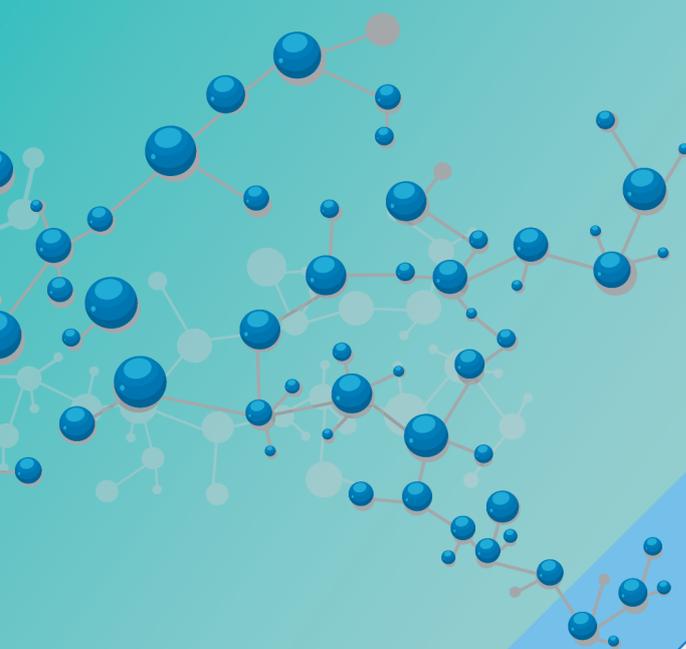


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 1 /2022

Том
Vol. 3



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Издание выходит ежеквартально

T.3, №1, 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Багмет А.Д., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Брижак З.И., д.псих.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Гончарова З.А., д.м.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Горбань В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Горблянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дробота Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Терентьев В.П., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Улезько С.И., д.ю.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Конради А.О., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)
Сычев Д.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ткачева О.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Lovic Dragan, MD, PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD, PhD (Riga, Latvia)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия)

Адрес редакции и издателя:

344022, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Тел. +7 918 571 0558

Отпечатано:

ИП Ютишев А.С.
344004, г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25,
тел. (863) 263 05 56

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере связи, информацион-
ных технологий и массовых коммуника-
ций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77 – 77773 от 29 января 2020 г.

Все права защищены. Ни одна часть этого
издания не может быть преобразована в
электронный вид либо воспроизведена
любым способом без предварительного
согласования с издателем.

Материалы представленных статей рецен-
зируются согласно требованиям к публика-
циям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Верстка – ИП Ютишев А.С.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.3, №1, 2022

EDITOR-IN-CHIEF:

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Andrei V. Safronenko, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Bagmet A.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Brizhak Z.I., Dr. Sci. (Psychology), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)

Dosaeva G.S., Dr. Sci. (Juridical), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)

Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)

Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Terentyev V.P., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Ulezko S.I., Dr. Sci. (Juridical), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)

Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)

Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Drapkina O.M., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)

Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Konradi A.O., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)

Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)

Sychyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)

Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

Larisa A. Khaishva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

29, Nakhichevsky Lane,
Rostov-on-Don 344022 Russia
E-mail: therapeuticjour@gmail.com
Tel.: +7 918 571 0558

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77 – 77773 from January 29, 2020.

The materials of the submitted articles are reviewed in accordance with the requirements for publications regulated by the HAC.

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

Release date: 30.03.2022 Order 64
Circulation: 100. Price is free

All rights reserved. No part of this publication may be converted to electronic form or reproduced in any way without the prior approval of the publisher.

