анализа исходов. При этом, количество пациентов, получающих лекарственные средства off label, в десятки или сотни раз превышает количество больных, включенных в клинические исследования. Нельзя также забывать о безопасности лекарственных средств, учитывая высокий риск возникновения серьезных и ранее неизвестных нежелательных эффектов. Примером могут быть противомалярийные средства, вызывающие ретинопатию и оказывающие кардиотоксическое действие [58,59]. Необходимо подчеркнуть также важность системы фармаконадзора, учитывая регистрацию некоторых лекарственных средств по ускоренной процедуре, которая в Российской Федерации предусмотрена постановлением Правительства №441 от 3 апреля 2020 г. К июню 2020 г. в России были зарегистрированы фавипиравир (Авифарин™ и Арепливир™) и левилимаб (Илсира™). При применении первого препарата необходимо тщательно контролировать серьезные нежелательные явления типа D, учитывая тератогенность и эмбриотоксичность в опытах животных [60]. Риск развития серьезных нежелательных явлений при лечении моноклональными антителами также хорошо известен, а система фармаконадзора для них требует особых условий [61]. Опубликованы данные о высокой частоте развития грибковых инфекций при применении моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 при COVID-19 [62].

Чтобы свести к минимуму указанные выше риски, рекомендуют проводить адаптивные клинические исследования, имеющие относительно гибкий дизайн, который позволяет вносить изменения в ходе исследования [63]. После завершения таких клинических исследований возможна адаптивная практика регистрации лекарственных средств. Исследование лекарственного средства производится поэтапно, начиная с группы пациентов, у которых лучше потенциальное соотношение пользы и риска, с последующим переходом на другие группы больных в порядке снижения возможной пользы по сравнению с риском. Одновременно собираются доказательства эффективности и безопасности в обычной клинической практике, которые дополняют результаты клинических исследований [64]. Процесс лицензирования осуществляется при тесном сотрудничестве фармпроизводителей и государственных органов надзора. Например, 25 июня 2020 г. в Евросоюзе было выдано условное маркетинговое разрешение на применение ремдесивира (Веклури ™). При этом производитель должен будет предоставить окончательные отчеты об исследованиях к концу года и соблюдать план управления рисками.

К июню 2020 г. лидерами среди изучаемых лекарств были противомалярийные средства. Хотя результаты единичных клинических исследований показали определенную пользу применения этих препаратов у пациентов с COVID-19, тем не менее, в целом надежды, которые возлагались на аминохинолиновые производные, не оправдались, и нельзя исключить, что в ближайшие месяцы их изучение в мире будет прекращено [65-69]. Так, 5 июня 2020 г. в Великобритании было остановлено рандомизированное исследование гидроксихлорохина (RECOVERY), так как смертность через 28 дней не отличалась между группами сравнения (25,7% и 23,5%, соответственно) [17]. В конце июня в США также было остановлено слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование гидрохлорохина (ORCHID) у 500 взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19, учитывая отсутствие преимуществ исследуемого препарата перед плацебо [70].

К сожалению, результаты клинических исследований не подтвердили значимого позитивного эффекта лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19 [71]. Это не удивительно, так как подавляющая концентрация препарата *in vitro* для SARS-CoV-2 более чем в 200 раз превышает таковую для ВИЧ [72] и не может быть достигнута в клинической практике [73]. Международная организация по изучению сепсиса (SCC; The International Surviving Sepsis Campaign) заявила, что не рекомендует использовать лопинавир/ритонавир для лечения пациентов с COVID-19 [74].

Перспективным подходом к лечению COVID-19 считают применение препаратов, обладающих противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. У пациентов с COVID-19 могут быть высокими уровни ряда воспалительных цитокинов, однако это не всегда следует трактовать именно как синдром высвобождения цитокинов, или цитокиновый шторм. Причинами резкого ухудшения состояния больных SARS-CoV-2 пневмонией, в том числе развития шока, могут быть бактериальные инфекции, гиповолемия, связанная с желудочно-кишечным кровотечением, или нарушение функции сердца [74,75]. Первым препаратом этой группы, который стали изучать в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19, стал тоцилизумаб, представляющий собой моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6 [76]. Началось же все с китайских ученых, которые первыми опубликовали обнадеживающие результаты применения тоцилизумаба у 20 пациентов [77].

Данные по применению глюкокортикостероидов при COVID-19 пока остаются крайне противоречивыми – от оптимизма до полного отрицания [39,78,79]. При мета-анализе клинических исследований у пациентов с

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 22

ОРДС было показано, что препараты этой группы не влияют на позднюю смертность от всех причин (отношение шансов 0,99; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,64 до 1,52) и продолжительность искусственной вентиляции легких (средняя разница -4,30; 95% ДИ от -9,72 до 1,12) [80].

Ремдесивир первоначально применялся в рамках программы Compassionate use, организованной производителем, а не в рамках клинических исследований [81]. Опубликованы крайне противоречивые результаты нескольких клинических исследований, в которых изучалась действенность ремдесивира у госпитализированных пациентов с тяжелым течением COVID-19 [82-84]. Обращает внимание, что для данного лекарственного средства часто публикуются не окончательные, а предварительные результаты, которые вызывают восторженные отзывы у регуляторных органов ряда стран, в том числе США, Евросоюза, Японии и Южной Кореи.

Фавипиравир с 2014 г. применяется в Японии для лечения гриппа [85]. По данным первых клинических исследований, фавипиравир может быть эффективным у пациентов со средне-тяжелой формой инфекции [86,87]. В Российской Федерации к июню 2020 г. фавипиравир был зарегистрирован для лечения COVID-19 под двумя торговыми названиями – Авифарин и Арепливир.

В настоящее время у пациентов с COVID-19 активно изучается гипериммунная плазма, которую получают от пациентов, перенесших вирусную инфекции. В крупнейшем исследовании M. Joyner и соавт. вводили от 1 до 2 единиц реконвалесцентной плазмы 5000 пациентам с тяжелой или опасной для жизни SARS-CoV-2 инфекцией. Частота тяжелых нежелательных явлений составила всего 1%, а летальность в течение 7 дней – 14,9%, что соответствует естественному течению тяжелой инфекции [88]. Ранее было показано, что использование реконвалесцентной плазмы уменьшает выделение вируса, но не влияет на выживаемость крайне тяжелых больных. Это может указывать на целесообразность более раннего ее введения [89]. По данным систематического обзора Cochrane, опубликованного 14 мая 2020 г., благоприятное влияние реконвалесцентной плазмы на летальность и клинические симптомы остается недоказанным [90].

Одним из самых удивительных событий в области клинической фармакологии стало беспрецедентно широкое использование off label лекарственных средств при COVID-19 во всем мире, когда различные препараты были включены в клинические (методические) рекомендации и руководства, не дожидаясь результатов клинических исследований, в том числе на фоне отрицательного отношения к некоторым из них профессиональных экспертных организаций [39,75]. Понимая потенциальную опасность широкого применения лекарственных средств off label, в ряде стран были выпущены рекомендации по минимизации возможных рисков. Например, FDA разрешила применение противомалярийных препаратов для лечения COVID-19 (Emergency Use Authorization, EUA), однако указала, что их можно назначать только госпитализированным пациентам, а также рекомендовала всем медицинским работникам и пациентам извещать о нежелательных явлениях национальную систему фармаконадзора (MedWatch) [91]. Однако учитывая сомнительную пользу этих препаратов при COVID-19 и сообщения о серьезных нежелательных реакциях со стороны сердца и других органов и систем, позднее это разрешение в США было отозвано. 16 апреля 2020 г. в Российской Федерации вышло Распоряжение Правительства №1030-р, в котором указана необходимость обязательного мониторинга эффективности и безопасности лекарств, используемых при COVID-19 [92]. Роль и место вакцин в настоящей статье не обсуждается.

Заключение и рекомендации

1. Целый ряд международных экспертов в области клинической фармакологии считают, что пандемия COVID-19 может стать определяющим моментом для развития клинической фармакологии и “нет никаких оснований полагать, что дисциплина не готова принять этот вызов” [14]. Безусловно, отечественная клиническая фармакология должна соответствовать данным трендам.

2. В настоящее время нет этиотропной и патогенетической терапии, которая обладала бы доказанными действенностью, эффективностью и безопасностью при COVID-19. Проводимые сейчас в мире клинические исследования предполагают в основном перепрофилирование лекарственных средств, зарегистрированных по другим показаниям. Ускоренная публикация предварительных данных, которые лишь “намекают” на то, что окончательные результаты могут быть положительными, выгодны только фармацевтическим компаниям и не приносят пользы клиницистам.

3. Скорее всего, пациенты с более тяжелым течением COVID-19 нуждаются в комбинированном лечении, в том числе противовирусными и иммуносупрессивными средствами.

4. За 6 месяцев пандемии остается высокой частота применения лекарственных средств off label, что определяет необходимость строгого мониторинга их эффективности и безопасности. Возможный механизм – создание регистров пациентов с COVID-19 и наблюдение за ними после выздоровления. Безусловно, крайне важен российский практический опыт применения лекарств в условия коронавирусной инфекции.

5. Пандемия предоставляет уникальную возможность для продвижения парадигмы RWD/RWE, науки о дизайне клинических испытаний с акцентом на исследования у пациентов с инфекциями.

Конфликт интересов: нет.

1. Mahase E. Covid-19: Coronavirus was first described in The BMJ in 1965. BMJ 2020;369:m1547.
2. Almeida JD, Berry D, Cunningham C, et al. Coronaviruses. Nature 1968;220:16.
3. van Driel M, Scheire S, Deckx L, et al. What treatments are effective for common

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 23

cold in adults and children? BMJ 2018;363:k3786.
4. Motola D, Donati M. Biagi C, et al. Safety profile of H1-antihistamines in pediatrics: an analysis based on data from VigiBase. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2017;26(10):1164-71.
5. Barrett J, Heaton P. Real world data: an unrealized opportunity in global health? Clin Pharmacol Ther 2019;106(1):57-9.
6. Белоусов Д.Ю, Зырянов С.К., Колбина А.С. (редакторы). Управление клиническими исследованиями. М. Буки Веди, Издательство ОКИ, 2017, 676 с.
7. Darrow J, Avorn J, Kesselheim A. FDA approval and regulation of pharmaceuticals, 1983-2018. JAMA 2020;323(2):164-76.
8. European Union Pharmaceutical Forum, High Level Pharmaceutical Forum 2005–2008. [Electronic resource]. https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4fddf639-47cc-4f90-9964-142757d2515a.
9. Wang X, Lahoz R, Jawla S, et al. Identification and mapping of worldwide sources of generic real-world data. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2019;28(7):899-905.
10. Cheng V, Lau S, Woo P, Yuen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev 2007;20:660–94.
11. Chan J, Lau S, To K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015;28:465–522.
12. Zumla A, Chan J, Azhar E, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. Nat Rev Drug Discov 2016;15:327-47.
13. https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic.
14. der Graaf P, Giacomini K. COVID-19: a defining moment for clinical pharmacology? Pharmacol Ther 2020;108(1):11-5.
15. The Lancet Digital Health. https://www.covid-trials.org/.
16. Fragkou P, Belhadi D, Peiffer-Smadja N, et al. Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19. Clin Microbiol Infect 2020;S1198-743X(20)30296-2.
17. https://www.recoverytrial.net/.
18. https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/path-forward-coronavirus-treatment-acceleration-program.
19. https://presse.inserm.fr/lancement-dun-essai-clinique-europeen-contre-le-covid-19/38737.
20. Колбин А.С. Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций. Клин микробиол антимикроб химиотер 2020;3 (в печати).
21. Savarino A, Boelaert J, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. Lancet Infect Dis 2003;3(11):722–7.
22. Колбин А.С. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. Инфекция и иммунитет 2020;10(2):277–86.
23. Borrega J, Gödel P, Rüger M, et al. In the eye of the storm: immune-mediated toxicities associated with CAR-T cell therapy. Hemasphere 2019;3(2):e191.
24. Patel A, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
25. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886353?term=NCT00886353&draw=2&rank=1.
26. Brogi S, Calderone V. Off-target ACE2 ligands: possible therapeutic option for COVID-19? Br J Clin Pharmacol 2020;86(6):1178-9.
27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181:1–10.
28. Marovich M, Mascola J, Cohen M. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10245. [Epub ahead of print].
29. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1.full.pdf.
30. Bauchner H, Fontanarosa P. Randomized clinical trials and COVID-19: managing expectations. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8115. [Epub ahead of print]
31. Thorlund K, Dron L, Park J, et al. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. Lancet Digital Health 2020;2(6):e286-7.
32. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) May 2020.
33. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: A Multinational Registry Analysis. Lancet 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6.
34. Peng F, Tu L, Yang Y, et al. Management and treatment of COVID-19: The Chinese experience. Can J Cardiol 2020;36(6):915–30.
35. http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
36. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020. Available at: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. Accessed March 13, 2020.
37. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой короновирусной инфекции (COVID-19). Версия 1. 29 января 2020, МЗ РФ.
38. Alpern J, Gertner E. Off-label therapies for COVID-19 – are we all in this together? Pharmacol Ther 2020;10.1002/cpt.1862.
39. Рекомендации Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/.
40. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html.
41. Dollery CT. Clinical pharmacology, the first 75 years and a view of the future. Brit J Clin Pharmacol 2006;61:650–5.
42. Powell JR, Cook J, Wang Y, et al. Drug dosing recommendations for all patients: a roadmap for change. Clin Pharmacol Ther 2020. doi: 10.1002/cpt.1923 [Epub ahead of print].
43. Garcia-Cremades M, Solans B, Hughes M, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing. Clin Pharmacol Ther 2020;10.1002/cpt.1856. doi: 10.1002/cpt.1856. [Epub ahead of print].
44. Schmidli H, Häring D, Thomas M, et al. Beyond randomized clinical trials: use of external controls. Clin Pharmacol Ther 2020;107(4):806-16.
45. Ramamoorthy A, Huang SM. What does it take to transform real-world data into real-world evidence? Clin Pharmacol Ther 2019;106(1):10-8.
46. FDA. Frameword for FDA's real-world evidence program. 2018. https://www.fda.gov/media/120060/download.
47. Andre E, Honig P. Overcoming regulatory aversion to novel methods of evidence generation. Clin Pharmacol Ther 2020;107(5):1057-8.
48. Eichler H, Koenig F, Arlett P, et al. Are novel, nonrandomized analytic methods fit for decision making? The need for prospective, controlled, and transparent validation. Clin Pharmacol Ther 2020;107(4):773-9.
49. Jones N, Yoshida K, Salphati L, et al. Complex DDI by fenebrutinib and the use of transporter endogenous biomarkers to elucidate the mechanism of DDI. Clin Pharmacol Ther 2020;107(1):269-77.
50. Bao X, Wu J, Xie Y, et al. Protein expression and functional relevance of efflux and uptake drug transporters at the blood-brain barrier of human brain and glioblastoma. Clin Pharmacol Ther 2020;107(5):1116-27.
51. Gaedigk A, Whirl-Carrillo M, Pratt V, et al. PharmVar and the landscape of pharmacogenetic sesources. Clin Pharmacol Ther 2020;107(1):43-6.
52. Volpi S, Bult C, Chisholm R, et al. Research directions in the clinical implementation of pharmacogenomics: an overview of US programs and projects. Clin Pharmacol Ther 2018;103(5):778-86.
53. Relling M, Klein T, Gammal R, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. Clin Pharmacol Ther 2020;107(1):171-5.
54. https://www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru/jour.
55. https:// www.pharmgkb.org/disease/PA166197121/overview.
56. https://rmapo.ru/pharmacovid.html.
57. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv 2020; 2020.04.16.20065920.
58. Browning D. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. Hydroxy - chlo roquine and chloroquine retinopathy. 2014:35–63.
59. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. Drug Saf 2018;41(10):919-31.
60. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res 2018;153:85-94.
61. Колбин А.С., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. (редакторы). Фармаконадзор. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2019, 248 с.
62. Antinori S, Bonazzetti C, Gubertini G, et al. Tocilizumab for cytokine storm syndrome in COVID-19 pneumonia: an increased risk for candidemia? Autoimmun Rev 2020;19(7):102564.
63. Sato A, Shimura M, Gosho M. Practical characteristics of adaptive design in phase 2 and 3 clinical trials. J Clin Pharm Ther 2018;43(2):170-80.
64. Oye K, Eichler H, Hoos A, et al. Pharmaceuticals licensing and reimbursement in the European Union, United States, and Japan. J Clin Pharmacol Ther 2016; 100(6):626-32.
65. Borba M, Almeida Val F, Sampaio V, et al. CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020;3(4):e208857.
66. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa 2012410. [Epub ahead of print].
67. Rosenberg E, Dufort E, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8630. [Epub ahead of print].
68. Singh A, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr 2020; 14(4):589-96.
69. Hernandez A, Roman Y, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. Ann Intern Med 2020. doi: 10.7326/M20-2496. [Epub ahead of print].
70. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine.
71. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382(19):1787-99.
72. Choy K, Wong A, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homo harringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*. Antiviral Res 2020;178:104786.
73. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, et al. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Ann Intern Med 2020;M20-1550.
74. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med 2020;48(6):e440-69.
75. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/management-of-covid-19/.
76. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04317092. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092?cond=COVID-19&draw=6.
77. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA 2020;117(20):10970-5.
78. Fadel R, Morrison A, Vahia A, et al. Early short course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020;ciaa601. [Epub ahead of print].

view3_Layout 1 17.09.20 13:36 Page 24

79. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet 2020;395(10223):473-5.
80. Lewis S, Pritchard M, Thomas C, Smith A. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019;7(7): CD004477.
81. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020;382(24):2327-36.
82. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395(10236):1569-78.
83. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med 2020;NEJMoa2007764. [Epub ahead of print].
84. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-remdesivir-in-patients-with-moderate-covid-19.
85. Furuta Y, Komeno T, Nakamura E. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2017;93(7): 449-63.
86. Chen C, Zhang Yi, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. Preprint posted March 27, 2020. doi:10.1101/2020.03.17.20037432.
87. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering (Beijing) 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007. [Epub ahead of print].
88. Joyner M, Wright S, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. medRxiv. Preprint posted online May 14, 2020. doi:10.1101/2020.05.12.20099879.
89. Zeng Q, Yu Z, Gou J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis 2020;222(1):38-43.
90. Valk S, Piechotta V, Chai K, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev 2020;5(5):CD013600.
91. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-reiterates-importance-close-patient-supervision-label-use?utm_campaign=042420_PR_FDA%20Notes%20Importance%20of%20Patient%20Supervision%20of%20Antimalarial%20Drug%20Use&utm_medium=email&utm_source=Eloqua.
92. http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004160037.

COVID-19 and clinical pharmacology

A.S. Kolbin

Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Deparment of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersrburg State University, St. Petersburg, Russia

The article provides an overview of the role of clinical pharmacology in the management of the COVID-19 pandemic, including various strategies and horizons for studying the infection and analysis of the individual groups of drugs from the mechanism of action on the coronavirus to the effects they cause, the current clinical trials in COVID-19, the main trends, problems and challenges facing clinical pharmacology. The experience of using various drugs in real clinical practice and the role of clinical recommendations are discussed. The main directions of the work of a clinical pharmacologist and discipline in general for coronavirus infection are given.

Keywords. *Clinical pharmacology, medicines, research, COVID-19.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.S. Kolbin. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, 197022, Russia. alex.kolbin1971@gmail.com.

To cite: Kolbin AS. COVID-19 and clinical pharmacology. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):14-24 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-14-24.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии

П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.В. Моисеев, С.Н. Авдеев, 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.И. Новиков, 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, В.Д. Бекетов, Н.М. Буланов, Л.А. Ермолова, А.С. Зыкова, А.А. Китбалян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, И.Г. Смирнова, 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. avt420034@yahoo.com

Для цитирования: Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клин фармакол тер 2020;29(3):25-36. [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)]. DOI10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

Цель. Изучение летальности и факторов риска смерти больных с COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) лечебных учреждений Российской Федерации.

Материал и методы. Ретроспективное исследование было выполнено в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых пациентов с COVID-19 на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включали всех пациентов с известными исходами (смерть от любых причин или выздоровление) SARS-CoV-2 пневмонии, осложнившейся острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), которые были проконсультированы с 16 марта по 3 мая 2020 г. Факторы риска смерти анализировали с помощью многофакторной регрессионной модели Кокса.

Результаты. В исследование были включены 1522 пациента, 864 (56,8%) мужчины и 658 (43,2%) женщин. Медиана возраста — 62 года. 922 (60,6%) больных находились в ОРИТ стационаров Москвы и Московской области, 600 (39,4%) — лечебных учреждений в 70 регионах Российской Федерации. У 995 (65,4%) больных диагноз SARS-CoV-2 инфекции был подтвержден с помощью ПЦР. Умерли 995 (65,4%) пациентов, выжили 527 (34,6%). Основными причинами смерти были ОРДС (93,2%), сердечно-сосудистые осложнения (3,7%) и тромбоэмболия легочной артерии (1,0%). Летальность была низкой у пациентов, находившихся на оксигенотерапии (10,1%), и значительно повышалась у больных, которых приходилось переводить на неинвазивную (36,8%) или инвазивную (76,5%) вентиляцию легких. Риск смерти увеличивался с возрастом и в возрастных группах старше 50 лет у мужчин был достоверно выше, чем у женщин. В однофакторных моделях заболеваниями, ассоциировавшимися с развитием летального исхода, были артериальная гипертония, ИБС, инсульт, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, ожирение и солидные опухоли, однако в многофакторной модели, построенной по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту, статистическое значение сохранили только ИБС (отношение рисков [ОР] 1,257, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,064-1,485, p=0,007), сахарный диабет 2 типа (ОР 1,300, 95% ДИ 1,131-1,494, p<0,0001) и ожирение (ОР 1,347, 95% ДИ 1,166-1,556, p<0,0001).

Заключение. Основными факторами риска смерти больных с COVID-19, переведенных в ОРИТ для респираторной поддержки, были тяжесть ОРДС, прежде всего необходимость в ИВЛ, пожилой возраст, мужской пол, а также ИБС, ожирение и сахарный диабет 2 типа.

Ключевые слова. *COVID-19, ОРИТ, леталь ность, факторы риска.*

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 26

В декабре 2019 г. в Китае началась вспышка инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) и получившей название COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [1]. В течение последующих 6 мес общее число подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции в мире превысило 18 млн и продолжает быстро увеличиваться, особенно в США, странах Южной Америки и Индии. Только в июле 2020 г. в мире было зарегистрировано более 7 млн новых случаев SARS-CoV-2 инфекции. Хотя санитарно-эпидемиологические меры, которые в том или ином объеме предпринимаются во всех странах, охваченных пандемией COVID-19, позволяют ограничить распространение инфекции, их неизбежное ослабление сопровождается новым ростом заболеваемости (“второй волной”). В связи с этим основные надежды в борьбе с пандемией связывают с вакцинацией. В настоящее время в различных странах, включая Россию, разрабатываются почти 200 вакцин-кандидатов против SARS-CoV-2 [2]. Недавно были опубликованы обнадеживающие результаты клинических исследований 1-2 фазы вакцин, разработанных в России, Великобри тании, США или Китае [3-6]. В рандомизированном контролируемом исследовании у 1077 здоровых добровольцев в возрасте 18-55 лет однократное введение рекомбинантной векторной вакцины ChAdOx1, содержащей ген белка S (spike) SARS-CoV-2 (университет Оксфорда, Великобритания), вызывало образование нейтрализующих антител в достаточном титре в 91% случаев и Т-клеточный ответ в 100% [4]. Достигнутый эффект сохранялся через 56 дней. Вакцинация часто вызывала развитие местных и общих нежелательных реакций, однако они не были тяжелыми и обычно контролировались парацетамолом. В августе 2020 г. в Российской Федерации была зарегистрирована первая отечественная вакцина против SARS-CoV-2, которая состоит из двух рекомбинантных аденовирусных векторов, несущих ген белка S вируса SARS-CoV-2. В двух открытых неконтролируемых исследованиях 1/2 фазы у 76 здоровых добровольцев введение вакцины вызывало мощный гуморальный и клеточный ответ и хорошо переносилось [6]. Основными нежелательными явлениями были боль в месте инъекции (58%), повышение температуры тела (50%), головная боль (42%), астения (28%) и боль в мышцах и суставах (24%). Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировали.

У большинства больных COVID-19 характеризуется легким или бессимптомным течением, однако у части пациентов наблюдается развитие вирусной пневмонии, которая может осложниться острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью [7]. В Китае доля пациентов, которым потребовался перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки, среди госпитализированных больных с COVID-19 варьировалась от 5% до 32% [8,9], в Ломбардии (Италия) в ОРИТ были госпитализированы 9% из 17713 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией [10], а в Чикаго (США) – 6,1% из 8673 больных [11] По данным исследований, проводившихся в Китае и других странах, риск более тяжелого течения COVID-19 выше у людей старшего возраста, страдающих различными сопутствующими заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми, сахарным диабетом и ожирением [12-16]. Сходные результаты были получены в нашем ретроспективном исследовании, в которое были включены более 1000 пациентов с тяжелой и крайней тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в ОРИТ лечебных учреждений Российской Федерации для респираторной поддержки [17]. Около половины из них были в возрасте старше 60 лет, а более чем у 2/3 пациентов имелись различные сопутствующие заболевания, в том числе артериальная гипертония и другие сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет, ожирение и др. У каждого пятого больного с тяжелым течением COVID-19 наблюдалось раннее развитие септического шока, факторами риска которого были возраст старше 50 лет и наличие трех сопутствующих заболеваний [18]. Мы не анализировали летальность больных в российских ОРИТ, так как исследование проводилось вскоре после начала вспышки SARS-CoV-2 инфекции в Российской Федерации, а исходы заболевания у большинства пациентов еще не были известны вследствие непродолжительного срока наблюдения. Необходимо отметить, что в регулярно публикуемые статистические показатели включают данные о летальности больных только с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, в то время как у значительной части госпитализированных пациентов со средне-тяжелым или тяжелым течением COVID-19 результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) оказываются отрицательными, а диагноз устанавливают на основании клинической картины, эпидемиологического анамнеза и данных компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. В нашей когорте доля таких пациентов составила около 40% [17]. Соответственно, исследования, которые проводятся в обычной клинической практике, позволяют получить более точное представление об исходах COVID-19.

Целью настоящего ретроспективного исследования было изучение летальности и факторов риска смерти больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в ОРИТ лечебных учреждений Российской Федерации.

Материал и методы

Ретроспективное исследование было выполнено в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Анализировали заявки на консультацию больных с тяжелым течением COVID-19, поступавшие в центр по интернет из ОРИТ лечебных учреждений Москвы, Московской области и других регионов Российской Федерации. В исследование включали всех пациентов с COVID-19, которым потребовалась респираторная поддержка, независимо от результата ПЦР. Если

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 27

результаты вирусологического исследования были отрицательными, сомнительными или отсутствовали, то диагноз устанавливали на основании клинических признаков острой респираторной инфекции, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью, в сочетании с характерными данными компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки при отсутствии других этиологических факторов [19].

На основании полученных заявок оценивали демографические показатели, сопутствующие заболевания (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца [ИБС], инсульт, фибрилляция предсердий, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких [ХОБЛ], ревматические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, диагностированные в течение последних 5 лет, гемобластозы, ВИЧ-инфекция), данные КТ легких, уровень респираторной поддержки (оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция легких [НИВЛ], искусственная вентиляция легких [ИВЛ] без признаков септического шока, ИВЛ в сочетании с септическим шоком [полиорганная недостаточность и необходимость в вазопрессорной поддержке]). Критериями диагноза ИБС считали острый инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях (стентирование или аорто-коронарное шунтирование) в анамнезе. Хроническую сердечную недостаточность не учитывали в связи с высокой вероятностью гипердиагностики этого состояния. Ожирение диагностировали на основании индекса массы тела: <25,0 кг/м^2 – нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м^2 – избыточная масса тела, 30,0-34,9 кг/м^2 – ожирение 1 степени, 35,0-39,9 кг/м^2 – 2 степени и ≥40,0 кг/м^2 – 3 степени. При анализе частоты ревматических заболеваний учитывали только аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, системные васкулиты. Степень выраженности изменений на КТ легких оценивали с учетом распространенности и характера поражения [17].

Исходы (смерть или выздоровление) определяли с помощью базы данных COVID-19, которая создана в Российской Федерации по решению Министерства здравоохранения. В эту базу данных включается информация о всех пациентах, у которых установлен диагноз COVID-19, в том числе вероятный. Если исход заболевания в базе данных не был зафиксирован, то запрашивали соответствующее лечебное учреждение. Пациентов, у которых продолжалась респираторная поддержка на момент анализа, в исследование не включали.

Статистический анализ. 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) или в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных значений и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни (при сравнении двух групп). 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). Расчет отношения рисков (ОР) для факторов, ассоциированных с развитием летального исхода, проводили с помощью регрессионной модели Кокса. Исходную однофакторную модель корректировали по полу и возрасту (Модель 1), а также проводили многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту (Модель 2). В основной модели пациентов с ожирением сравнивали с больными с нормальной и избыточной массой тела. При анализе зависимости риска смерти от степени увеличения массы тела с помощью модели Кокса пациентов с избыточной массой тела или ожирением разной степени сравнивали с больными с нормальной массой тела. Различия считали достоверными при величине $p<0,05$. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

Демографические показатели. Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии для взрослых на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова был создан по приказу Минздрава РФ 16 марта 2020 г. С этого времени в центр ежедневно поступает по 100-180 заявок на консультацию больных с диагнозом COVID-19, госпитализированных в ОРИТ. В целом на 16 августа 2020 г. в центре проконсультированы 11829 больных, в том числе 3100 из Москвы, 909 из Московской области и 7820 из других регионов Российской Федерации. Из этой когорты были отобраны первые 1522 пациента с известными исходами, которые были проконсультированы до 3 мая 2020 г. Наблюдение за пациентами с момента госпитализации в инфекционный стационар до развития конечной точки (летальный исход или выписка из стационара) проводили до 7 июля 2020 г. Медиана длительности наблюдения составила 16 (9; 27) дней.

Доля мужчин среди обследованных больных несколько превышала долю женщин (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. Демографические и клинические показатели 1522 больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в ОРИТ

Параметры	Значения
Возраст, лет; Me (IQR)	62 (53; 71)
Мужчины, n (%)	864 (56,8)
Регион, n (%)	
Москва	740 (48,6)
Московская область	182 (12,0)
Другие регионы	600 (39,4)
Положительная ПЦР на SARS-CoV-2, n (%)	995 (65,4)
Респираторная поддержка, n (%)	
Оксигенотерапия	199 (13,1)
НИВЛ	95 (6,2)
ИВЛ без шока	944 (62,0)
ИВЛ и признаки септического шока	284 (18,7)
ЭКМО	7 (0,5)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	976 (64,1)
Артериальная гипертония	905 (59,5)
ИБС	234 (15,4)
Инсульт в анамнезе	113 (7,4)
Фибрилляция предсердий	161 (10,6)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	406 (26,7)
Ожирение, n (%)	396 (26,0)
Бронхиальная астма, n (%)	35 (2,3)
ХОБЛ, n (%)	78 (5,1)
Солидные опухоли, n (%)	63 (4,1)
Гемобластозы, n (%)	27 (1,8)
Ревматические заболевания, n (%)	17 (1,1)
ВИЧ-инфекция, n (%)	6 (0,4)

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 28

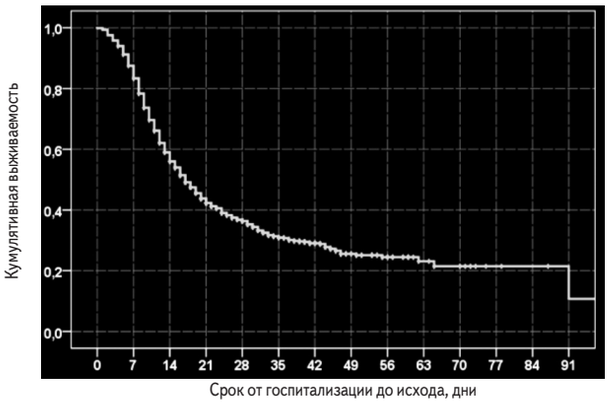

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке

Женщины были достоверно старше мужчин (средний возраст 64,4±13,4 и 59,1±13,8 лет, соответственно; p<0,0001). Около 60% больных находились в стационарах Москвы и Московской области, остальные – в лечебных учреждениях в 70 регионах Российской Федерации. У 65,4% больных диагноз SARS-CoV-2 инфекции был подтвержден с помощью ПЦР, а в остальных случаях установлен на основании клинической картины и результатов КТ органов грудной клетки.

Клиническая характеристика пациентов. У всех больных наблюдалась картина ОРДС в виде двусторонней полисегментарной пневмонии 3-4 стадии и острой дыхательной недостаточности, требовавшей респираторной поддержки. Примерно 80% больных были переведены на ИВЛ в связи с нарастающей острой дыхательной недостаточностью, которую не удавалось контролировать оксигенотерапией или НИВЛ. Почти у каждого пятого пациента отмечено развитие септического шока, характеризовавшегося полиорганной недостаточностью и необходимостью в вазопрессорной поддержке. Доля пациентов, находившихся на ИВЛ, в Москве и Московской области была выше (86,5% и 88,5%), чем в других регионах Российской Федерации (66,3%), а доля больных, которым потребовалась только оксигенотерапии, в московском регионе была, наоборот, в несколько раз ниже (4,9%, 8,2% и 24,7%, соответственно).

У большинства больных имелись различные сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались артериальная гипертония (59,5%), сахарный диабет 2 типа (26,7%) и ожирение (26,0%), несколько реже – ИБС (15,4%), инсульт в анамнезе (7,4%), фибрилляция предсердий (10,6%) и ХОБЛ (5,1%). Частота других заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, злокачественных новообразований, ревматических аутоиммунных заболеваний и ВИЧ-инфекций была низкой и не превышала 5%.

У 363 (23,9%) пациентов не были выявлены сопутствующие заболевания, у 395 (26,0%) – имелось по крайней мере одно заболевание, у 383 (25,3%) – два, у 379 (24,9%) – три и более.

Выживаемость пациентов. За период наблюдения умерли 995 (65,4%) пациентов, выжили 527 (34,6%). Медиана выживаемости пациентов, рассчитанная методом Каплана-Майера, составила 17 (15,7; 18,2) дней (рис. 1). С момента госпитализации в стационар 14- и 28-дневная выживаемость пациентов равнялась 56,0% и 36,4%, соответственно. В Москве за период наблюдения умерли 551 (74,5%) из 740 человек, в Московской области – 143 (78,6%) из 182, в других регионах – 301 (50,2%) из 600.

Причины летального исхода включали в себя ОРДС (93,2%), сердечно-сосудистые осложнения (3,7%), тромбоэмболию легочной артерии (1,0%), осложнения онкологических заболеваний (0,9%), “септические” осложнения (0,7%), осложнения цирроза печени (0,3%), осложнения ВИЧ-инфекции (0,1%) и туберкулез (0,1%).

Летальность пациентов, находившихся на оксигенотерапии, составила 10,1% (20/199), НИВЛ – 36,8% (35/95), ИВЛ – 76,5% (940/1228). Самой высокой летальность была среди пациентов, у которых имелись признаки септического шока – 86,6% (246/284). Медиана длительности ИВЛ у умерших пациентов равнялась 6 (3; 12) дней, а медиана длительности ИВЛ до экстубации у выживших пациентов – 13 (7; 21) дней. Среди пациентов, у которых диагноз SARS-CoV-2 инфекции, был подтвержден и не был подтвержден с помощью ПЦР, летальность не отличалась – 63,5% и 68,9%, соответственно.

Факторы риска смерти. Пациенты, у которых наступил летальный исход, были старше выживших больных (табл. 2). В регрессионной модели Кокса риск смерти у

ТАБЛИЦА 2. Демографические показатели, частота респираторной поддержки и сопутствующих заболеваний у выживших и умерших пациентов

Параметры	Выжившие (n=527)	Умершие (n=995)	p
Возраст, лет; Me (IQR)	56 (48; 64)	65 (56; 74)	<0,0001
Мужчины, n (%)	282 (53,5)	582 (58,5)	0,065
Респ. поддержка, n (%)			
Оксигенотерапия	179 (34,0)	20 (2,0)	<0,0001
НИВЛ	60 (11,4)	35 (3,5)	<0,0001
ИВЛ без признаков шока	250 (47,4)	694 (69,7)	<0,0001
ИВЛ с признаками шока	38 (7,2)	246 (24,8)	<0,0001
ЭКМО	0	7 (0,7)	0,103
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	269 (51,0)	707 (71,1)	<0,0001
Артериальная гипертония	260 (49,3)	645 (64,8)	<0,0001
ИБС	41 (7,8)	193 (19,4)	<0,0001
Инсульт	27 (5,1)	86 (8,6)	0,013
Фибрилляция предсердий	21 (4,0)	140 (14,1)	<0,0001
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	97 (18,4)	309 (31,1)	<0,0001
Ожирение, n (%)	120 (22,8)	276 (27,7)	0,037
Бронхиальная астма, n (%)	12 (2,3)	23 (2,3)	1,000
ХОБЛ, n (%)	17 (3,2)	61 (6,1)	0,014
Солидные опухоли, n (%)	10 (1,9)	53 (5,3)	0,001
Гемобластозы, n (%)	8 (1,5)	19 (1,9)	0,686
Ревм. заболевания, n (%)	4 (0,8)	13 (1,3)	0,445
ВИЧ-инфекция, n (%)	2 (0,4)	4 (0,4)	1,000

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 29

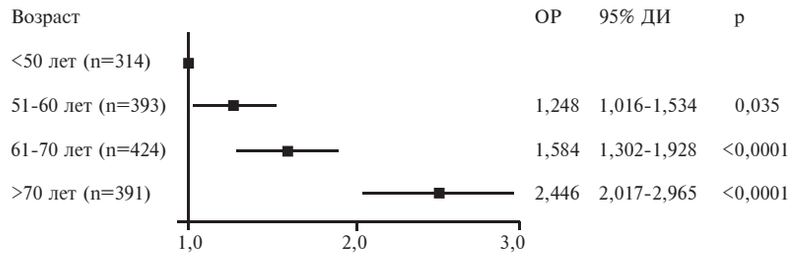

Рис. 2. Отношение рисков смерти у пациентов различного возраста по сравнению с пациентами в возрасте моложе 50 лет

пациентов старше 50 лет был достоверно выше, чем у больных более молодого возраста, и достигал максимума у пациентов старше 70 лет (рис. 2). Выживаемость в значительной степени зависела как от возраста, так и от пола. Среди пациентов старше 50 лет выживаемость у мужчин была достоверно ниже, чем у женщин, однако среди пациентов в возрасте ≤50 лет выживаемость не различалась у мужчин и женщин (рис. 3).

Умершие пациенты достоверно чаще нуждались в ИВЛ, чем выжившие больные (94,5% и 54,4%, соответственно), в то время как доля пациентов, находившихся на оксигенотерапии или НИВЛ, в первой группе была значительно ниже, чем во второй (5,6% и 45,4%). Кроме того, в группе умерших пациентов была примерно в 3 раза выше частота развития септического шока. В группе больных, у которых наступил летальный исход, частота сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, ожирения, ХОБЛ и солидных опухолей превышала таковую в группе выздоровевших пациентов, в то время как частота бронхиальной астмы, гемобластозов, ревматических аутоиммунных заболеваний и ВИЧ-инфекции была сопоставимой в двух группах.

В однофакторных регрессионных моделях Кокса заболеваниями, ассоциировавшимися с развитием

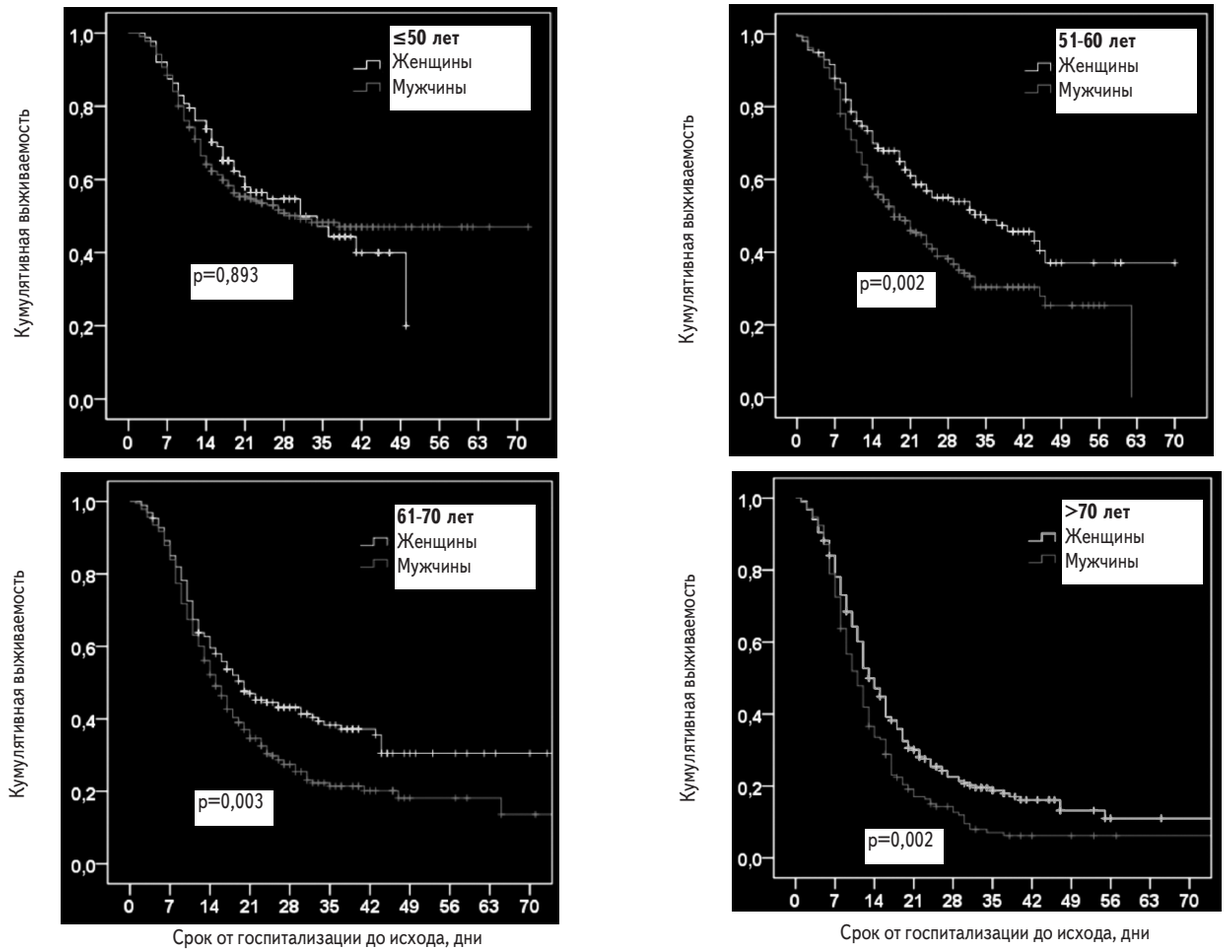

Рис. 3. Выживаемость пациентов пациентов с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от возраста и пола

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 30

ТАБЛИЦА 3. Отношение рисков смерти, рассчитанное в регрессионной модели Кокса для сопутствующих заболеваний

Фактор	Исходная модель		Модель 1		Модель 2	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
Пол (мужской),	1,167; 1,029-1,324	0,016	1,358*; 1,194-1,545	<0,0001	1,403; 1,229-1,601	<0,0001
Возраст, лет	1,011; 1,007-1,015	<0,0001	1,027*; 1,022-1,031	<0,0001	1,024; 1,019-1,030	<0,0001
Артериальная гипертония (n=905)	1,382; 1,213-1,574	<0,0001	1,077; 0,933-1,243	0,309	-	-
ИБС (n=234)	1,680; 1,435-1,967	<0,0001	1,302; 1,104-1,535	0,002	1,257; 1,064-1,485	0,007
Инсульт (n=113)	1,299; 1,039-1,622	0,021	1,050; 0,838-1,316	0,672	-	-
Фибрилляций предсердий (n=161)	1,680; 1,404-2,009	<0,0001	1,240; 1,027-1,497	0,025	1,164; 0,962-1,408	0,119
Сахарный диабет 2 типа (n=406)	1,472; 1,287-1,685	<0,0001	1,390; 1,213-1,592	<0,0001	1,300; 1,131-1,494	<0,0001
Ожирение (n=396)	1,238; 1,077-1,422	0,003	1,418; 1,231-1,634	<0,0001	1,347; 1,166-1,556	<0,0001
Бронхиальная астма (n=35)	0,863; 0,571-1,305	0,863	-	-	-	-
ХОБЛ (n=78)	1,241; 0,958-1,609	0,102	-	-	-	-
Солидные опухоли (n=63)	1,487; 1,127-1,961	0,005	1,226; 0,927-1,621	0,152	-	-
Гемобластозы (n=27)	0,957; 0,607-1,506	0,848	-	-	-	-
Ревматические заболевания (n=17)	1,506; 0,871-2,604	0,143	-	-	-	-
ВИЧ-инфекция (n=6)	1,066; 0,399-2,847	0,898	-	-	-	-

Примечание: Исходная модель: однофакторный анализ; *анализ двух признаков совместно – пол и возраст; Модель 1: многофакторный анализ каждого признака по отдельности с коррекцией по полу и возрасту; Модель 2: многофакторный анализ по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту

летального исхода, были артериальная гипертония, ИБС, инсульт, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, ожирение и солидные опухоли, однако после внесения поправки на пол и возраст в исходную модель (Модель 1) статистическую значимость сохранили только ИБС, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и ожирение (табл. 3). При построении многофакторной модели по всем признакам с коррекцией по полу и возрасту (Модель 2) значимыми факторами, ассоциирующимися с летальным исходом, были ИБС, сахарный диабет и ожирение (табл. 3). В многофакторной модели Кокса риск развития летального исхода после внесения поправки на пол и возраст был повышен у пациентов со 2 (n=114) и 3 (n=126) степенью ожирения (ОР; 1,448; 95% ДИ 1,145-1,831; p=0,002 и 1,666; 1,341-2,069; p<0,0001, соответственно) по сравнению с таковым у пациентов без ожирения. В то же время риск смерти с поправкой на пол и возраст не различался у пациентов с избыточной массой тела (n=58) и 1 степенью (n=113) ожирения (ОР; 1,222; 95% ДИ 0,891-1,675; p=0,213 и 1,067; 0,826-1,377; p=0,620, соответственно) и больных без ожирения.

Увеличение числа сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышением риска смерти. Так, у больных с тремя сопутствующими заболеваниями отношение рисков смерти было примерно в 2 раза выше, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний (ОР 2,298, 95% ДИ 1,910-2,766, p<0,0001; рис. 4).

Лабораторные показатели. У умерших пациентов количество лейкоцитов, нейтрофилов и содержание глюкозы в крови были выше, чем у выживших больных, а количество тромбоцитов и сывороточное содержание альбумина оказалось ниже (табл. 4). В то же время концентрации С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и D-димера достоверно не отличались между двумя группами. Частота острого повреждения почек (ОПП) была достоверно выше в группе умерших пациентов (26,7% и 8,5%, соответственно; p<0,0001), в то время как разница частоты повреждения печени между двумя группами не достигла статистической значимости. В регрессионной модели Кокса риск развития летального исхода возрастал по мере снижения исходного уровня СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI, при поступлении в стационар (рис. 5). ОПП, зарегистрированное во время госпитализации, также ассоциировалось с развитием летального исхода (ОР 1,411; 95% ДИ 1,250-1,594; p<0,0001), в том числе после внесения поправки по полу и возрасту (ОР 1,364; 95% ДИ 1,211-1,537; p<0,0001).

Обсуждение

В нашем исследовании летальность у 1522 больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в ОРИТ лечебных учреждений Российской Федерации, составила 65,4%. В течение первых 14 дней после госпитализации в инфек-

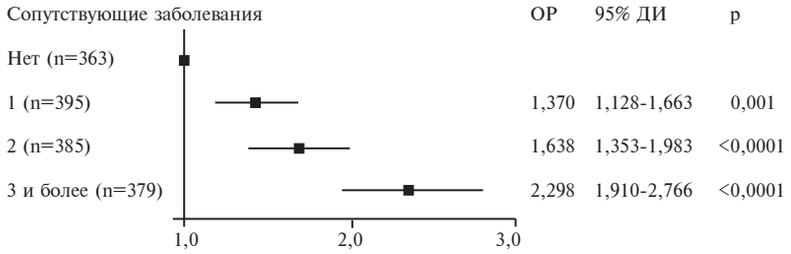

Рис. 4. Отношение рисков смерти пациентов в зависимости от числа сопутствующих заболеваний

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 31

ТАБЛИЦА 4. Лабораторные показатели у пациентов, разделенных на группы в зависимости от исхода

Параметры	Все пациенты	Выжившие	Умершие	p
Гемоглобин, г/л	126 (110; 136), n=449	132 (119; 145), n=158	125 (110; 135), n=219	0,859
Лейкоциты, · 10^9/л	8,1 (5,6; 11,8), n=595	7,2 (5,0; 9,9), n=227	9,0 (6,3; 12,6), n=368	<0,0001
Лимфоциты, · 10^9/л	0,9 (0,6; 1,3), n=519	1,0 (0,6; 1,3), n=190	0,9 (0,6; 1,3), n=329	0,167
Нейтрофилы, · 10^9/л	6,2 (3,9; 8,8), n=351	5,3 (3,6; 7,6), n=139	6,9 (4,3; 9,3), n=212	0,001
Тромбоциты, · 10^9/л	235 (170; 293), n=371	191 (144; 268), n=198	180 (132; 244), n=304	0,050
Альбумин, г/л	32,0 (27,9; 36,9), n=278	33,1 (28,8; 37,1), n=97	31,0 (27,0; 35,7), n=181	0,010
Глюкоза, ммоль/л	7,3 (5,8; 9,9), n=436	6,9 (5,6; 8,5), n=164	7,7 (5,9; 10,8), n=272	0,001
СРБ max, мг/л	131,0 (72,8; 209,0), n=218	117,5 (42,0; 207,0), n=86	133,5 (96,0; 212,0), n=132	0,231
Фибриноген, г/л	5,1 (3,9; 7,2), n=234	5,1 (4,0; 7,3), n=100	5,3 (3,9; 7,1), n=134	0,866
Д-димер, нг/мл	820 (384; 2348), n=95	727 (381; 1957), n=36	930 (426; 2682), n=59	0,485
Поражение почек, n (%)	335/587 (57,1)	83/210 (39,5)	252/377 (66,8)	<0,0001
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	97,0 (78,6; 128,0), n=527	91,0 (74,4; 108,9), n=193	105,3 (82,0; 152,0), n=331	<0,0001
СКФ при поступлении, мл/мин/1,73 $м^2$	64,6 (43,7; 84,0), n=531	76,7 (61,0; 92,4), n=197	57,0 (36,5; 77,4), n=334	<0,0001
Креатинин max, мкмоль/л	104,1 (82,0; 153,0), n=509	91,0 (74,4; 108,8), n=193	122,0 (88,0; 190,3), n=316	<0,0001
СКФ min, мл/мин/1,73 $м^2$	59,0 (36,0; 80,8), n=510	75,3 (56,0; 89,4), n=193	46,9 (27,5; 72,2), n=317	<0,0001
ОПП во время госпитализации, n (%)	242/1197 (20,2)	36/425 (8,5)	206/772 (26,7)	<0,0001
Гематурия, n (%)	65/438 (14,8)	18/158 (11,4)	47/280 (16,8)	0,001
Протеинурия, n (%)	130/436 (29,8)	50/158 (31,6)	80/278 (28,8)	0,079
Бактериурия/лейкоцитурия, n (%)	37/446 (8,3)	15/165 (9,1)	22/281 (7,8)	0,145
Поражение печени, n (%)	283/1201 (23,6)	85/433 (19,6)	198/768 (25,8)	0,090
АЛТ max, ед/л	41,1 (28,1; 73,0), n=515	43,0 (29,2; 76,0), n=194	40,0 (27,3; 69,0), n=321	0,320
АСТ max, ед/л	56,0 (39,0; 93,0), n=500	53 (36,0; 83,5), n=189	58,0 (40,0; 101,7), n=311	0,040
Общий билирубин, мкмоль/л	13 (9; 20), n=88	12 (8; 15), n=33	14 (9; 27), n=55	0,072
ЛДГ max, ед/л	619 (418; 875), n=179	511,6 (375; 694), n=56	675 (495;994), n=123	0,003

ционный стационар умерли 44,0% больных, а в течение 28 дней – 63,6%. В качестве причины смерти у 93% больных был указан ОРДС. Летальность была низкой (10,1%) у пациентов, находившихся на оксигенотерапии, однако она значительно увеличивалась при прогрессирующем течении заболевании и достигала 76,8% у больных, которых приходилось переводить на ИВЛ. Самой высокой летальность (86,6%) была у пациентов с септическим шоком, характеризовавшися полиорганной недостаточностью и необходимостью в вазопрессорной поддержке. Следует отметить, что у больных с тяжелым течением COVID-19 именно вирус, а не вторичные бактериальные инфекции является ведущей причиной развития сепсиса и септического шока [20]. В пользу этого свидетельствуют раннее развитие септического шока у значительной части пациентов [18] и отрицательные результаты бактериологического исследования крови и выделений из нижних дыхательных путей более чем у 75% больных сепсисом, развившимся на фоне COVID-19 [21].

В исследованной когорте летальность больных, госпитализированных в ОРИТ, была практически одинаковой в Москве и Московской области (74,5% и 78,6%, соответственно) и существенно ниже (50,2%) в других регионах России. Вероятно, это объяснялось тем, что в Московском регионе, где было зарегистрировано максимальное число случаев SARS-CoV-2 инфекции, в ОРИТ переводили пациентов с наиболее тяжелым течением пневмонии, прежде всего нуждавшихся в ИВЛ. Так, частота ИВЛ у больных, поступивших в ОРИТ лечебных учреждений Москвы и Московской области, превышала 85%, в то время как в других регионах России только около 66% больных, переведенных в ОРИТ, нуждались в ИВЛ, а примерно 25% пациентов получали оксигенотерапию.

Для достоверного диагноза SARS-CoV-2 инфекции необходим положительный результат ПЦР, однако в исследованной когорте примерно у трети пациентов диагноз не удалось подтвердить с помощью вирусологического исследования. Тем не менее, во всех этих случаях наличие COVID-19 не вызывало сомнения и подтверждалось как клиническими данными (острая респираторная инфекция, осложнившаяся острой дыхательной недостаточностью, при отсутствии других возможных этиологических факторов), так и типичными результатами КТ органов грудной клетки (двусторонние зоны “матового стекла” ± зоны консолидации и ретикулярные изменения легких). Высокие чувствитель-

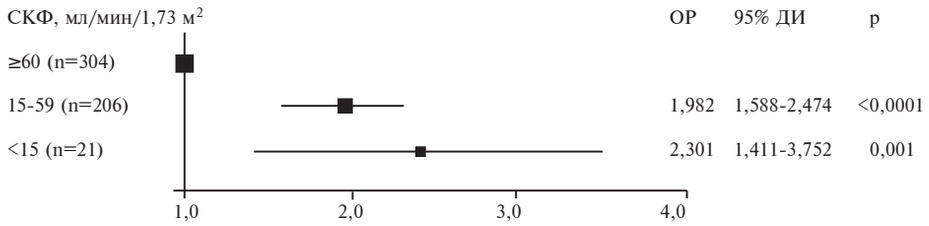

Рис. 5. Отношение рисков смерти в зависимости от исходной СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 32

ность и специфичность КТ органов грудной клетки в диагностике SARS-CoV-2 инфекции подтверждаются результатами исследований, проводившихся в других странах [22-24]. Летальность больных с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 инфекции в нашем исследовании была практически одинаковой.

Хотя пандемия COVID-19 продолжается уже более полугода, данные о летальности больных, которым потребовалась госпитализация в ОРИТ, остаются ограниченными. P. Quah и соавт. провели мета-анализ 15 исследований, в которых оценивали летальность у 3798 больных с COVID-19, поступивших в ОРИТ [25]. Эти исследования проводились в разных странах, в том числе в Китае, США, Италии, Испании, Германии, Дании и Великобритании. Большинство из них были небольшими и включали в себя не более 100 пациентов. В целом летальность составила всего 25,7%, однако более половины больных оставались в ОРИТ на момент публикации, поэтому очевидно, что приведенный показатель является заниженным и его не следует сравнивать с таковым в нашем исследовании, в которое включали только пациентов с известными исходами SARS-CoV-2 пневмонии. Например, в самом крупном итальянском исследовании, в которое были включены более 1500 больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, на момент анализа летальность равнялась 26%, однако 58% больных продолжали лечение в ОРИТ, и только 16% пациентов были выписаны [10]. В исследованной нами когорте летальность увеличилась с 44% через 14 дней до 63% через 28 дней. Необходимо также учитывать и различную частоту ИВЛ, которая варьировалась от 35,4% в китайских исследованиях до 89,3% в исследованиях, проведенных в США. В целом частота ИВЛ в исследованиях, включенных в мета-анализ, была ниже (70%), чем в российской когорте (около 80%). В другом мета-анализе были обобщены результаты 24 наблюдательных исследований в целом у 10150 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ в лечебных учреждениях Азии, Европы и Северной Америки [26]. Летальность варьировалась от 0 до 84,6% и в среднем составила 41,6%. Следует отметить, что только в 7 исследованиях исходы были известны у всех больных, причем только в одно из них было включено достаточно количество больных (n=371), в то время как в остальных оно варьировалось от 1 до 50 (в целом 80). В более крупном исследовании, проводившемся в Нью-Йорке, летальность в ОРИТ достигла 78% [27]. Кроме того, авторы мета-анализа не оценивали тяжесть пациентов, поступивших в ОРИТ, в частности частоту ИВЛ.

Одним из основным неблагоприятных прогностических факторов у больных с COVID-19 является пожилой возраст. В нашем исследовании более 90% пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была старше 40 лет, а медиана возраста составила 62 года. Ранее мы показали, что возраст старше 50 лет ассоциируется более чем с двукратным увеличением риска развития септического шока, который в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [18]. В настоящем исследовании риск смерти у пациентов старше 50 лет был достоверно выше, чем у больных более молодого возраста, и достигал максимума у пациентов старше 70 лет (отношение рисков 2,446, 95% ДИ 2,017-2,965, $p<0,0001$). Сходные данные были получены и в других исследованиях [9,10,21]. В международном исследовании, проводившемся в различных странах Европы, медиана возраста 639 больных с тяжелым течением COVID-19, поступивших в ОРИТ (63 года), соответствовала таковой в нашем исследовании, а 88% пациентов были старше 40 лет [28].

Еще одним фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на течение COVID-19, является мужской пол. В 38 странах средняя летальность (case fatality rate – отношение числа летальных исходов к общему числу зарегистрированных случаев SARS-CoV-2 инфекции) у мужчин с COVID-19 была в 1,7 раза выше, чем у женщин [29]. Возможными причинами, объясняющими зависимость исходов COVID-19 от пола, считают эффекты половых гормонов, различия активности иммунной системы, показателей коагуляции, частоты сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин [30]. Дефицит тестостерона, уровень которого с возрастом снижается у мужчин, ассоциировался с развитием аутоиммунных заболеваний и увеличением содержания маркеров воспаления, в то время как эстрогены обладают противовоспалительными свойствами и могут препятствовать прогрессированию пневмонии у женщин с COVID-19 [31]. В нашем исследовании летальность больных с тяжелым течением COVID-19 в значительной степени зависела не только от возраста, но и от пола. Среди пациентов старше 50 лет летальность у мужчин была достоверно выше, чем у женщин, однако среди пациентов в возрасте ≤50 лет она существенно не различалась у мужчин и женщин. По данным нашего предыдущего анализа [17], у женщин частота основных сопутствующих заболеваний, в том числе артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа и ожирения, была достоверно выше, чем у мужчин. Соответственно, сопутствующие заболевания не позволяют объяснить выявленные различия выживаемости больных разного пола.

К факторам риска смерти больных COVID-19 относят также различные сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы, которые наблюдаются у большинства пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2 пневмонии. В исследованной нами когорте основными сопутствующими заболеваниями, которые в целом были выявлены более чем у 75% больных, оказались артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, ожирение, ИБС, инсульт в анамнезе, фибрилляция предсердий и ХОБЛ. В однофакторных регрессионных моделях Кокса сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, ожирение и солидные опухоли ассоциировались с летальным исходом, однако только ИБС, сахарный диабет и ожирение сохранили статистическое значение в многофакторной

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 33

модели, построенной по всем признакам с поправкой по полу и возрасту. При этом отношение рисков смерти прогрессивно увеличивалось при нарастании числа сопутствующих заболеваний и достигало максимума при наличии трех и более болезней.

В нашем исследовании артериальная гипертония была самым распространенным сопутствующим заболеванием, однако ее частота соответствовала таковой в российской популяции у людей сходного возраста и пола [32]. У умерших пациентов артериальная гипертония встречалась значительно чаще, чем у выживших. Тем не менее, в отличие от других авторов [33,34], мы не подтвердили роль артериальной гипертонии как независимого фактора, ассоциирующегося с риском смерти у больных с тяжелым течением COVID-19. В то же время ИБС ассоциировалась с достоверным увеличением риска смерти больных, госпитализированных в ОРИТ. Следует отметить, что при анализе частоты ИБС мы учитывали только больных с достоверным диагнозом коронарной болезни сердца, установленным на основании инфаркта миокарда и/или вмешательств на коронарных артериях в анамнезе. Связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском развития или более тяжелого течения COVID-19 может опосредоваться ренин-ангиотензиновой системой, так как ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) является рецептором SARS-CoV-2 на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [35]. Мы сравнивали клинические исходы только у больных, находившихся в ОРИТ. Соответственно, полученные нами данные не позволяют исключить неблагоприятное прогностическое значение артериальной гипертонии в общей популяции пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, которое было продемонстрировано в других когортных исследованиях [33].

Определенное влияние на течение COVID-19 могут оказывать блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые широко применяют для лечения артериальной гипертонии и ИБС. Высказывались предположения, что ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II могут ухудшить течение SARS-CoV-2 инфекции или, наоборот, дают протективный эффект [36]. По данным недавно опубликованного мета-анализа 18 исследований у 17311 больных COVID-19, применение блокаторов РАС ассоциировалось с достоверным снижением риска комбинированной конечной точки (смерть, госпитализация в ОРИТ, необходимость в ИВЛ или развитие тяжелой пневмонии) на 16% [37]. В другое исследование, проведенное в Великобритании, были включены 19486 пациентов с COVID-19, 1286 из которых были переведены в ОРИТ [38]. По сравнению с контролем (более 8 млн пациентов, находящихся под наблюдением врачей общей практики) лечение как ингибиторами АПФ, так и антагонистами рецепторов ангиотензина II ассоциировалось с достоверным снижением риска развития COVID-19 (на 29% и 37%, соответственно), но не оказывало влияния на риск госпитализации в ОРИТ. Таким образом, вопрос о возможном влиянии блокаторов РАС на прогрессирование поражения легких при COVID-19 остается спорным. Мы не анализировали частоту применения препаратов этой группы в нашем исследовании, так как достоверная информация о проводимом ранее лечении в заявках на консультацию часто отсутствовала.

Результаты нашего исследования показали, что ожирение и сахарный диабет 2 типа не только часто встречаются у больных с тяжелым течением COVID-19, которым требуется госпитализация в ОРИТ, но и являются независимыми факторами, ассоциирующимися с повышенным риском смерти (ОР 1,347; 95% ДИ 1,166-1,556, p<0,0001 и ОР 1,300; 95% ДИ 1,131-1,494, p<0,0001, соответственно), что согласуется с данными других авторов [14,39]. Необходимо отметить, что увеличение риска смерти было отмечено нами только у больных с ожирением 2 и 3 степени, т.е. с ИМТ ≥35 кг/м^2, в то время как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением 1 степени клинические исходы не отличались от таковых у пациентов с нормальной массой тела. В исследовании, проведенном в Нью-Йорке у 3615 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, ожирение (ИМТ 30-34 кг/м^2) и тяжелое ожирение (ИМТ ≥35 кг/м^2) у больных в возрасте до 60 лет ассоциировались с увеличением риска госпитализации в ОРИТ в 1,8 и 3,6 раза, соответственно (p=0,006 и p<0,001), по сравнению с таковым у пациентов с ИМТ <30 кг/м^2 [16]. В то же время у пациентов в возрасте 60 лет и старше риск госпитализации в ОРИТ не зависел от ИМТ. В ретроспективном французском исследовании доля пациентов, которым потребовалась ИВЛ, возрастала по мере увеличения категории ИМТ и была самой высокой (85,7%) у больных с ИМТ>35 кг/м^2 [40]. Ассоциация между риском летального исхода и тяжелым ожирением (ИМТ>40 кг/м^2) была выявлена выявлена в Вели ко - британии при анализе около 11000 случаев смерти больных COVID-19 [41]. Неблагоприятное влияние ожирения на течение COVID-19 может объясняться тем, что увеличение массы тела сопровождается снижением функции легких и эффективности ИВЛ. В пользу этого свидетельствует увеличение риска смерти только у пациентов с ИМТ>35 кг/м^2. Кроме того, ожирение способствует повышению АД, развитию почечной дисфункции и нарушения функции сердечно-сосудистой системы, которые могут ухудшить клинические исходы у больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией. Нельзя исключить эффект и других факторов, таких как хроническое воспаление, окислительный стресс и нарушение иммунитета, которые наблюдаются у пациентов с ожирением [39].

В опубликованных ранее исследованиях также была выявлена ассоциация между сахарным диабетом и более тяжелым течением COVID-19. Например, в крупном американском исследовании (n=7162) частота сахарного диабета у пациентов, поступивших в ОРИТ, была в несколько раз выше, чем у больных, которым не потребовалась госпитализация [42]. Сходные данные были получены в другом американском исследовании [15]. В

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 34

итальянском исследовании у 373 госпитализированных больных с COVID-19 сахарный диабет ассоциировался с достоверным увеличением риска летального исхода (относительный риск 1,56; 95% ДИ 1,05-2,02) [43].

ХОБЛ и бронхиальная астма в исследованной нами когорте больных с тяжелым течением COVID-19 встречались реже (5,1% и 2,3%, соответственно), чем в общей российской популяции [44]. Результаты мета-анализа 6 исследований у 1558 больных COVID-19 показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска прогрессирования SARS-CoV-2 инфекции [45]. В нашем исследовании частота ХОБЛ у умерших пациентов примерно в два раза превышала таковую у выживших. Тем не менее, роль этого заболевания как фактора риска смерти у пациентов, госпитализированных в ОРИТ, не была подтверждена при многофакторном анализе.

Низкая частота бронхиальной астмой у пациентов с COVID-19 была отмечена и в других исследованиях [46]. S. Lovinsky-Desir и соавт. показали, что наличие бронхиальной астмы у больных с COVID-19 не сопровождалось ухудшением прогноза независимо от возраста, наличия ожирения или других сопутствующих заболеваний [47]. В нашем исследовании частота бронхиальной астмы у умерших и выживших пациентов была одинаковой. Высказано предположение, что особенности иммунного ответа у пациентов с бронхиальной астмой или терапия ингаляционными глю ко - корти костероидами могут препятствовать более тяжелому течению SARS-CoV-2 пневмонии [46,48], хотя благоприятный эффект последних вызывает сомнение. Бронхиальная астма часто асоциируется с увеличением количества эозинофилов, которые обладают как провоспалительными эффектами, так и иммунорегулирующей противовирусной активностью. Однако в настоящее время нет данных о том, что эозинофилы оказывают защитное действие или, наоборот, способствуют поражению легких при SARS-CoV-2 инфекции, хотя эозинопения позволяет предсказать более тяжелое течение заболевания [49]. В нашей когорте абсолютное число эозинофилов в крови было ниже $0,02 \cdot 10^9$/л у большинства больных, госпитализированных в ОРИТ, а случаев эозинофилии крови мы не зарегистрировали [50].

Частота других сопутствующих заболеваний, которые теоретически могут повысить риск смерти больных с тяжелым течением COVID-19, в том числе злокачественных опухолей, гемобластозов, ревматических аутоиммунных заболеваний (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) и ВИЧ-инфекции, в исследованной когорте была низкой. У умерших пациентов частота солидных опухолей, диагностированных в течение последних 5 лет, в несколько раз превышала таковую у выживших больных (5,3% и 1,9%, соответственно), однако роль злокачественных новообразований как фактора риска смерти не была подтверждена при многофакторном регрессионном анализе Кокса. Частота аутоиммунных заболеваний, гемобластозов и ВИЧ-инфекции соответствовала таковой в общей популяции и была практически одинаковой у умерших и выживших пациентов.

Мы не анализировали прогностическое значение лабораторных показателей, так как подробные результаты анализов крови и мочи имелись далеко не во всех случаях. Следует отметить, что концентрации СРБ и D-димера достоверно не отличались между группами выживших и умерших пациентов. Как и следовало ожидать, частота ОПП, которое служит одним из проявлений сепсиса и септического шока, была достоверно выше у умерших больных. В то же время разница частоты повреждения печени между двумя группами не достигла статистической значимости.

Наша работа является одним из первых многоцентровых исследований, в которых была проанализирована летальность у большого числа пациентов с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в ОРИТ. В отличие от многих других опубликованных исследований, мы оценивали летальность только у больных, которые умерли или были выписаны из стационара, и исключали пациентов, остававшихся в ОРИТ на момент анализа. Соответственно, наши данные позволяют оценить истинные показатели летальности у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Однако наше исследование имеет и ограничения. Частота некоторых сопутствующих заболеваний, например, ХОБЛ, могла быть заниженной, так как заявки на консультацию готовились врачами ОРИТ, которые могли указать неполный диагноз. Чтобы избежать гипердиагностики ИБС, мы фиксировали только случаи инфаркта миокарда и/или вмешательств на коронарных артериях в анамнезе и не учитывали диагнозы “атеросклероз коронарных артерий” или “стенокардия”. Мы не оценивали влияние проводимой терапии на исходы SARS-CoV-2 пневмонии, так как во многих заявках на консультацию отсутствовала полная и достоверная информация о назначенных лекарственных средствах, их дозах и сроках применения. В российских стационарах большинство пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в первые месяцы пандемии получали аминохинолоновые производные (прежде всего гидроксихлорохин) и различные антибиотики, в частности азитромицин, реже – лопинавир/ритонавир и интерферон-β, а также глюкортикостероиды в небольших дозах и ингибиторы интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Эффективность “противовирусных” препаратов в лечении COVID-19 остается недоказанной и вызывает большие сомнения, особенно на стадии ОРДС. Большие надежды в лечении SARS-CoV-2 пневмонии возлагаются на ингибиторы ИЛ-6, однако опубликованные результаты их изучения противоречивые [51]. Хотя препараты этой группы вызывают быстрое улучшение состояния больных, в частности нормализацию температуры тела, и снижение концентрации СРБ, их эффективность в профилактике неблагоприятных исходов, таких как перевод на ИВЛ или смерть, не доказана в рандомизированных исследованиях. В ран-

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 35

домизированном контролируемом исследовании RECOVERY введение дексаметазона внутрь или внутривенно в дозе 6 мг/сут в течение 10 дней привело к снижению 28-дневной летельности по сравнению с таковой на фоне стандартной терапии, хотя разница между двумя группами оказалась не очень большой (21,6% и 24,6%, соответственно) [52]. Более выраженного эффекта введение глюкокортикостероида позволяло достичь у пациентов, находившихся на ИВЛ на момент рандомизации (летальность 29,7% и 40,7% в двух группах, соответственно). Следует отметить, что при более раннем введении препарата больным, которым не требовалась оксигенотерапия, была отмечена тенденция к повышению летальности с 13% до 17%. Соответственно, нельзя исключить, что применение глюкокортикостероидов и/или ингибиторов ИЛ-6 могло оказать влияние на полученные нами данные.

Заключение

В российских ОРИТ летальность больных SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержки, составила в среднем 65,4%. Летальность в значительной степени зависела от тяжести ОРДС и показаний к госпитализации в ОРИТ. Так, она была значительно выше у пациентов, которых переводили на ИВЛ, особенно при наличии признаков септического шока, и оказалась ниже в регионах Российской Федерации, где, в отличие от Москвы и Московской области, около четверти больных, поступивших в ОРИТ, не нуждались в НИВЛ или ИВЛ. Летальность у пациентов старше 50 лет, особенно мужчин, была выше, чем у больных более молодого возраста. По данным многофакторного анализа Кокса, факторами, ассоциировавшимися с более высоким риском смерти больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, осложнившейся ОРДС, были ИБС (инфаркт миокарда и/или вмешательства на коронарных артериях в анамнезе), ожирение (ИМТ≥35 кг/м^2) и сахарный диабет 2 типа.

Конфликт интересов: нет.

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. JAMA 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
2. Lurie N, Sharfstein JM, Goodman JL. The development of COVID-19 vaccines: safeguards needed. JAMA 2020; published online July 6. https://doi.org.10.1001/jama.2020.12461.
3. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020; published online July 14. 10.1056/NEJMoa2022483. doi:10.1056/NEJMoa2022483
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet 2020; published online July 20. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
5. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet 2020; published online July 20. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
6. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. 2020; Published Online September 4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus 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 published online Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
9. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506.
10. 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, published online April 6. doi:10.1001/jama.2020.5394 .
11. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, et al. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois. Acad Emerg Med 2020, published online Aug 6. 2020;10.1111/acem.14104
12. 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.
13. 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;180(7):1-11.
14. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes - shared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev 2020;41(3):bnaa011.
15. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020;369:m1966.
16. 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;71:896-97.
17. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клин фармакол тер 2020;29(2):21-9 [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(2):21-29 (In Russ.)].
18. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных с тяжелым COVID-19. Терапевтический архив 2020, в печати. [Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Rist factors for early development of septic shock in patients with severe COVID-19. Terapevticheskiy arkhiv 2020, in press (In Russ.)].
19. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol 2020;215(1):87-93.
20. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395(10235):1517-20.
21. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–62.
22. Schulze-Hagen M, Hübel C, Meier-Schroers M, et al. Low-dose chest CT for the diagnosis of COVID-19. Dtsch Arztebl Int 2020;117(22-23):389-95.
23. Falaschi Z, Danna PSC, Arioli R, et al. Chest CT accuracy in diagnosing COVID-19 during the peak of the Italian epidemic: A retrospective correlation with RT-PCR testing and analysis of discordant cases. Eur J Radiol 2020;130: 109192.
24. Hermans JJR, Groen J, Zwets E, et al. Chest CT for triage during COVID-19 on the emergency department: myth or truth? Emerg Radiol 2020, published online Jul 20.
25. Quah P, Li A, Phua J. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature. Critical Care 2020;24: 285.
26. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Anaesthesia 2020, published online June 30.
27. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA 2020;323:2052-9.
28. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. EClinicalMedicine 2020;4:26.
29. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. Nat Rev Immunol 2020;20:442–7.
30. Capuano A, Rossi F, Paolisso G. Covid-19 kills more men than women: an overview of possible reasons. Front Cardiovasc Med 2020;7:131.
31. Al-Lami RA, Urban RJ, Volpi E, et al. Sex hormones and novel corona virus infectious disease (COVID-19). Mayo Clin Proc 2020;95(8):1710-4.
32. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность 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.)].
33. Xiong T-Y, Huang F-Y, Liu Q, et al. Hypertension is a risk factor for adverse outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a cohort study. Ann Med 2020 published online Jul 27. doi: 10.1080/07853890.2020.1802059.
34. Liang X, Shi L, Wang Y, et al. The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates. J Infect 2020;81(3):e44–7.
35. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. J Clin Pathol 2020;73(7):366-9.
36. 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.
37. Barochiner J, Martínez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis J Clin Pharm Ther 2020, published online Aug 7.
38. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 36

million people. Heart 2020, published online Jul 31.
39. Caci G, Albini A, Malerba M, et al. COVID-19 and obesity: dangerous liaisons. J Clin Med 2020;9(8):E2511.
40. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity 2020;28:1195–9.
41. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: Factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature 2020, published online Jul 8.
42. 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.
43. Ciardullo S, Zerbini F, Perra S, et al. Impact of diabetes on COVID-19-related in-hospital mortality: a retrospective study from Northern Italy [published online ahead of print, 2020 Aug 10]. J Endocrinol Invest 2020, published online Aug 10.
44. Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. Intern J COPD 2014:9: 963–74.
45. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. Aging 2020;12:6049-57.
46. 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;146(1):110-8.
47. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. J Allergy Clin Immunol 2020, published online Aug 6.
48. 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.
49. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. J Allergy Clin Immunol 2020 2020;146(1):1-7.
50. Avdeev S, Moiseev S, Brovko M, et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. Allergy 2020, published online May 2.
51. Winthrop KL, Mariette X To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19 Ann Rheum Dis 2020;79:1129-31.
52. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med 2020, published online Jul 17.

Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia

P. Glybochko, V. Fomin, S. Moiseev, S. Avdeev, 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. Novikov, P. Nogtev, V. Panasyuk, M. Politov, A. Popov, E. Popova, N. Raspopina, V. Royuk, Y. Sorokin, N. Trushenko, E. Khalikova, N. Tsareva, S. Chikina, N. Chichkova, L. Akulkina, V. Beketov, N. Bulanov, L. Ermolova, A. Zykova, A. Kitbalyan, A. Moiseev, P. Potapov, I. Smirnova, E. Tao, V. Sholomova, A. Shchepalina, A. Yakovleva

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate mortality and risk factors for death in patients with COVID-19 who required admission to intensive care units (ICU) for respiratory support in Russia.

Material and methods. In a retrospective study, we collected medical records of the consecutive ICU patients submitted by the local COVID-19 hospitals across Russia to the Federal Center at the Sechenov University (Moscow) between March 16 to May 3, 2020. All patients have completed their hospital stay (death or recovery). Diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia was established both by polymerase chain reaction (PCR) and CT. In patients with inconclusive or negative results of PCR, the SARS-CoV-2 pneumonia was defined as severe acute respiratory infection with typical CT findings and no other obvious aetiology. We used Cox proportional hazards regression model adjusted for age, sex and other risk factors to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI).

Results. We studied 1522 ICU patients with SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS), including 864 males and 658 females at the median age of 62 years. Nine hundred twenty two records (60.1%) were submitted from Moscow and Moscow province, and 600 records (39.4%) were received from the hospitals located in 70 regions of Russia. SARS-CoV-2 was verified by PCR in 995 (65.4%) patients. Among 1522 patients enrolled in the study, 995 patients (65.4%) died, and 527 (34.6%) patients recovered. The most common causes of death were ARDS (93.2%), cardiovascular events (3.7%) and pulmonary embolism (1.0%). The mortality rate was low in patients with less severe pneumonia requiring oxygen therapy (10.1%). However, it increased significantly in patients who were placed on non-invasive or invasive ventilation (36.8% and 76.5%, respectively). Risk of death increased with age, and in males older than 50 years it was significantly higher than in females of similar age. In a unvariate analysis, arterial hypertension, coronary artery disease (CAD), history of stroke, atrial fibrillation, type 2 diabetes, obesity and malignancies were associated with an increased risk of death. However, only CAD (HR 1.257, 95% CI 1.064-1.485, p=0.007), type 2 diabetes (HR 1.300, 95% CI 1.131-1.494, p<0.0001) and obesity (HR1.347, 95% CI 1.166-1.556, p<0.0001) retained statistical signicance in multiple factor analysis.

Conclusion. In ICU patients with COVID-19, severity of ARDS (i.e. requirement in mechanical ventilation), age, male gender, CAD, obesity and type 2 diabetes were associated with a higher risk of death.

Key words. *COVID-19, respiratory support, ICUs, mortality, risk factors.*

Conflict of interest: none declared.

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

To cite: Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):25-36 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

Триггеры декомпенсации различных фенотипов хронической сердечной недостаточности

С.А. Галочкин, Н.Х. Багманова, Э.Р. Казахмедов, Имад Мерай, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов, ГКБ им. В.В. Виноградова, Москва

Для корреспонденции: Н.Х. Багманова. ГКБ им. В.В. Виноградова. Москва, 117292, Москва, ул. Вавилова, д. 61. bagmanova_n.h@mail.ru

Для цитирования: Галочкин С.А., Багманова Н.Х., Казахмедов Э.Р. и др. Триггеры декомпенсации различных фенотипов хронической сердечной недостаточности. Клин фармакол тер 2020; 29(3):37-43. [Galochkin SA, Bagmanova NKh, Kazakhmedov ER, et al. Decompensation triggers of various phenotypes of chronic heart failure. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(3): 37-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-37-43.