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

<i>Канорский С.Г.</i> ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ	7-14
<i>Ребров А.П.</i> ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	15-19
<i>Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С.</i> ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: КРИТЕРИИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ. ЧАСТЬ II	20-25

Оригинальные исследования

<i>Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Несова А.К., Кондратьев М.Ю.</i> КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП КАК ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА	26-33
<i>Глова С.Е., Хаишева Л.А., Разумовский И.В., Шлык С.В.</i> МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	34-41
<i>Бубнова М.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛ/АМЛОДИПИН И ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ	42-49
<i>Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А., Рабаданов Д.А.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЯТИКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОМЕНА СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	50-59
<i>Хоролец Е.В., Ахвердиева М.К.</i> КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА	60-66
<i>Пащенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Сафроненко В.А., Ланкина М.С.</i> ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИРЕОСТАТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ	67-73
<i>Батюшин М.М.</i> РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ (ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА)	74-82
<i>Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Хатламаджиян В.В., Кузнецова Ю.В., Рябоконева Т.Ю.</i> ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА МЕТАБОЛИЗМ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ	83-88
<i>Ефремов В.В., Залевская А.И.</i> ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОГНИТИВНОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ	89-94

Клинические случаи

<i>Холодова В.Е., Намиткоков А.М., Донец Е.К., Кручинова С.В., Космачева Е.Д.</i> СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА В СЛЕДСТВИИ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ	95-105
<i>Бурцева Е. А., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикова Е.В., Герасимова О.В.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	106-111

Медицина и право

<i>Самойлова Ю.Б., Березин И.Г., Шепелева Ю.Л.</i> ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ РАЗГЛАШЕНИЯ ВРАЧЕБНОЙ ТАЙНЫ В СВЕТЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ НОВЕЛЛ 2021 ГОДА	112-115
---	---------

Обмен опытом

<i>Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П.</i> ПРЕПОДАВАНИЕ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ: УРОКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ	116-120
--	---------

CONTENTS:

Review

<i>Kanorskii S.G.</i> ATRIAL FIBRILLATION IN OLD AGE: CURRENT TREATMENT OPTIONS.....	7-14
<i>Rebrov A.P.</i> HEART DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	15-19
<i>Krutikov E. S., Vostrikova A.N., Krutikova M.S.</i> HEPATORENAL SYNDROME: CRITERIA AND PROBLEM OF DIAGNOSIS (PART II).....	20-25

Origins

<i>Tukish O.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Nesova A.K., Kondratiev M.Y.</i> CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES AND THE NATURE OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS AS FACTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION.....	26-33
<i>Glova S.E., Khaisheva L.A., Razumovsky I.V., Shlyk S.V.</i> MICROCIRCULATORY CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION	34-41
<i>Bubnova M.A., Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Jukova N.V., Kostyukova E.A.</i> EFFICACY OF PERINDOPRIL/AMLODIPINE AND VALSARTAN/AMLODIPINE COMBINATIONS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.....	42-49
<i>Skibitsky V.V., Garkusha E.S., Fendrikova A.V., Kudryashov E.A., Rabadanov D.A.</i> EFFICIENCY OF FIVE-COMPONENT THERAPY AT REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON SALTSENSITIVITY PHENOMENON	50-59
<i>Khorolets E.V., Akhverdieva M.K.</i> CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION.....	60-66
<i>Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Safronenko V.A., Lankina M.S.</i> EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THYROSTATICS IN THE TREATMENT OF COMORBID PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS.....	67-73
<i>Batiushin M.M.</i> THE PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS EFFECT ON THE COURSE AND PROGNOSIS (EXPERIENCE OF ONE CENTER).....	74-82
<i>Gasnov M.Z., Batyushin M.M., Terentyev V.P., Khatlamadzhiyan V.V., Kuznetsova Yu.V., Ryabokoneva T.Yu.</i> THE IMPACT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ON MUSCLE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS.....	83-88
<i>Efremov V. V., Zalewska A. I.</i> DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF COGNITIVE EEG IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT	89-94

Clinical cases

<i>Kholodova V.E., Namitokov A.M., Donets E.K., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D.</i> A CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO SPONTANEOUS DISSECTION OF THE CORONARY ARTERY.....	95-105
<i>Burtseva E. A., Shatokhin Y. V., Snezhko I. V., Ryabikina E. V., Gerasimova O. V.</i> A CLINICAL CASE OF ATYPICAL COURSE AND DIFFICULTIES IN DIAGNOSING HODGKIN'S LYMPHOMA.....	106-111