Цель. Изучение клинико-демографических и лабораторно-инструментальных триггеров, ассоциированных с декомпенсацией различных фенотипов хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В открытое исследование включены 350 пациентов (средний возраст 72,1±12,3 года, 47,4% женщин), госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности (СН). У 43,2% пациентов диагностирована ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ; <40%), у 23,4% – с промежуточной ФВ (40-49%), у 34,4 – с сохраненной ФВ (≥50%).

Результаты. Во всей выборке триггерами декомпенсации ХСН были низкая приверженность к лечению (25,7%), тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (24,0%), неэффективный контроль АД (14,9%), бронхолегочная инфекция (7,7%), избыточное потребление соли (6,3%). У 21,1% пациентов не удалось установить явную причину декомпенсации ХСН. У пациентов с низкой ФВ основными триггерами декомпенсации были низкая приверженность к лечению (33,8%) и фибрилляция предсердий (23,8%), у больных с промежуточной ФВ – фибрилляция предсердий (30,5%) и низкая приверженность к лечению (23,2%), у пациентов с сохраненной ФВ – неэффективный контроль АД (25,6%), нарушения сердечного ритма (19,7%), низкая приверженность к терапии (17,1%) и инфекция (14,5%).

Заключение. Основными причинами декомпенсации ХСН являются низкая приверженность к лечению, фибрилляция предсердий и неэффективный контроль АД. У пациентов с низкой ФВ ведущую роль играет низкая приверженность к лечению, у пациентов с промежуточной ФВ – фибрилляция предсердий, у пациентов с сохраненной ФВ – неэффективный контроль АД.

Ключевые слова. *Хроническая сердечная недостаточность, фенотип, декомпенсация, триггер.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной проблемой общественного здравоохранения и затрагивает до 26 миллионов человек в мире. В России количество пациентов с ХСН за последние 20 лет увеличилось почти вдвое – с 7,18 до 12,35 млн человек, а количесто больных с ХСН III–IV функционального класса достигло 4,5 млн [1]. ХСН характеризуется повторными госпитализациями на фоне декомпенсаций, что приводит не только к существенному увеличению затрат на лечение, но и значительному ухудшению прогноза жизни больных [2-5].

Одним из ведущих показателей тяжести нарушения функции миокарда у пациентов с ХСН является фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), отражающая его сократительную способность [6]. В зависимости от величины этого показателя пациентов с ХСН разделяют на три группы – с низкой, промежуточной и сохраненной ФВ. Фенотипы ХСН, выделенные в зависимости от ФВ, значительно отличаются по ожидаемой 5-летней выживаемости и риску повторных госпитализаций по поводу декомпенсацией ХСН. Риск смерти у больных с низкой ФВ значительно выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ [7,8].

ХСН с промежуточной ФВ диагностируют у 10-20% пациентов с ХСН. Эта форма ХСН занимает особое положение по клиническим, гемодинамическим, эхокардиографическим параметрам и показателям биомаркеров [9]. Механизмы и причины развития данного фенотипа ХСН и подходы к его лечению остаются недостаточно изученными.

Целью исследования было изучение причин декомпенсации фенотипов ХСН, выде-

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 38

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=350)

Показатель	Значение
Возраст, лет	72,10±12,3
Мужчины, n (%)	184 (52,6)
Индекс массы тела, кг/м^2	30,5 [27,8;35,3]
Курение, n (%)	92 (26,3)
Алкоголь, n (%)	18 (5,1)
ИБС, n (%)	254 (72,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	178 (50,9)
ХСН в анамнезе, n (%)	244 (69,7)
ХСН *de novo*, n (%)	106 (30,3)
Артериальная гипертония, n (%)	329 (94,0)
Сахарный диабет, n (%)	151 (43,1)
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	235 (67,1)
Инсульт в анамнезе, n (%)	68 (19,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	74 (21,1)
Анемия, n (%)	88 (25,1)
ХОБЛ/астма, n (%)	73 (20,9)
Электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор, ресинхронизирующая терапия, n (%)	32 (9,2)
Аорто-коронарное шунтирование, n (%)	23 (6,6)
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	43 (12,3)
Шкала Чарлсона, баллы	7,0 [6,0;8,0]

ленных на основании ФВ, и клинико-демографических показателей пациентов с разными формами ХСН.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включали пациентов с декомпенсацией ХСН и любым значением ФВ ЛЖ, госпитализированных в ГКБ им. В.В. Виноградова. Критериями исключения были острый коронарный синдром, тромбоэмболии легочной артерии, выраженные когнитивные нарушения, отказ от предоставления информации о состоянии здоровья и проводимом лечении. ФВ ЛЖ оценивали следующим образом: низкая – <40%, промежуточная – 40-49% и сохраненная – ≥50%. Степень тяжести ХСН определяли на основании функционального класса (ФК) по классификации NYHA (New York Heart Association).

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistic 22 с использованием статистических критериев значимости Стьюдента в случае параметрического распределения данных. Непрерывные переменные в зависимости от типа распределения представлены в виде средних значений и стандартных отклонений (M±SD) или медиан и интерквартильного размаха (Med [IQR]). Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Частоту непараметрического признака оценивали по методу χ^2. При p<0,05 различия считали статистически достоверными.

Результаты

Клиническая характеристика всех больных. В исследование были включены 350 пациентов в возрасте в среднем 72,1±12,3 лет, в том числе 184 (52,6%) мужчины (табл. 1). Медиана ФВ ЛЖ составила 42,0%. Около трети больных курили. У 182 (52,0%) из 350 больных диагностирована ХСН III ФК, у 138 (39,4%) – IV ФК. Две трети госпитализированных больных (69,7%) длительно страдали ХСН. У большинства больных в анамнезе отмечались артериальная гипертония, ИБС, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция/трепетание предсердий и/или сахарный диабет, реже анемия, хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и острое нарушение мозгового кровообращения. Около четверти больных перенесли различные инвазивные вмешательства, включая имплантацию электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, сердечную ресинхронизирующую терапию, аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство. Медиана индекса коморбидности Чарлсона составила 7,0 баллов. У 151 (43,1%) пациента диагностирована ХСН с низкой ФВ, у 82 (23,4%) – с промежуточной ФВ, у 117 (33,5%) – с сохраненной ФВ.

Триггеры декомпенсации ХСН. Во всей выборке причинами декомпенсации ХСН были низкая приверженность к лечению (25,7%), тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (24,0%), неэффективный контроль АД (14,9%), бронхолегочная инфекция (7,7%), избыточное потребление соли (6,3%). У 21,1% больных не удалось установить явную причину ухудшения состояния. У пациентов с низкой ФВ на первом месте среди причин декомпенсации ХСН была низкая приверженность к лечению, на втором – фибрилляция предсердий, в то время как у пациентов с промежуточной ФВ, наоборот, чаще отмечалась фибрилляция предсердий и реже – низкая приверженность к лечению (табл. 2). У пациентов с сохраненной ФВ основными причинами декомпенсации ХСН были увеличение АД и фибрилляция предсердий, а низкая приверженность к терапии имела меньшее значение. В этой группе нередкой причиной декомпенсации ХСН были также бронхолегочные инфекции.

Клиническая характеристика пациентов с разными фенотипами ХСН. Пациенты с низкой ФВ были моложе (68,8±13,3 лет) больных с промежуточной и сохраненной ФВ (табл. 3). Среди них была достоверно выше доля мужчин (72,8%) и курильщиков (23,8%), а также частота ранее диагностированной ХСН, инфаркта миокарда в анамнезе, имплантации электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, аорто-

ТАБЛИЦА 2. Причины декомпенсации ХСН в зависимости от величины ФВ

Причины	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Артериальная гипертония, n (%)	10 (6,6)	12 (7,9)	30 (25,6)	<0,05	<0,001	нд
Фибрилляция предсердий, n (%)	36 (23,8)	25 (30,5)	23 (19,7)	нд	нд	нд
Инфекция, n (%)	4 (2,6)	6 (7,3)	17 (14,5)	нд	<0,001	нд
Избыточное потребление соли, n (%)	12 (7,9)	6 (7,3)	4 (3,4)	нд	нд	нд
Низкая приверженность к лечению, n (%)	51 (33,8)	19 (23,2)	20 (17,1)	нд	<0,05	нд
Не известна, n (%)	38 (25,1)	14 (17,0)	23 (19,6)	<0,05	<0,05	нд

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 39

ТАБЛИЦА 3. Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от фенотипа ХСН

Показатели	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Возраст, лет	68,8±13,3	72,3±12,70	76,3±9,0	<0,05	<0,05	нд
Мужчины, n (%)	110 (72,8)	40 (48,8)	34 (29,1)	<0,05	<0,001	<0,05
Индекс массы тела, кг/м^2	31,3 [27,6;37,9]	30,4 [27,6;31,8]	31,2 [28,0;35,6]	нд	нд	нд
Курение, n (%)	36 (23,8)	6 (7,3)	12 (10,3)	<0,001	<0,05	нд
Алкоголь, n (%)	8 (5,3)	7 (8,5)	3 (2,6)	<0,05	<0,001	нд
ИБС, n (%)	121 (80,1)	61 (74,4)	72 (61,5)	нд	<0,001	нд
Инфаркт миокарда, n (%)	102 (67,5)	41 (50,0)	35 (29,9)	<0,001	<0,001	<0,05
ХСН в анамнезе, n (%)	127 (84,1)	49 (59,8)	68 (58,1)	<0,001	<0,001	нд
Артериальная гипертония, n (%)	141 (93,4)	77 (93,9)	111 (94,9)	нд	нд	нд
Сахарный диабет, n (%)	69 (45,7)	32 (39,0)	50 (42,7)	нд	нд	нд
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	99 (65,6)	59 (72,0)	77 (65,8)	нд	нд	нд
Инсульт в анамнезе, n (%)	24 (15,9)	11 (13,4)	33 (28,2)	нд	<0,05	<0,05
Хроническая болезнь почек, n (%)	49 (32,4)	24 (29,3)	28 (23,9)	<0,05	нд	нд
Анемия, n (%)	40 (26,5)	12 (14,6)	36 (30,8)	<0,05	нд	<0,05
ХОБЛ/астма, n (%)	30 (19,9)	19 (23,2)	24 (20,5)	нд	нд	нд
Имплантируемые устройства, n (%)	23 (15,3)	2 (2,4)	7 (6,0)	<0,05	<0,05	нд
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	14 (9,3)	7 (8,5)	2 (1,7)	<0,05	<0,05	нд
Чрескожное коронарное вмешательство, n (%)	22 (14,6)	8 (9,8)	13 (11,1)	<0,05	<0,05	нд
Шкала Чарлсона, баллы	7,0 [5,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	7,0 [6,0;8,0]	нд	нд	нд

коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств. Частота ХБП в этой группе была выше, чем в группе больных с сохраненной ФВ.

Группу пациентов с сохраненной ФВ составили в основном люди пожилого и старческого возраста (средний возраст 76,3±9,0 лет). В отличие от двух других групп, среди них преобладали женщины (70,9%). Хотя артериальная гипертония наблюдалась более чем у 90% пациентов всех трех групп, частота острого нарушения мозгового кровообращения у больных с сохраненной ФВ была примерно в два раза выше, чем в двух других группах. Почти у трети пациентов с сохраненной ФВ имелась анемия в анамнезе.

Пациенты с промежуточной ФВ занимали среднее положение между больными с низкой и сохраненной ФВ по возрасту (72,3±12,7 лет), а соотношение мужчин и женщин в этой группе было примерно одинаковым. Доля курильщиков среди пациентов с промежуточной ФВ была самой низкой. Около половины больных перенесли инфаркт миокарда. Частота анемии в анамнезе в этой группе была ниже, чем у больных с низкой и сохраненной ФВ.

Медианы индекса коморбидности Чарлсона и индекса массы тела, частота сахарного диабета 2 типа и ХОБЛ были сопоставимыми в трех группах.

При поступлении у пациентов отмечались одышка при нагрузке (93,4%), ортопноэ (40,9%), отеки нижних конечностей (88,0%) и слабость (73,5%), а при обследовании определялись гепатомегалия (46,9%) и влажные мелкопузырчатые хрипы (61,6%), а также признаки застоя в малом круге кровообращения при рентгенографии органов грудной клетки (53,7%) (табл. 4). Пациентов с низкой ФВ чаще всего беспокоили слабость (77,1%) и одышка в покое (59,6%) и при нагрузке (95,4%). У пациентов сохраненной ФВ, в отличие от больных с низкой и промежуточной ФВ, чаще встречался отечный синдром как по малому (74,4%), так и по большому кругу кровообращения (93,2%).

У 91,4% больных при поступлении отмечалась тяжелая ХСН, в том числе III ФК по NYHA у 52,0% и IV ФК у 39,4%. Во всех группах преобладали пациенты с ХСН III ФК (48,8-55,6%) или IV ФК (37,6-41,4%) (табл. 4). Среди пациентов с III-IV ФК была выше доля пациентов с низкой ФВ (43,5% и 46,2%, соответственно), а среди пациентов со II ФК преобладали больные с сохраненной ФВ (50,0%).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) повышалась по мере снижения ФВ (табл. 5). Пациенты с низкой ФВ

ТАБЛИЦА 4. Симптомы ХСН при поступлении в зависимости от ФВ

Показатели	Все больные (n=350)	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Слабость, n (%)	257 (73,5)	116 (77,1)	52 (63,1)	78 (66,9)	<0,05	<0,05	нд
Одышка в покое, n (%)	189 (54,0)	96 (59,6)	38 (46,3)	55 (47,0)	<0,05	<0,05	нд
Одышка при нагрузке, n (%)	327 (93,4)	144 (95,4)	76 (92,7)	107 (91,5)	нд	нд	нд
Ортопноэ, n (%)	143 (40,9)	66 (43,7)	31 (37,8)	46 (39,3)	нд	нд	нд
Отеки, n (%)	308 (88,0)	130 (86,1)	69 (84,1)	109 (93,2)	нд	нд	<0,05
Хрипы в легких, n (%)	235 (67,1)	101 (66,9)	47 (57,3)	87 (74,4)	нд	нд	<0,05
Гепатомегалия, n (%)	164 (46,9)	82 (54,3)	37 (45,1)	45 (38,5)	нд	<0,05	нд
Застой при рентгенографии, n (%)	188 (53,7)	36 (43,9)	59 (50,4)	93 (61,6)	<0,05	нд	нд
Класс по NYHA, n (%)							
II	30 (8,6)	7 (4,6)	8 (9,7)	15 (12,8)	нд	<0,05	нд
III	182 (52,0)	84 (55,6)	40 (48,8)	58 (49,5)	нд	нд	нд
IV	138 (39,4)	60 (39,8)	34 (41,4)	44 (37,6)	нд	нд	нд

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 40

ТАБЛИЦА 5. АД и частота сердечных сокращений при поступлении в зависимости от фенотипа ХСН

Показатели	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Систолическое АД, мм рт.ст.	130,7±24,9	131,7±22,5	139,7±27,7	нд	<0,05	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	77,8±12,2	78,2±13,1	80,9±13,7	нд	<0,05	нд
Частота сердечных сокращений в минуту	92,4±21,6	89,9±23,7	88,9±19,9	нд	нд	нд

характеризовались более низкими значениями АД при высокой ЧСС. В группах больных с низкой и промежуточной ФВ преобладали пациенты с САД при поступлении от 100 до 140 мм рт. ст. (64,9-68,3%). Доля пациентов с более высоким систолическим АД в этих группах составляла 25,6-29,8%, а в группе больных с сохраненной ФВ – 40,2%. В то же время доля пациентов с систолическим АД<100 мм рт. ст. достоверно не отличалась между тремя группами (рис. 1).

Лабораторные показатели. Медиана уровня NT-proBNP нарастала по мере снижения сократительной функции миокарда и в группе пациентов с низкой ФВ достигла 4856 нг/мл (табл. 6). Активность креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-фракции КФК и уровни тропонина при всех фенотипах ХСН оставались в пределах нормы и достоверно не отличались между тремя группами. Уровень глюкозы крови у пациентов с сохраненной ФВ был недостоверно выше, чем у больных двух других групп, хотя доля пациентов с сахарным диабетом была несколько выше среди больных с низкой ФВ. Показатели липидного обмена не различались в зависимости от фенотипа ХСН (табл. 6).

Сывороточный уровень креатинина у пациентов с низкой и промежуточной ФВ был выше, чем у больных с сохраненной ФВ, однако скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле CKD-EPI, достоверно не отличалась между группами, вероятно, за счет большей доли мужчин в первых двух группах (табл. 6). Уровни билирубина и активность АСТ и АЛТ у пациентов с низкой и промежуточной ФВ были выше, чем у больных с сохраненной ФВ, однако все эти показатели оставались в пределах нормы (табл. 6). Признаки анемии на момент госпитализации в трех группах выявлены не были. У пациентов с сохраненной ФВ отмечены более низкие содержание гемоглобина и количество эритроцитов и более высокое количество тромбоцитов, хотя эти показатели были в пределах референтных значений. Наиболее высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) при поступлении выявлен в группе пациентов с промежуточной ФВ (32,85 мг/л) (табл. 6).

Лекарственная терапия. Более половины госпитализированных пациентов на догоспитальном этапе получали β-адреноблокаторы (53,1%) и чуть менее половины – блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в том числе ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II (30,9 и 17,1%; соответственно). Из мочегонных препаратов всего применяли петлевые диуретики (42,8%) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (33,4%) и реже – тиазидные диуретики (7,7%). Доли пациентов, получавших сердечные гликозиды (18,0%) и статины (18,9%), были сопоставимыми. Лечение нитратами проводилось лишь у 7,1% больных.

Больные с низкой ФВ чаще принимали β-адреноблокаторы, блокаторы РАС и петлевые диуретики с антагонистами минералокортикоидных рецепторов. У четверти пациентов данной группы имелась необходимость в лечении сердечными гликозидами. У пациентов с промежуточной ФВ частота применения ингибиторов АПФ была сходной с таковой у больных с сохраненной ФВ, в то время как частота лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II была значительно ниже и соответствовала таковой в группе больных с низкой ФВ. По сравнению с группой пациентов с сохраненной ФВ больные с промежуточной ФВ чаще получали дигоксин и петлевые диуретики. Ни один пациент с промежуточной ФВ не принимал тиазидные диуретики, а лечение антагонистами кальция проводилось менее чем в 10% случаев. В группе пациентов с сохраненной ФВ по сравнению с двумя другими группами была выше частота применения антагонистов кальция и тиазидных диуретиков, что, вероятно, отражало более высокие значения АД. Статины чаще получали больные с низкой ФВ, что объясняется большей частотой ИБС, однако в нитратах нуждались пациенты всех групп. Отмечена тенденция к увеличению частоты применения нитратов по мере снижения сократительной функции миокарда (табл. 7).

Обсуждение

Пациенты с ХСН представляют собой весьма неоднородную группу и отличаются по этиологии поражения сердца, клиническим фенотипам, параметрам гемоди-

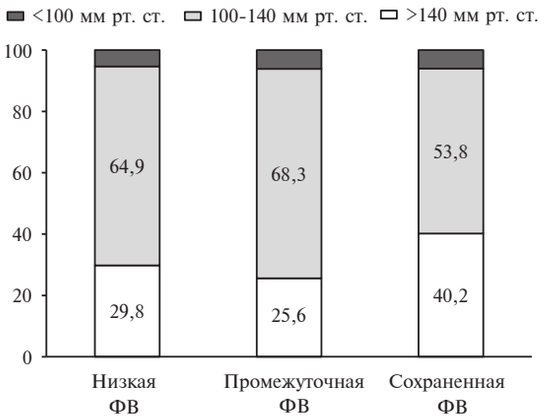

Рис. 1. Систолическое АД при поступлении у пациентов с разными фенотипами ХСН

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 41

ТАБЛИЦА 6. Лабораторные показатели в зависимости от фенотипа ХСН

Показатели	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
NT-proBNP, нг/мл,	4856,6 [1821,8;5832,4]	3761,0 [2852,5;4569,0]	2750,5 [1463,0;4962,0]	нд	<0,05	<0,05
КФК, Ед/л,	125,0 [67,8;235,3]	99,5 [60,5;184,3]	126,0 [78,3;202,3]	нд	нд	нд
МВ-КФК, Ед/л,	20,0 [14,8;32,8]	13,1 [10,2;14,6]	21,4 [12,9;29,5]	нд	нд	нд
Тропонин, нг/мл	0,03±0,005	0,03±0,006	0,5±0,01	нд	нд	нд
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3;9,0]	6,2 [5,2;8,3]	7,1 [5,7;9,6]	нд	нд	нд
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 [3,1;4,6]	4,1 [3,5;4,5]	3,7 [2,9;4,9]	нд	нд	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [1,8;3,0]	2,5 [2,0;2,8]	2,4 [2,0;3,4]	нд	нд	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	0,9 [0,7;1,1]	1,0 [0,9;1,2]	1,0 [0,7;1,3]	нд	нд	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,7;1,8]	0,9 [0,8;1,4]	1,0 [0,7;1,2]	нд	нд	нд
Мочевина, ммоль/л	8,5 [5,9;12,5]	7,5 [6,2;13,9]	7,1 [5,8;10,0]	нд	нд	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	537,9 [429,0;635,9]	547,7 [434,9;718,8]	546,5 [454,7;673,7]	нд	нд	нд
Креатинин мкмоль/л	117,0 [96,5;151,5]	113,0 [95,0;137,0]	96,0 [82,0;122,0]	нд	<0,01	<0,01
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$	50,0 [39,0;61,0]	47,0 [39,0;60,0]	52,0 [39,5;64,0]	нд	нд	нд
АЛТ, Ед/л	24,0 [14,0;40,0]	21,9 [16,1;37,4]	17,0 [12,3; 22,1]	нд	<0,001	<0,001
АСТ, Ед/л	31,4 [21,7;48,2]	28,6 [23,6;42,5]	19,0 [16,5;30,4]	нд	<0,001	<0,001
γ-Глютамилтранспептидаза, Ед/л	55,0 [40,3;116,5]	59,0 [45,0;220,5]	58,0 [39,3;524,0]	нд	нд	нд
Билирубин общ., мкмоль/л	20,0 [12,9;33,4]	16,3 [11,0;27,6]	14,8 [10,3;20,1]	нд	<0,001	нд
Билирубин пр., мкмоль/л	6,0 [3,6;14,0]	4,6 [3,9;6,9]	3,0 [2,0; 5,7]	нд	<0,001	<0,05
Гемоглобин, г/л	136,0 [119,0;151,0]	134,0 [122,0;147,0]	127,0 [109,0;135,0]	нд	<0,05	<0,05
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	4,6 [4,1;5,4]	4,8 [4,1;5,3]	4,1 [3,8;4,8]	нд	<0,001	<0,05
Тромбоциты, $\cdot 10^{9}$/л	208,0 [169,0;259,0]	201,0 [174,0;225,0]	264,0 [182,5;326,3]	нд	<0,05	<0,05
СРБ, мг/л	17,0 [6,2;64,3]	32,9 [13,9;84,0]	31,8 [23,8;70,9]	<0,05	<0,05	нд

намики, лабораторным данным и, соответственно, клиническим исходам. Все это, в свою очередь, диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса и разработки максимально персонифицированного подхода к обследованию и лечению конкретного больного не только во время госпитализации, но и при последующем амбулаторном наблюдении.

В данном исследовании при анализе фенотипов ХСН выявлено, что доля пациентов с низкой ФВ составила 43,1%, с промежуточной ФВ – 23,4% и с сохраненной ФВ – 33,5%. Это согласуется с данными как российских, так и зарубежных исследований. В крупнейшем американском регистре OPTIMIZED-HF доля пациентов с ХСН с низкой ФВ составляла 48,8%, а в международном рандомизированном клиническом исследовании CHARM, в котором принимали участие российские центры, – даже 57%, т.е. была существенно выше [10,11]. В 2016 году в московском исследовании анализировались пациенты, поступившие в стационары с ухудшением ХСН: низкая ФВ зарегистрирована у 46% из них, а сохраненная – у 39% [12]. Таким образом, в целом доля больных с ФВ ЛЖ <40% среди больных с ХСН варьируется от 40 до 50% по данным как российских, так и зарубежных исследований [13,14].

Пациенты с низкой ФВ были моложе (средний возраст 68,8±13,3 лет) больных с промежуточной и сохраненной ФВ. Среди них преобладали мужчины: 72,8% против 27,2% среди пациентов с сохраненной ФВ. В этой группе отмечена более высокая частота курения, а у большинства больных наблюдались артериальная гипертония и ИБС, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе. Пациенты с низкой ФВ, по сравнению с больными с промежуточной и сохраненной ФВ, чаще подвергались инвазивным вмешательствам, включая имплантацию электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, сердечную ресинхронизирующую терапию, аорто-коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство. Кроме этого, в этой группе была значительной доля пациентов с ХБП.

Группу пациентов с сохраненной ФВ составили в основном люди пожилого и старческого возраста (76,3±9,0 лет), преимущественно женщины (70,9%), с артериальной гипертонией (94,9%) и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (28,2%).

ТАБЛИЦА 7. Прием лекарственных препаратов (%) на момент госпитализации в зависимости от фенотипа ХСН

Препараты	Все больные (n=350)	Низкая ФВ (n=151) (1)	Промежуточная ФВ (n=82) (2)	Сохраненная ФВ (n=117) (3)	p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Ингибиторы АПФ	30,9	39,7	23,2	24,8	<0,05	<0,05	нд
Антагонисты $АТ_1$-рецепторов	17,1	14,6	14,6	22,2	нд	<0,05	<0,05
Бета-адреноблокаторы	53,4	62,3	43,9	48,7	<0,05	<0,05	нд
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	33,4	47,7	20,7	23,9	<0,05	<0,05	нд
Дигоксин	18,0	23,8	17,1	11,1	<0,05	<0,05	<0,05
Петлевые дигоксин	42,8	50,4	41,5	34,2	<0,05	<0,05	<0,05
Тиазидные диуретики	7,7	6,6	0	14,5	<0,05	<0,05	<0,05
Антагонисты кальция	13,1	9,3	9,8	20,5	нд	<0,05	<0,05
Статины	18,9	25,2	15,3	17,1	<0,05	<0,05	нд
Нитраты	7,1	7,9	7,3	6,0	нд	нд	нд

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 42

Сопоставимыми клинико-демографические характеристики пациентов с ХСН с сохраненной ФВ были в многоцентровом плацебо-контролируемом исследование I-PRESERVE, в которое включали больных старше 60 лет. В этом исследовании треть пациентов были старше 75 лет, доля женщин составила 60%. У 80% пациентов диагностирована ХСН III–IV ФК по NYHA, а 88% больных длительно страдали АГ [15].

Пациенты с промежуточной ФВ в нашем исследование по клинико-демографическим характеристикам занимали среднее положение между двумя другими фенотипическими группами ХСН. Средний возраст пациентов составил 72,3±12,7 лет. Доли мужчин и женщин были сопоставимыми. Частота ИБС и фибрилляции предсердий была сходной с таковой в группе пациентов с низкой ФВ, а частота ХСН в анамнезе была значительно ниже. Аналогичное преобладание ИБС в структуре причин развития ХСН у больных с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ было отмечено при субанализе результатов исследования CHARM и в ряде других исследований [11,16]. Так, в крупном обсервационном исследовании GWTGHF, в которое было включено более 99 тысяч больных с ХСН, госпитализированных в 305 стационаров в США, более половины пациентов как с низкой, так и с промежуточной ФВ ЛЖ имели в анамнезе коронарную болезнь сердца или ишемию миокарда [17,18]. Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с низкой и промежуточной ФВ имеют один и тот же механизм развития ХСН, но находятся на разных стадиях ишемического повреждения миокарда и снижения сократительной функции ЛЖ.

В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая частота сопутствующих заболеваний у больных с ХСН. У пациентов старших возрастных групп с сохраненной ФВ наблюдаются многочисленные причины для госпитализации в стационар, не связанные с декомпенсацией ХСН. В регистре пациентов старше 75 лет с диагнозом ХСН, проводившемся в Санкт-Петербурге, в 68% случаев выявлены по крайней мере два сопутствующих заболевания, а в 38% – 5 и более [19]. Аналогичные данные получены в США. До 65% больных в когортных исследованиях имеют экстракардиальные причины декомпенсации ХСН, особенно при сохраненной ФВ. Это затрудняет правильную диагностику и трактовку причин заболеваемости и смертности пациентов [20].

В нашем исследовании среди причин декомпенсации ХСН во всей выборке ведущую роль играли низкая приверженность к лечению (25,7%) и нарушения ритма сердца (24,0%), в частности тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, а также увеличение АД (14,9%) и бронхолегочные инфекции (7,7%). Почти у трети пациентов установить триггер декомпенсации ХСН не удалось. У пациентов с низкой ФВ основной причиной декомпенсации ХСН была низкая приверженность к лечению (33,8%), а фибрилляция предсердий отмечалась реже (23,8%), в то время как у пациентов с промежуточной ФВ ЛЖ, наоборот, фибрилляция предсердий встречалась чаще (30,5%) низкой приверженности к лечению (23,2%). У пациентов с сохраненной ФВ основными причиной декомпенсации ХСН были артериальная гипертония (25,6%) и фибрилляция предсердий (19,7%), а низкая приверженность к терапии (17,1%) и инфекции (14,5%) ушли на второй план. В другом клиническом исследовании основными причинами 30-дневной повторной госпитализации пациентов с ХСН были острая сердечная недостаточность (28,01%), инфекции (9,54%), острое повреждение почек (5,35%), дыхательная недостаточность (4,86%) и пневмония (3,92%), а предикторами увеличения риска повторной госпитализации – возраст, сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, заболевание периферических сосудов, анемия и индекс коморбидности Чарлсона ≥3 [21].

В нашем исследовании индекс Чарлсона был высоким (медиана 7,0 [5,0;8,0]) у больных со всеми фенотипами ХСН, что согласуется с данными зарубежных авторов, которые продемонстрировали прямую зависимость повторных госпитализаций от частоты сопутствующих заболеваний [22,23].

Анализ проводимой терапии у пациентов с ХСН позволяет сделать вывод, что она была недостаточной и зачастую неэффективной. Среди пациентов с низкой ФВ 62,3% принимали β-адреноблокаторы, 50,4% – петлевые диуретики, 47,7% – антагонисты минералокортикоидных рецепторов и только 54,3% – блокаторы РАС (39,7% – ингибиторы АПФ и 14,6% – антагонисты ангиотензиновых рецепторов). По данным исследования ЭПОХА–Д–ХСН, дозы основных препаратов для лечения ХСН в амбулаторной практике были далеки от рекомендованных [24]. Недостаточными дозы назначенных препаратов при ХСН были и в регистре CHECK-HF [25,26]. В группах пациентов с промежуточной и сохраненной ФВ лекарственная терапия еще в большей степени не соответствовала рекомендациям по лечению ХСН.

Заключение

ХСН является значимой медико-социальной проблемой и требует персонифицированного подхода к диагностике и лечению. Фенотипы ХСН различаются по этиологическим, клиническим и гемодинамическим факторам. Соответственно, и течение заболевания, методы лечения и прогноз у пациентов могут зависеть от способности врача учитывать эти особенности.

Конфликт интересов: нет.

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016;8:7–13 [Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology 2016;8:7–13 (In Russ.)].
2. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail 2005;12(7): 423-8.
3. Klersy C, Silvestri AD, Gabutti G, et al. Economic impact of remote patient monitoring: an integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. Eur J Heart Fail 2011;13(12), 450-9.
4. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail 2002;4(3):361–71.
5. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 43

2007;154(2):260–6.
6. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM, et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. J Am Coll Cardiol 2007; 50:381–96.
7. Snyder ML, Love SA, Sorlie PD, et al. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Popul Health Metr 2014;12(1):10.
8. Rich JD, Burns J, Freed BH, et al. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. J Amer Heart Ass 2018;20(7):e009594.
9. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail 2014;16:1049–55.
10. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol 2008;52(5):347–56.
11. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Europ J Heart Fail 2018;20(8):1230-9.
12. Шаварова Е.К., Падарьян С.С., Лукина О.И. и др. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(6):631–7 [Shavarova EK, Babaeva LA, Padaryan SS, et al. Chronic heart failure: clinical guidelines and real clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2016;12(6):631-7 (In Russ.)].
13. Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. Am Heart J 2010;159 (6):949-55.
14. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15(7):808–17.
15. McMurray J, Carson P, Komajda M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: Clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. Eur J Heart Fail 2008;10:149–56.
16. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. JACC: Heart Failure 2016;4(6): 464–72.
17. Lam CSP, Teng T-HK. Understanding heart failure with mid-range ejection fraction. JACC: Heart Failure 2016;4(6):473–6.
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. Ситникова М.Ю., Лелявина Т.А., Шляхто Е.В., Вологдина И.В. Особенности клиники, диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у госпитализированных пациентов старческого возраста. Журнал Сердечная Недостаточность 2006;7(2):85–7 [Sitnikova MYu, Lelyavina TA, Shlyakhto EV, Vologdina IV. Features of the clinic, diagnosis and prognosis of chronic heart failure in hospitalized senile patients. ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2006;7(2):85–7 (In Russ.)].
20. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2012;59(11): 998–1005.
21. Arora S, Lahewala S, Hassan Virk HU, et al. Etiologies, trends, and predictors of 30-day readmissions in patients with diastolic heart failure. Amer J Cardiol 2017;120(4):616-24.
22. Cordier T, Slabaugh L, Haugh G, et al. Achy breaky heart – quality of life changes with progressing congestive heart failure. J Cardiac Fail 2015;21(8):s56.
23. Visaria A, Balkan L, Pinheiro L, et al. Relation of a simple cardiac co-morbidity count and cardiovascular readmission after a heart failure hospitalization. Amer J Cardiol 2020;125(10):1529-35.
24. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д– ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность 2016;17(6):299–305 [Polyakov DS, Fomin IV, Valikylova FU, et al. Epidemiological program EPOHA – CHF: decompensation of chronic heart failure in real clinical practice (EPOCHA – D – CHF). ZHurnal Serdechnaya Nedostatochnost' 2016;17(6):299–305 (In Russ.)].
25. Brunner-La Rocca HP, Linssen GC, et al., Contemporary drug treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction: The CHECK-HF Registry. JACC Heart Fail 2019;7(1)13-21.
26. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2019;73:2365-83.

Decompensation triggers of various phenotypes of chronic heart failure

S.A. Galochkin, E.R. Kazakhmedov, N.Kh. Bagmanova, Imad Merai, Zh.D. Kobalava

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To investigate etiology, clinical and demographic characteristics, and triggers of decompensation in patiets with different phenotypes of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. We studied 350 patients (mean age 72.1±12.3 years, 47.4% females) admitted for decompensation of CHF. The patients were distributed into the three groups according to the left ventricular ejection fraction (LVEF) at admission, that is, low (<40%), intermediate (40-50%) and preserved (≥50%).

Results. In the whole cohort, the percentage of patients with low LVEF was 43.1%, with intermediate LVEF was 23.4%, and with preserved LVEF was 33.4%. The triggers of CHF decompensation included low adherence to treatment (25.7%), atrial fibrillation (24.0%), high blood pressure (14.9%), excessive salt intake (6.3%), and bronchopulmonary infection (7.7%). In 21.1% of patients, the cause of CHF deterioration was not established. In patients with low LVEF, low adherence to treatment and atrial fibrillation were detected in 33.8% and 23.8% of cases, respectively, whereas in patients with intermediate LVEF, atrial fibrillation was more common (30.5%) than low adherence to treatment (23.2%). The decompensations of CHF with preserved LVEF were usually due to high blood pressure (25.6%) or atrial fibrillation (19.7%).

Conclusion. Low adherence to treatment, atrial fibrillation, and high blood pressure are the main triggers of CHF decompensation in patients with either low (low adherence to treatment), intermediate (atrial fibrillation) or preserved LVEF (high blood pressure).

Key words. *Chronic heart failure, ejection fraction, predictor, trigger, decompensation of heart failure.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N.Kh. Bagmanova. Vinogradov City Clinical Hospital. Vavilova, 61, Moscow 117292, Russia. bagmanova_n.h@mail.ru.

To cite: Galochkin SA, Bagmanova NKh, Kazakhmedov ER, et al. Decompensation triggers of various phenotypes of chronic heart failure. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(3):37-43 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-37-43.

Толщина комплекса интима-медиа общих бедренных артерий как маркер коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца

В.В. Генкель[1,3], А.С. Кузнецова[1,3], М.И. Колядич[1,2], Е.В. Лебедев[1,2], С.А. Русанова[3], О.В. Столбушкина[3], И.И. Шапошник[1]

[1]ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" МЗ РФ, [2]МАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени городская клиническая больница №1, Челябинск, [3]НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО "РЖД"

Для корреспонденции: В.В. Генкель. Челябинск, 454092, ул. Воровского, 64. henkel-07@mail.ru

Для цитирования: Генкель В.В., Кузнецова А.С., Колядич М.И. и др. Толщина комплекса интима-медиа общих бедренных артерий как маркер коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Клин фармакол тер 2020;29(3):44-48. [Genkel VV, Kuznetsova AS, Kolyadich MI, et al. Intima-media thickness of the common femoral ar te ries as a marker for coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):44-48 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-44-48.

Цель. Изучить взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа общих и поверхностных бедренных артерий с тяжестью коронарного атеросклероза артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), а также оценить диагностическую ценность толщины комплекса интима-медиа бедренных артерий в отношении наличия стенозов коронарных артерий более 50%.

Материал и методы. В исследование были включены 80 пациентов в возрасте 40-70 лет со стабильной ИБС. Всем пациентам проводили дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и нижних конечностей. Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) измеряли в ручном режиме в месте, свободном от атеросклеротической бляшки, с обеих сторон в следующих сосудах: общие сонные артерии, общие бедренные артерии (ОБА) и поверхностные бедренные артерии (ПБА). Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX оценивали с помощью инвазивной полипозиционной коронароангиографии на ангиографической системе Innova 3100.

Результаты. Более половины пациентов перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, 47,5% больных подвергались коронарной реваскуляризации. Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей был выявлен у 90,0% и 87,5% пациентов, соответственно. Стенозы коронарных артерий ≥50% наблюдались у 77,5% больных, в то время как стенозы сонных артерий и артерий нижних конечностей более 50% встречались гораздо реже. ТКИМср ПБА (r=0,343; p=0,008) и ТКИМср ОБА (r=0,477; p<0,0001) прямо коррелировали с баллом по шкале SYNTAX. По данным ROC-анализа увеличение ТКИМср ОБА ≥0,83 мм позволяло прогнозировать наличие стенозов коронарных артерий ≥50% с чувствительностью 72,1% и специфичностью 61,1%.

Заключение. У пациентов со стабильной ИБС увеличение ТКИМср бедренных, но не сонных артерий позволяет предсказать наличие стенозов коронарных артерий ≥50%.

Ключевые слова. *Толщина комплекса интима-медиа, феморальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, SYNTAX.*

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий не рекомендовано с целью оценки сердечно-сосудистого риска [1,2]. Во многом это связано с отсутствием стандартизации в измерении ТКИМ и противоречивыми результатами клинических исследований, в которых изучалась диагностическая и прогностическая значимость ТКИМ сонных артерий [3,4]. С другой стороны, исследования последних лет показали, что увеличение ТКИМ представляет собой отличный от атеросклеротической бляшки ультразвуковой фенотип [5]. В результате интерес исследователей к ТКИМ значительно снизился. Так, количество публикаций с упоминанием "ТКИМ сонных артерий" к 2018 году уменьшилось более чем в 2 раза по сравнению с таковым в 2014-2016 гг. [4]. Одновременно активизировались поиски альтернативных вариантов использования ТКИМ сонных артерий в клинической практике (например, как маркера вовлечения сердечно-сосудистой системы при хронических воспалительных заболеваниях), а также стала шире изучаться диагностическая и прогностическая ценность ТКИМ других сосудов, в том

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 45

числе аорты, бедренных и плечевых артерий [6,7].

Изучение диагностического и прогностического значения ТКИМ бедренных артерий представляется на сегодняшний день крайне перспективным направлением. Воспроизводимость измерения ТКИМ бедренных артериях может быть выше, так как существенно не изменяется в соответствии с фазами сердечного цикла, в отличие от ТКИМ сонных артериях [8]. В нескольких исследованиях были показаны сильные корреляционные взаимосвязи между ТКИМ бедренных артерий и сердечно-сосудистыми факторами риска [9,10]. Более того, в исследовании D. Kocyigit и соавт. у 215 пациентов низкого и среднего сердечно-сосудистого риска увеличение ТКИМ бедренных артерий было предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11]. Увеличение ТКИМ бедренных артерий более 0,85 мм позволяло прогнозировать развитие сердечно-сосудистого события с чувствительностью 70,0% и специфичностью 67,8% (p=0,011). В данном исследовании за 24 месяца наблюдения были зарегистрированы 10 сердечно-сосудистых событий, включая 9 случаев реваскуляризации коронарных артерий. С учетом имеющихся данных о том, что феморальный атеросклероз может быть более чувствительным маркером коронарного атеросклероза, чем поражение сонных артерий, ТКИМ бедренных артерий может служить маркером коронарного атеросклероза [12].

Целью исследования было изучить взаимосвязи ТКИМ общих и поверхностных бедренных артерий с тяжестью коронарного атеросклероза артерий у пациентов с ИБС, а также оценить диагностическую ценность ТКИМ бедренных артерий в отношении наличия стенозов коронарных артерий более 50%.

Материал и методы

В исследование включали пациентов в возрасте 40-70 лет со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), верифицированной одним из следующих способов: документированный перенесенный инфаркт миокарда, сопровождавшийся повышением маркеров повреждения миокарда, положительный результат пробы с физической нагрузкой, достоверные дефекты накопления радиофармакологических препаратов в миокарде левого желудочка при проведении перфузионной сцинтиграфии миокарда с физической нагрузкой. Критериями исключения из исследования были тяжелые нарушения функции печени, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI, менее 30 мл/мин/1,73 м ^{2}, злокачественные новообразования, психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, хронические системные иммуновоспалительные заболевания.

Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университа (№1 от 14.01.2017).

Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, гликированный гемоглобин, креатинин и высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ).

Дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей проводили в В-режиме, режиме цветового картирования, импульсной допплерографии, энергетической допплерографии линейным датчиком с частотой 10 MHz на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере “Samsung Medison EKO7” (Республика Корея). С обеих сторон осматривали в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии с бифуркацией, внутренние сонные артерии, наружные сонные артерии, общие бедренные артерии, поверхностные бедренные артерии, подколенные артерии, задние большеберцовые артерии и передние большеберцовые артерии.

ТКИМ измеряли в ручном режиме в месте, свободном от атеросклеротической бляшки, с обеих сторон в следующих сосудах: в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации ОСА из переднего доступа по дальней стенке сосуда, на 1 см проксимальнее бифуркации ОБА по дальней стенке сосуда и на 1 см дистальнее устья ПБА по дальней стенке сосуда [13,14]. Среднюю ТКИМ (ТКИМср) определяли по формуле: ТКИМср = (ТКИМслева + ТКИМсправа) / 2.

Атеросклеротической бляшкой считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм более окружающей ТКИМ либо на 50% более ТКИМ прилежащих участков ОСА [13]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления атеросклеротических бляшек, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента.

Инвазивная полипозиционная коронароангиография проводилась на ангиографической системе Innova 3100 (General Electric Healthcare, США) через трансфеморальный или трансрадиальный доступ. Изучали следующие отделы коронарного русла: ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, диагональная ветвь передней межжелудочковой ветви, огибающая артерия, ветвь тупого края огибающей артерии, правая коронарная артерия, задняя межжелудочковая ветвь. Степень стенозирования сосуда определяли визуально, а также с использованием функции программного обеспечения OneTouch Stenosis Analysis. Поражение коронарного русла по шкале SYNTAX оценивали ретроспективно.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному или средним (M) и стандартным отклонением (SD) в случае нормального распределения величины. Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ Спир - мена. Для оценки значимости различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали множественный логистический регрессионный анализ, позволяющий выявить зависимость бинарной категориальной переменной от ряда других переменных, как непрерывных, так и категориальных. Для установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 46

ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика участ ников исследования

Показатели	Пациенты (n=80)
Возраст, лет	61,0 (58,0; 66,0)
Мужчины, n (%)	52 (65,0)
Индекс массы тела, кг/м^2	28,7 (26,3; 31,4)
Ожирение, n (%)	32 (40,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	58 (72,5)
Курение, n (%)	26 (32,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	43 (53,7)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	38 (47,5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	34 (42,5)
Артериальная гипертония, n (%)	79 (98,7)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	53 (66,2)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	40 (50,0)
Терапия, n (%)	
дезагреганты	66 (82,5)
β-адреноблокаторы	58 (72,5)
ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы	68 (85,0)
диуретики	18 (22,5)
статины	65 (81,2)
пероральные сахароснижающие препараты	22 (27,5)
инсулин	11 (13,7)
Общий холестерин, ммоль/л	4,62 (3,65; 5,30)
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,53 (1,86; 3,54)
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,11 (0,97; 1,42)
Триглицериды, ммоль/л	1,50 (1,12; 1,91)
Высокочувствительный СРБ, мг/л	1,63 (0,88; 4,04)
Гликированный гемоглобин, %	5,30 (4,80; 6,15)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	59,7 (52,0; 70,2)

Результаты

В исследование были включены 80 пациентов со стабильной ИБС (табл. 1). Более половины пациентов перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, а 47,5% – подвергались коронарной реваскуляризации. Терапию дезагрегантами и статинами на момент включения в исследования получали чуть более 80% пациентов, что примерно соответствует данным исследования EUROASPIRE V [15]. При этом целевые уровни холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,5 ммоль/л были достигнуты у 15 (18,7%) пациентов.

Результаты дуплексного сканирования периферических артерии и КАГ представлены в табл. 2. Атеро - склероз сонных артерий и артерий нижних конечностей был выявлен у 90,0% и 87,5% пациентов, соответственно. Стенозы коронарных артерий ≥50% наблюдались у 77,5% больных, в то время как стенозы сонных артерий и артерий нижних конечностей ≥50% встречались гораздо реже.

Нами не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между ТКИМср общих сонных артерий и баллом по шкале SYNTAX. Напротив, ТКИМср поверхностных бедренных артерий (r=0,343; p=0,008) и ТКИМср общих бедренных артерий (r=0,477; p<0,0001) прямо коррелировали с баллом по шкале SYNTAX (рис. 1). Кроме того, у пациентов с баллом по шкале SYNTAX ≥23 значения ТКИМср общих бедренных артерий были статистически значимо выше, чем у пациентов баллом по шкале SYNTAX <23: 1,08 (1,00; 1,15) мм и 0,94 (0,78; 1,10) мм, соответственно (p=0,040). В то же время значения ТКИМср общих сонных артерий и ТКИМср поверхностных бедренных артерий значимо не различались между данными группами пациентов.

Для определения потенциальной диагностической ценности и оптимальных пороговых значений ТКИМср исследуемых сосудов в отношении прогнозирования наличия стенозов коронарных артерий ≥50% был проведен ROC-анализ (рис. 2). Для всех показателей площадь под ROC-кривой превышала 0,5, однако только для ТКИМср общих бедренных артерий она достигала необходимого уровня статистической значимости (p=0,003). По результатам анализа были определены оптимальные отрезные значения ТКИМср общих бедренных артерий, превышение которых позволяло прогнозировать наличие стенозирующего коронарного атеросклероза. Увеличение ТКИМср общих бедренных артерий ≥0,83 мм позволяло прогнозировать наличие стенозов коронарных артерий ≥50% с чувствительностью 72,1% и специфичностью 61,1%. Увеличение порогового значения ТКИМср общих бедренных артерий до 0,98 мм позволяло увеличить специфичность до 77,8% при соответствующем снижении чувствительности до 54,1%.

Обсуждение

Неинвазивное исследование артерий каротидного бассейна традиционно является основным методом оценки субклинического атеросклероза и бремени системного атеросклероза. Вместе с тем, в последние несколько лет растет количество данных, свидетельствующих о том, что атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей в большей степени отражает наличие системного атеросклероза, в том числе коронарных артерий, и, следовательно, может лучше прогнозировать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [12,16-19].

В проведенном нами исследовании ТКИМ общих бедренных артерий прямо коррелировала с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Полученные данные соответствуют результатам иссле-

ТАБЛИЦА 2. Результаты ультразвукового исследования периферических артерий и коронароангиографии

Показатели	Пациенты (n=80)
ТКИМср, мм	
общие сонные артерии	0,86 (0,76; 0,99)
общие бедренные артерии	0,97 (0,79; 1,10)
поверхностные бедренные артерии	0,63 (0,53; 0,83)
Атеросклеротические бляшки, n (%)	
сонные артерии	72 (90,0)
артерии нижних конечностей	70 (87,5)
Стенозы ≥50%, n (%)	
сонные артерии	15 (18,7)
артерии нижних конечностей	26 (32,5)
Поражение коронарных артерий, n (%)	
стенозы ≥50%	62 (77,5)
окклюзии	19 (23,7)
однососудистое поражение	14 (17,5)
двухсосудистое поражение	16 (20,0)
трехсосудистое поражение	32 (40,0)
Балл по SYNTAX	10,0 (1,00; 16,2)
Балл по SYNTAX ≥23, n (%)	9 (11,2)

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 47

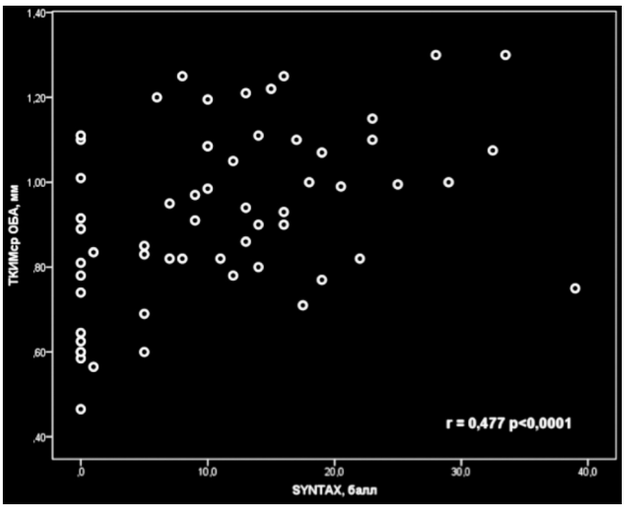

Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между ТКИМср общих бедренных артерий и баллом по шкале SYNTAX

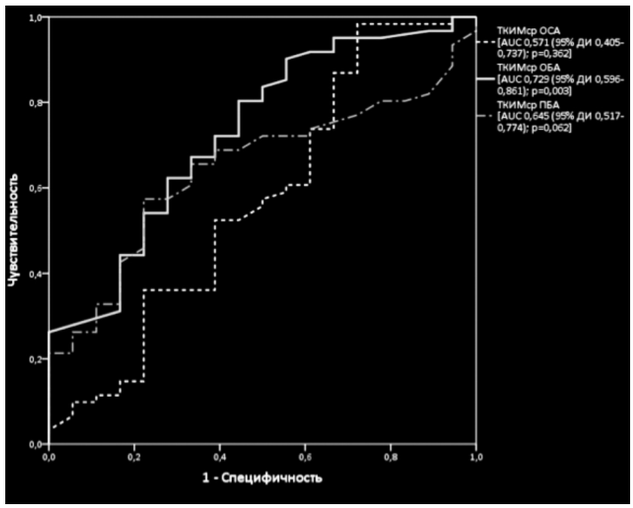

Рис. 2. Результаты ROC-анализа для исследуемых показателей

дования M. Kirhmajer и соавт., в котором у пациентов с ИБС ТКИМср общих бедренных артерий прямо коррелировала с тяжестью коронарного атеросклероза, оцениваемой по шкале Gensini [20]. Кроме того, в нашем исследовании ТКИМср поверхностных бедренных артерий также коррелировала с тяжестью коронарного атеросклероза, в отличие от ТКИМср сонных артерий. Данные о взаимосвязи ТКИМ сонных артерий с тяжестью коронарного атеросклероза, а также о предиктивной ценности ТКИМ сонных артерий в отношении наличия коронарного атеросклероза противоречивы. Так, в одном из последних мета-анализов 22 клинических исследований было показано, что увеличение ТКИМ сонных артерий ≥1 мм позволяло диагностировать ИБС (без уточнения тяжести коронарного атеросклероза) с чувствительностью 66% и специфичностью 79% [21]. С другой стороны, S. Saedi и соавт. не обнаружили статистически значимых взаимосвязей между ТКИМ сонных артерий и баллом по шкале SYNTAX [22].

Мы впервые показали, что диагностическая ценность ТКИМср общих бедренных артерий в отношении стенозов коронарных артерий ≥50% может превосходить таковую ТКИМср как сонных артерий, так и поверхностных бедренных артерий. Ранее N. Okumura и соавт. продемонстрировали предиктивную ценность ТКИМср общих бедренных артерий в отношении наличия атеросклеротического заболевания артерий нижних конечностей [23]. При этом ТКИМср сонных артерий не обладала значимой диагностической ценностью.

В литературе имеются различные объяснения дополнительной диагностической и прогностической ценности ТКИМ бедренных артерий при сопоставлении с ТКИМ сонных артерий. Так, предполагается, что увеличение ТКИМ бедренных артерий с большей чувствительностью отражает кумулятивное воздействие сердечно-сосудистых факторов риска и, в частности, быстрее, по сравнению с ТКИМ сонных артерий, реагирует на изменение уровня ХС ЛНП [24,25]. Кроме того, возможно, что увеличение ТКИМ бедренных артерий в большей степени детерминировано модифицируемыми средовыми факторами риска при сопоставимом влиянии генетических факторов и меньшем влиянии возраста [26,27].

Также следует отметить потенциальную ключевую роль хронического воспаления. Известно, что у пациентов с различными хроническими системными воспалительными заболеваниями отмечается увеличение ТКИМ сонных артерий [28,29]. В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) оценивали воспаление в сосудистой стенке различных артериальных бассейнов методом гибридной визуализации (магнитно-резонансная томография, совмещенная с позитронно-эмиссионной томографией с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой) [30]. Было установлено, что воспаление в стенке бедренных артерий встречается существенно чаще, чем в сонных – 24,4% против 15,8%. Атеросклеротические бляшки в илеофеморальном сегменте также выявляли чаще, чем в артериях каротидного бассейна. Таким образом, возможно, что увеличение ТКИМ чаще морфологически представляет собой атеросклероз, а не гиперплазию гладкомышечных клеток, именно в артериях нижних конечностей.

Заключение

У пациентов со стабильной ИБС ТКИМср бедренных, но не сонных артерий прямо коррелировала с тяжестью коронарного атеросклероза, оцениваемого по шкале SYNTAX. Увеличение ТКИМср общей бедренной артерии ≥0,83 мм позво ляло прогнозировать наличие стенозов коронарных артерий ≥50% с чувствительностью 72,1% и специфичностью 61,1%.

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 48

Конфликт интересов: нет.

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111-88.
2. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129:49-73.
3. Näslund U, Lundgren A, Vanoli D, Norberg M. Is intima-media thickness a predictor for cardiovascular risk? Lancet 2019;394(10196):381.
4. Saba L, Jamthikar A, Gupta D, et al. Global perspective on carotid intima-media thickness and plaque: should the current measurement guidelines be revisited? Int Angiol 2019; 38(6):451-65.
5. Paraskevas KI, Sillesen HH, Rundek T, et al. Carotid intima-media thickness versus carotid plaque burden for predicting cardiovascular risk. Angiology 2020;71(2):108-11.
6. Lilje C, Cronan JC, Schwartzenburg EJ, et al. Intima-media thickness at different arterial segments in pediatric type 1 diabetes patients and its relationship with advanced glycation end products. Pediatr Diabetes 2018;19(3):450–6.
7. Prati C, Demougeot C, Guillot X, et al. Vascular involvement in axial spondyloarthropathies. Joint Bone Spine 2019;86(2):159–63.
8. Layne AJ, Fairman RM, Jackson BM, et al. Analysis of femoral artery intima-media thickness during the cardiac cycle. J Surg Res 2012;177(2):382-6.
9. Jeremi s Z, Mak K, Bogdan A, et al. Femoral intima-media thickness, risk factors, and markers of inflammation in cardiovascular disease. J Interdiscipl Med 2018;3(3):141-51.
10. Soneye MA, Adekanmi AJ, Obajimi MO, Aje A. Intima-media thickness of femoral arteries and carotids among an adult hypertensive Nigerian population: A case-control study to assess their use as surrogate markers of atherosclerosis. Ann Afr Med 2019;18(3):158-66.
11. Kocyigit D, Gurses K, Taydas O, et al. Femoral intima-media thickness is a predictor of cardiovascular events in a low-moderate cardiovascular risk population. Atherosclerosis 2019; 287:PE50.
12. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fern ndez-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHS study. J Am Coll Cardiol 2016;67(11):1263-74.
13. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis 2012;34(4):290-6.
14. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-media thickness in the carotid and femoral arteries for detection of arteriosclerosis in human immunodeficiency virus-positive individuals. Arq Bras Cardiol 2017;108(1):3-11.
15. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. Atherosclerosis 2019;285:135-46.
16. Blankstein R, Libby P, Bhatt DL. Arterial inflammation: the heat before the storm. J Am Coll Cardiol 2019; 73(12):1383–5.
17. Kirhmajer MV, Banfic L, Vojkovic M, et al. Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease. Angiology 2011;62(2):134–9.
18. Фокин А.А., Киреев К.А., Михайлов Е.В. Анализ факторов риска летальных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Ангиология и сосудистая хирургия 2019;25(2):18-22. [Fokin AA, Kireev KA, Mikhailov EV. Analysis of risk factors for fatal outcomes of acute myocardial infarction with ST segment elevation. Angiology and vascular surgery 2019;25(2):18-22 (In Russ.)].
19. Смирнова О.В., Долгушина А.И., Абрамовских О.С., Смирнов Д.М. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от состояния кровотока в бассейне брюшной аорты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014;11(111):25-9. [Smirnova OV, Dolgushina AI, Abramovskikh OS, Smirnov DM. Peculiarities of the course of coronary heart disease in elderly and senile patients, depending on the state of blood flow in the basin of the abdominal aorta. Experimental and clinical gastroenterology 2014;11(111):25-29 (In Russ.)].
20. Kirhmajer MV, Banfic L, Vojkovic M, et al. Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease. Angiology 2011;62(2):134–9.
21. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic role of carotid intima-media thickness for coronary artery disease: A meta-analysis. Biomed Res Int 2020;25:9879463.
22. Saedi S, Ghadrdoost B, Pouraliakbar H, et al. The association between increased carotid intima-media thickness and SYNTAX Score in coronary artery disease: A single center study. Indian Heart J 2018;70(5):627-9.
23. Okumura N, Saito M, Tanaka T, et al. Not carotid but femoral artery intima-media thickness predicts peripheral artery disease in patients with coronary artery disease. Circulation 2014;130:A11040.
24. De Sauvage Nolting PRW, de Groot E, et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. Arch Intern Med 2003;163(15):1837–41.
25. Paul TK, Srinivasan SR, Chen W, et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa Heart Study). Amer J Cardiol 2005;95(4):469-73.
26. Fejer B, Tarnoki AD, Tarnoki DL, et al. Heritability of the femoral intima media thickness. Eur J Intern Med 2017;41:44-8.
27. Medda E, Fagnani C, Schillaci G, et al. Heritability of arterial stiffness and carotid intima-media thickness: an Italian twin study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014;24(5):511-7.
28. Kothari HG, Gupta SJ, Gaikwad NR. Utility of carotid intima-media thickness as an auxiliary vascular parameter of structural alteration in ulcerative colitis. Inflamm Intest Dis 2019; 4(1):27-34.
29. Urban MH, Eickhoff P, Funk GC, et al. Increased brachial intima-media thickness is associated with circulating levels of asymmetric dimethylarginine in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:169-76.
30. Fernández-Friera L, Fuster V, L ópez-Melgar B, et al. Vascular inflammation in subclinical atherosclerosis detected by hybrid PET/MRI. J Am Coll Cardiol 2019;73(12):1371-82.

Intima-media thickness of the common femoral arteries as a marker for coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease

V.V. Genkel[1,3], A.S. Kuznetsova[1,3], M.I. Kolyadich[1,2], E.V. Lebedev[1,2], S.A. Rusanova[3], O.V. Stolbushkina[3], I.I. Shaposhnik[1]

[1]South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, [2]Chelyabinsk City Clinical Hospital, [3]Chelyabinsk Railroad Clinical Hospital, Russia

Aim. To study the relationship of intima-media thickness (IMT) of the common and superficial femoral arteries with the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD), and to evaluate the diagnostic value of femoral IMT for the coronary artery stenosis ≥50%.

Material and methods. We recruited 80 patients aged 40 to 70 years with stable CAD. All patients underwent a duplex scan of the carotid and lower limb arteries. The IMT was measured manually in a place free of atherosclerotic plaque on both sides in common carotid arteries, common femoral arteries (CFA), and superficial femoral arteries (SFA). Invasive polypositional coronary angiography was performed on an Innova 3100 angiographic system.

Results. More than half of patients had a history of myocardial infarction, and 47.5% of patients underwent coronary revascularization. Carotid atherosclerosis and femoral atherosclerosis were detected in 90.0% and 87.5% of patients, respectively. Coronary artery stenosis ≥50% was found in 77.5% of patients, whereas carorid and femoral arteries stenosis ≥50% occurred significantly less frequently. IMT CFA (r=0.343; p=0.008) and IMT SFA (r=0.477; p<0.0001) directly correlated with the SYNTAX score. According to the ROC analysis, an increase in IMT CFA ≥0.83 mm predicted coronary artery stenosis ≥50% with a sensitivity of 72.1% and a specificity of 61.1%.

Conclusion. In patients with stable CAD, IMT of the femoral but not carotid arteries directly correlated with the severity of coronary atherosclerosis, assessed by the SYNTAX scale, and predicted coronary artery stenosis ≥50%.

Keywords. *Intima-media thickness, femoral atherosclerosis, coronary artery disease, SYNTAX score.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Genkel. Vorovoskogo str., 64, Chelyabinsk 454092, Russia. henkel-07@mail.ru

To cite: Genkel VV, Kuznetsova AS, Kolyadich MI, et al. Intima-media thickness of the common femoral ar te ries as a marker for coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):44-48 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-44-48.

Профиль пристеночного и полостного микробиома кишечника пациентов с язвенным колитом

В.А. Купаева[1,2], И.Д. Лоранская[1], М.Н. Болдырева[3,4]

[1]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, [2]ФГБУ "НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих" Минздрава России, Москва, [3]ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России, Москва, [4]ООО "ДНК-Технология", Москва

Для корреспонденции: Купаева В.А., 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. victoriakupaeva@gmail.com

Для цитирования: Купаева В.А., Лоранская И.Д., Болдырева М.Н. Профиль пристеночного и полостного микробиома кишечника пациентов с язвенным колитом. Клин фармакол тер 2020;29(3):49-54. [Kupaeva VA, Loranskaya ID, Boldyreva MN. Intestinal and fecal microbiome in patients with ulcerative colitis. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):49-54 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-49-54.

Дисбаланс бактерий, приводящий к нарушению кишечного гомеостаза наблюдаются при различных патологических состояниях, в том числе при воспалительных заболеваниях кишечника. Однако остается неясным, является ли дисбиоз одним из этиологических факторов воспаления кишечной стенки или его следствием.

Цель. Определить состав пристеночной и полостной микробиоты толстой кишки у пациентов с язвенным колитом в российской популяции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени.

Материал и методы. В исследование были включены 70 пациентов с верифицированным диагнозом язвенного колита, 43 женщины и 27 мужчин. Средний возраст составил 40,0±14,4 лет, средняя длительность анамнеза язвенного колита – 7,2±7,0 лет. Тотальное поражение диагностировано у 55 (78,6%) больных, левостороннее – у 15 (21,4%). Хроническое рецидивирующее течение язвенного колита отмечено у 29 (41,4%) пациентов, хроническое непрерывное – у 38 (54,3%), острое – у 3 (4,3%). Эндоскопическую активность заболевания оценивали на основании классификации Schroeder: ремиссия – 18 (25,7%), минимальная активность – 31 (44,3%), умеренная – 18 (25,7%), выраженная – 3 (4,3%). У всех пациентов с язвенным колитом и 50 пациентов с синдромом раздраженного кишечника и бессимптомными дивертикулами ободочной кишки, составивших контрольную группу, производили забор биоптатов слизистой оболочки толстой кишки и образцов фекалий. В полученных материалах определяли состав просветного и пристеночного микробиома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени .

Результаты. В составе пристеночной и просветной микробиоты при язвенном колите преобладали три типа бактерий: *Firmicutes, Bacteroidetes и Proteobacteria*. Состав фекального и пристеночного микробиома отличался незначительно. В составе микробиоты при язвенном колите по сравнению с группой сравнения достоверно чаще определялись микроорганизмы рода *Bacteroides*. При левостороннем язвенном колите не выявлено достоверной разницы в составе микробиоты пораженного и непораженного отделов толстой кишки ($p>0,05$). При хроническом рецидивирующем и непрерывном течении заболевания состав микробиоты толстой кишки достоверно не отличался ($p>0,05$). Количество бактерий рода *Bacteroides* spp. увеличивалось при нарастании эндоскопической активности язвенного колита ($p<0,05$), а содержание бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* уменьшалось ($p<0,05$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что представители рода *Bacteroides* spp. как в биоптатах слизистой оболочки кишки, так и в образцах фекалий могут рассматриваться в качестве биомаркера язвенного колита.

Ключевые слова. *Язвенный колит, микробиота, микробиом, ПЦР в режиме реального времени.*

Язвенный колит развивается в результате сочетания нескольких этиологических факторов. Достигнут значительный прогресс в понимании роли иммунитета, генетических факторов и окружающей среды в формировании хронического воспалительного процесса [1,2]. В настоящее время активно обсуждается взаимосвязь микробиоты кишки и иммунного ответа хозяина в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), а также потенциальные терапевтические стратегии, связанные с влиянием на кишечную экосистему [3]. Эволюция методов диагностики микробного состава от посева кала на обогащенные питательные среды до современных молекулярно-генетических методов, позволяющих выделить генетический материал бактерий, безусловно, играет ключевую роль в нашем понимании роли микроорганизмов в развитии заболеваний различных органов

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 50

и систем человека.

Имеющиеся данные об изменениях микробиоты кишки у пациентов с язвенным колитом немногочисленны. Большинство научных исследований, посвященных этой тематике, проведены с использованием образцов фекалий, что позволяет определить лишь состав просветной микробиоты. Более ценной считают информацию о микробной колонизации кишечной стенки, полученную путем забора биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Таких работ значительно меньше, и они проведены на небольших выборках.

Целью нашего исследования была оценка просветного и пристеночного микробиома толстой кишки у пациентов с язвенным колитом в российской популяции методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Материал и методы

Научная работа проводилась в гастроэнтерологическом отделении на базе отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника ФГБУ "НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих" Минздрава России с 2017 по 2018 г. Протокол исследования был одобрен на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 14.11.2017 года.

В исследование включали пациентов старше 18 лет с язвенным колитом, установленным на основании действующих клинических рекомендаций (2017 г.) [4]. В исследовании принимали участие пациенты с различными клиническими формами и течением заболевания, получавшие терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидами, иммуносупрессивными средствами и/или генно-инженерными биологическими препаратами.

Критерии невключения: 1) тяжелая или сверхтяжелая атака язвенного колита; 2) прием антибактериальных или пробиотических препаратов на догоспитальном этапе; 3) наличие кишечной инфекции; 4) наличие тяжелой сопутствующей патологии. Группу сравнения составили 50 пациентов с диагнозами синдрома раздраженного кишечника или бессимптомных дивертикулов ободочной кишки.

Для количественной оценки состава пристеночной микробиоты у больных язвенным колитом при колоноскопии брали биоптаты слизистой оболочки левых отделов толстой кишки, а также дополнительно биоптаты из правых отделов толстой кишки при левостороннем поражении. Для изучения просветной микробиоты использовали образцы фекалий. У пациентов группы сравнения для определения состава мукозного микробиома были взяты биоптаты слизистой оболочки неизмененных левых отделов толстой кишки.

Биологический материал помещали в пробирку типа "Эппендорф" объемом 1,5 мл, содержащую транспортную среду для ПЦР исследований, и маркировали. Биологические образцы замораживали, хранили при -20°С и доставляли в лабораторию с соблюдением правил транспортировки.

ПЦР диагностика исследуемых образцов проводилась на базе ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм (производитель ООО "ДНК-Технология", Россия), обеспечивающего проведение ПЦР с автоматической регистрацией результатов в режиме реального времени. Изучали состав и проводили количественную оценку пристеночной и просветной микробиоты.

В образцах определяли следующие параметры: 1) общая бактериальная масса (ОБМ) – показатель, по которому можно судить об общем количестве бактерий, присутствующих в данной пробе; 2) абсолютные значения показателей, которые зависят от техники взятия биоматериала и способа выделения ДНК и представлены в виде десятичного логарифма (log); 3) относительные значения показателей микробного состава, которые отражают количество конкретных микроорганизмов по отношению к ОБМ и применяются для более точного анализа. Например, ОБМ составляет 6,0 log, абсолютный показатель микроорганизма – 5,7 log; относительный показатель (5,7 log – 6,0 log) = -0,3 log. Количество ДНК искомого микроорганизма в образце принято выражать в геном-эквивалентах (ГЭ/обр.), которое пропорционально количеству микроорганизма.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладной программы Statistica 12.0. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных показателей. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для распределения, отличающегося от нормального, вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиль). Данные представлены в виде Me (25%;75%). Для оценки достоверности различий непараметрических показателей использовали U-критерий Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи двух переменных применяли коэффициент корреляции Пирсона (r). Статистически достоверными считали значения при $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 70 пациентов с язвенным колитом (43 женщины и 27 мужчин; средний возраст – 40,0±14,4 лет) (табл. 1). Средняя длительность анамнеза язвенного колита – 7,2±7,0 лет. Тотальное поражение диагностировано у 55 (78,6%) больных, левостороннее – у 15 (21,4%). Хроническое рецидивирующее течение язвенного колита наблюдалось у 29

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов с язвенным колитом (n=70)

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	43 (61,4)
Средний возраст, годы	40,0±14,4
Длительность анамнеза, годы	7,2±7,0
Протяженность поражения, n (%)	
тотальное	55 (78,6)
левостороннее	15 (21,4)
Течение заболевания, n (%)	
острое	3 (4,3)
хроническое рецидивирующее	29 (41,4)
хроническое непрерывное	38 (54,3)
Эндоскопическая активность, n (%)	
ремиссия	18 (25,7)
минимальная	31 (44,3)
умеренная	18 (25,7)
выраженная	3 (4,3)
Лечение, n (%)	
5-АСК	33 (47,1)
5-АСК + ГКС	10 (14,3)
5-АСК + АЗА	15 (21,4)
ГИБП + АЗА	12 (17,1)

Примечание: 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота, ГКС – глюкокортикостероиды, АЗА – азатиоприн, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 51

ТАБЛИЦА 2. Систематика микроорганизмов, выделенных методом ПЦР в режиме реального времени

Домен	Тип	Класс	Порядок	Семейство	Род	Вид
Bacteria	*Actinobacteria*	*Actinobacteria*	*Bifidobacteriales*	*Bifidobacteriaceae*	*Bifidobacterium*	
		Coriobacteriia	*Coriobacteriales*	*Coriobacteriaceae*		
	Bacteroidetes	*Bacteroidia*	*Bacteroidales*	*Bacteroidaceae*	*Bacteroides*	
				Odoribacteraceae	*Butyricimonas*	
				Prevotellaceae	*Prevotella*	
				Rikenellaceae	*Alistipes*	
				Tannerellaceae	*Parabacteroides*	
	Firmicutes	*Bacilli*	*Bacillales*	*Staphylococcaceae*	*Staphylococcus* spp.	
			Lactobacillales	*Enterococcacaea*	*Enterococcus* spp.	
				Lactobacillaceae	*Lactobacillus*	
				Streptococcaceae	*Streptococcus*	
		Clostridia	*Clostridiales*	*Hungateiclostridiaceae*	*Mageeibacillus*	*M. indolicus*
				Lachnospiraceae	*Blautia*	*C. (Blautia) coccoides gr*
				Peptostreptococcaceae	*Clostridioides unclassified*	*C. difficile gr*
				Ruminococcaceae	*Ruminococcaceae*	*C. leptum gr+*
		Erysipelotrichia	*Erysipelotrichales*	*Erysipelotrichaceae*		*C. leptum gr-*
		Negativicutes	*Veillonellales*	*Veillonellaceae*	*Dialister*	
					Megasphaera	
					Allisonella	
					Veillonella	
		Tissierellia	*Tissierellales*	*Peptoniphilaceae*	*Anaerococcus* spp.	
	Fusobacteria	*Fusobacteriia*	*Fusobacteriales*	*Fusobacteriaceae*		
	Proteobacteria	*Betaproteobacteria*	*Burkholderiales*	*Sutterellaceae*	*Sutterella wadsworthensis*	
		Gammaproteobacteria	*Pseudomonadales*	*Pseudomonadaceae*	*Pseudomonas* spp.	
			Enterobacterales	*Enterobacteriaceae*	*Escherichia*	*E. coli*
		Deltaproteobacteria	*Desulfovibrionales*	*Desulfovibrionaceae*	*Desulfovibrio*	
		Epsilonproteobacteria	*Campylobacterales*	*Helicobacteraceae*	*Helicobacter* spp.	
				Campylobacteriaceae	*Campylobacter* spp.	
		Oligoflexia	*Bdellovibrionales*	*Bdellovibrionaceae*	*Bdellovibrio*	
	Verrucomicrobia	*Verrucomicrobiae*	*Verrucomicrobiales*	*Akkermansiaceae*	*Akkermansia*	*A. muciniphila*
Archaea	*Euryarcheota*	*Methanobacteria*	*Methanobacteriales*	*Methanobacteriaceae*	*Methanobrevibacter*	

(41,4%) пациентов, хроническое непрерывное – у 38 (54,3%), острое – у 3 (4,3%). Эндоскопическую активность заболевания оценивали на основании классификации Schroeder. Ремиссия язвенного колита выявлена у 18 (25,7%) больных, минимальная активность – у 31 (44,3%), умеренная – у 18 (25,7%), выраженная – у 3 (4,3%).

Группу сравнения составили 50 пациентов (30 женщин и 20 мужчин, средний возраст 54,5±13,6 лет). У 26 (52,0%) из них при эндоскопии диагностировали бессимптомные дивертикулы ободочной кишки, а у 24 (48,0%) – синдром раздраженного кишечника.

Методом ПЦР в режиме реального времени в полученных материалах выделены микроорганизмы, относящиеся к домену *Bacteria*, четырем основным (*Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria* и *Proteobacteria*) и двум редко встречающимся (*Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*) типам, а также к домену *Archaea* (филотип *Euryarchaeota*). Систематика и распределение микроорганизмов в иерархическом порядке согласно таксономическим группам выполнены с использованием базы данных Национального центра биотехнологической информации США (табл. 2) [5].

Общая бактериальная масса в образцах фекалий пациентов с язвенным колитом составила 6,55 log (ГЭ/обр.). Основу просветной микробиоты в основной группе составили представители типа *Firmicutes* (46,7%), доля которых в 2 раза превышала таковую *Bacteroidetes* (21,7%) (рис. 1). Главными бактериями фекального микробного сообщества были *Bacteroides* spp., *Clostridium leptum group+* и *Clostridium coccoides group*, а также *Streptococcus* spp, *Clostridium leptum group-*, *Erysipelotrichaceae*, *Veillonellaceae* (*Dialister* + *Alisonella* + *Megaspherae* + *Veillonella)*, *Parabacteroides* spp. и *Alistipes* spp. (рис. 2). Далее по численности расположились представители типа *Proteobacteria* (19,5%) с основной бактерией *E. coli* и типа *Actinobacteria* (10,1%), включающие *Bifidobacterium* spp. и *Coriobacteriia*. Филотипы *Verrucomicrobia* (1,4%), *Fusobacteria* (0,5%) и *Eury arc haeota* (0,1%) имели

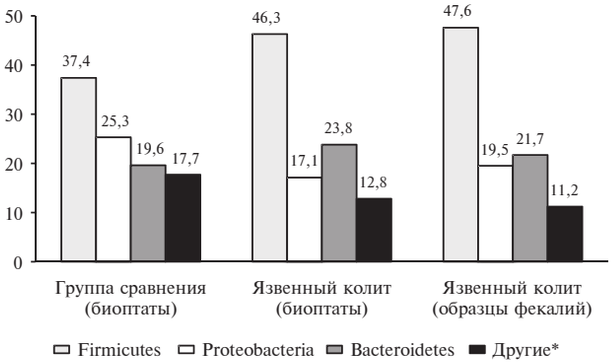

Рис. 1. Распределение (%) типов микроорганизмов в полученных образцах. *Другие: *Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomic robia, Euryarchaeota*

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 52

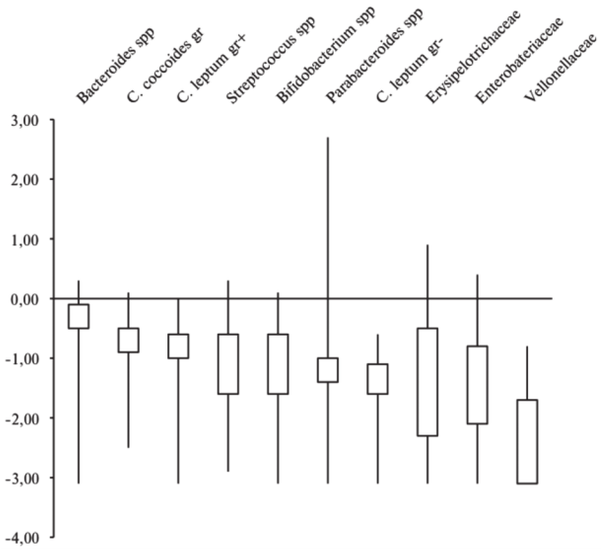

Рис. 2. Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ, в составе фекальной микробиоты пациентов с язвенным колитом

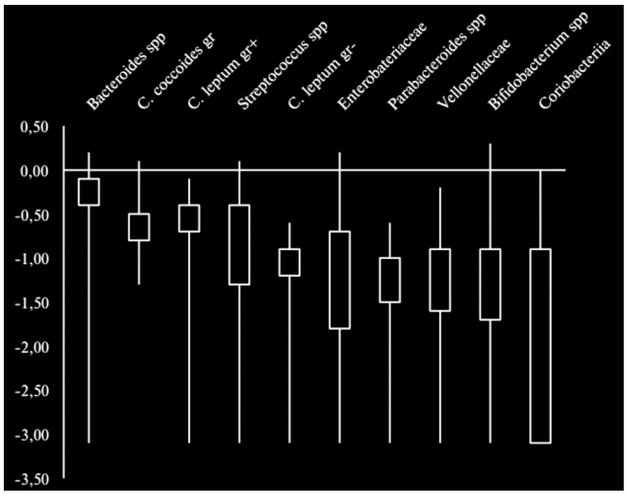

Рис. 3. Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ, в составе пристеночной микробиоты пациентов с язвенным колитом

наименьшее представительство (рис. 1).

Согласно филотипической принадлежности бактерии в образцах слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите расположились следующим образом в порядке убывания: *Firmicutes* (46,3%), *Bacteroidetes* (23,8%), *Proteobacteria* (17,1%), *Actinobacteria* (9,9%), *Fusobacteria* (1,8%) и *Verrucomicrobia* (1,1%) (рис. 1). Общая бактериальная масса составила 4,47 log (ГЭ/обр.).

Относительное количество микроорганизмов, нормированное на ОБМ, в составе фекальной и пристеночной микробиоты пациентов с язвенным колитом приведено на рис. 2 и 3. В составе пристеночного микробиома пациентов основной группы преобладали *Bacteroides* spp., *Clostridium coccoides group*, *Clostridium leptum group+*, *Streptococcus* spp, *Clostridium leptum group-* (рис. 3).