Medicine and law

<i>Samojlova Yu.B., Berezin I.G., Shepeleva Yu.L.</i> LEGAL REGULATION OF DISCLOSURE OF MEDICAL CONFIDENTIALITY IN THE LIGHT OF LEGISLATIVE NOVELTIES OF 2021.....	112-115
---	---------

Experience exchange

<i>Ponomareva E.Yu., Dorogoikina K.D., Rebrov A.P.</i> TEACHING THERAPY IN A PANDEMIC: LESSONS AND PERSPECTIVES.....	116-120
---	---------

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами 1-й номер 2022 года «Южно-Российского журнала терапевтической практики», в котором Вашему вниманию предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев, материал по обмену опытом.

Заслуживают внимания обзоры, которые посвящены актуальным проблемам практической медицины. Учитывая высокую распространенность фибрилляции предсердий, чрезвычайно интересным представляется анализ данных литературы об особенностях ведения пациентов с фибрилляцией предсердий старческого возраста, подготовленный профессором С.Г. Канорским. В статье обсуждаются современные представления о факторах риска развития аритмии, вопросы выбора лекарственных препаратов для контроля ритма или частоты сокращения желудочков. Особое внимание уделено антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений у лиц старческого возраста.

Статья профессора А.П. Реброва посвящена проблеме поражения сердца у пациентов с ревматоидным артритом. Представленный анализ результатов ряда исследований свидетельствует о повышении риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ревматоидным артритом, что позволяет судить о существенном вкладе заболевания в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

На страницах журнала продолжаем обсуждать особенности гепаторенального синдрома (часть II) в статье профессора Крутикова Е.С. с соавторами. Опираясь на данные литературы, авторы подробно описывают диагностические критерии гепаторенального синдрома, проблемы диагностики почечной недостаточности у больных циррозом печени.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным проблемам артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, дисциркуляторной энцефалопатии. В статье О.В. Плукиш с соавторами описываются особенности анамнеза, клинического течения, а также характера оказания медицинской помощи пожилым пациентам с острым инфарктом миокарда, проводится оценка их влияния на прогноз. Две статьи посвящены проблеме сочетания артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. В работе С.Е. Глова с соавторами представлен анализ показателей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, и при их сочетании. Более выраженные микроциркуляторные изменения у пациентов с сочетанной патологией авторы объясняют взаимным усилением тканевой гипоксии, гипоксемии, оксидативного стресса, системным воспалением, ускорением процессов сосудистого повреждения. Заслуживает внимания статья М.А. Бубновой с соавторами, в которой проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности применения двух схем комбинированной антигипертензивной терапии (периндоприл/амлодипин



и валсартан/амлодипин) у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Проблеме артериальной гипертензии посвящена и работа В.В. Сквибицкого с соавторами, в которой изучается эффективность пятикомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией в зависимости от феномена «солечувствительности». В двух статьях вниманию читателей предлагается обсуждение проблемы сердечной недостаточности. В статье Е.В. Хоролец и М.К. Ахвердиевой проводится оценка риска развития сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда. Работа Е.В. Пащенко с соавторами посвящена вопросам оптимизации ведения пациентов с сочетанием тиреотоксикоза и сердечной недостаточности ишемического генеза. Учитывая актуальность проблемы хронической болезни почек, важной представляется статья профессора М.М. Батюшина, в которой проводится анализ распространенности бессимптомной гиперурикемии, а также оценка её взаимосвязей с метаболическими расстройствами и осложнениями при хронической болезни почек. В работе М.З. Гасанова с соавторами обсуждается влияние хронической болезни почек на метаболизм мышечной ткани у пациентов на гемодиализе. Заслуживает внимания статья В.В. Ефремова и А.И. Залевской, которая посвящена изучению электрофизиологических особенностей у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и умеренными когнитивными расстройствами. Надеемся, что результаты представленных оригинальных исследований заинтересуют врачей различных специальностей.