При сравнении бактериального состава пристеночной (биоптаты толстой кишки) и просветной (образцы фекалий) микробиоты пациентов с язвенным колитом существенных различий по основным представителям не выявили (p>0,05).

На предыдущем этапе исследования у пациентов с язвенным колитом не выявлено статистически достоверной разницы состава пристеночной микробиоты в зависимости от течения заболевания, протяженности поражения толстой кишки, а также между пораженным и непораженным участком толстой кишки при левосторонней локализации воспалительного процесса (p>0,05) [6].

Эндоскопическая активность воспалительных заболеваний кишечника играет важную роль в оценке тяжести атаки заболевания, определении дальнейшей тактики ведения и лечения пациента. Микробный состав у пациентов с ремиссией воспалительного процесса был более разнообразным по сравнению с таковым у больных с минимальной и умеренной активностью (p<0,05) и не отличался от состава микробиоты у пациентов с выраженной активностью. Количество *Clostridium leptum group+, Streptococcus* spp. и *Clostridium coccoides group* было достоверно снижено в ремиссии заболевании по сравнению с таковым при минимальной активности язвенного колита (p<0,05). Количество *Bacteroides* spp. возрастало при увеличении активности заболевания (p<0,05), в то время как количество бактерий семейства *Erysipelotrichaceae* достоверно уменьшалось (p<0,05) (табл. 3). При анализе количества остальных бактерий значимых различий не выявлено.

С-реактивный белок является основным лабораторным маркером воспалительного процесса при язвенном колите. С содержанием С-реактивного белка отрицательно коррелировало только количество представителей семейства *Erysipelotrichaceae* (r= -0,313, p=0,008).

ТАБЛИЦА 3. Сравнение состава пристеночной микробиоты пациентов с язвенным колитом в зависимости от эндоскопической активности (разница log (ГЭ/обр.) группы микроорганизмов и ОБМ)

	Эндоскопическая ремиссия (1)	Минимальная активность (2)	Умеренная активность (3)	Выраженная активность (4)	p1-2	p1-3	p1-4	p2-3	p2-4	p3-4
ОБМ	4,83	4,27	4,42	4,63	0,02	0,05	0,62	0,88	0,49	0,51
Clostridium leptum gr+	-0,77 (-0,90;-0,70)	-0,61 (-0,70;-0,40)	-0,56 (-0,60;-0,40)	-0,63 (-0,70;-0,60)	0,00	0,01	0,19	0,98	0,40	0,34
Streptococcus spp.	-1,16 (-1,50;-0,60)	-0,86 (-1,30;-0,30)	-0,86 (-1,10;-0,60)	-1,00 (-1,40;-0,60)	0,04	0,10	0,73	0,66	0,45	0,69
Clostridium coccoides gr	-0,76 (-0,80;-0,60)	-0,55 (-0,70;-0,40)	-0,64 (-0,90;-0,40)	-0,57 (-0,70;-0,50)	0,01	0,16	0,12	0,51	1,00	0,88
Bacteroides spp.	-0,61 (-0,90;-0,20)	-0,22 (-0,10; 0,00)	-0,17 (-0,30; 0,00)	-0,40 (-0,70;-0,10)	0,01	0,01	0,15	0,03	1,00	0,19
Erysipelotrichaceae	-1,59 (-1,90;-1,20)	-1,74 (-2,10;-1,30)	-3,01 (-3,10;-3,10)	-2,90 (-3,10;-2,70)	0,63	0,00	0,01	0,00	0,06	0,23

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 53

ТАБЛИЦА 4. Сравнение состава пристеночной микробиоты пациентов с язвенным колитом и группы сравнения (разница log (ГЭ/обр.) группы микроорганизмов и ОБМ)

	Язвенный колит	Группа сравнения	p
ОБМ	4,47	5,01	0,0000
Clostridium leptum gr+	-0,64 (-0,70;-0,40)	-0,99 (-0,80;-1,10)	0,0000
Streptococcus spp.	-0,94 (-1,30;-0,40)	-1,80 (-1,50;-2,10)	0,0000
Clostridium coccoides gr	-0,63 (-0,80;-0,50)	0,02 (0,20; -0,10)	0,0000
Clostridium difficile gr	-2,29 (-2,70;-1,90)	-2,12 (-1,60;-2,50)	0,0804
Bacteroides spp.	-0,39 (-0,40;-0,10)	-0,72 (-0,40;-1,00)	0,0000
Bifidobacterium spp.	-1,40 (-1,70;-0,90)	-3,12 (-2,20;-4,30)	0,0000
Methanobrevibacter spp.	-3,09 (-3,10;-3,10)	-4,34 (-3,90;-5,20)	0,0000
Parabacteroides spp.	-1,33 (-1,50;-1,00)	-1,53 (-1,30;-1,70)	0,0001
Alistipes spp.	-1,90 (-2,70;-1,30)	-2,23 (-1,40;-2,70)	0,1033
Fusobacteriaceae	-2,56 (-3,10;-1,70)	-3,40 (-1,80;-5,10)	0,0207
Akkermansia muciniphila	-2,80 (-3,10;-3,10)	-2,87 (-1,80;-4,20)	0,0781
Butyricimonas	-2,50 (-3,10;-2,00)	-2,36 (-2,00;-2,50)	0,0307
Desulfovibrio spp.	-2,68 (-3,10;-2,20)	-2,05 (-1,60;-2,30)	0,0000
Coriobacteriia	-1,70 (-3,10;-0,90)	-1,79 (-1,50;-2,10)	0,1705
Enterococcus spp.	-2,96 (-3,10;-3,10)	-4,36 (-3,50;-5,20)	0,0000
Staphylococcus spp.	-2,43 (-3,10;-1,90)	-4,55 (-4,30;-5,20)	0,0000
Anaerococcus spp.	-2,90 (-3,10;-3,00)	-4,97 (-4,70;-5,20)	0,0000
Helicobacter .	-3,09 (-3,10;-3,10)	-4,97 (-4,70;-5,20)	0,0000
Bdelovibrio	-3,03 (-3,10;-3,10)	-5,00 (-4,80;-5,20)	0,0000
Sutterella wadsworthensis	-2,68 (-3,10;-2,40)	-3,10 (-1,90;-4,50)	0,5708
Dialister+Alisonella+ Megaspherae+Veillonella	-1,36 (-1,60;-0,90)	-1,80 (-1,50;-1,90)	0,0000
Pseudomonas spp.	-1,84 (-2,30;-1,20)	-3,08 (-2,40;-3,40)	0,0000
Enterobacteriaceae	-1,25 (-1,80;-0,70)	-0,90 (-0,40;-1,40)	0,0100
Campylobacter spp.	-3,08 (-3,10;-3,10)	-4,90 (-4,70;-5,20)	0,0000
Mageebacillus indolicus	-3,09 (-3,10;-3,10)	-5,01 (-4,80;-5,20)	0,0000
Prevotella spp.	-1,71 (-3,10;-0,70)	-1,67 (-0,60;-2,10)	0,5690
Clostridium leptum gr-	-1,08 (-1,20;-0,90)	-0,78 (-0,70;-0,90)	0,0000
Erysipelotrichaceae	-1,78 (-2,00;-1,30)	-1,63 (-1,30;-2,00)	0,5161
Escherichia coli	-2,38 (-3,10;-1,50)	-2,49 (-1,60;-3,00)	0,4063
Lactobacillaceae	-2,87 (-3,10;-2,80)	-4,39 (-3,20;-5,20)	0,0000

У пациентов как основной группы, так и группы сравнения в пристеночной микробиоте преобладали представители типа *Firmicute*. При язвенном колите в наибольшем количестве в образцах слизистой оболочки толстой кишки были выявлены бактерии типа *Bacteroidetes* рода *Bacteroides* и в меньшем количестве – *Clostridium leptum group+, Streptococcus* spp. и *Clostridium coccoides group*. Количество *Clostridium coccoides group* было снижено при наличии воспаления (p=0,0000). Представители семейства *Veillonellaceae* (*Dialister* + *Alisonella* + *Megaspherae* + *Veillonella*) преобладали в образцах слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите (p=0,0000). Количество *Clostridium difficile group, Escherichia coli* и *Akkermansia muciniphila* достоверно не отличалось в двух группах (табл. 4). Вероятно, данные микроорганизмы не принимают активного участия в воспалительном ответе при язвенном колите.

Обсуждение

Данные об изменении соотношения филотипов бактерий при ВЗК в целом и при язвенном колите в частности несколько противоречивы. В достаточно крупном исследовании D. Frank и соавт. [7], опубликованном в 2007 г., было проведено 16S секвенирование рРНК в образцах биоптатов толстой кишки у 68 пациентов с болезнью Крона, 61 пациента с язвенным колитом и 61 пациента контрольной группы. У пациентов с ВЗК выявлено увеличение количества представителей типа *Proteobacteria* и снижение количества *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. В нашем исследовании в составе пристеночной и просветной микробиоты при язвенном колите преобладали три типа бактерий: *Firmicutes, Bacteroidetes* и *Proteobacteria*. При этом состав фекальной и пристеночной биоты отличался незначительно.

Неоднозначны данные об участии бактерий рода *Bacteroides* в развитии воспаления. Представители этого рода, вероятно, связаны с деградацией муцина и усиленным воспалительным ответом слизистой оболочки. В предыдущих исследованиях было выявлено увеличение количества представителей рода *Bacteroides* в биоптатах толстой кишки при язвенном колите по сравнению с контрольной группой [8,9]. Согласно последним данным, роду *Bacteroides* отводится значительная роль в формировании воспалительного ответа. A. Altomare и соавт. [10] предложили использовать увеличение количества *Bacteroides* в биоптатах толстой кишки в качестве биомаркера ВЗК. В нашем исследовании количество представителей рода *Bacteroides* в биоптатах толстой кишки пациентов основной группы превышало таковое в группе сравнения (p<0,05). Полученные данные подтверждают, что увеличение количества бактерий этого рода в биоптатах толстой кишки и образцах фекалий может быть биомаркером язвенного колита.

О роли представителей класса *Bacilli* (тип *Firmicutes*) в развитии воспаления информации несколько меньше. F. Imhann и соавт. [9] показали, что при язвенном колите повышено содержание представителей семейств *Enterococcaceae* и *Lactobacillaceae*. В исследовании Lo Presti и соавт. [11] выявлено изменение количества *Streptococcus* в составе микробиоты толстой кишки при ВЗК. О возможном участии *Streptococcus* в развитии воспаления свидетельствуют также результаты других исследований, в которых выявлено взаимодействие стрептококковых факторов вирулентности с иммунными клетками, вызывающими воспалительный ответ в различных органах. Мы показали, что в составе пристеночной биоты при язвенном колите содержание *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* и *Streptococcus* достоверно превышает таковое в группе сравнения.

Информации о представителях семейства *Veillonellaceae* в литературе немного. Altomare и соавт. [10] выявили статистически значимое увеличение содержание *Veillonella dispar* в пристеночной микробиоте у пациентов с ВЗК независимо от локализации и активности заболевания. В нашем исследовании содержание представителей семейства *Veillonellaceae* (*Dialister* + *Alisonella* + *Megaspherae* + *Veillonella*) в слизистой оболочке толстой кишки также было достоверно повышено при язвенном колите.

Многие авторы говорят о важной роли типа *Proteobacteria* и увеличении его содержания при ВЗК, причем

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 54

как в пристеночной, так и фекальной микробиоте. Прежде всего речь идет о семействе *Enterobacteriaceae* и *E. coli*. Этот факт безусловно имеет место быть в первую очередь при болезни Крона. Altomare и соавт. даже рассматривают *Enterobacteriaceae* в образцах стула как биомаркер ВЗК [10]. Однако во все эти исследования включали пациентов как с язвенным колитом, так и болезнью Крона. Вероятно, поэтому в нашем исследовании, в котором принимали участие только пациенты с язвенным колитом, были получены иные результаты. Тип *Proteobacteria* в составе пристеночной биоты занимал лишь третье место после *Firmicutes* и *Bacteroidetes*. Содержание представителей семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Desulfovibrio* было достоверно снижено при язвенном колите, в то время как количество *E. coli* и *Sutterella wadsworthensis* достоверно не отличалось от контроля.

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат опубликованным ранее общемировым данным и позволяют дополнить и уточнить имеющуюся информацию, так как наше исследование было выполнено на выборке пациентов с язвенным колитом.

Заключение

В данной работе проведена комплексная оценка микробного состава как полостной, так и пристеночной биоты с помощью ПЦР в режиме реального времени при различных протяженности поражения толстой кишки, течении, эндоскопической активности и схемах лечения язвенного колита в российской популяции. Новая информация об изменениях микробиоты толстой кишки необходима для лучшего понимания патогенеза язвенного колита и в будущем может стать основой для разработки оптимальных схем обследования и консервативного лечения пациентов.

Конфликт интересов: нет.

1. Халиф И.Л., Шелыгин Ю.А. (ред.). Атлас. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение. СПб: Гиппократ; 2017, 116 с. [Atlas. Inflammatory Bowel Disease: Diagnosis and Treatment. Khalif IL, Shelygina JA (ed). SPb: 2017. 116 s. (In Russ.)].
2. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н. и др. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;153(5):104–11 [Loranskaya ID, Khalif IL, Boldyreva MN, et al. Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology 2018;153(5):104–11 (In Russ.)].
3. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell 2012;148:1258-70.
4. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология 2017;1:6-30 [Ivashkin VT, Shelygin JA, Halif IL, et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of ulcerative colitis. Koloproktologia 2017;1:6-30 (In Russ.)].
5. National Center for Biotechnological Information, NCBI [Internet]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi.
6. Купаева В.А., Лоранская И.Д., Болдырева М.Н. и др. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;179(7). [Kupaeva VA, Loranskaya ID, Boldyreva MN, et al. Features of intestinal microbiota in ulcerative colitis. Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;179(7). (In Russ.)].
7. Frank DN, Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(34):13780-85.
8. Kabeerdoss J, Sankaran V, Pugazhendhi S, et al. *Clostridium leptum* group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India. BMC Gastroenterol 2013;13:20.
9. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlaying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. Gut 2018;67(1):108–19.
10. Altomare A, Putignani L, Del Chierico F, et al. Gut mucosal-associated microbiota better discloses inflammatory bowel disease differential patterns than fecal microbiota. Dig Liver Dis 2019;51(5):648–656.
11. Lo Presti A, Zorzi F, Del Chierico F, et al. Fecal and mucosa microbiota profiling in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Front Microbiol 2019;10:1655.

Intestinal and fecal microbiome in patients with ulcerative colitis

V.A. Kupaeva[1,2], I.D. Loranskaya[1], M.N. Boldyreva[3,4]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, [2]State Scientific Centre of Coloproctology, Moscow, [3]NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, [4]LLC "DNA Technology", Moscow

Aim. To study mucosal and fecal microbiota in patients with ulcerative colitis (UC) in the Russian population.

Material and methods. Seventy patients with UC (43 females and 27 males, mean age of 40±14.4 years) were enrolled in this study. The average duration of the disease was 7.3±6.9 years. Extensive colitis was diagnosed in 55 (78.6%) patients and left-sided colitis in 15 (21.4%) patients. Three (4.3%) patients presented with acute UC, 29 (41.4%) patients with relapsing course of the disease and 38 (54.3%) patients with remitting course. The endoscopic activity of UC was evaluated by Schroeder classification. Eighteen patients (25.7%) had inactive disease, whereas 31 (44.3%), 18 (25.7%) and 3 (4.3%) patients showed mild, moderate and severe activity, respectively. Microbiota composition was determined in mucosal biopsies and fecal samples by real-time polymerase chain reaction (PCR) in all patients with UC and 50 non-IBD (inflammatory bowel disease) patients.

Results. Three phylum of bacteria, that is, *Firmicutes, Bacteroidetes,* and *Proteobacteria*, predominated in the mucosal and fecal microbiota in UC patients. Mucosal and fecal microbiota composition differed slightly. In the microbiota of UC patients, compared with non-IBD patients' group, *Bacteroides* significantly predominated and can be considered as biomarkers in biopsy and fecal samples. In left-sided UC, no significant difference was found between inflamed and not inflamed tissue samples ($p>0.05$). No statistical difference in mucosal microbiome was observed between patients with remitting or relapsing course of the disease ($p>0.05$). In patients with a higher endoscopic activity of UC, there was an increase in *Bacteroides* spp. count and decrease in *Erysipelotrichaceae* count ($p<0.05$).

Conclusion. Our findings suggest that the representatives of *Bacteroides* spp., both in biopsies and in fecal samples, can be considered as a biomarker of ulcerative colitis.

Keywords. *Ulcerative colitis, microbiota, microbiome, real-time polymerase chain reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Kupaeva, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russian Federation. victoriakupaeva@gmail.com.

To cite: Kupaeva VA, Loranskaya ID, Boldyreva MNIn tes - tinal and fecal microbiome in patients with ulcerative colitis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):49-54 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-3-49-54.

Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах

А.С. Зыкова[1,2], Н.М. Буланов[1], П.И. Новиков[1], Е.Д. Сафонова[2], М.Л. Буланова[3], Е.П. Гитель[4], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, [2]Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, [3]Областная клиническая больница, Владимир, [4]Централизованная лабораторно-диагностическая служба, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: А.С. Зыкова. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. ansezy@gmail.com

Для цитирования: Зыкова А.С., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Активация системы комплемента при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клин фармакол тер 2020;29(3):55-60. [Zykova A, Bulanov N, Novikov P, et al. Complement activation in ANCA-associated vasculitis. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):55-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-55-60.

Цель. Сравнить уровни различных компонентов системы комплемента у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ) и здоровых добровольцев.

Материал и методы. Уровни компонентов системы комплемента в плазме измеряли с помощью иммуноферментного метода у 59 пациентов с впервым выявленным или рецидивирующим гранулематозом с полиангиитом или микроскопическим полиангиитом и у 36 здоровых добровольцев. У 28 пациентов с ААВ исследование было проведено повторно после достижения ремиссии заболевания. Активность ААВ оценивали с помощью Бирмин гемского индекса активности васкулита (BVAS v.3).

Результаты. Медианы концентраций C5b-9, C5a, C3a и фактора B у пациентов с активным ААВ были выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$). В фазу ремиссии было отмечено снижение уровней C3a ($p=0,005$), C5a ($p=0,035$) и фактора B ($p=0,045$) по сравнению с исходными значениями, тогда как уровни C5b-9 и пропердина достоверно не изменились. У пациентов с активным ААВ не было отмечено связи между уровнями компонентов комплемента и типом АНЦА, клиническими проявлениями, предшествующей иммуносупрессией или тяжестью течения.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о роли активации системы комплемента, особенно по альтернативному пути, в патогенезе ААВ.

Ключевые слова. *Система комплемента, АНЦА, васкулит, биомаркер.*

АНЦА-ассоциированные васкулиты (ААВ) включают в себя гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом и характеризуются некротизирующим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра. В основе патогенеза ААВ лежит образование антител к гранулам цитоплазмы неитрофилов (АНЦА), содержащим протеиназу-3 (ПР3) или миелопероксидазу (МПО), что приводит к активации нейтрофилов, высвобождению воспалительных цитокинов, образованию активных форм кислорода и литических ферментов и формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек [1]. Эти механизмы определяют (по крайне мере отчасти) участие АНЦА в развитии воспаления и повреждения эндотелия сосудов.

Долгое время считалось, что система комплемента не играет особой роли в развитии ААВ. В пользу этого свидетельствовали нормальные уровни C3 и C4 компонентов комплемента в крови у большинства больных и гистологическая картина малоиммунного (pauci-immune) гломерулонефрита с небольшим отложением иммуноглобулинов и компонентов комплемента в стенках сосудов при биопсии почки. Однако в последние годы результаты экспериментальных и клинических исследований заставили пересмотреть эту точку зрения [2,3]. В 2007 г. Xiao и соавт. опубликовали первое исследование, подтвердившее участие системы комплемента в патогенезе ААВ [4]. В опытах на мышах с дефектом факторов B и C5a, участвующих в активации комплемента по классическому и альтернативному пути, введение МПО-АНЦА класса IgG не вызывало развития некротизирующего гломерулонефрита, в то время как дефицит C4 компонента, который активирует C3- и C5-конвертазы, участвующие как в классическом, так и в лектиновом пути, не предотвратил развитие заболевания. В то же время, Hilhorst и соавт. обнаружили отложения C4d компонента в большинстве почечных биоптатов, что дает возможность предположить участие и классического пути в развитии ААВ [5]. Инкубация МПО-АНЦА или ПР3-АНЦА с человеческими нейтрофилами вызывала высвобождение факторов, активирующих комплемент. В свою очередеь, активация системы комплементы индуцирует миграцию и прайминг

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 56

нейтрофилов и усиливает воспалительный ответ [2,6].

Роль системы комплемента в развитии ААВ была подтверждена клиническими исследованиями, в которых анализировались различные компоненты комплемента у пациентов с разной степенью активности заболевания [7-10]. Однако эти работы были небольшими и немногочисленными. Целью настоящего исследования было сравнение содержания компонентов классического (C3a, C5a и C5b-9) и альтернативного (фактор B и пропердин) путей активации комплемента у пациентов с ААВ и здоровых добровольцев.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания. Диагноз ГПА и МПА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (АКР, 1990 г.) [11], алгоритмом Европейского агентства по лекарствам (EMA) [12] и определением, принятом на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [13]. Для оценки активности ААВ использовали Бирмингемский индекс активности васкулита (BVAS, v.3). Критерием включения было значение этого индекса по крайней мере 3 балла. Контрольную группу составили здоровые добровольцы, которых набирали в Клинике им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Владимирской областной клинической больнице. Все участники исследования дали письменное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. Сеченова. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Биопсию почек оценивали в соответствии со стандартным протоколом [14]. Класс АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита устанавливали согласно классификации Бердена [15]. Рассчитывали процент клубочков с полулуниями и полностью склерозированных клубочков от общего количества клубочков, полученных при биопсии. Оценивали также степень интерстициального фиброза и канальцевой атрофии и отложение IgA, IgG, IgM, C3 и легких цепей каппа и лямбда.

Концентрацию компонентов комплемента в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа: C5b-9 (HK328-02, Hycult Biotech, Нидерланды), C5a (HK349-01, Hycult Biotech, Нидерланды), C3a (HK354-01, Hycult Biotech, Нидерланды), фактор B (EF7001-1, ASSAYPRO, США) и пропердин (фактор P; SEA783Hu, Cloud-Clone Corporation, США). Лабораторный анализ проводился в соответствии с инструкциями производителя. Верхняя граница нормы (97,5-й процентиль) для каждого компонента комплемента была определена после анализа результатов исследования в контрольной группе. Верхняя граница нормального содержания C5b-9 составила 11271,1 mAU/мл, C5a – 33,1 нг/мл, C3a – 8955,3 нг/мл, фактора B – 2864,1 мкг/мл, а нижняя граница нормального содержания пропердина – 357,8 мкг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 23.0. Нормальность распределения тестировали при помощи критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±m). Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Оценку значимости различий при отклонении распределения от нормального в группах для независимых количественных переменных проводили при помощи критерия Манна-Уитни, для связанных количественных переменных – при помощи критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ порядковых и количественных данных проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

Демографические и клинические показатели. В проспективное исследование были включены 59 пациентов с ГПА (n=41) или МПА (n=18) (табл. 1). У 6 пациентов с АНЦА-негативным ААВ диагноз локальной формы ГПА был подтвержден при гистологическом исследовании. У 35 пациентов диагноз ААВ был установлен впервые, в то время как у 24 больных имелся рецидив заболевания. Двадцать три из 35 больных с впервые диагностированным ААВ поступили в клинику и были включены в исследование через 4-6 недель после начала иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях (2-3 инфузии циклофосфамида с высокими дозами глюкокортикоидов), тогда как 12 пациентов не получали какие-либо иммуносупрессивные препараты до взятия анализов. Все 24 пациента с рецидивом ААВ были обследованы на фоне поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Следует отметить, что несмотря на лечение иммуносупрессивными препаратами у всех пациентов на момент исследования компонентов комплемента имелась высокая активность ААВ: величина индекса BVAS варьировалась от 3 до 31 балла, а медиана составляла 16,5 балла.

У 28 пациентов анализы были взяты повторно во время ремиссии ААВ, достигнутой через 3–38 мес (медиана 16 мес) после начала иммуносупрессивного лечения ритуксимабом (n=4), циклофосфамидом (n=20), метотрексатом (n=3) или мофетила микофенолатом (n=1).

Контрольную группу составили 36 здоровых добро-

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных с ААВ

Параметры	Значения
Жекнщины, n (%)	37 (62,7)
Средний возраст, лет	52,5±14,3
Диагноз, n (%)	
Гранулематоз с полиангиитом	41 (69,5)
Микроскопический полиангиит	18 (30,5)
Поражение органов, n (%)	
Легкие	29 (49,1)
Почки	37 (62,7)
ЛОР	38 (64,4)
Орган зрения	14 (23,7)
АНЦА, n (%)	
ПР3	36 (61,0)
МПО	13 (22,0)
Неуточненные	4 (6,8)
Не определяются	6 (10,2)
Лабораторные показатели, медианы	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	105,2 (95,7, 200,7)
СОЭ, мм/ч	55,0 (38,0, 64,0)
С-реактивный белок, мг/л	10,2 (9,8, 36,7)
Медиана BVAS	16,5 (13,6, 16,9)

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 57

ТАБЛИЦА 2. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ААВ и здоровых добровольцев и их динамика после достижения ремиссии системного васкулита

Показатели	Активный ААВ vs. контроль		Активный ААВ vs. ремиссия	
	Активный ААВ (n=59)	Контроль (n=36)	Активный ААВ (n=28)	Ремиссия (n=28)
C5a, нг/мл	22,9 (14,4; 33,0)	3,0 (0,4; 6,7)***	21,6 (21,7; 46,0)	18,8 (14,6; 25,7)*
C3a, нг/мл	21436,0 (11395,0; 21436,0)	1224,5 (798,5; 1947,7)***	21436,0 (17102,0; 20971,3)	11811,0 (11003,0; 16292,6)*
C5b-9, mAU/мл	24646,0 (15342,0; 46681,0)	3305,5 (2780,2; 3777,5)***	29286,0 (23448,3; 43048,5)	20057,4 (19709,3; 41477,7)
Фактор B, мкг/мл	1586,0 (1175,0; 2145,0)	1013,5 (770,7; 1548,5)***	1804,0 (1514,6; 2438,0)	1480,0 (1124,3; 1658,2)*
Пропердин, мкг/мл	402,0 (360,0; 447,0)	416,0 (400,2; 437,0)	388,0 (372,0; 417,2)	402,0 (381,9; 423,5)

Примечание: *p<0.05, ***p<0.001. В динамике уровни компонентов комплемента измеряли у 28 больных, которые были обследованы до и после достижения ремиссии ААВ в результате индукционной иммуносупрессивной терапии. Верхняя граница нормального содержания C5b-9 составила 11271,1 mAU/мл, C5a – 33,1 нг/мл, C3a – 8955,3 нг/мл, фактора B – 2864,1 мкг/мл, а нижняя граница нормального содержания пропердина – 357,8 мкг/мл.

вольцев, в том числе 9 мужчин и 27 женщин, средний возраст 55,7±12,4 года.

C5b-9, C5a, C3a, факторы B и P (пропердин) у пациентов с активным ААВ. У пациентов с активным ААВ медианы концентраций C5b-9, C5a, C3a и фактора B были выше, чем в контрольной группе (p<0,001; табл. 2). Медиана концентрации пропердина была ниже у пациентов с ААВ, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Концентрации C5B-9, C5a, C3a и фактора B превышали верхние границы у 50 (84,7%), 15 (25,4%), 49 (83,1%) и 8 (13,6%) пациентов, соответственно, тогда как уровень пропердина был снижен у 13 (22,0%) пациентов.

У 28 пациентов с ААВ мы определили уровни компонентов комплемента до и после индукции ремиссии. Достижение ремиссии сопровождалось значительным снижением уровней C3a с 21436,0 до 11811,0 нг/мл (p=0,005), C5a с 21,6 до 18,8 нг/мл (p=0,035) и фактора B с 1804,0 до 1480,0 мкг/мл (p=0,045), в то время как уровни C5b-9 и пропердина не изменились (табл. 2).

Нормализация уровня C5a была достигнута у 5 (62,5%) из 8 пациентов, C3a – у 11 (44,0%) из 25 пациентов, C5b-9 – у 6 (25,0%) из 24 пациентов, фактора B – у 6 (100%) пациентов. Уровень пропердина у всех 28 пациентов, обследованных в динамике, был нормальным как исходно, так и после индукционной терапии. У нескольких пациентов наблюдалось увеличение уровней компонентов комплемента во время проведения иммуносупрессивной терапии, включая C3a у 2 пациентов, C5b-9 у 3 пациентов и фактора B у 1 пациента.

Зависимость уровней комплемента от типа АНЦА, особенностей течения и длительности заболевания, а также предшествующей иммуносупрессии. Мы не обнаружили различий в уровнях C5b-9, C5a, C3a, фактора B и пропердина между пациентами с ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА (табл. 3), с ГПА или МПА (табл. 4), с впервые диагностированным ААВ или рецидивом заболевания (табл. 5), а также между пациентами, получавшими и не получавшими иммуносупрессивную терапию (табл. 6).

Мы также сопоставили уровни компонентов системы комплемента у пациентов с различными фенотипами ААВ, в том числе "нетяжелым", "тяжелым ПР3-АНЦА-положительным" и "тяжелым МПО-АНЦА-положительным" васкулитом [16]. Первый вариант (обычно ПР3-АНЦА-положительный или иногда АНЦА-отрицательный) характеризуется наличием гранулематозного воспаления (поражение ЛОР-органов, очаговые или инфильтративные изменения в легких, ретроорбитальная опухоль и/или пахименингит) без жизне- или органоугрожающих состояний. Проявлениями "тяжелого" васкулита считали гломерулонефрит, альвеолярное кровотечение, множественный мононеврит и склерит. Медианы уровней всех исследуемых компонентов комплемента были одинаковыми в этих группах пациентов.

Кроме того, мы разделили пациентов на две группы в зависимости от тяжести заболевания, которую оценивали на основании наличия крайней мере одного большого критерия BVAS и общего индекса BVAS >6. Медианы BVAS у пациентов с тяжелой и нетяжелой формами ААВ составили 15 (13; 16) и 8 (6; 9), соответственно. Уровни компонентов комплемента не отличались у пациентов с "тяжелым" и "нетяжелым" ААВ.

ТАБЛИЦА 3. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА васкулитом

Показатели	МПО-АНЦА (n=13)	ПР3-АНЦА (n=36)	p
C5a, нг/мл	31,0 (17,7; 56,0)	18,6 (10,5; 26,2)	0,249
C3a, нг/мл	17332,6 (11155,0; 20703,1)	16241,4 (8574,0; 21436,0)	0,745
C5b-9, mAU/мл	27290 (14253,0; 37838,5)	33631 (15861,0; 84167,0)	0,281
Фактор B, мкг/мл	1437,0 (852,0; 1970,0)	1809,0 (1205,0; 2166,0)	0,189
Пропердин, мкг/мл	420,0 (402,0; 445,5)	421,0 (365,0; 475,5)	0,265

ТАБЛИЦА 4. Уровни компонентов комплемента у пациентов с активным ГПА или МПА

Показатели	ГПА (n=41)	МПА (n=18)	p
C5a, нг/мл	21,1 (13,8; 55,4)	20,0 (12,6; 26,8)	0,895
C3a, нг/мл	18804,5 (10239,0; 19148,84)	21436,0 (8574,0; 21436,0)	0,334
C5b-9, mAU/мл	31719,0 (15071,0; 48217,0)	23271,0 (13753,0; 54567,2)	0,615
Фактор B, мкг/мл	1407,5 (853,0; 1816,0)	1724,5 (1172,0; 2228,0)	0,110
Пропердин, мкг/мл	411,5 (393,2; 443,5)	408,0 (367,0; 448,7)	0,335

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 58

ТАБЛИЦА 5. Уровни компонентов комплемента у пациентов с впервые диагностированным ААВ и рецидивом

Показатели	Впервые диагностированный ААВ (n=35)	Рецидив ААВ (n=18)	p
C5a, нг/мл	20,5 (13,3; 49,1)	25,3 (16,2; 31,2)	0,902
C3a, нг/мл	21436,0 (14774,8; 21436,0)	21436,0 (11237,0; 21436,0)	0,596
C5b-9, mAU/мл	20256,0 (14822,5; 40239,0)	21189,0 (7002,3; 39684,3)	0,700
Фактор B, мкг/мл	1503,0 (1215,8; 1837,0)	1362,0 (1038,5; 2138,3)	0,487
Пропердин, мкг/мл	403,0 (350,7; 441,3)	386,0 (334,0; 444,3)	0,512

ТАБЛИЦА 5. Уровни компонентов комплемента у пациентов, получавших и не получавших иммуносупрессивную терапию до включения в исследование

Показатели	Без иммуносупрессии в анамнезе (n=12)	Любая иммуносупрессивная терапия (n=47)	p
C5a, нг/мл	20,6 (14,0; 31,4)	18,5 (13,8; 30,8)	0,720
C3a, нг/мл	21436,0 (21436,0; 21436,0)	18804,5 (8574,0; 21436,0)	0,227
C5b-9, mAU/мл	17135,0 (13611,0; 40239,0)	34316,0 (15601,5; 77900,8)	0,970
Фактор B, мкг/мл	1731,0 (1277,0; 2197,0)	1866,0 (1093,5; 2196,8)	0,413
Пропердин, мкг/мл	402,5 (344,0; 445,7)	379,0 (340,5; 466,5)	0,992

Корреляция уровней компонентов комплемента с лабораторными параметрами и результатами биопсии почки. У 59 пациентов с активным ААВ уровни C5a коррелировали с уровнями C3a ($r = 0,371$, $p = 0,004$), C5b-9 ($r = 0,355$, $p = 0,006$) и фактором B ($r = 0,281$, $p = 0,031$). Однако нами не было выявлено связи между уровнями компонентов комплемента и индексом BVAS, суточной протеинурией, сывороточным креатинином, концентрацией С-реактивного белка или СОЭ. У 13 пациентов, которым была выполнена биопсия почки, уровень фактора B коррелировал с отложением C3 в клубочках ($r = 0,648$, $p = 0,023$), тогда как связи между уровнями остальных компонентов комплемента и гистологическими параметрами были статистической незначимыми.

Обсуждение

При активации всех трех путей системы комплемента происходит образование C3-конвертазы, которая расщепляет C3 на анафилотоксин C3a и опсонин C3b [18]. Взаимодействие C3b с C3-конвертазой приводит к образованию C5-конвертазы, расщепляющей C5 на анафилотоксины C5a и C5b, которые запускают каскад реакций, приводящих к образованию C5b-9 (мембраноатакующего комплекса). В нашем исследовании, как и в предыдущих работах, уровни C5a и C5b-9 были повышены у пациентов с активным ААВ по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти данные указывают на то, что при развитии системного васкулита происходит активация системы комплемента. У наших пациентов индукционная иммуносупрессивная терапия привела к снижению уровня C5a, в то время как уровни C5b-9 не изменились. Индукционная терапия вызывала также снижение уровня C3a.

Активация комплемента при ААВ не зависела от типа АНЦА, тяжести заболевания или предшествующей иммуносупрессии, так как мы не обнаружили различий уровней C5a и C5b-9 между группами пациентов с различными типами АНЦА (МПО-АНЦА или ПР3-АНЦА), нозологическими формами ААВ (МПА или ГПА), впервые диагностированным ААВ или рецидивом ААВ, а также между пациентами, получавшими или не получавшими иммуносупрессивную терапию до включения в исследование.

Уровни C5a и C5b-9 не коррелировали с величиной индекса BVAS, протеинурией, сывороточным уровнем креатинина или лабораторными маркерами воспаления и были повышены только у части пациентов с активным ААВ. Следует отметить, что концентрация C5a превышала верхнюю границу только у четверти пациентов с клинические проявлениями активного ААВ. Таким образом, повышение уровней C5a и C5b-9 не позволяет надежно оценить наличие активности ААВ.

Мы также измеряли уровни фактора B и пропердина, которые являются компонентами альтернативного пути активации комплемента. Фактор B расщепляется фактором D на Ba и Bb и необходим для образования C3-конвертазы альтернативного пути (C3bBb), тогда как пропердин увеличивает период полувыведения активности конвертазы и способствует постоянному расщеплению C3 до C3a и C3b. Средние уровни фактора B были повышены у пациентов с активным ААВ по сравнению со здоровыми добровольцами и снизились после достижения ремиссии системного васкулита. В то же время мы не обнаружили достоверных различий между средними уровнями пропердина у пациентов с ААВ и здоровых добровольцев.

Накопление фактора Bb в почечных клубочках пациентов с ААВ коррелировало с процентом полулуний, степенью инфильтрации интерстиция, интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией и было обратно пропорционально доле нормальных клубочков [19]. Кроме того, концентрация Bb в плазме крови коррелировала с уровнями C3a, C5a и C5b-9, клиническими и лабораторными признаками активности васкулита (индекс BVAS, СОЭ), а также долей полулуний в почечных биоптатах [8]. Эти данные указывают на то, что уровни циркулирующего Bb могут отражать активность поражения почек при ААВ. При анализе 187 биоптатов почки у пациентов с ААВ отложение пропердина коррелировало с процентом полулуний, а уровень пропердина сыворотки крови коррелировал с протеинурией [5]. В нашем исследовании уровни фактора B или пропердина не коррелировали с протеинурией, креатинином сыворотки, BVAS или лабораторными маркерами воспаления (СОЭ, С-реактивный белок). В небольшой группе пациентов, которым была выполнена биопсия

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 59

почки, уровни фактора B коррелировали с отложением C3 в клубочках, тогда как все остальные связи между компонентами комплемента и гистологическими параметрами не были достоверно значимыми.

Изучение роли системы комплемента в патогенезе ААВ открывает новые возможности терапии этой группы заболеваний. К сожалению, в настоящее время смертность от осложнений иммуносупрессивнои терапии при ААВ сопоставима с таковой от проявлений самого заболевания. Так, при ретроспективном анализе структуры причин смерти у пациентов с ГПА доля нежелательных эффектов проводимого лечения была сходной с вкладом поражения легких в рамках основного заболевания – 35,1% и 37,8%, соответственно, а в проспективнои группе значительно превышала последний – 47,1% и 17,6%, соответственно [20]. Основные нежелательные эффекты циклофосфамида (инфекционные осложнения, геморрагическии цистит и рак мочевого пузыря, лимфопролиферативные заболевания, миелодисплазия, бесплодие) обусловлены его высокои токсичностью [20-22]. Применение ритуксимаба также сопряжено с высокои частотои нежелательных явлении (46%), прежде всего инфекции [23]. Поэтому поиск новых безопасных препаратов для терапии системных васкулитов остается актуальной проблемой. В настоящее время разрабатываются два ингибитора фактора C5a – авакопан, пероральный ингибитор рецептора C5a (C5aR), и IFX-1, моноклональное антитело к C5a [24]. Эффективность, безопасность и стероидсберегающее действие авакопана у пациентов с ГПА и МПА были показаны в двух исследованиях II фазы – CLEAR и CLASSIC [24,25]. Кроме того, завершено исследование III фазы (ADVOCATE), в котором авакопан изучали более чем у 320 больных с активным ААВ. Недавно была начата II фаза клинических исследований IFX-1 у пациентов с ААВ.

Основным ограничением нашего исследования была относительно небольшая выборка пациентов, особенно тех, которые были обследованы в динамике, т.е. в активную фазу ААВ и после достижения ремиссии системного васкулита. Часть пациентов с впервые выявленным ААВ и все больные с рецидивом заболевания получали иммуносупрессивную терапию, которая, вероятно, могла оказать влияние на уровни компонентов комплемента. Тем не менее, у всех больных на момент изучения системы комплемента имелись признаки активности заболевания, а полученные нами данные соответствуют результатам предыдущих исследований и подкрепляются мета-анализом всех имеющихся данных об активации системы комплемента при ААВ [26].

Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают участие альтернативного пути активации системы комплемента в развитии ААВ. Признаки активации системы комплемента были обнаружены только у части пациентов с активным ААВ, тогда как достижение клинической ремиссии после иммуносупрессивной терапии не всегда приводило к нормализации уровней компонентов комплемента. Следовательно, мы не можем сделать вывод, что какой-либо компонент комплемента в плазме сам по себе может быть полезен в качестве биомаркера активности болезни или для определения тактики лечения. Тем не менее, исследования системы комплемента при ААВ открывают новые перспективы в разработке лекарственных препаратов для лечения заболевания.

Конфликт интересов: нет.

1. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Rheumatol 2019;15:91-101.
2. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. Nat Rev Nephrol 2017;13:359-67.
3. Quintana LF, Kronbichler A, Blasco M, et al. ANCA associated vasculitis: The journey to complement-targeted therapies. Mol Immunol 2019;112:394-8.
4. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. J Am Soc Nephrol 2014;25:225-31.
5. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1302-13.
6. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, et al. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. Autoimmun Rev 2020;19:102424.
7. Yuan J, Gou SJ, Huang J, et al. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Arthritis Res Ther 2012;14:R140.
8. Gou SJ, Yuan J, Chen M, et al. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Kidney Int 2013;83:129-37.
9. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, et al. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nephrol Dial Transplant 2016;31:930-6.
10. Antovic A, Mobarrez F, Manojlovic M, et al. Microparticles expressing myeloperoxidase and complement C3a and C5a as markers of renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. J Rheumatol 2020;47: 714-21.
11. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-7.
12. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66:222-7.
13. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
14. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, et al. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. Nephrol Dial Transplant 1996;11:1989-95.
15. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jet al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21:1628-36.
16. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. Rheumatology (Oxford) 2019;58:1707-9.
17. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, et al. Measuring circulating complement activation products in myeloperoxidase- and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2019;71:1894-903.
18. Ling M, Murali M. Analysis of the complement system in the clinical immunology laboratory. Clin Lab Med 2019;39:579-90.
19. Gou SJ, Yuan J, Wang C, et al. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:1884-91.
20. Novikov PI, Moiseev SV, Kuznetsova EI et al. Changing patterns of clinical severity and risk of mortality in granulomatosis with polyangiitis over four decades: the Russian experience. Rheumatol Int 2015;35(5):891-8.
21. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. J Rheumatol 2008;35(1):100-5.
22. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116(6):488-98.
23. Новиков П.И., Зыкова А.С., Смитиенко И.О., Моисеев С.В. Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года. Клин фармакол тер 2017:26(1):80-7 [Novikov PI, Zykova AS, Smitienko IO, Moiseev SV. Treatment of ANCA-associated vasculitis: EULAR/ERA-EDTA 2016 guidelines. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017;26(1):80-7 (In Russ.)].
24. Jayne D. Complement inhibition in ANCA vasculitis. Nephrol Ther 2019;15:409-12.
25. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. J Am Soc Nephrol 2017;28: 2756-67.
26. Moiseev S, Lee JM, Zykova A, et al. The alternative complement pathway in ANCA-associated vasculitis: further evidence and a meta-analysis. Clin Exp Immunol 2020;10.1111/cei.13498.

papers3_Layout 1 17.09.20 14:09 Page 60

Complement activation in ANCA-associated vasculitis

A. Zykova[1,2], N. Bulanov[1], P. Novikov[1], E. Safonova[2], M. Bulanova[3], E. Gitel[4], S. Moiseev[1,2]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [2]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, [3]Vladimir Clinical Hospital, Vladimir, Russia, [4]Central Laboratory, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To study the common and alternative pathway complement components in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV).

Material and methods. Complement components were evaluated in 59 patients with newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis and 36 healthy volunteers. Only patients with active disease as assessed by Birmigham Vasculitis Activity Score (BVAS) were enrolled in the prospective study.

Results. The median concentrations of the common pathway components C3a, C5a and C5b-9 and the alternative pathway components factor B were higher in active AAV patients than in healthy controls ($p<0.001$). Achievement of remission was associated with reductions in C3a ($p=0.005$), C5a ($p=0.035$), and factor B levels ($p=0.045$), whereas C5b-9 and properdin levels did not change significantly. In active AAV, complement levels did not depend on ANCA specificity, disease phenotype, previous immunosuppression, or disease severity.

Conclusion. Our findings suggest activation of the complement system predominantly via the alternative pathway in AAV patients.

Keywords. *Complement, ANCA, vasculitis, biomarker, meta-analysis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Zykova. Rossolimo, 11/5, Moscow, 119435, Russia. ansezy@gmail.com

To cite: Zykova A, Bulanov N, Novikov P, et al. Complement activation in ANCA-associated vasculitis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):55-60 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-55-60.

ЛЕКЦИИ

Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких

Е.А. Бородулина[1], Я.Е. Широбоков[1], Е.П. Гладунова[1], Д.А. Кудлай[2,3]

[1]ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, [2]ФГБУ Государственный научный центр "Институт иммунологии" ФМБА, Москва, [3]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

Для корреспонденции: Е.А. Бородулина. Самарский ГМУ Минздрава РФ. 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89 borodulinbe@yandex.ru

Для цитирования: Бородулина Е.А., Широбоков Я.Е., Гладунова Е.П., Кудлай Д.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. Клин фармакол тер 2020;29(3):61-66. [Borodulina EA, Shirobokov YE, Gladunova EP, Kudlay DA. Virus-associated lung disease. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):61-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66.

В последние годы вирусные инфекции характеризуются выраженной пневмотропностью, приводящей к развитию пневмоний, которые занимают ведущее место среди причин смертности от инфекционных заболеваний. Вирусные инфекции могут быть причиной многочисленных системных нарушений организма, однако осложнения со стороны нижних дыхательных путей остаются наиболее распространенными и серьезными их последствиями. В обзоре литературы обсуждаются этиологические факторы, клинические проявления и методы лечения вирус-ассоциированных пневмоний.

Ключевые слова. *Вирусные инфекции, пневмония.*

Одной из причин возникновения пневмонии являются респираторные вирусные инфекции. Наиболее патогенным всегда был вирус гриппа, но в 2019 году появился коронавирус, превзошедший по распространенности все ранее известные. Пневмонии, являющиеся осложнением вирусных инфекций, отличаются как по клиническим, так и по рентгенологическим проявлениям. За последние десять лет было несколько пандемических вспышек, вызванных различными вирусами, которые характеризовались тяжелым течением и повышенной смертностью.

В 2009 году жители планеты столкнулись с пандемией гриппа, вызванной высокопатогенным штаммом вируса A(H1N1)/Калифорния/04/09 (A(H1N1)pdm). К 11 октября 2009 г. в мире было зарегистрировано 399 тыс. случаев лабораторно подтвержденного пандемического гриппа и 4735 смертельных исходов, а к марту 2010 г. — уже 17700 летальных случаев. В большинстве случаев такой исход был обусловлен тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией [1]. В 2010–2011 гг. в крупных городах европейской части России показатель детекции сезонных штаммов вируса гриппа A (H3N2) и B был значительно ниже такового A (H1N1)pdm09 (7,6% и 6,3% против 86,1%). В эпидсезоне 2011–2012 гг. доминирующим был вирус гриппа A (H3N2) (72,0%), в то время как доля вируса гриппа B составила 21,0%, вируса гриппа A (H1N1) pdm09 – 2,2%. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом 2012–2013 гг. в Европе был связан с преобладанием в циркуляции пандемического варианта вируса гриппа (H1N1) pdm09 (8–84%) [2].

Наиболее распространена в природе коронавирусная инфекция, которая регистрируется в течение всего года. Подъем заболеваемости отмечается зимой и ранней весной, когда ее эпидемическая значимость колеблется от 15,0 до 33,7% [3]. В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В последующем новая коронавирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, затронув более двухсот стран. Данный вирус характеризуется высокой контагиозностью, быстрым развитием двусторонних пневмоний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), и высокой смертностью среди людей пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями [4,5]. На 3 марта 2020 года в мире было зарегистрировано 90870 подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции, из которых 3112 (3,4%) привели к летальному исходу [4]. В конце августа число инфицированных превысило 24 млн человек.

Вирус-ассоциированные пневмонии характеризуются тяжелыми проявлениями и высокой смертностью. Большинство госпитализированных с пневмонией пациентов с лабораторно подтвержденной вирусной инфекцией поступают в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [4–7]. По данным

lecture3_Layout 1 18.09.20 9:15 Page 62

многочисленных исследований, у больных пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа (H1N1), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развивался в 29,0-90,6% случаев, а летальность варьировалась от 17% до 43% в зависимости от группы населения [6,8].

В основе патогенеза COVID-19 лежит реакция иммунной системы человека. При заражении клетки SARS-CoV-2 РНК вируса реплицируется с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Получен - ное потомство вирионов выходит из зараженной клетки почкованием, образуя новые оболочки за счет мембраны клетки хозяина. То есть SARS-CoV-2 заражает и захватывает клетки хозяина, но, в отличие от безоболочечных вирусов, не лизирует клетки и прямого повреждающего действия на инфицированные клетки не оказывает. Само же поражение легких связано с иммунной системой человека, которая атакует и убивает инфицированные вирусом клетки [9].

Основным органом, который поражается при COVID-19, как уже было отмечено выше, являются легкие. Существуют разные мнения по поводу патогенеза поражения легких. Часть исследователей считает, что ведущим в патогенезе является воздействие вируса на газообмен в легких путем связывания с порфирином. Транспорт кислорода к тканям и углекислого газа к легким осуществляется за счет гемоглобина. Гем состоит из иона железа и белка порфирина. В исследованиях показано, что белок, кодируемый геном ORC8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином, в то время как белки, кодируемые генами ORC1, ORC3 и ORC10, могут оказывать влияние на 1-бета-цепочку гемоглобина. Под воздействием вируса нарушается способность гемоглобина транспортировать кислород и углекислый газ, в связи с чем на фоне измененного газообмена развивается острое поражение легких [10,11].

Клиническая картина COVID-19 у большинства пациентов неспецифична и не позволяет поставить диагноз заболевания вне периода эпидемии. Согласно действующим рекомендациям, КТ-диагностика является чувствительным методом диагностики пневмонии при SARS-CoV-2 инфекции, в том числе не подтвержденной результатами ПЦР. Другие лабораторные и инструментальные методы позволяют оценить органное поражение и тяжесть состояния пациента [12].

Несмотря на накопленный при предшествующих пандемиях опыт диагностики и лечения вирусных инфекций, летальных исходов при сегодняшних подъемах заболеваемости избежать не удается. Во все периоды было отмечено, что летальные исходы чаще регистрировались у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью и относящихся к группам высокого риска (пациенты с ожирением, хронической алкогольной интоксикацией, сахарным диабетом, беременные женщины и др.) [13,14].

В течение последнего десятилетия доминирующими бактериальными возбудителями грипп-ассоциированной бактериальной пневмонии остаются *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Данная тенденция особенно выражена в отношении пациентов, нуждающихся в госпитализации. В исследовании, проведенном в США в 2009 году, у пациентов с гриппом А H1N1 (pdm09), поступивших в ОИТ, *S. aureus* был выделен почти в одной трети случаев [15]. В аналогичных исследованиях в Австралии *S. aureus* был обнаружен у 26% пациентов (13 из 50) [16,17].

Наличие *S. aureus* является одним из предикторов высокой смертности. Rice и соавт. показали, что среди пациентов, госпитализированных в ОИТ с грипп-ассоциированной бактериальной пневмонией, наличие *S. aureus* ассоциировалось с увеличением относительного риска смерти в 2,82 раза [18]. Наиболее высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам обладает метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) [18]. Во многих исследования *S. aureus* был наиболее часто встречающимся возбудителем, за которым следовали *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее вероятными возбудителями бактериальной пневмонии, которая регистрируется на второй неделе от начала заболевания гриппом, являются MRSA, *H. influenza*, грамотрицательные микроорганизмы [19,20].

Клиническая картина сезонного гриппа в типичных случаях характеризуется внезапным началом, выраженными симптомами интоксикации с первых часов заболевания (озноб, головная боль, головокружение, боль при движении глазных яблок, нарастающая слабость, артралгия и миалгия, анорексия), высокой лихорадкой с повышением температуры тела до 38,5-40°С. Отмечаются вялость, слабость, ломота в теле и мышцах [6,13,21–28]. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия кожи и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит, возможен цианоз губ. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений (иногда обильных, повторных, продолжительных), появления петехий на коже и слизистых оболочках [1,19,25,26]. Катаральный синдром присоединяется на фоне вышеперечисленных признаков токсикоза через несколько часов/сутки и проявляется прежде всего трахеитом (заложенность, саднение за грудиной, сухой кашель) и ринитом (как правило, без ринореи) [13,22,23]. Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном гриппе обычно не превышает 5 дней.

Пациенты с пневмонией предъявляют жалобы на кашель [13,19,21,27–29]. Непродуктивный кашель, как правило, регистрируется у пациентов с нетяжелой пневмонией (84%), продуктивный кашель (54%) – у больных с тяжелой пневмонией [28]. При наличии продуктивного кашля у пациентов обеих групп наблюдается выделение мокроты слизистого и слизисто-гнойного характера. Доля пациентов со слизистой мокротой среди пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии была достоверно выше (48%), чем среди больных с тяжелым течением заболевания (22%). Выделение слизисто-гнойной и гнойной мокроты у пациентов с тяжелой пневмонией наблюдалось чаще (39,6% и 15,6%, соответственно), чем у больных с нетяжелой пневмонией (19,0% и 4,2%). Кровохарканье

lecture3_Layout 1 18.09.20 9:15 Page 63

отмечается только у больных с тяжелой пневмонией (8,2%) [28]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением пневмонии чаще отмечают укорочение перкуторного звука (65,6% против 38,3%; p<0,05), жесткое дыхание (73,9% против 41,0%; p<0,05) и крепитацию (18,7% против 5,5%; p<0,05) [28].

Объем обследования пациентов с пневмонией, развившейся на фоне гриппа, определен клиническими рекомендациями [30]. По показаниям часто проводят дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, например, исследование свертывающей способности крови, компьютерную томографию, фибробронхоскопию, ультразвуковые исследования, плевральную пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости и др. [30,31]. При поступлении характерным лабораторным признаком, вне зависимости от тяжести течения заболевания, является палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы крови. У пациентов с тяжелой пневмонией может отмечаться выраженная лимфопения [28]. Однако, в исследовании М.А. Харитонова и соавт. у больных вирусно-бактериальной пневмонией отсутствовали характерный для бактериального воспаления палочкоядерный сдвиг в формуле крови и склонность к лимфопении, наблюдавшейся у пациентов с бактериальной пневмонией [29].

При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии наблюдаются повышение СОЭ и незначительное повышение количества лейкоцитов в крови [24,27,28], хотя у 41% больных может быть выявлена лейкопения [28]. Следует отметить, что частота лейкоцитоза нарастает при более поздней госпитализации (6-й день и более), а лейкопения чаще встречается у пациентов, которые поступают в стационар в первые дни болезни. Тромбоцитоз регистрируется в 31,2% случаев, а тромбоцитопения – в 68,8% [28]. Количество тромбоцитов в крови значительно чаще снижено у пациентов, поступающих в более поздние сроки от начала заболевания. Преобладание лейкоцитоза и тромбоцитопении у пациентов с тяжелым течением пневмонии при позднем поступлении в стационар (более 6 дней от начала заболевания) связано с присоединением бактериальной флоры [28,29,32]. При нетяжелой пневмонии количество лейкоцитов в крови было нормальным у 23,3% пациентов, лейкоцитоз отмечался у 57,5%, а лейкопения – у 19,2%. Количество тромбоцитов в крови в 80,8% случаев оставалось в пределах нормы [28].

При поступлении в лечебное учреждение у пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией могут быть выявлены повышение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, сывороточного уровня креатинина, снижение содержания общего белка и повышение концентрации С-реактивного белка, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации [24,26,28,29].

Наиболее важное значение в диагностике вирусно-бактериальной пневмонии имеют рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, которые позволяют не только визуализировать пневмоническую инфильтрацию, но и оценить динамику патологического процесса и полноту выздоровления [19]. При вирусно-бактериальной пневмонии часто отмечается “застывшая” рентгенологическая картина, характеризующаяся очень медленной динамикой выявленных изменений [33,34]. У большинства пациентов регистрируется двухстороннее асимметричное полисегментарное поражение легких [24,27,28,33,35,36]. Могут быть выявлены крупные интенсивные инфильтраты [33–36]. При компьютерной томографии характерны два признака: консолидация (инфильтрация, заполнение просвета альвеол патологическим субстратом) легочной ткани и “матовое стекло” (признак альвеолита, уплотнение стенок альвеол) [33,35,36]. Консолидация с тенденцией к перибронхиальному расположению у большинства больных превалирует над “матовым стеклом”. Реже отмечаются хаотические участки консолидации [27,33]. При появлении вышеперечисленных симптомов необходимы госпитализация и лечение в специализированном стационаре [31].

Препаратами выбора в лечении гриппа считают ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир и занамивир, эффективность которых доказана в международных клинических исследованиях (категория доказательств А) [25,27,31,37,38]. Препараты данной группы высокоселективно ингибируют поверхностный фермент вируса гриппа, в том числе все известные подтипы нейраминидазы вируса гриппа А, блокируя репликацию вирусов гриппа А и В и препятствуя высвобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток, взаимодействию вирусов с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и их инфицированию [13,37]. Ингибиторы нейраминидазы снижают частоту осложнений и смертность пациентов, госпитализированных с гриппом, в том числе с пневмонией, и должны быть использованы даже при подозрении на грипп [39]. В клиническом исследовании у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом лечение осельтамивиром по сравнению с плацебо значительно уменьшало продолжительность заболевания (на 25–32%) и тяжесть клинических проявлений болезни (на 18–38%) [40]. В то же время в исследовании B. Michiels и соавт. использование ингибиторов нейраминидазы не оказывало значимого влияния на развитие осложнений у больных гриппом. Однако авторы отметили, что “*занамивир и осельтамивир эффективны в качестве профилактического средства у пациентов с лабораторно подтвержденным сезонным гриппом и гриппом A(H1N1) независимо от времени использования (до контакта или после контакта)*” [41]. T. Jefferson и соавт. также не выявили улучшения клинических результатов лечения гриппа при применении ингибиторов нейраминидазы, хотя их профилактическое применение снижало риск развития клинических симптомов вирусной инфекции. При принятии решения об использовании ингибиторов нейраминидазы для профилактики или лечения гриппа и его ослож-

lecture3_Layout 1 18.09.20 9:15 Page 64

нений авторы рекомендуют учитывать баланс между пользой и возможным вредом такого лечения [42].

G. Chowell и соавт. показали, что летальность пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом A/H1N1 в Мексике в период активного применения противовирусных препаратов в апреле-июле 2009 г. была в 2-3 раза ниже, чем в период низкого применения противовирусных препаратов в августе-декабре 2009 г. У пациентов с гриппоподобным заболеванием и лабораторно подтвержденным A/H1N1, получавших противовирусные препараты, летальность была в 1,5-1,9 раза ниже, чем у пациентов, которым не проводилась противовирусная терапия [43].

По данным мета-анализа 78 исследований у 29234 пациентов с гриппом A H1N1, госпитализированных со 2 января 2009 г. по 14 марта 2011 г., применение ингибиторов нейраминидазы ассоциировалось со снижением риска смерти (скорректированное отношение шансов [ОШ] 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93; p=0,0024). Раннее лечение (в течение 2 дней после появления симптомов) по сравнению с более поздним привело к более значительному снижению риска смерти (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,41–0,56; p<0,0001) [44].

При проведении противовирусной терапии следует учитывать следующие правила:

1. Лечение должно быть начато как можно раньше: в течение 48 ч от начала заболевания.

2. Перед назначением противовирусных препаратов не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа, поскольку это задерживает начало терапии, а отрицательный экспресс-тест не опровергает диагноз гриппа (чувствительность тестов составляет 10-70%).

3. Больным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания противовирусные препараты необходимо назначать и в более поздние сроки.

При наличии пневмонии, согласно международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена эмпирически в течение ближайших 4 ч. Показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивается качество оказания лечебной помощи [20,37,38,45]. Режим антибактериальной терапии пневмонии должен охватывать широкий спектр бактериальных возбудителей. Рекомендуется назначение парентеральных цефалоспоринов III или IV поколения в сочетании с фторхинолонами и/или парентеральным антибиотиком из группы макролидов [13,19,20]. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применять ингаляционные формы антибиотиков [13]. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония, которая развивается к концу первой недели от момента заболевания гриппом, чаще всего вызвана *S. pneumoniae*, *S. aureus* или *H. influenza*. В этой ситуации предпочтительно использовать следующие сочетания антибиотиков: цефалоспорин III поколения ± макролид или защищенный аминопенициллин ± макролид [19,20,31]. В случае развития бактериальной пневмонии на второй неделе обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях): цефалоспорин IV поколения ± макролид, карбапенем, ванкомицин, линезолид [19,20]. При пневмониях средней степени тяжести цефалоспорин (например, цефтриаксон) вводят внутривенно, а макролид (азитромицин, кларитромицин) – внутрь [19]. При пневмониях тяжелого течения цефалоспорины III-IV поколения назначают внутривенно в сочетании с макролидами (эритромицин, азитромицин, кларитромицин). Респираторные фторхинолоны, такие как левофлоксацин или моксифлоксацин, применяются как в виде монотерапии, так и в комбинации с цефалоспоринами III поколения [19,20,31]. В тяжелых случаях, а также при неэффективности предыдущей антибактериальной терапии назначают карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин) в сочетании с гликопептидом ванкомицином [9].

Необходимо избегать применения препаратов слишком широкого спектра и слишком длительной терапии, чтобы избежать селекции антибиотикорезистентных штаммов. Имеются данные о том, что более чем в 40% случаев спектр активности назначаемых препаратов является избыточно широким, в 33% случаев терапия проводится без показаний [45]. При рациональном использовании антибиотиков потребность в антимикробных препаратов снижается на 22-36%, что сопровождается существенным уменьшением затрат многопрофильных ЛПУ [45].

Для эффективной терапии пневмонии необходимо учитывать чувствительность бактерий в данном регионе/лечебном учреждении и чувствительность микрофлоры у конкретного пациента. Локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей являются решающим фактором при выборе лекарственных препаратов. В России отмечается умеренная, но увеличивающаяся с годами резистентность пневмококка к β-лактамным антибиотикам (пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату), цефалоспоринам (цефтриаксону, цефатоксиму), быстро нарастающая резистентность к макролидам [45,46]. В стандартах специализированной медицинской помощи при внебольничной пневмонии и публикациях ряда авторов предлагается использование азитромицина, хотя в последние годы его эффективность при респираторных инфекциях подвергается сомнению. В некоторых регионах России выявлен высокий уровень резистентности пневмококка к азитромицину. Этот препарат исключен из последних зарубежных и российских рекомендаций по лечению заболеваний дыхательных путей как малоэффективный антибиотик [46]. В России также установлен высокий уровень устойчивости к тетрациклинам (около 30%) и клотримазолу (около 25%), диктующий необходимость отказаться от использования данных препаратов в терапии внебольничной пневмонии.

В большинстве практических рекомендаций различных стран эксперты советуют начинать лечение с антибиотика узкого спектра, предпочтительно β-лактама. В настоящее время появились сообщения о ферментах карбапенемазах, которые вырабатываются *Enterobacte* -

lecture3_Layout 1 18.09.20 9:15 Page 65

ria ceae, Klebsiella pneumonia и *Pseudomonas aeruginosa.* Существует опасность быстрого распространения таких штаммов. Гены этих бактерий несут детерминанты устойчивости и к другим классам антибактериальных препаратов – аминогликозидам и фторхинолонам [45,46]. Макролиды рекомендуется относить к препаратам 2-й и даже 3-й линии в терапии респираторных инфекций, ограничиваясь только 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином.

В настоящее время не существует доказанных методов лечения COVID-19, направленных на подавление активности вируса. Во многих странах пациенты получают off-label такие препараты, как хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир, ритонавир, фавипиравир, ремдесивир, рибавирин, интерферон, реконвалесцентная плазма, стероиды, ингибиторы интерлейкина-6 [12].

При развитии пневмонии на фоне вирусной инфекции часто возникает необходимость назначения адекватной респираторной поддержки в ОИТ от ингаляции увлажненным кислородом, неинвазивной вентиляция легких, ингаляционной небулайзерной терапии до ИВЛ [20,24,32]. Очень важным является быстрый выбор респираторной поддержки. Неоправданная задержка выполнения интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки, также как и преждевременное ее применение могут ухудшить прогноз. Стратегическая цель респираторной поддержки при развитии ОРДС заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального повреждения легких [31,47]. Пря тяжелой рефрактерной гипоксемии ($PO_2/FiO_2<50$) пациентам с ОРДС показано проведение экстрапоральной мембранной оксигенации крови (ЭКМО) [31,52].

Несмотря на полученный опыт лечения пациентов с COVID-19, вопросы по выбору медикаментозной терапии остаются. Необходимы анализ эффективности лекарственных препаратов и методов респираторной поддержки, повышение качества мониторинга проводимого лечения в существующих условиях не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе [12]

Заключение

Инфекционные заболевания, вызванные РНК-содержащими вирусами, имеют целый ряд клинических особенностей. В данном обзоре описаны характеристики вирус-ассоциированной пневмонии и факторы, способствующие ухудшению течения заболевания и смертности. Терапия вирус-ассоциированной пневмонии, в том числе вызванной вирусом гриппа, заключается в использовании комплексного подхода, который включает в себя применение противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) и комбинации антимикробных средств (цефалоспорины III-IV поколений, макролиды, карбапенемы и др.). В настоящее время отсутствуют единые подходы к лечению вирус-ассоциированной пневмонии. Существующие схемы лечения практически не отличаются от схем лечения бактериальной пневмонии. При этом от практического здравоохранения требуется наиболее рациональное использование средств, что диктует необходимость выбора не только эффективного, но и экономически выгодного лечения. Однако, на сегодняшний день отсутствует единая клинически и фармакоэкономически оптимальная, принятая большинством авторов тактика лечения вирус-ассоциированной пневмонии.

Конфликт интересов: нет.

1. Малыхин Ф.Т., Титоренко Е.В., Шутко И.С. и др. Особенности гриппозных пневмоний у пациентов пульмонологического стационара в период эпидемии гриппа A(H1N1) PDM 09. Архивъ внутренней медицины 2010;2(4):26–9 [Malyhin FT, Titorenko EV, Shutko IS, et al. Features of influenza pneumonia in pulmonology patients during epidemic of influenza A(H1N1) PDM 09. Arhiv vnutrennej mediciny 2010;2(4):26–9 (In Russ.)].
2. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A (H1N1) pdm09 в эпидсезоне 2012–2013 гг. в г. Москве. Вопросы вирусологии 2013;1:90–101 [Kolobuhina LV, Schelkanov MY, Burceva EI, et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1) pdm09 during 2012-2013 season in Moscow. Voprosy virusologii 2013;1:90–101 (In Russ.)].
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;(4):35–42 [L'vov DK, Kolobukhina LV, Deryabin PG. Coronavirus infection. The severe acute respiratory syndrome. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie 2015;(4):35–42 (In Russ.)].
4. Ge H, Wang X, Yuan X et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(6):1011–9.
5. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Health 2020;13(5):667–73.
6. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, et al. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Postgrad Med 2019;131(5):299–308.
7. Rodriguez A. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. Med Intensiva 2011;35(4):208–16.
8. Estenssoro E, R íos FG, Apeztegu ía C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: A study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(1):41–8.
9. Abdulamir AS, Hafidh RR. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. Electron J Gen Med 2020;17(4):1–4.
10. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Ди др. Новая коронавирусная инфекция. Туберкулез и болезни легких 2020;98(4):6–14 [Veselova EI, Russkikh AE, Kaminskij GD, et al. New coronavirus infection. Tuberkulez i bolezni legkikh 2020;98(4):6–14 (In Russ.)].
11. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv 2020;1:31.
12. Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. Врач 2020;31(4):19-25 [Samorodskaya I, Klyuchnikov I. The problems of COVID-19 diagnosis and treatment: a clinical case example. Vrach 2020;31(4):19–25 (In Russ.)].
13. Малышев Н.А., Базарова М.В., Кареткина Г.Н и др. Особенности пандемического гриппа A (H1N1) pdm09. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2013;2(3):12–8 [Malyshev NA, Bazarova MV, Karetkina GN, et al. Features of pandemic influenza A (H1N1) pdm09. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2013;2(3):12–8 (In Russ.)].
14. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. и др. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра. Вестник современной клинической медицины 2015;8(4):19–22 [Borodulina EA, Borodulin BE, Povalyaeva LV, et al. Predictors of mortality from community-acquired pneumonia in the modern conditions of the pulmonology center. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny 2015; 8(4):19–22 (In Russ.)].
15. Campigotto A, Mubareka S. Influenza-associated bacterial pneumonia; managing and controlling infection on two fronts. Expert Rev Anti-Infect Ther 2015;13: 55–68.
16. Blyth CC, Webb SAR, Kok J, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. Influenza Other Respir Viruses 2013;7(2):168–76.
17. Hayashi Y, Vaska VL, Baba H, et al. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: Impact of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Queensland, Australia. Intern Med J 2012;42(7):755–60.
18. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med 2012;40(5):1487–98.
19. Ландышева Ю.С., Доровских В.А. (ред.) Певмонии в период пандемии гриппа A/H1N1 swl. Благовещенск: ООО ПКИ "Зея"; 2011.
20. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф. и др. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа A/H1N1. Общая реаниматология 2010;6(2):15–20 [Shapovalov KG, Belokrinickaya TE, Liga VF, et al. Organizing medical care to patients with severe pneumonias in the presence of A/H1N1 Influenza. Obshchaya reanimatologiya 2010;6(2):15–20 (In Russ.)].
21. Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе A/H1N1/09. Пульмонология 2011;6:62–8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Character features of community-acquired pneumonia during

lecture3_Layout 1 18.09.20 9:15 Page 66

the pandemic influenza A/N1N1/2009. Pul'monologiya 2011;6:62–8 (In Russ.)].
22. Зыкова О.А., Свистунова Н.В., Никольская М.В. и др. Клинический случай тяжелого гриппа A/(H1N1)pdm 09, осложненного пневмонией у пациента из группы риска. Eur Res 2016;5(16):93–6 [Zykova O, Svistunova N, Nikol - skaya M, et al. A clinical case of severe influenza A/(H1N1)pdm 09, complicated by pneumonia, in a patient from the groups risk. Eur Res 2016;5(16):93–6 (In Russ.)].
23. Орлова Н.В., Зайцева А.А., Стажинский А.Н и др. Клинический случай тяжелого течения гриппа A/H1N1. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018;7(2):122–7 [Orlova NV, Zajceva AA, Stazhinskij AN, et al. A clinical case of severe influenza A/H1N1. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2018;7(2):122–7 (In Russ.)].
24. Харитонов М.А., Салухов В.В., Журкин М.А. и др. Внебольничная пневмония вирусно-бактериальной этиологии у лиц молодого возраста: актуальные аспекты клинико-лабораторной диагностики. Вестник российско военно-медицинской академии 2018;63(3):122–7 [Haritonov MA, Salukhov VV, Zhurkin MA, et al. Community acquired pneumonia of viral-bacterial etiology in young people: actual aspects of clinical and laboratory diagnostics. Vestnik rossijskoy voenno-medicinskoj akademii 2018;63(3):122–7 (In Russ.)].
25. Шубин И.В., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии. Поликлиника 2007;2–1:78–81 [Shubin IV, Chuchalin AG. Diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections, influenza and influenza pneumonia. Polyclinica 2007;2–1:78–81 (In Russ.)].
26. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Астахов А.А. и др. Интенсивная терапия гриппа A (H1N1) PDM 2009 осложненного течения. Анестезиология и реаниматология 2017:62(4):315–24 [Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Astakhov AA, et al. Intensive care of influenzae A(H1N1) PDM 2009 with complicated course. Anesteziologiya i reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology) 2017;62(4):315-24. (In Russ.)].
27. Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Эпидемический сезон 2013-2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа. Терапевтический архив 2014;86(10):52–9 [Kolobukhina LV, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. The 2013-2014 epidemic season. Hospital monitoring and antiviral therapy for influenza. Terapevticheskij Arkhiv 2014;86(10):52–9 (In Russ.)].
28. Сергеева И.В., Демко И.В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09. РМЖ 2017;18:1280-5 [Sergeeva IV, Demko IV. Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)pdm09. RMJ 2017;18:1280–15 (In Russ.)].
29. Харитонов М.А., Журкин М.А., Иванов В.В. Клинико-диагностические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии. Практи - чес кая пульмонология 2016;1:30–5 [Haritonov MA, Zhurkin MA, Ivanov VV. Clinical and diagnostic features of community-acquired viral/bacterial pneumonia.Prakti ches kaya pul'monologiya 2016;1:30–5 (In Russ.)].
30. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клини - ческие рекомендации. Внебольничная пневмония. М., 2018.
31. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе A(H1N1/09): практические рекомендации. Военно-медицинский журнал 2016;337(3):39–46 [Zajcev AA, Shchegolev AV. Diagnosis and treatment of severe lung disease in influenza A(H1N1/09): practical recommendations. Voenno-medicinskij zhurnal 2016;337(3):39–46 (In Russ.)].
32. Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Пневмонические осложнения при пандемическом гриппе A/H1N1/09. Вестник современной клинической медицины 2011;4(4):17–24 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Pulmonary complications of pandemic influenzae A/N1N1/09. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny 2011;4(4):17–24 (In Russ.)].
33. Кутькин Д.В. Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома. РМЖ 2016;3:144–7 [Kut'kin DV. X-ray picture in patients with viral/bacterial pneumonia and prediction of risk of acutre respiratory distress syndrome. RMZh 2016;3: 144–7 (In Russ.)].
34. Гладинец И.В., Шубин И.В., Ветлугин А.В. и др. Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, осложненная тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью (клиническое наблюдение). Медицинский вестник МВД 2015;5(78):27–31 [Gladinec IV, Shubin IV, Vetlugin AV, et al. Medical case of community-acquired viral-and-bacterial pneumonia complicated with severe sepsis and multiple organ failure (Case study). Medicinskij vestnik MVD 2015;5(78):27–31 (In Russ.)].
35. Серебрякова О.М., Романова Е.Н., Говорин А.В. и др. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом A/H1N1. Клиническая медицина 2012;6;70–3 [Serebryakova OM, Romanova EN, Govorin AV, et al. Clinical and X-ray features of pneumonia in patienths with influenza A/H1N1. Klinicheskaya medicina 2012;6:70–3 (In Russ.)].
36. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю., Купрюшина Н.В. и др. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа A/H1N1. Пульмонология 2012;4:50–5 [Gerasimova AS, Mitroshina SYu, Kupryushina NV, et al. Clinical and morphological features of community-acquired pneumonia during an epidemic of influenza A/H1N1. Pul'monologiya 2012;4:50–5 (In Russ.)].
37. Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Колесников В.Г. Противовирусная и антибактериальная терапия в лечении внебольничных пневмоний. Медицина неотложных состояний 2016;74(3):28–34 [Loskutov OA, Druzhina AN, Kolesnikov VG. Antiviral and antibacterial treatment of community-acquired pneumonia. Medicina neotlozhnykh sostoyanij 2016;74(3):28–34 (In Russ.)].
38. Млинник Р.А., Тезяева С.А., Вагапова Т.В. и др. Результаты комплексной интенсивной терапии тяжелой вирусной пневмонии. Журнал МедиАль 2017;20(2):7–16 [Mlinnik RA, Tezyaeva SA, Vagapova TV, et al. Intensive treatment of severe viral pnumonia. Zhurnal MedIAl' 2017;20(2):7–16 (In Russ.)].
39. Pavia AT, What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? Infect Dis Clin North Amer 2013;27(1):157–75.
40. Widmer N, Meylan P, Ivanyuk A, et ak. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009 AH1N1 influenza: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Clin Pharmacokinet 2010;49(11):741–65.
41. Michiels B, van Puyenbroeck K, Verhoeven V, et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: A systematic review of systematic reviews. PLoS ONE 2013;8(4).
42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;4.
43. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. BMC Infect Dis 2012;12.
44. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014;5(2):395–404.
45. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Современные стандарты и рекомендации по этиотропной терапии тяжелой внебольничной вневмонии. Статья в сборнике трудов конференции; Системный анализ в медицине 2017:177–9.
46. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российское общество акушеров-гинекологов МОО, Альянс оториноларингологов. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Европейские клинически реккомендации. М, 2016
47. Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н. и др. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А (H1N1). Журнал акушерства и женских болезней 2009;6:10–8 [Polushin YuS, Yakovlev AA, Khrapov KN, et al. Features of respiratory therapy in severe viral pneumonia complicating influenza A (H1N1). Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej 2009;6:10–8 (In Russ.)].
48. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(9):1200–6.
49. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, et al. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. Ther Adv Respir Dis 2010;4(4):233–7.
50. Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Поваляева Л.В. и др. Новый подход к выбору метода респираторной поддержки в пульмонологии. Современные технологии в медицине 2018;10(2):140–5 [Borodulina EA, Chernogaeva GYu, et al. The choice of respiratory support in pulmonology. Sovremennye tekhnologii v medicine 2018;10(2):140–5 (In Russ.)].
51. Молчанова О.В., Гороховский В.С., Журавлев Я.А. Оказание медицинской помощи больным с гриппом в стационаре. Здравоохранения Дальнего Востока 2017;3:34–8 [Molchanova OV, Gorohovskij VS, Zhuravlev YaA. In-hospital medical care for patients with influenza. Zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka 2017;3:34–8 (In Russ.)].
52. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: A systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. Crit Care 2013;17(1):R30.
53. Pham T, Combes A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:276–82.

Virus-associated lung disease

E.A. Borodulina[1], Y.E. Shirobokov[1], E.P. Gladunova[1], D.A. Kudlay[2,3]

[1]Samara State Medical University, Samara, Russia,
[2]Institute of Immunology, Moscow, Russia,
[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In recent years, viral infections were characterized by marked pneumotropic effect associated with the development of pneumonia, which is the leading cause of death from infectious diseases. Viral infections can cause various systemic disorders, although lower respiratory tract complications remain the most common and severe manifestations. The authors review the results of the studies in patients with virus-associated pneumonia, including clinical manifestations, treatment methods and their effectiveness.

Key words. *Community-acquired pneumonia, virus-associated pneumonia, antibiotic therapy, influenza A/H1N1.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: E.A. Borodulina. Samara State Medical University. Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia. borodulinbe@yandex.ru.

To cite: Borodulina EA, Shirobokov YE, Gladunova EP, Kudlay DA. Virus-associated lung disease. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):61-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты

А.В. Рудакова

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

Для корреспонденции: А.В. Рудакова. Санкт-Петербург, 197376, ул. проф. Попова, 14. rudakova_a@mail.ru

Для цитирования: Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты. Клин фармакол тер 2020;29(3):67-72. [Rudakova AV. Pharmacoeconomics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):67-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-67-72.

Ингибиторы янус-киназ — новые пероральные препараты с доказанной эффективностью при ревматоидном артрите (РА). В Российской Федерации (РФ) зарегистрированы 3 препарата, относящиеся к данному классу: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Цель. Оценка эффективности затрат на ингибиторы янус-киназ, назначаемые пациентам с РА в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при неэффективности стандартной базисной терапии, и анализ влияния на бюджет более частого применения ингибиторов янус-киназ в клинической практике.

Материал и методы. Оценка проводилась с позиции системы здравоохранения для популяции пациентов с неэффективностью терапии стандартными БПВП. Анализ клинико-экономической эффективности базировался на результатах сетевого мета-анализа рандомизированных клинических исследований. В качестве критериев клинической эффективности использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (QALY), рассчитанное на основе ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, ACR50 и ACR70), а также частоту ремиссии по DAS28-СРБ. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 24 недели. Анализ влияния на бюджет проводили с горизонтом 4 года на основе ранее опубликованных данных фармакоэпидемиологического исследования. Затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации (38245,97 руб. за упаковку №28), а генно-инженерными биологическими препаратами и другими ингибиторами янус-киназ — на основе зарегистрированных цен. Во всех случаях учитывали НДС и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ осуществляли без дисконтирования.

Результаты. В базовом варианте анализа при любом критерии оценки клинической эффективности лекарственных препаратов упадацитиниб является экономически более эффективным по сравнению с тофацитинибом и барицитинибом. Затраты на 1 дополнительный QALY при терапии упадацитинибом на 16,9% и 26,8% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Затраты на 1 дополнительный случай ремиссии при терапии упадацитинибом на 30,2% и 45,0% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Анализ влияния на бюджет показал, что использование ингибиторов янус-киназ с учетом сделанных допущений обеспечит экономию 3,5% средств по сравнению с текущей терапией, причем с каждым годом экономия средств будет увеличиваться на фоне увеличения доли пациентов, получающих препараты данного класса.

Заключение. В соответствии с результатами моделирования, комбинация упадацитиниба со стандартными БПВП (метотрексатом) характеризуется более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с комбинацией БПВП с тофацитинибом и барицитинибом. Более частое назначение ингибиторов янус-киназ не повлечет за собой увеличение нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, ингибиторы янус-киназ, генно-инженерные*

econom3_Layout 1 18.09.20 9:18 Page 68

биологические препараты, стандартные базисные противовоспалительные препараты, эффективность затрат, анализ влияния на бюджет.

Ингибиторы янус-киназ – таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), обладающие доказанной эффективностью в лечении ревматоидного артрита (РА). Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что ингибиторы янус-киназ по эффективности и профилю безопасности по крайней мере не уступают генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) [1,2]. При этом они могут применяться при РА как в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), в частности, метотрексатом, так и в виде монотерапии [3]. В настоящее время в РФ зарегистрированы 3 препарата, относящихся к данному классу: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Целью исследования была оценка эффективности затрат на ингибиторы янус-киназ, назначаемые пациентам с РА в комбинации со сБПВП при неэффективности стандартной базисной терапии, и анализ влияния на бюджет системы здравоохранения более частого применения ингибиторов янус-киназ в клинической практике.

Материал и методы

Оценка клинико-экономической эффективности. Оценка клинико-экономической эффективности проводилась с позиции системы здравоохранения для популяции пациентов с неэффективностью терапии сБПВП на основе результатов сетевого мета-анализа рандомизированных клинических исследований [4].

В качестве критериев клинической эффективности использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (QALY), рассчитанное на основе ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, ACR50 и ACR70), а также частоту ремиссии по DAS28-СРБ. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 24 недели.

При оценке QALY на основе частоты достижения ACR20, ACR50 и ACR70 рассчитывали снижение счета HAQ-DI (при достижении ACR20 – на 0,80, ACR50 – на 0,95, ACR70 – на 1,07) [5] с последующим пересчетом в показатель полезности. Изменение показателя полезности (качества жизни) рассчитывали по формуле $\Delta КЖ = -0{,}2102 \cdot \Delta HAQ$ [6].

При проведении анализа учитывали только затраты на лекарственные препараты и их введение. Затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации (38245,97 руб. за упаковку №28), а тофацитинибом и барицитинибом – на основе зарегистрированных цен (40258,92 руб. за упаковку №28). Во всех случаях учитывали НДС (10%) и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ осуществляли без дисконтирования.

При проведении анализа чувствительности оценивали изменения коэффициента затраты/эффективность в зависимости от изменений клинической эффективности всех ингибиторов янус-киназ в пределах 95% доверительного интервала и цены сравниваемых препаратов на 15%.

Анализ влияния на бюджет. Оценку проводили с позиции системы здравоохранения в первый год терапии в расчете на 100 пациентов с РА, получающих поддерживающую терапию ГИБП (абатацепт, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт) или тсБПВП, к которым относятся ингибиторы янус-киназ. Предполагали, что количество пациентов с РА, получающих ГИБП и тсБПВП, увеличивается ежегодно на 15%. Временной горизонт исследования – 4 года. Структура потребления препаратов соответствовала данным фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в РФ для пациентов, получающих терапию за счет ФОМС, федеральной и региональной льготы [7].

Систематический обзор и сетевой мета-анализ, проведенные экспертами NICE (Великобритания), показали, что адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, тоцилизумаб и абатацепт, назначаемые в комбинации с метотрексатом пациентам с неэффективностью монотерапии метотрексатом, достоверно не различаются по способности улучшать состояние пациентов по критериям ACR и EULAR [8]. Однако в данном мета-анализе было показано, что тоцилизумаб характеризуется несколько более высокой эффективностью и может назначаться как в комбинации с метотрексатом, так и в виде монотерапии.

Эффективность ритуксимаба оценивалась в рамках сетевого мета-анализа, показавшего, что препарат не отличается статистически значимо от абатацепта, голимумаба, тоцилизумаба и тофацитиниба [9]. При этом данный препарат в комбинации с метотрексатом, наряду с тоцилизумабом, рассматривается в качестве одной из наиболее эффективных альтернатив в терапии РА [8].

Ингибиторы янус-киназ, как отмечено выше, по крайней мере не уступают по эффективности ГИБП. Так, сетевой мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что упадацитиниб и барицитиниб в комбинации с метотрексатом статистически значимо превосходят комбинацию метотрексата с адалимумабом по частоте достижения ACR 20/50/70, а тофацитиниб статистически значимо не отличается от адалимумаба ни по одному из критериев, но демонстрирует тенденцию к более высокой клинической эффективности. Барицитиниб и упадацитиниб демонстрируют тенденцию к более высокой клинической эффективности по сравнению с тофацитинибом [10].

В связи с этим при проведении анализа влияния на бюджет предполагали, что в первый год на наиболее эффективные ингибиторы янус-киназ (упадацитиниб и барицитиниб в соотношении 2:1) будут переведены 40% пациентов с адалимумаба, голимумаба, абатацепта, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта и тофацитиниба, а пациенты, получающие ритуксимаб и тоцилизумаб, будут продолжать получать назначенную терапию в связи с тенденцией к более высокой клинической эффективности данных препаратов среди ГИБП. Таким образом, доля пациентов, получающих ингибиторы янус-киназ, среди всех пациентов на поддерживающей терапии составит в первый год 31,2% (0,7% – тофацитиниб, 10,2% – барицитиниб и 20,3% – упадацитиниб).

Что касается впервые выявленных пациентов, в базовом варианте предполагали, что в первый год ингибиторы янус-киназ могут быть назначены 40% из них, во второй – 50%, в третий – 60% и в четвертый – 70%. При этом предполагали, что 5% из них будет назначен тофацитиниб, 25% – барицитиниб и 70% – упадацитиниб. Соотношение частоты назначения ГИБП соответствовало при расчете исходному

econom3_Layout 1 18.09.20 9:18 Page 69

ТАБЛИЦА 1. Эффективность ингибиторов янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на с БПВП (%)

Препарат	ACR20	ACR50	ACR70	Ремиссия по DAS28-СРБ
сБПВП	34,8 (27,9-42,3)	18,5 (13,6-24,2)	7,4 (5,0-10,7)	10,6 (5,5-18,6)
Упадацитиниб + сБПВП	69,7 (51,8-84,0)	50,4 (32,2-68,8)	29,6 (16,1-36,9)	43,4 (24,1-64,6)
Барицитиниб + сБПВП	65,5 (52,6-76,4)	45,7 (32,9-58,3)	25,6 (16,1-36,9)	34,7 (20,1-51,6)
Тофацитиниб + сБПВП	62,0 (48,8-74,1)	42,0 (29,5-55,6)	22,7 (13,8-34,3)	29,6 (14,0-49,9)

ТАБЛИЦА 2. Эффективность затрат на терапию ингибиторами янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на сБПВП (базовый вариант)

Параметры	Упадацитиниб + сБПВП	Барицитиниб + сБПВП	Тофацитиниб + сБПВП
Увеличение затрат по сравнению со сБПВП, тыс. руб.	281,730	296,558	296,558
Увеличение продолжительности жизни с учетом качества по сравнению со сБПВП, QALY	0,0351	0,0307	0,0271
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	8027,34	9665,35	10960,04
Увеличение частоты ремиссии по сравнению со сБПВП, %	32,8	24,1	19,0
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный случай ремиссии	858,93	1230,53	1560,83

варианту.

При проведении анализа учитывали только затраты на лекарственные препараты и их введение. Как и при оценке клинико-экономической эффективности, затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации, а затраты на ГИБП, тофацитиниб и барицитиниб – на основе зарегистрированных цен (или их медианы). Во всех случаях учитывали НДС (10%) и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ на 2020 г. с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ проводили для пациентов со средней массой тела 70 кг. При этом учитывали различия средней стоимости поддерживающей терапии и терапии в течение первого года после ее назначения. Предполагали, что 40% пациентов, получающих тоцилизумаб, используют подкожную форму введения, 60% – внутривенные инфузии. Для абатацепта, инфликсимаба, внутривенного тоцилизумаба и ритуксимаба учитывали также затраты на введение препарата с учетом тарифа ОМС по СПб в 2020 г. (www.spboms.ru). Анализ проводили без дисконтирования. Надежность полученных результатов оценивалась в ходе анализа чувствительности к изменениям параметров модели.

Результаты

Оценка клинико-экономической эффективности. Эффективность ингибиторов янус-киназ, установленная в сетевом мета-анализе [4], представлена в табл. 1, а результаты оценки эффективности затрат – в табл. 2. Увеличение средней продолжительности жизни с учетом качества при терапии упадацитинибом превышало таковое при лечении тофацитинибом и барицитинибом на 29,5% и 14,3%, соответственно, а абсолютное увеличение частоты ремиссии составило 13,8% и 8,7% (относительное увеличение – 72,6% и 36,1%, соответственно).

Наиболее распространенным побочным эффектом при лечении препаратами данного класса являются инфекции. Однако мета-анализ 21 исследо вания показал, что отношение шансов развития се рьезных инфекций при терапии тофацитинибом, барицитинибом и упадацитинибом не отличается статистически значимо от плацебо и составляет 1,22 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,60-2,45), 0,80 (95% ДИ 0,46-1,38) и 1,14 (95% ДИ 0,24-5,43) для тофацитиниба, барицитиниба и упадацтиниба, соответственно. Отношение шансов развития опоясывающего герпеса, по данным мета-анализа, составило 2,51 (ДИ 95% 1,87, 3,30), 3,16 (ДИ 95% 2,07, 4,63) и 2,41 (ДИ 95% 0,66, 6,18) для тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба, соответственно [11].

В отношении безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы, мета-анализ 26 рандомизированных клинических исследований показал отсутствие при терапии препаратами данного класса статистически значимого увеличения частоты всех сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,61-1,76), серьезных сердечно-сосудистых осложнений (0,80; 95% ДИ 0,36-1,75) и венозных тромбоэмболических осложнений (1,16; 95% ДИ 0,48-2,81) [12].

В базовом варианте анализа при использовании любого критерия оценки клинической эффективности назначение упадацитиниба было экономически наиболее эффективным. Затраты на 1 дополнительный QALY при терапии упадацитинибом оказались на 16,9% и 26,8% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Затраты на 1 дополнительный случай ремиссии при терапии упадацитинибом были на 30,2% и 45,0% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно.

Надежность полученных данных оценивали в рамках анализа чувствительности к изменению параметров модели (табл. 3). Показатели клинико-экономической эффективности ингибиторов янус-киназ были чувствительными как к изменению клинической эффективности терапии, так и к изменению цены препаратов. Однако в большинстве проанализированных вариантов максимальной клинико-экономической эффективностью характеризуется упадацитиниб, что подтверждает надежность полученных в базовом варианте результатов.

Анализ влияния на бюджет. Включение в клиниче-

econom3_Layout 1 18.09.20 9:18 Page 70

ТАБЛИЦА 3. Эффективность затрат на терапию ингибиторами янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на сБПВП (анализ чувствительности)

Вариант	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный случай ремиссии
Базовый	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 26,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 45,0% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности упадацитиниба	Барицитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{бари}$ на 42,6% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 11,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)	Барицитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{бари}$ на 41,0% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 21,2% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности упадацитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 39,1% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 31,0% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 66,6% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 57,6% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности барицитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 26,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 52,6% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 45,0% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 72,5% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности барицитиниба	Барицитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{бари}$ на 12,5% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 35,9% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)	Барицитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{бари}$ на 15,8% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 53,7% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности тофацитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 62,9% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 90,2% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности тофацитиниба	Тофацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{тофа}$ на 7,1% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 22,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Тофацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{тофа}$ на 12,1% ниже, чем КЗЭ$_{упа}$ и на 38,7% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена упадацитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 4,5% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$ и на 15,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 36,7% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 19,7% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена упадацитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 37,7% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 29,4% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 53,2% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 40,7% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена барицитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 2,3% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$ и на 26,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 45,0% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 17,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена барицитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 26,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 27,8% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 45,0% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 39,3% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена тофацитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 13,8% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 35,3% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)
Цена тофацитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 36,3% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен (КЗЭ$_{упа}$ на 52,1% ниже, чем КЗЭ$_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем КЗЭ$_{бари}$)

Примечание: КЗЭ – коэффициент затраты/эффективность, ДИ – доверительный интервал, УПА – упадацитиниб, ТОФА – тофацитиниб, БАРИ - барицитиниб

скую практику упадацитиниба и барицитиниба в соответствии с указанными выше допущениями повлечет за собой изменение структуры потребления препаратов (табл. 4). В настоящее время максимальная частота назначений приходится на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт (их получают 81,7% пациентов). В случае включения в клиническую практику упадацитиниба и барицитиниба прогнозируемое количество пациентов, которые будут получать ингибиторы янус-киназ, составит через 4 года 42,1%, а на долю инфликсимаба, ритуксимаба, адалимумаба и этанерцепта придется 47,4% пациентов.

Если говорить о структуре затрат на терапию, то в настоящее время на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт приходится 77,2%, а после включения в клиническую практику упадацитиниба и барицитиниба затраты на ингибиторы янус-киназ за 4 года составят 41,6%, а на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт – 44,0%.

Как видно из табл. 5, использование современной пероральной терапии не только не повлечет за собой увеличения нагрузки на бюджет системы здравоохранения, но и обеспечит экономию 3,5% средств, причем с каждым годом экономия средств будет увеличиваться на фоне увеличения доли пациентов, получающих ингибиторы янус-киназ.

Результаты анализа чувствительности полученных результатов к изменениям параметров модели представлены в табл. 6. Из таблицы видно, что полученные результаты весьма надежны. При этом более интенсивное переключение пациентов с ряда инъекционных ГИБП и тофацитиниба на наиболее эффективные перо-

econom3_Layout 1 18.09.20 9:18 Page 71

ТАБЛИЦА 4. Прогнозируемое изменение структуры потребления ГИБП и тсБПВП при включении упадацитиниба и барицитиниба в практику терапии РА (%)

Препараты	% получающих препарат через 4 года		% затрат за 4 года	
	Сохранение текущей практики	Вклю чение в практику упадацитиниба и барицитиниба	Сохранение текущей практики	Вклю чение в практику упадацитиниба и барицитиниба
Абатацепт	3,9	2,0	4,4	2,3
Адалимумаб	17,6	8,9	21,4	11,2
Голимумаб	5,0	2,5	6,9	3,6
Инфликсимаб	31,9	16,1	29,5	15,3
Ритуксимаб	18,2	15,3	10,7	9,3
Тоцилизумаб	5,5	4,7	7,6	6,6
Цертолизумаб пегол	2,7	1,4	2,6	1,8
Этанерцепт	14,0	7,1	15,6	8,2
Тофацитиниб	1,2	1,6	1,2	1,7
Барицитиниб	0,0	11,9	0,0	12,1
Упадацитиниб	0,0	28,6	0,0	27,8
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

ТАБЛИЦА 5. Затраты на терапию за 4 года при сохранении текущей практики и при включении в клиническую практику упадацитиниба и барицитиниба (в расчете на 100 пациентов с РА, получающих поддерживающую терапию ГИБП и тсБПВП в первый год)

	Текущая терапия, млн. руб.	Включение упадацитиниба и барицитиниба, млн. руб.	Разница, млн. руб. (%)
1-й год	74,61	72,37	-2,24 (-3,01)
2-й год	85,80	83,14	-2,66 (-3,10)
3-й год	98,68	95,45	-3,22 (-3,26)
4-й год	114,95	110,04	-4,91 (-4,27)
Всего за 4 года	374,04	361,01	-13,03 (-3,48)

ральные препараты – барицитиниб и, особенно, упадацитиниб, повлечет за собой дополнительное снижение нагрузки на бюджет. Так, например, переключение 50% пациентов в первый год с абатацепта, адалимумаба, голимумаба, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта и тофацитиниба на барицитиниб и упадацитиниб в соотношении 1:2 позволит снизить нагрузку на бюджет за 4 года на 4,3% по сравнению с сохранением текущей практики.

Если в первый год внедрения упадацитиниба и барицитиниба в клиническую практику с ГИБП (абатацепта, адалимумаба, голимумаба, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта) и тофацитиниба на них будут переведены только 40% пациентов, но всем вновь выявляемым пациентам с РА с неэффективностью базисной терапии будут назначаться ингибиторы янус-киназ (5% – тофацитиниб, 25% – барицитиниб и 70% – упадацитиниб), нагрузка на бюджет снизится на 4,3% по сравнению с сохранением текущей практики. Если же всем вновь выявленным пациентам назначать только упадацитиниб, снижение бюджетных затрат составит 4,7%.

ТАБЛИЦА 6. Анализ влияния на бюджет включения в практику терапии РА упадацитиниба и барицитиниба (анализ чувствительности)

Вариант	Изменение нагрузки на бюджет за 4 года, %
Базовый	-3,5
Ежегодное увеличение количества пациентов, впервые получающих ГИБП и тсБПВП, до 25%	-3,4
Назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба и упадацитиниба в соотношении 1:2) в первый год внедрения на рынок 50% пациентов, получающих поддерживающую терапию абатацептом, адалимумабом, голимумабом, инфликсимабом, цертолизумабом пегол, этанерцептом и тофацитинибом	-4,3
Увеличение доли впервые выявленных пациентов, которым будут назначены ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в соотношении 5, 25 и 70%), до 100%, начиная с 1 года включения упадацитиниба и барицитиниба в клиническую практику	-4,3
Увеличение доли впервые выявленных пациентов, которым будет назначен упадацитиниб, до 100%, начиная с 1 года включения упадацитиниба в клиническую практику	-4,7
Снижение цены упадацитиниба на 15%	-7,0
Увеличение цены упадацитиниба на 15%	+0,04
Снижение цены всех ГИБП (абатацепта, адалимумаба, голимумаба, инфликсимаба, ритуксимаба, тоцилизумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегол) на 15%	+2,5

Ограничения исследования

К числу ограничений данного исследования относятся ограничения мета-анализа, положенного в основу оценки клинико-экономической эффективности, которые во многом свойственны любым мета-анализам, в частности некоторая неоднородность дизайна включенных исследований и соответствующих популяций пациентов. Впрочем, для снижения возможных различий в мета-анализ [4] включали только результаты рандомизированных клинических исследований 3 фазы, которые являются более сопоставимыми. Еще одним ограничением данного исследования является учет статистически незначимых различий между препаратами, выявленных в мета-анализе [4]. Безусловно, в дальнейшем применение ингибиторов янус-киназ для терапии РА в Российской Федерации позволит уточнить имеющиеся в настоящее время данные о клинической эффективности и переносимости препаратов данного класса.

Заключение

В соответствии с результатами моделирования, комбинация упадацитиниба со сБПВП (метотрексатом) характеризуется более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с комбинацией сБПВП с тофацитинибом и барицитинибом. Более частое назначение ингибиторов янус-киназ не повлечет

econom3_Layout 1 18.09.20 9:18 Page 72

за собой увеличение нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

Конфликт интересов: нет.

1. Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A focus on the present and an outlook on the future. Biomolecules 2020;10(7):E1002.
2. Fakhouri W, Wang X, de La Torre I, Nicolay C. A network meta-analysis to compare effectiveness of baricitinib and other treatments in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. JHEOR 2020;7(1):10-23.
3. Emery P, Pope J, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK in-hibitors for the treatment of rheumatoid arthitis: A systematic review. Adv Ther 2018;35:1535–63.
4. Pope J, Sawant R, Tundia N, et al. Comparative efficacy of JAK inhibitors for moderate-to-severe rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Adv Ther 2020;37(5):2356-72.
5. Schlueter M, Finn E, D az S, et al. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. Clinicoecon Outcomes Res 2019;11:395-403.
6. Hidalgo-Vega Á, Villoro R, Blasco JA, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. Cost Eff Resour Alloc 2015;13:11.
7. Древаль Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология 2018;12(2):58–63.
8. Stevenson M, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2016;20(35):1-610.
9. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. J Clin Pharm Ther 2019;44(3):384-96.
10. Lee Y.H., Song G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis Z Rheumatol 2020; https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1
11. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019;58(10):1755-66.
12. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2019;78:1048-54.

Pharmaco economics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

A.V. Rudakova

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
St. Petersburg, Russia

Janus kinase (JAK) inhibitors are new oral drugs with proven efficacy in rheumatoid arthritis (RA). Currently, three JAK inhibitors, that is, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, are approved for clinical use in Russia.

Aim. To assess the cost-effectiveness of JAK inhibitors in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) for the treatment of RA and to conduct the budget impact analysis of more frequent use of JAK inhibitors in clinical practice.

Material and methods. The cost-effectiveness was evaluated from the payer's perspective for a population of patients with inadequate response to csDMARDs based on the results of a network meta-analysis of RCTs. The quality-adjusted life-years (QALYs) were calculated using the rates of clinical response (ACR20, ACR50, and ACR70) and remission (DAS28-CRP) and were used as criteria for clinical effectiveness. The time horizon of the analysis was 24 weeks. For the budget impact analysis we used published data from a pharmacoepidemiological study with a horizon of 4 years. The cost of upadacitinib therapy was calculated based on the planned registration price (38245,97 rubles per pack # 28), and the costs of biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs), tofacitinib and baricitinib therapy were calculated based on the registered prices. In all cases, VAT and the weighted average marginal wholesale mark-up for the Russian Federation (11.61%) were taken into account. The analysis was carried out without discounting.

Results. In the base case, upadacitinib was more cost-effective than tofacitinib and baricitinib. The cost per 1 additional QALY for upadacitinib therapy is 16.9% less than for baricitinib therapy and 26.8% less than for tofacitinib therapy. The cost per 1 additional remission with upadacitinib therapy is 30.2% lower than with baricitinib therapy and 45.0% lower than with tofacitinib therapy. Budget impact analysis showed that the use of JAK inhibitors will reduce the costs by 3.5% compared to current therapy, and annual cost savings will increase with an increase in the proportion of patients receiving these medications.

Conclusions. Our modeling study suggests that the combination of upadacitinib with csDMARD (methotrexate) is characterized by a higher cost-effectiveness compared to the combination of csDMARD with tofacitinib and baricitinib. More frequent use of JAK inhibitors will not increase the burden on the health care budget.

Key words. *Rheumatoid arthritis, JAK Inhibitors, biological disease modifying anti-rheumatic drugs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cost effectiveness, budget impact analysis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.V. Rudakova. Prof. Popov str.,14, St. Petersburg, 197376, Russia. rudakova_a@mail.ru.

To cite: Rudakova AV. Pharmaco economics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):67-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-67-72.

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 73

Лекарственно-индуцированный остеопороз

О.Д. Остроумова[1,2], И.В. Голобородова[3]

[1]ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава РФ, [2]ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" Минздрава РФ (Сеченовский Университет), [3]ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова", Москва, Россия

Для корреспонденции: О.Д. Остроумова, РМАНПО Минздрава РФ, Москва, 125993, г. Москва, ул. Барри кадная, д. 2/1, стр. 1, ostroumova.olga@mail.ru;

Для цитирования: Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированный остеопороз. Клин фармакол тер 2020;29(3):73-79 [Ostroumova OD, Golobo-rodova IV. Drug-induced osteoporosis. Kliniches-kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):73-79 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-73-79.

Остеопороз характеризуется снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и возникновением переломов при минимальной травме. Выделяют первичный, ассоциированный со старением и снижением функции половых желез, и вторичный остеопороз. Одной из причин вторичного остеопороза являются лекарственные средства (ЛС), в том числе гормональные (системные глюкокортикостероиды, ингибиторы ароматазы, депо-медроксипрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, левотироксин), антисекреторные (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов), психотропные (противоэпилептические препараты, антидепрессанты), сахароснижающие (тиазолидиндионы) средства, а также ингибиторы кальциневрина, антиретровирусные препараты, антикоагулянты, некоторые химиотерапевтические препараты, петлевые диуретики. ЛС способны приводить к потере костной массы, вмешиваясь непосредственно в различные этапы процесса ремоделирования (восстановления, перестройки) кости, а также опосредованно, влияя на уровни половых гормонов и кальциево-фосфорный обмен. К факторам риска лекарственно-индуцированного остеопороза относят низкое потребление кальция, употребление алкоголя, курение, недостаточную физическую активность, а также пожилой возраст, женский пол, падения и/или переломы в анамнезе, сниженные массу тела или индекс массы тела, постменопаузальный статус, отягощенный семейный анамнез в отношении переломов. Профилактика лекарственно-индуцированного вторичного остеопороза предполагает отказ от применения ЛС, вызывающего это осложнение, или его замену на другой препарат, не дающий такого побочного эффекта. Если полностью отказаться от приема препарата невозможно, для сведения к минимуму риска развития остеопороза необходимо снизить дозу препарата, уменьшить продолжительность терапии или назначить коррекционную терапию.

Ключевые слова. *Остеопороз, лекарственно-индуцированный остеопороз, потеря костной массы, остеопоретический перелом, лекарственно-индуцированная потеря костной массы, нежелательные лекарственные реакции.*

Согласно определению экспертов ВОЗ, остеопороз (ОП) представляет собой метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами, возникающими при минимальной травме, например, при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании (т.н. низкоэнергетические переломы), или без видимого травматического вмешательства [1].

ОП является одним из самых распространенных заболеваний и значимых медико-социальных проблем. Так, более 200 миллионов человек во всем мире страдают ОП, при этом на страны Северной и Южной Америки, Европы и Японии приходится более 75 млн больных [2,3]. Ежегодно в мире ОП вызывает более 8,9 миллионов переломов, из которых на страны Северной и Южной Америки и Европы приходится более 4,5 миллионов [2]. Данные Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) [4] свидетельствуют о том, что каждые три секунды в мире происходит один остеопоретический перелом, а, начиная с 50-летнего возраста, каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в течение оставшейся жизни перенесут хотя бы один остеопоретический перелом. Предполагается, что пожизненный риск возникновения перелома запястья, бедра или позвоночника в развитых странах мира составляет около 30-40%, приближаясь к показателям риска сердечно-сосудистых

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 74

осложнений [2].

В Российской Федерации ОП страдают около 14 млн человек (10% населения страны) [1]. В возрасте ≥50 лет ОП выявляют у 34% женщин и 27% мужчин, а признаки остеопении, характеризующейся снижением минеральной плотности костей (МПК) и также ассоциированной с развитием низкоэнергетических переломов, определяются более чем у 40% мужчин и женщин [1]. Одномоментное эпидемиологическое исследование среди городского населения России в возрасте 50 лет и старше показало, что 24% женщин и 13% мужчин ранее уже перенесли по крайней мере один низкоэнергетический перелом [1]. Известно, что у женщин развитие ОП и переломов отмечается чаще, чем у мужчин. Так, по сравнению с мужчинами у женщин в возрасте ≥50 лет в 7 раз чаще наблюдались переломы лучевой кости, в 2-3 раза чаще – переломы шейки бедренной кости, что обусловлено быстрой потерей костной массы у женщин в климактерическом периоде (более 3% в год и до 40% в течение всей оставшейся жизни).

Кроме того, частота ОП увеличивается с возрастом [1]. Учитывая современные демографические тенденции, характеризующиеся увеличением продолжительности жизни населения и числа пожилых людей, ожидается, что к 2050 г. частота остеопоротических переломов увеличится в 2,4 раза [1].

Однако актуальность проблемы ОП связана не только со значительной распространенностью и высоким риском возникновения остеопоретических переломов. ОП и его социальные последствия – снижение качества жизни, высокий уровень инвалидизации и даже смерти от осложнений, находятся в фокусе внимания медицинской общественности. По данным И.И. Дедова и соавт. [5], в течение первого года после перелома бедра смертность составляет 12-40%, при этом наиболее высокие показатели смертности регистрируются в первые 6 мес после перелома [1]. Среди выживших после перелома бедра каждый третий утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постоянном уходе [6]. В странах Северной и Южной Америки и Европе остеопоретические переломы составляют около 2,8 миллионов лет жизни с поправкой на инвалидность, что превышает аналогичный показатель для гипертонический болезни и ревматоидного артрита [3].

Важной стороной проблемы ОП являются и экономические последствия заболевания. В странах Евросоюза в 2010 г. на лечение остеопоретических переломов было потрачено 37 млрд евро. Ожидается, что к 2025 году эти затраты возрастут на 25% [3]. В России усредненная стоимость одного года лечения ОП, осложненного переломом, составляет 61151 руб. [1]. Пересчет на население России (≥50 лет) свидетельствует о том, что прямые медицинские затраты на лечение низкоэнергетических переломов за один год могут достигать 25 млрд рублей [1].

Высокая медико-социальная и экономическая значимость проблемы ОП стимулирует продолжение изучения эпидемиологических, медицинских, социальных, экономических аспектов проблемы. Во многих странах созданы и успешно функционируют профессиональные ассоциации и службы (IOF, Global Alliance for Musculoskeletal Health и др.), созданные с целью снижения бремени заболевания и осуществляющие постоянный поиск и продвижение экономически эффективных методов профилактики и лечения больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая ОП. Одно из направлений деятельности этих организаций включает оценку лекарственных средств (ЛС), которые могут вызвать развитие ОП.

Уменьшение костной массы, не связанное с другими хроническими заболеваниями, называется первичным ОП, обусловленным старением и снижением функции половых желез (постменопаузальный период) [1]. Вторичный ОП рассматривается как заболевание, развивающееся вследствие воздействия любых факторов, отличных от старения и постменопаузального периода, таких как серьезные сопутствующие соматические заболевания или прием лекарственных препаратов (лекарственно-индуцированный остеопороз). У людей со вторичным ОП потеря костной массы превышают таковую при старении и менопаузе, т.е. первичном ОП. Именно поэтому особенно важно обеспечить своевременную идентификацию и адекватную терапию пациентов со вторичным ОП.

Развитие лекарственно-индуцированного ОП ассоциировано с приемом ряда ЛС [1,3,7-10]: гормональных (системные глюкокортикостероиды [ГКС], ингибиторы ароматазы, депо-медроксипрогестерон, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона [ГнРГ], левотироксин), антисекреторных (ингибиторы протонной помпы [ИПП], блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов), психотропных (противоэпилептические препараты, антидепрессанты), сахароснижающих ЛС (тиазолидиндионы), а также ингибиторов кальциневрина, антиретровирусных препаратов, антикоагулянтов, некоторых химиотерапевтических препаратов, петлевых диуретиков (табл. 1).

Эпидемиология и механизмы развития лекарственно-индуцированного остеопороза

Вторичный ОП встречается достаточно часто, однако точные данные о его распространенности отсутствуют. Имеются данные о том, что более двух третей мужчин, а также более половины женщин в пременопаузе и приблизительно одна треть женщин в постменопаузе с ОП имеют то или иное патологическое состояние и/или принимают ЛС, способствующие потере костной массы [11]. При этом определить частоту развития лекарственно-индуцированного ОП трудно, так как ЛС обычно способствуют увеличению риска ОП, а не являются его единственной причиной [3].

Костная ткань в течение жизни человека находится в состоянии постоянного изменения. Процесс, посредством которого кость подвергается восстановлению и перестройке, называется ремоделированием костной ткани. В этом процессе участвуют три основные группы

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 75

ТАБЛИЦА 1. Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с остеопорозом и переломами [3,7-10]

Препараты	Частота и/или риск	Предполагаемые механизмы	Доказанность
Противоэпилептические ЛС	МПК: потеря костной массы 0,35-1,8%; Переломы: ОР 2,18 (95% ДИ: 1,94-2,45)	Выраженная недостаточность витамина D, снижение усвоения кальция	B
Антиретровирусная терапия	МПК: потеря костной массы 1-6%; пациенты с ОП, получающие антиретровирусную терапию - ОШ 2,38 (95% ДИ: 1,20-4,75); пациенты с ОП, получающие ингибиторы протеаз - ОШ 1,57 (95% ДИ: 1,05-2,34); Переломы: нет данных	Увеличение активности остеокластов, снижение экспрессии OPG	B
Ингибиторы ароматазы	МПК: потеря костной массы 2,5-5% в позвоночнике, 1,5-5% в бедре (в среднем 2% в год); Переломы: 7,1% для анастрозола; 5,7% для летрозола	Снижение функциональных концентраций эстрогена вследствие подавления ароматизации андрогенов	B
Тиазолидиндионы	МПК: потеря костной массы до 0,6-1,2% в год; Переломы: до 9%, у женщин ОШ 1,94 (95% ДИ:1,60-2,35; p<0,001), у мужчин ОШ 1,02 (95% ДИ: 0,83-1,27; p=0,83)	Снижение дифференцировки и функции остеобластов	B
Циклоспорин	Нет данных	Стимуляция ремоделирования костной ткани, влияние на метаболизм остеокальцина и витамина D	C
Депо-медроксипрогестерон	МПК: потеря костной массы 2-8%; Переломы: частота по сравнению с не использующими 1,41 (95% ДИ: 1,35-1,47)	Подавление гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси со снижением уровня эстрогена	B
Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона	МПК: потеря костной ткани бедра 6-7%; трабекулярной кости - 5-10%; Перелом: позвонка - ОР 1,45 (95% ДИ: 1,19-1,75); бедренной кости - ОР 1,3 (95% ДИ: 1,1-1,53)	Подавление выработки тестостерона	B
Диуретики (фуросемид)	МПК: увеличение потери костной массы на 0,3% в год; Переломы: ОР 3,9 (95% ДИ: 1,5-10,4)	Стимуляция почечной экскреции кальция	B
Метотрексат (высокие дозы)	МПК: потеря костной массы 0,2-1,6%; Переломы: 12-45%	Стимуляция апоптоза остеоцитов, увеличение числа остеокластов	C
Левотироксин	МПК: потеря костной массы 10-12%; Переломы: ОР 1,56 (95% ДИ: 1,03-2,37), наиболее высокий при дозах >150 мкг/сут	Повышенная активация остеокластов и RANKL	B
Ингибиторы протонной помпы	МПК: нет данных; Переломы: ОР 1,28 (95% ДИ: 1,13-1,44)	Снижение абсорбции кальция	B
Ингибиторы обратного захвата серотонина	МПК: потеря костной массы 4,4-6,2%; Переломы: ОР 1,61 (95% ДИ: 1,49-1,74)	Возможно ингибирование системы транспорта серотонина в остеобластах со снижением их активности	B
Системные ГКС	МПК: показатели ниже, чем у лиц аналогичного возраста и пола; Переломы: 30-50%; ОР 1,25 (95% ДИ: 1,07-1,45), перелом бедра ОР 1,61 (95% ДИ: 1,18-2,20)	Угнетающее действие на остеобласты, усиленный апоптоз остеоцитов, увеличение экспрессии RANKL и уменьшение экспрессии OPG, нижение выработки половых гормонов, уменьшение всасывания кальция в кишечнике, увеличение экскреции кальция с мочой.	A
Нефракционированный гепарин и низкомолекулярный гепарин	МПК: потеря до 30% костной массы; Переломы: 2,2-3,6%	Снижение экспрессии OPG, подавление дифференцировки и функции остеобластов	B
Варфарин	МПК: потеря до 9-10,4% костной массы; Переломы: позвонка - SIR 2,4 (95% ДИ:1,6-3,4) через 3 мес; 3,6 (95% ДИ:2,5-4,9) от 3 до 12 мес и 5,3 (95% ДИ:3,4-8,0) 12 и более мес; ребер - 1,6 (95% ДИ:0,9-2,7) через 3 мес; 1,6 (95% ДИ:0,9-2,6) от 3 до 12 мес; 3,4 (95% ДИ:1,8-5,7) через 12 мес.	Возможно ингибирование γ-карбоксилирования со снижением кальций-связывающих свойств остеокальцина	C
НОАК	МПК: ОР 0,82 (95% ДИ: 0,68–0,97) по сравнению с варфарином; Переломы: ОР 0,84 (95% ДИ: 0,77–0,93) по сравнению с варфарином.	Нет данных	B

Примечание. ОР – относительный риск или отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, ГКС – глюкокортикостероиды; МПК– минеральная плотность кости, НОАК – новые оральные антикоагулянты, ЛС – лекарственное средство, RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, OPG – osteoprotegerin, SIR – стандартизованное отношение заболеваемости. *Уровни доказанности [3]: A – данные одного и более рандомизированных исследований; B – данных нерандомизированных клинических исследований, проспективных обсервационных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований типа случай-контроль, мета-анализов и/или постмаркетинговых наблюдательных исследований; C – описание случая или серии случаев

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 76

клеток: остеобласты, остеоциты и остеокласты. Остеобласты происходят от предшественника мезенхимальных стволовых клеток и отвечают за синтез органического костного матрикса (остеоида) и минерализацию кости. Остеоциты – зрелые клетки кости, которые представляют собой удаленные остеобласты, “замурованные” в кости. Они являются клетками связи, помогающими координировать цикл ремоделирования в определенном месте. Остеокласты происходят от гематопоэтических предшественников линии моноцитов-макрофагов и ответственны за резорбцию кости [3].

Процесс ремоделирования начинается, когда лиганд рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора каппа B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), секретирующийся клетками-предшественницами остеобластов, связывается со своим рецептором (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK) на поверхности клеток-предшественниц остеокластов. Результатом взаимодействия является стимуляция остеокластогенеза с дифференцировкой и активацией зрелых остеокластов, которые осуществляют резорбцию кости посредством деградации белкового матрикса и деминерализации. После завершения резорбции кости в этом месте высвобождаются цитокины и факторы роста, которые участвуют в хемотаксисе, пролиферации и дифференцировке остеобластов [3].

Остеопротегерин (osteoprotegerin, OPG) – растворимый белок, также являющийся важной составляющей системы RANK и секретирующийся клетками-предшественницами остеобластов. OPG, способный связывать RANKL, выполняет функцию “рецепторной ловушки” для данного лиганда. Взаимодействие OPG и RANKL приводит к ингибированию дифференцировки и активации остеокластов, тем самым останавливая резорбцию кости в этом месте [3].

Очевидно, что сохранение сбалансированного взаимодействия RANK, RANKL и OPG имеет особое значение для остеокластогенеза и поддержания физиологического ремоделирования костной ткани. Предполагается, что нарушение данного взаимодействия имеет место при ОП [3].

В условиях физиологической нормы процесс ремоделирования костной ткани не должен приводить к чистой потере кости. Однако после достижения максимальной массы кости (возраст около 18-25 лет) происходят физиологические изменения, приводящие к резорбции костной ткани, превышающей ее образование (возраст около 40 лет). Во время перименопаузы и в течение 5-7 лет после менопаузы у женщин может наблюдаться ускоренная потеря костной массы из-за снижения содержания циркулирующих эстрогенов, которое приводит к увеличению активности остеокластов и повышенной резорбции кости. У пожилых людей потеря костной массы со скоростью примерно 0,5-1% в год вызвана сочетанием ускоренной резорбции кости и сниженной скорости образования кости. Предполагается, что снижение поглощения и абсорбции кальция, снижение концентрации половых гормонов и нарушение функции остеобластов являются основными причинами потери костной массы у пожилых людей [3,12].

ЛС способны приводить к потере костной массы у пациентов любого возраста, вмешиваясь в различные этапы процесса ремоделирования кости. Наиболее распространенный механизм предполагает стимуляцию созревания остеокластов и их функции, что приводит к ускоренной резорбции кости. Некоторые препараты увеличивают резорбцию кости за счет снижения выработки половых гормонов. Снижение активности остеобластов, усиление резорбции костей и нарушение минерализации костей также могут быть вызваны медикаментозным лечением [13,14].

Важную роль в процессе минерализации костной ткани играет витамин D, необходимый для обеспечения надлежащего всасывания в кишечнике кальция который, в свою очередь, и является звеном, необходимым для правильной минерализации кости. Эндогенное образование холекальциферола (витамина D) при воздействии ультрафиолетового света B является основным источником витамина D в организме человека. Активация холекальциферола происходит в печени и почках. Синтез может быть уменьшен с помощью факторов, которые препятствуют проникновению ультрафиолетового излучения в кожу или нарушают различные этапы его преобразования. Диета служит вторичным источником витамина D, хотя продуктов, которые имеют естественное высокое содержание витамина D, достаточно мало. Сниженные запасы витамина D в организме могут привести к недостаточному усвоению кальция и снижению концентрации его в сыворотке, что может вызвать развитие вторичного гиперпаратиреоза. Гормон паращитовидной железы уменьшает экскрецию кальция почками и увеличивает резорбцию кости, чтобы мобилизовать запасы минерала, увеличивая, таким образом, концентрацию кальция в сыворотке. Потеря костной массы и плохая минерализация костей – последствия дефицита витамина D. Дефицит витамина D также ассоциирован с мышечной слабостью и повышенным риском падений. Некоторые ЛС участвуют в развитии тяжелой недостаточности витамина D, нарушая метаболизм витамина, сопровождающийся развитием гипокальциемии [15].

Менее распространенными механизмами являются гипофосфатемия и прямое влияние на минерализацию костей [16].

Факторы риска лекарственно-индуцированного остеопороза

Многие пациенты с лекарственно-индуцированным ОП имеют так называемые факторы риска, увеличивающие вероятность потери костной массы и развития переломов. К факторам развития ОП относятся низкое потребление кальция, употребление алкоголя (>2 порций в сутки), курение и недостаточная физическая активность, а также пожилой возраст, женский пол, анамнез, отягощенный падениями и/или переломами,

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 77

сниженные масса тела или индекс массы тела, постменопаузальный статус, отягощенный семейный анамнез в отношении переломов [3,12,13]. Некоторые из этих факторов риска включены в модель оценки риска переломов ВОЗ (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) [17].

Известно, что некоторые заболевания (хроническая болезнь печени или почек, хроническая обструктивная болезнь легких, депрессия, сахарный диабет 1 и 2-го типов, тиреотоксикоз, гипогонадизм, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, трансплантация органов, дефицит витамина D), а также ЛС, используемые при их лечении, оказывают неблагоприятное воздействие на костную ткань [3,12,13]. При этом зачастую отделить влияние ЛС на ремоделирование кости от влияния самого заболевания бывает трудно.

Клиническая картина и дифференциальная диагностика

Клиническая картина ОП, индуцированного ЛС, как правило, не отличается от таковой ОП, вызванного другими причинами [3,12,17]. Подозрение на лекарственно-индуцированный ОП выше, когда заболевание выявляют у лиц, не имеющих факторов риска ОП (например, мужчины в возрасте до 50 лет или женщины в пременопаузе) [3]. Тем не менее, ЛС следует подозревать в качестве возможной причины ОП у любого пациента, получающего препараты, ассоциированные с потерей костной массы и переломами. Другие причины вторичного ОП, которые следует учитывать, включают в себя следующие [3,18]: злоупотребление алкоголем, генетические расстройства, гипогонадальные состояния, вирус иммунодефицита человека, эндокринные, желудочно-кишечные и гематологические заболевания.

В настоящее время нет единого мнения относительно того, что представляет собой адекватный и экономически эффективный план обследования пациентов с подозрением на вторичный ОП. Так, в дополнение к тщательному сбору анамнеза и физическому обследованию рекомендуют проводить полный общий (клинический) анализ крови, определение активности печеночных ферментов, содержания фосфора, общего белка, альбумина, креатинина, щелочной фосфатазы, электролитов, тиреотропного гормона (ТТГ), паратиреоидного гормона, общего тестостерона и гонадотропина, сывороточного 25(OH)-витамина D, а также сывороточного кальция и кальция в моче [12,19]. Также в зависимости от предполагаемой причины ОП могут потребоваться дополнительные лабораторные анализы.

Измерение МПК рекомендуется всем пациентам, принимающим ЛС (например, глюкокортикостероиды в дозе 25 мг в пересчете на преднизолон в течение >3 месяцев), которые вызывают снижение костной массы.

Ведение пациентов с лекарственно-индуцированным остеопорозом

Тактика ведения больных с лекарственно-индуцированным ОП аналогична таковой при лечении первичного ОП. Одним из важнейших условий эффективной терапии является прекращение приема ЛС, оказывающего негативное влияние на костную ткань, или уменьшение его дозы. Следует придерживаться существующих рекомендаций по предотвращению и лечению лекарственно-индуцированного ОП, развивающегося при приеме тех или иных ЛС (например, глюкокортикостероидов) [20]. При отсутствии конкретных рекомендаций большинство экспертов сходятся во мнении, что бисфосфонаты и другие препараты, рекомендованные для лечения первичного ОП, являются приемлемыми вариантами лечения и лекарственно-индуцированного ОП [3,20]. Однако необходимо помнить, что существующие критерии начала терапии ОП не учитывают дополнительные риски, связанные с использованием препаратов, предрасполагающих к его развитию. У пациентов с риском развития лекарственно-индуцированного ОП профилактическое лечение с использованием бисфосфонатов следует рассматривать при величине Т-критерия ниже -1 в позвоночнике или бедре [12, 20].

Алендронат, ризедронат, золендроновая кислота и терипаратид одобрены для лечения ОП, вызванного глюкокортикостероидами. Причем терипартид, по-видимому, является наиболее эффективным из этих ЛС [1,21,22]. Деносумаб не одобрен для терапии стероидного ОП, но его прием ассоциировался со снижением риска переломов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию. Препарат рекомендуется применять для предупреждения низкотравматических переломов и повышения МПК у данной когорты пациентов [1,23].

Другие препараты, которые могут быть рассмотрены для лечения ОП, вызванного ЛС, включают в себя кальцитонин и ралоксифен у женщин (селективный модулятор эстрогенных рецепторов, СМЭР). Применение ралоксифена в течение 3-х лет ассоциировалось со снижением риска переломов тел позвонков у пациентов с переломом тела позвонка в анамнезе на 30% и снижением риска у пациентов без переломов в анамнезе на 55% [24,25].

Мониторирование уровней витамина D и кальция и физическая активность – важные компоненты общей терапевтической стратегии и обязательные условия успешной терапии ОП, индуцированного ЛС [3].

Профилактика

Важнейшими мерами профилактики лекарственно-индуцированного ОП и переломов являются [3]:

- выявление и оценка других возможных факторов риска потери костной массы и развития переломов у лиц, использующих потенциально опасные в отношении костной ткани ЛС;
- сведение к минимуму воздействия потенциально опасных в отношении ОП и переломов ЛС: использование самой низкой дозы и, по возможности, наиболее короткого курса терапии;

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 78

- замена, по возможности, потенциально опасных ЛС на аналогичные, но с меньшим риском отрицательного воздействия на костную ткань, выбор наиболее безопасного способа введения ЛС.

Так, ингаляционные глюкокортикостероиды в низких и средних дозах, в отличие от ингаляционных, не вызывают заметной потери костной массы и предпочтительны для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [26]. У пациентов, перенесших трансплантацию органа, можно рассмотреть применение таких иммуномодуляторов, как рапамицин, такролимус или микофенолат мофетил, которые с меньшей вероятностью вызывают ОП, чем циклоспорин [3]. Современные противоэпилептические препараты, такие как ламотриджин, топирамат и леветирацетам, вызывают ОП реже, чем фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал [3]. Было показано, что ритонавир – ингибитор протеазы, который часто используется для усиления антиретровирусной терапии, ингибирует созревание и функцию остеокластов, способствуя снижению резорбции кости. Ралтегравир или абакавир могут иметь преимущества перед тенофовира дизопроксилом у пациентов с высоким риском остеопении или ОП [27-29]. По сравнению с варфарином прием ривароксабана и апиксабана ассоциирован со значительно более низким риском развития ОП и переломов, поэтому они предпочтительны к назначению при наличии соответствующих показаний [30,31].

Рассмотрение альтернативных вариантов лечения, снижающих риск развития ОП и переломов, особенно важно у пациентов с множеством основных факторов риска потери костной массы и переломов. В свою очередь, прекращение негативного влияния на костную ткань “модифицируемых” факторов риска ОП, имеет важное значение для снижения риска ОП, индуцированного ЛС. Прекращение курения, ограничение потребления алкоголя и кофеина, регулярные физические упражнения, восстановление и поддержание адекватных уровней кальция и витамина D также необходимы для эффективной профилактики и лечения ОП, индуцированного ЛС [1,3].

Заключение

Проблема ОП – одна из самых актуальных глобальных медико-социальных и экономических проблем, стоящих перед мировым здравоохранением. В свою очередь, проблема ОП, развивающегося в результате использования тех или иных ЛС, привлекает к себе все большее внимание клиницистов. Современные демографические тенденции с увеличением продолжительности жизни и старением населения, рост числа сопутствующих заболеваний, проблема полипрагмазии и активное развитие фармацевтического рынка способствуют развитию лекарственно-обусловленных патологических состояний, включая ОП. При этом диагностика ОП, развивающегося под действием ЛС, зачастую осуществляется достаточно поздно, т.е. после возникновения первого низкоэнергетического перелома.

Лекарственно-индуцированный ОП ассоциирован с приемом системных глюкокортикостероидов, ингибиторов ароматазы, а также ЛС, угнетающих функцию яичников, препаратов андроген-депривационной терапии, гормонов щитовидной железы, антисекреторных препаратов (ИПП и блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов), психотропных (противоэпилептических ЛС и антидепрессантов) и сахароснижающих ЛС (тиазолидиндионов), иммуномодуляторов и препаратов, использующихся в кардиологической практике (антикоагулянтов и петлевых диуретиков).

Повышенная осведомленность о ЛС, обладающих негативным влиянием на костную ткань, будет способствовать оптимизации терапии и более частому назначению альтернативных менее опасных препаратов, а также применению адекватных профилактических мер, направленных на предупреждение и снижение риска развития ОП и переломов.

Конфликт интересов: нет.

1. Российская ассоциация эндокринологов при участии: Российская ассоциация остеопороза, Российская ассоциация ревматологов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация по менопаузе, Ассоциация гинекологов-эндокринологов. Остеопороз. Клинические рекомендации. М., 2016.
2. Здоровье скелета: проблемы и пути решения. Глобальный план изменения ситуации. Available at: http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematicreport/WOD16-report-WEB-RU.pdf.
3. Borgelt LM, Fixen DR. Osteoporosis and osteomalacia. In: Tisdale JE, Miller DA (eds). Drug induced diseases: prevention, detection, and management. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health System Pharmacists; 2018, 1119–33.
4. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013;8:136.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии 20-21 века. Проблемы эндокринологии 2011;57:35-45 [Dedov II, Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Osteoporosis: from a rare symptom of endocrine diseases to the tacit epidemic of XX—XXI centuries. Problemy ehndokrinologii 2011;57:35-45 (In Russ.)].
6. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия. Остеопороз и остеопатии 2002;1:8-11 [Menshikova LV, Khramtsova NA, Ershova OB. Short-term and long-term outcomes of hip fracture in the elderly patients and their medical and social consequences. Osteoporoz i osteopatii 2002;1:8-11 (In Russ.)].
7. O'Connel MB, Borgelt MB, Bowles SK, Vondracek SF. Drug-induced osteoporosis in the older adult. Aging Health 2010;6(4):501–18.
8. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskel Dis 2014;6(5):185–202.
9. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. Amer J Med 2010;123:877-84.
10. Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. Expert Opin Drug Saf 2018;17(10):1005-14.
11. Kelman A, Lane NE. The management of secondary osteoporosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:1021-37.
12. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25:2359-81.
13. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. Osteoporos Int 2000;11: 637-59.
14. Bode B, Stenlof K, Harris S, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17:294-303.
15. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: the Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004;19:752-8.
16. Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related disorder. In: Rosen C, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 8th ed. Ames, IA: Wiley and Sons Inc. 2013:613-9.
17. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. Welcome to FRAX. https://www.shef.ac.uk/FRAX/ (accessed 2020 March 29).
18. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology and diagnosis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2014; 28:911-35.
19. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. Endocr Pract 2010;16:1016-9.

side3_Layout 1 18.09.20 9:23 Page 79

20. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:1515-26.
21. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:2028-39.
22. Gliier CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the Euro GIOPs trial. J Bone Miner Res 2013;28:1355-68.
23. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporocis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res 2012;27:694-701.
24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999;282:637-45.
25. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109:267-76.
26. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoidinduced osteoporosis: an update on effects and management. J Allergy Clin Immunol 2013;132: 1019-30.
27. Brown TT. Challenges in the management of osteoporosis and vitamin D deficiency in HIV infection. Top Antivir Med 2013;21:115-8.
28. Wang MW, Wei S, Faccio R, et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. J Clin Invest 2004;114:206-13.
29. Bernardino JI, Mocroft A, Mallon PW, et al. Bone mineral density and inflammatory and bone biomarkers after darunavir-ritonavir combined with either raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1: a substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. Lancet HIV 2015;2:e464-73.
30. Huang HK, Liu PPS, Hsu JY, et al. Fracture risks among patients with atrial fibrillation receiving different oral anticoagulants: a real-world nationwide cohort study. Europ Heart J 2020;0:1–9. DOI:10.1093/eurheartj/ehz952
31. Huang HK, Liu PPS, Hsu JY, et al. Risk of osteoporosis in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin. J Am Heart Assoc 2020;9:e013845. DOI: 10.1161/JAHA.119.013845.

Drug-induced osteoporosis

O.D. Ostroumova[1,2], I.V. Goloborodova[3]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, [2]Sechenov First Moscow State Medical University, [3]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Osteoporosis is characterized by a decrease in bone mass, changes in the microarchitecture of bone tissue, and development of fractures with minimal trauma. Primary osteoporosis is associated with aging and decreased gonadal function, whereas secondary osteoporosis can be induced by various medications, including hormones (systemic glucocorticosteroids, aromatase inhibitors, depot-medroxyprogesterone, gonadotropin-releasing hormone agonists, levothyroxine), antisecretory (proton pump inhibitors, H_2-histamine receptor antagonists), psychotropic (antiepileptic drugs, antidepressants), hypoglycemic (thiazolidinediones) agents, calcineurin inhibitors, antiretroviral drugs, anticoagulants, certain chemotherapeutic agents, loop diuretics. Medicines can lead to bone loss by interfering directly with the various stages of bone remodeling or affecting the levels of sex hormones and calcium-phosphorus metabolism. Risk factors for drug-induced osteoporosis include low calcium intake, alcohol consumption, smoking, inadequate physical activity, older age, female gender, history of weight loss and/or fractures, lower weight or body mass index, postmenopause, family history of fractures. Prevention of drug-induced secondary osteoporosis involves the discontinuation of drugs inducing bone loss. If impossible, these medications should be used in a lower dose for a shorter time in combination with corrective therapy.

Key words. *Osteoporosis, drug-induced osteoporosis, bone loss, osteoporotic fracture, drug-induced bone loss, adverse drug reaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Olga D. Ostroumova. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education Russia, Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia. ostroumova.olga@mail.ru.

To cite: Ostroumova OD, Goloborodova IV. Drug-induced osteoporosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):73-79. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-73-79.

Фармакотерапия артериальной гипертонии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике

М.А. Пляшешников[1], З.А. Титова[1], Ю.В. Волкова[1], О.Г. Жгут[2]

[1]Кафедра анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Барнаул, [2]КГБУЗ Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Для корреспонденции: М.А. Пляшешников. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, plya.mark@yandex.ru

Для цитирования: Пляшешников М.А., Титова З.А., Волкова Ю.В., Жгут О.Г. Фармакотерапия артериальной гипертонии у больных с хронической болезнью почек в реальной клинической практике. Клин фармакол тер 2020;29(3). [Pliasheshnikov MA, Titova ZA, Volkova YuV, Zhgut OG. Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease in real clinical practice. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):80-84 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-80-84.

Цель. Провести анализ антигипертензивной терапии у больных с хронической болезнью почек (ХБП) 3-5 стадий в условиях нефрологического отделения многопрофильного стационара и оценить соответствие назначений современным рекомендациям.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании антигипертензивную терапию оценивали у 258 больных артериальной гипертонией и ХБП 3-5 стадий, находившихся на лечении в отделении нефрологии Краевой клинической больницы г. Барнаула.

Результаты. Среднее число одновременно назначенных антигипертензивных лекарственных средств составило 3,1±0,1. Частота назначения основных групп препаратов была следующей: β-адреноблокаторов – 72,5%, антагонистов кальция – 57,8%, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков – 55,8%, петлевых диуретиков – 27,9%, калийсберегающих диуретиков – 1,9%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – 40,7%, блокаторов ангиотензиновых рецепторов – 31,0%, агонистов центральных имидазолиновых рецепторов – 20,5%, α-адреноблокаторов – 12,8%. Общая частота назначения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) составила 69,4% и уменьшалась по мере снижения скорости клубочковой фильтрации и увеличения протеинурии. Более половины пациентов, не получавших блокаторов РАС, не имели явных противопоказаний для их назначения.

Заключение. В реальной клинической практике возможности нефропротективной терапии используются далеко не в полной мере, особенно у больных с ХБП 4-5 стадий и с высокой и очень высокой протеинурией.

Ключевые слова. *Хроническая болезнь почек, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, артериальная гипертония.*

Концепция хронической болезни почек (ХБП) была сформулирована экспертами Национального почечного фонда США в 2002 г. и к настоящему времени получила признание мирового медицинского сообщества. Распространенность ХБП сопоставима с таковой социально значимых заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции [1]. Артериальная гипертония (АГ) часто сопутствует ХБП и является важнейшим фактором ее прогрессирования, а адекватный контроль артериального давления (АД) замедляет развитие терминальной почечной недостаточности [1-5].

По данным проспективных рандомизированных исследований использование препаратов, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему (РАС), у больных с ХБП ведет к достоверному снижению протеинурии и скорости прогрессирования заболевания [6-11]. Поэтому блокаторы РАС, в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), считают основным компонентом нефропротективной стратегии и препаратами выбора для лечении АГ при ХБП [1-5].

Однако существует ряд противопоказаний к применению блокаторов РАС, а препараты

epidem3_Layout 1 18.09.20 9:24 Page 81

ТАБЛИЦА 1. Основные характеристики больных

Показатели	n, %
Мужчины	110 (42,6)
Стадия ХБП	
3а (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2)	63 (24,4)
3б (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2)	81 (31,4)
4 (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м^2)	62 (24,0)
5 (СКФ<15 мл/мин/1,73 м^2)	52 (20,2)
Протеинурия	
<150 мг/сут (А1)	89 (34,9)
150-500 мг/сут (А2)	49 (19,2)
>500 мг/сут (А3)	117 (45,9)
Степень АГ	
1 (АД 140-159/90-99 мм рт. ст.)	34 (13,3)
2 (АД 160-179/100-109 мм рт. ст.)	98 (38,0)
3 (АД ≥180/110 мм рт. ст.)	126 (48,8)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2)	128 (88,7)
Дислипидемия	226 (87,6)
Гиперурикемия	181 (79,0)
Нарушение толерантности к глюкозе (5,6-6,9 ммоль/л)	15 (5,8)
Сахарный диабет	63 (24,4)
Сердечно-сосудистые заболевания*	38 (14,4)

Примечание: *стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий. ИМТ - индекс массы тела, СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ТАБЛИЦА 2. Распределение больных по нозологиям

Заболевания	n, %
Хронический гломерулонефрит	87 (33,7)
Хронический пиелонефрит	59 (22,9)
Нефропатия сложного генеза	42 (16,3)
Поликистоз почек	23 (8,9)
Гипертоническая болезнь, первичный нефроангиосклероз	16 (6,2)
Хронический гломерулонефрит в сочетании с хроническим пиелонефритом	11 (4,3)
Диабетическая нефропатия	9 (3,5)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	5 (1,9)
Подагрическая нефропатия	2 (0,8)
Вторичный нефросклероз в исходе острой почечной недостаточности	2 (0,8)
Вторичный амилоидоз	1 (0,4)
Ишемическая нефропатия	1 (0,4)

этого класса могут вызывать определенные нежелательные лекарственные реакции, поэтому их нельзя назначать всем больным с ХБП. В связи с этим представляет интерес проведение фармакоэпидемиологических исследований для определения частоты применения блокаторов РАС при ХБП в реальной клинической практике.

Целью нашего фармакоэпидемиологического исследования было определить особенности фармакотерапии АГ у больных с ХБП в рамках оказания специализированной медицинской помощи и оценить соответствие назначений современным клиническим рекомендациям.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включали больных с ХБП 3-5 стадий и АГ, находившихся на лечении в отделении нефрологии КГБУЗ “Краевая клиническая больница” г. Барнаула. Не включали пациентов, получавших заместительную почечную терапию. На основании историй болезни пациентов анализировали анамнез, клинический диагноз, длительность пребывания в отделении, данные объективного, клинических и лабораторных исследований. По листам назначений регистрировали общее число антигипертензивных препаратов, их международные непатентованные названия, сроки назначения и отмены.

Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием Microsoft Office Excel 2010. Данные представлены в виде M±m.

Результаты

В ретроспективное исследование было включено 258 больных с ХБП 3-5 стадий и АГ, среди которых преобладали женщины (57,4%). Возраст больных варьировался от 18 до 79 лет (в среднем 55,4±0,8 года). Длительность пребывания в отделении составляла от 7 до 25 дней (в среднем 12,8±0,1 дней). Основные характеристики больных и их распределение по нозологиям приведены в табл. 1 и 2.

Для лечения АГ использовали следующие группы антигипертензивных лекарственных средств (ЛС): диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, БРА, β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы и агонисты центральных имидазолиновых рецепторов. У 92,3% больных проводилась комбинированная антигипертензивная терапия (табл. 3). Среднее число одновременно назначенных антигипертензивных ЛС составило 3,1±0,1. На фоне проводимой терапии АД достоверно ($p<0,01$) снизилось со 149,64±1,49/90,76±0,67 до 126,40±0,46/81,94±0,29 мм рт. ст. на момент выписки.

Частота назначения различных групп антигипертензивных препаратов представлена в табл. 4. Чаще всего пациентам назначали β-адреноблокаторы (72,5%), при этом частота их применения увеличивалась по мере нарастания тяжести ХБП – от 65,1% при 3а стадии до 86,5% при 5 стадии. Вторую позицию по частоте применения заняли антагонисты кальция (57,8%). Частота их применения также увеличивалась по мере нарастания тяжести ХБП – от 34,9% при 3а стадии до 82,7% при 5 стадии. На третьем месте оказались тиазидные и тиазидоподобные диуретики (55,8%). Их чаще применяли при ХБП 3б стадии (64,2%) и реже – при ХБП 4, 3а и 5 стадий (58,1%, 52,4% и 42,1%, соответственно). Четвертое место заняли ингибиторы АПФ (40,7%). Чаще всего их назначали пациентам с ХБП 3а и 3б стадий (49,2% и 54,3%, соответственно). Частота назначения ингибиторов АПФ заметно снижалась при ХБП 4 и 5 стадий (30,7% и 23,1%, соответственно). БРА занимали пятую позицию по частоте назначения (31,0%) и, как и ингибиторы АПФ, наиболее часто применялись при ХБП 3а

ТАБЛИЦА 3. Объем антигипертензивной терапии в исследуемой группе больных

Количество препаратов	n, %
1 препарат	20 (7,8)
2 препарата	60 (23,3)
3 препарата	97 (37,6)
4 препарата	52 (20,2)
5 препаратов	20 (7,8)
6 препаратов	9 (3,5)

epidem3_Layout 1 18.09.20 9:24 Page 82

ТАБЛИЦА 4. Частота назначения различных групп антигипертензивных препаратов в исследуемой группе больных, n (%)

Группы препаратов	ХБП 3а стадии (n=63)	ХБП 3б стадии (n=81)	ХБП 4 стадии (n=62)	ХБП 5 стадии (n=52)	Всего (n=258)
Бета-адреноблокаторы	41 (65,1)	54 (66,7)	47 (75,8)	45 (86,5)	187 (72,5)
Антагонисты кальция	22 (34,9)	41 (50,6)	43 (69,4)	43 (82,7)	149 (57,8)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	33 (52,4)	52 (64,2)	36 (58,1)	22 (42,1)	144 (55,8)
Ингибиторы АПФ	31 (49,2)	44 (54,3)	19 (30,7)	12 (23,1)	105 (40,7)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	25 (39,7)	32 (39,5)	16 (25,8)	7 (13,5)	80 (31,0)
Блокаторы РАС в целом	55 (87,3)	73 (90,1)	35 (56,5)	17 (32,7)	179 (69,4)
Петлевые диуретики	14 (22,2)	25 (30,9)	14 (22,6)	19 (36,5)	72 (27,9)
Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов	5 (7,9)	14 (17,3)	20 (32,3)	14 (26,9)	53 (20,5)
Альфа-адреноблокаторы	5 (7,9)	7 (8,6)	11 (17,7)	10 (19,2)	33 (12,8)
Калийсберегающие диуретики	2 (3,2)	2 (2,5)	1 (1,6)	0	5 (1,9)

и 3б стадий (39,7% и 39,5%, соответственно). Частота назначения БРА у больных ХБП 4 и 5 стадий снижалась до 25,8% и 13,5%, соответственно. Петлевые диуретики использовали у 27,9% больных (шестое место). Частота их назначения варьировалась от 22,2% при ХБП 3а стадии до 36,5% при ХБП 5 стадии. Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы заняли седьмую и восьмую позицию (20,5% и 12,8%, соответственно). Частота их назначения была самой низкой при ХБП 3а и 3б стадии и существенно возрастала при ХБП 4 и 5 стадий. Калийсберегающие диуретики (только спиронолактон) назначали редко (1,9%), в основном при ХБП 3а и 3б стадий (при наличии нефротического синдрома или застойной сердечной недостаточности).

Мы проанализировали также частоту назначения отдельных антигипертензивных ЛС. Среди β-адреноблокаторов чаще всего назначали бисопролол (76,5% назначений), реже – метопролол (21,9%), бетаксолол (3,2%) и небиволол (0,5%). Среди антагонистов кальция лидером по частоте назначения оказался амлодипин (57,7%), реже применялись препараты нифедипина в продленных формах (44,3%) и лерканидипин (1,3%). В группе тиазидных/тиазидоподобных диуретиков преобладало назначение индапамида (95,1%), реже применяли гидрохлоротиазид (4,9%). Среди петлевых диуретиков наиболее часто назначали торасемид (72,2%), реже – фуросемид (29,2%). Среди ингибиторов АПФ лидером был фозиноприл (70,5%), реже применяли эналаприл (17,1%), периндоприл (8,6%), лизиноприл (1,9%), квинаприл (1,0%). В группе БРА в 75,0% случаев назначали лозартан, реже – телмисартан (26,3%), вальсартан (2,5%) и кандесартан (1,3%). Из агонистов центральных имидазолиновых рецепторов применялся в основном моксонидин (88,9%), реже – рилменидин (14,8%). Среди α-адреноблокаторов назначали доксазозин (87,9%) и тамсулозин (12,1%).

Частота назначения блокаторов РАС в зависимости от выраженности протеинурии и СКФ представлена в табл. 5. В целом частота применения блокаторов РАС снижалась по мере увеличения протеинурии – с 92,7% до 87,0% при СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м^2 и с 61,9% до 40,9% при СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2.

Обсуждение

В соответствии с современными рекомендациями препаратами первой линии для лечения АГ у больных с ХБП являются блокаторы РАС [1-5,12]. Однако, в нашем исследовании ни ингибиторы АПФ, ни БРА не были лидерами по частоте назначения. Их применяли реже, чем β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, а также тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Общая частота назначения блокаторов РАС (69,4%) все равно была ниже частоты применения β-адреноблокаторов. Это вряд ли можно считать оправданным, поскольку дополнительные показания для назначения последних, такие как стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца и др., имелись только у 14,7% больных. Высокую частоту назначения антагонистов кальция и тиазидных/тиазидоподобных диуретиков можно объяснить тем, что эти классы препаратов широко используются для комбинированной терапии АГ, в том числе рациональным признается их сочетание с блокаторами РАС [1-5]. Однако, тиазидные/тиазидоподобные диуретики не должны применяться при снижении СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2. В нашем исследовании частота их назначения при ХБП 4 стадии (58,1%) даже превышала таковую при ХБП 3а стадии (52,4%), что не

ТАБЛИЦА 5. Частота назначения блокаторов РАС в зависимости от выраженности протеинурии и СКФ

Степень протеинуриии	СКФ, мл/мин/1,73 м^2	Ингибиторы АПФ (n, %)	БРА (n, %)	Все блокаторы РАС (n, %)
Оптимальная или незначительно повышенная (А1) (n=89)	<30 (n=21)	8 (38,1)	5 (23,8)	13 (61,9)
	≥30 (n=68)	32 (47,1)	33 (48,5)	63 (92,7)
	Всего (n=89)	40 (44,9)	38 (42,7)	76 (85,4)
Высокая (А2) (n=49)	<30 (n=24)	9 (37,5)	2 (8,3)	11 (45,9)
	≥30 (n=25)	14 (56,0)	9 (36,0)	22 (88,0)
	Всего (n=49)	23 (46,9)	11 (22,5)	33 (67,4)
Очень высокая (А3) (n=117)	<30 (n=71)	14 (19,7)	17 (23,9)	29 (40,9)
	≥30 (n=46)	28 (60,9)	13 (28,3)	40 (87,0)
	Всего (n=117)	42 (35,9)	30 (25,6)	69 (59,0)

epidem3_Layout 1 18.09.20 9:24 Page 83

соответствует современным рекомендациям.

Антигипертензивные препараты других классов назначали при наличии специфических показаний. Например, применение петлевых диуретиков оправдано при снижении СКФ<30 мл/мин/1,73 м ^{2}, наличии отечного синдрома, а также для коррекции гиперкалиемии у больных с ХБП. В нашем исследовании у 47,2% пациентов, получавших петлевые диуретики, были выявлены снижение СКФ<30 мл/мин/1,73 м ^{2}, у 44,4% – застойные явления и у 27,78% – гиперкалиемия. Таким образом, применение петлевых диуретиков в большей части случаев было оправданным. Агонисты центральных имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы, согласно рекомендациям, могут использоваться для комбинированной терапии резистентной АГ [1-5]. В нашем исследовании среднее число антигипертензивных ЛС у больных, получавших агонисты имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы, составило 4,2±0,1 и 4,5±0,2, соответственно. Безусловно, эти пациенты плохо отвечали на антигипертензивную терапию, что требовало назначения дополнительных классов антигипертензивных препаратов.

Выбор конкретных антигипертензивных ЛС производился с учетом степени снижения функции почек и особенностей фармакокинетики. Так, среди β-адреноблокаторов применялись только препараты с печеночным клиренсом. Среди ингибиторов АПФ чаще всего назначали фозиноприл, который в одинаковой степени выводится печенью и почками и у пациентов с ХБП имеет преимущество перед эналаприлом и другими препаратами, которые выводятся преимущественно почками. Среди антагонистов кальция применяли только препараты 2 и 3 поколения (чаще амлодипин), которые являются оптимальными для длительной терапии АГ. Среди диуретиков преобладало назначение лучших на сегодняшний день препаратов – индапамида в группе тиазидных/тиазидоподобных диуретиков и торасемида в группе петлевых диуретиков. Из дополнительных классов чаще применялись наиболее изученные в клинических исследованиях ЛС – моксонидин и доксазозин.

Таким образом, в нашем исследовании фармакотерапия АГ в целом соответствовала современным рекомендациям, поскольку преимущественно использовались основные классы антигипертензивных ЛС, а выбор препаратов производился с учетом степени нарушения функции почек. Однако, не совсем понятно, почему блокаторы РАС, которые считают препаратами выбора у больных ХБП, не получали более 30% изученных пациентов. Дополнительный анализ этой подгруппы показал, что у 36,7% из них была выявлена гиперкалиемия при поступлении или в процессе лечения, а у 5,6% – двусторонние стенозы почечных артерий, которые являются противопоказаниями для назначения блокаторов РАС. Тем не менее, у большей части больных, не получавших ни ингибиторы АПФ, ни сартаны, явных противопоказаний для назначения блокаторов РАС не было, особенно при ХБП 4 и 5 стадий. Возможно, врачи опасались назначения указанных лекарственных средств при СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2, поскольку известно, что в этом случае блокаторы РАС чаще вызывают нежелательные лекарственные реакции [2]. Тем не менее, при ХБП 4 и 5 стадии возможно и оправдано аккуратное назначение ингибиторов АПФ с печеночным клиренсом и сартанов.

Необходимо также отметить, что особенно важным признается применение блокаторов РАС у больных с ХБП и протеинурией А2-А3, в то время как при протеинурии А1 данные препараты не имеют преимуществ перед другими классами антигипертензивных ЛС [1-5]. Однако, как видно из табл. 5, наибольшая частота назначения блокаторов РАС в нашей группе больных была отмечена при протеинурии А1 независимо от СКФ, а не у пациентов с протеинурией А2-А3, как следовало ожидать.

Наши данные по фармакотерапии АГ при ХБП согласуются с результатами других проведенных исследований. В большинстве из них частота назначения блокаторов РАС была даже ниже, чем в нашей работе. В частности, в ретроспективном исследовании у 20388 пациентов с ХБП 3-5 стадий, наблюдавшихся в штате Нью-Йорк с 2007 по 2013 г., частота назначения блокаторов РАС была относительно низкой (58,8%), хотя она и возрастала, когда пациент обращался к нефрологу (64,1% против 57,1%) [12]. Как и в нашем исследовании, частота применения блокаторов РАС снижалась при прогрессировании ХБП (3-я стадия – 60,0%; 4-я – 55,7%; 5-я – 42,3%). В ретроспективном исследовании M. Salman и соавт. у 615 пациентов с ХБП 3-5 стадии, получавших лечение с января 2010 г. по декабрь 2013 г. в Малазии, частота назначения ингибиторов РАС составила 50,6% и достоверно уменьшалась при снижении функции почек [13]. Как и в нашем случае, процент пациентов с ХБП, получавших антагонисты кальция, диуретики и α-адреноблокаторы, значительно увеличивался при снижении функции почек. Сходные данные были получены в многоцентровом наблюдательном исследовании CRIC (939 больных ХБП с расчетной СКФ от 20 до 70 мл/мин/1,73 м ^{2}) [14]. При медиане наблюдения 7,5 лет с июня 2003 года по сентябрь 2008 года частота применения ингибиторов РАС снижалась с 75% на 3-й стадии ХБП до 37% на 5-й стадии, особенно среди пациентов с существенной протеинурией. В то же время применение β-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков неуклонно увеличивалось по мере прогрессирования ХБП. В крупном австралийском исследовании у 15415 больных ХБП было показано, что 42% пациентов со СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 не получали терапию блокаторами РАС [15]. В работе S. Shirazian и соавт. среди 627 пациентов с ХБП средней и тяжелой степени блокаторы РАС не были назначены в 36% случаев [16]. Было установлено, что в этой группе пациенты имели более низкую СКФ, чем в группе пациентов, получавших блокаторы РАС. Среди документированных причин отказа от блокаторов РАС наиболее частыми были гиперкалиемия и острое повреждение почек

С другой стороны, в литературе есть свидетельства и

более частого назначения блокаторов РАС, чем в нашем исследовании. В частности, в работе M. Alvarez и соавт. 74% из 408 пациентов с ХБП 3 стадии получали блокаторы РАС [17]. Частота их назначения у пациентов с сахарным диабетом, АГ и микроальбуминурией была ниже, чем у пациентов с АГ без микроальбуминурии (72% против 87%). У пациентов без сахарного диабета, наоборот, частота назначения блокаторов РАС была выше при наличии микроальбуминурии (88% против 69%). В Сингапуре, по данным почечного регистра National Healthcare Group, среди пациентов с ХБП 3-5 стадий и АГ частота применения блокаторов РАС увеличилась с 78,4% в 2007 г. до 84,1% в 2011 г. [18].

Таким образом, недостаточная частота применения блокаторов РАС при ХБП 3-5 стадий, видимо, является общемировой проблемой. По мере прогрессирования ХБП частота их назначения снижалась, в то время как частота применения β- и α-адреноблокаторов, антагонистов кальция и диуретиков увеличивалась.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что стационарная практика фармакотерапии АГ при ХБП 3-5 стадий в реальной клинической практике в целом соответствует современным рекомендациям. Однако, частота назначения блокаторов РАС остается недостаточной, а возможности нефропротекции используются далеко не в полной мере, особенно у больных ХБП 4-5 стадий и при высокой и очень высокой протеинурии.

Конфликт интересов: нет.

1. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Клиническая нефрология 2012;4:4-26 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, et al. National Guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Nephrology (Saint-Petersburg) 2012;16(1):89-115 (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии при хронической болезни почек. Москва 2014: 74 с. [Clinical Guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Moscow, 2014 (In Russ.)].
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):3786 (In Russ.)].
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens 2018;36(10):1953–2041.
5. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2014;8(112):7–37.
6. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12):861–9.
7. GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349:1857-63.
8. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. AIPRI Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med 1996;334:939-45.
9. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin- receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851–60.
10. Remuzzi G, Chiurchiu C, Ruggenenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: nondiabetic nephropathies (REIN). Kidney Int Suppl 2004;92:S90–S96.
11. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. H. Renin-angiotensin system inhibi-tors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta- analysis of randomized clinical trials. Am J Kidney Dis 2016;67:728–41.
12. Arora P, Elkin PL, Eberle J, et al. An observational study of the quality of care for chronic kidney disease: a Buffalo and Albany, New York metropolitan area study. BMC Nephrol 2015;16:199.
13. Salman M, Khan AH, Adnan AS, et al. Evaluation of medication use in Malaysian pre-dialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl 2017;28:517-23.
14. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, et al Use of antihypertensive agents and association with risk of adverse outcomes in chronic kidney disease: focus on angiotensinconverting en-zyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. J Am Heart Assoc. 2018;7:e009992.
15. Pilotto LS, Ball PA, Smithard JM, Kennedy DR. Electronic recordssuggest suboptimal management of chronic kidney disease in general practice. Aust J Rural Health 2012;20:195-9.
16. Shirazian S, Grant CD, Mujeeb S, et al. Underprescription of renin-angiotensin system blockers in moderate to severe chronic kidney disease. Am J Med Sci 2015;349(6):510-5.
17. Alvarez M, Ardiles L. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with stage 3 chronic kidney disease. Rev Med Chil 2019;147(2):173-80.
18. Ang GY, Heng BH, Liew AS, Chong PN. Quality of care of patients with chronic kidney disease in national healthcare group polyclinics from 2007 to 2011. Ann Acad Med Singapore 2013;42(12):632–639.

Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease in real clinical practice

M.A. Pliasheshnikov[1], Z.A. Titova[1], Yu.V. Volkova[1], O.G. Zhgut[2]

[1]Department of anesthesiology, reanimatology and clinical pharmacology with a course of postsecondary professional education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, [2]Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

Aim. To evaluate the antihypertensive therapy in patients with stage 3-5 chronic kidney disease (CKD) and arterial hypertension (AH) in the nephrological department of a multidisciplinary hospital.

Material and methods. In a retrospective study, we evaluated medical records of 258 hypertensive patients with stage 3-5 CKD who were admitted to the nephrology department of the Regional Clinical Hospital in Barnaul.

Results. The average number of prescribed antihypertensive drugs was 3.1 ± 0.1. The frequency of prescription was 72.5% for beta-blockers, 57.8% for calcium antagonists, 55.8% for thiazide and thiazide-like diuretics, 27.9% for loop diuretics, 1.9% for potassium-sparing diuretics, 40.7% for angiotensin converting enzyme inhibitors, 31.0% for angiotensin receptor blockers, 20.5% for central imidazoline receptor agonists, and 12.8% for alpha-blockers. The total frequency of renin-angiotensin system (RAS) blockers prescription was 69.4%. It decreased in patients with a lower glomerular filtration rate and a higher proteinuria. More than half of patients not receiving RAS blockers did not have clear contraindications for their use.

Conclusion. In real clinical practice, not all patients with CKD who require nephroprotection, particularly with stage 4-5 CKD and high proteinuria, receive this kind of treatment.

Keywords. *Chronic kidney disease, renin-angiotensin system blockers, arterial hypertension.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M.A. Pliasheshnikov, Altai State Medical University, Lenin Avenue, 40, Barnaul, 656038, Russia. plya.mark@yandex.ru.

To cite: Pliasheshnikov MA, Titova ZA, Volkova YuV, Zhgut OG. Pharmacotherapy of arterial hypertension in patients with chronic kidney disease in real clinical practice. Klini ches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):80-84 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-80-84.