В разделе «Клинические случаи» вниманию читателей предлагаются разборы двух диагностически трудных клинических случаев. Интересным представляется описание случая инфаркта миокарда вследствие спонтанной диссекции коронарной артерии. Во втором клиническом случае продемонстрированы трудности диагностики лимфомы Ходжкина при атипичном течении заболевания.

Безусловно, внимание врачей привлечет статья Ю.Б. Самойловой, И.Т. Березина, Ю.А. Шепелевой, посвященная правовому регулированию разглашения врачебной тайны.

Большой интерес вызывает статья авторов из Саратовского государственного медицинского университета (Е.Ю. Пономарева, К.Д. Дорогойкина, А.П. Ребров), представленная в разделе «Обмен опытом», в которой обсуждаются особенности преподавания госпитальной терапии в условиях пандемии, возможности сочетания очной и дистанционной форм обучения, представлен опыт использования дистанционных технологий в качестве дополнения к традиционным формам преподавания клинической дисциплины.

Мы надеемся, что знакомство с очередным номером журнала будет интересным и полезным как практикующим врачам, так и специалистам, занимающимся научной деятельностью.

С уважением, доктор медицинских наук,
профессор, главный редактор журнала
А.И. Чесникова

© Канорский С.Г., 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

С.Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

В старческом возрасте у больных с ФП сочетаются высокий риск инсульта, кровотечения и смерти, но такие пациенты были недостаточно представлены в рандомизированных клинических исследованиях. Проведены поиск и анализ 4176 литературных источников из баз данных MEDLINE/PubMed и eLIBRARY по ключевым словам «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly», «фибрилляция предсердий», «старческий возраст». В обзор включены важнейшие исследования, отражавшие современные представления о факторах риска развития, осложнениях и лечении ФП в старческом возрасте. Обсуждаются результаты терапии с целью контроля частоты желудочковых сокращений, для контроля синусового ритма при ФП с помощью лекарственных средств и катетерной абляции. Рассматриваются данные исследований предупреждения тромбозомболических осложнений у больных с ФП путем применения антикоагулянтов и имплантируемых устройств.

Ключевые слова: обзор, фибрилляция предсердий, старческий возраст, лечение, факторы риска, контроль частоты, контроль ритма, катетерная абляция, антикоагулянты, окклюзия ушка левого предсердия

Для цитирования: Канорский С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: современные возможности лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

Контактное лицо: Канорский Сергей Григорьевич, kanorskysg@mail.ru

ATRIAL FIBRILLATION IN OLD AGE: CURRENT TREATMENT OPTIONS

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

In older age, patients with atrial fibrillation (AF) have a high risk of stroke, bleeding, and death, but such patients have been underrepresented in randomized clinical trials. A search and analysis of 4 176 literature sources from the MEDLINE/PubMed and eLIBRARY databases was carried out for the keywords «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly». The review includes the most important studies reflecting the current understanding of risk factors for development, complications and treatment of AF in old age. The results of therapy to control the ventricular rate, to control sinus rhythm in AF with drugs and catheter ablation are discussed. The data of studies on the prevention of thromboembolic complications in patients with AF by the use of anticoagulants and implantable devices are considered.

Keywords: review, atrial fibrillation, old age, treatment, risk factors, rate control, rhythm control, catheter ablation, anticoagulants, left atrial appendage occlusion

For citation: Kanorskii S.G. Atrial fibrillation in old age: current treatment options. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(1):7-14. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-7-14

Corresponding author: Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru

Введение

Распространённость фибрилляции предсердий (ФП) увеличивается с возрастом, поэтому количество больных с данной аритмией растёт по мере старения населения планеты [1]. Сообщалось, что у людей в возрасте >80 лет ФП выявляется в 10% случаев, но эти данные не учитывают многочисленные невыявленные случаи аритмии. Средний возраст больных, в котором у них впервые диагностируется ФП, составляет примерно 75 лет, что указывает на актуальность исследований ее лечения в старческом возрасте (≥ 75 лет) [2].

С целью установления современных возможностей и особенностей лечения ФП у больных старческого возраста проведены поиск и анализ литературных источников на английском и русском языках в базах данных MEDLINE/PubMed по ключевым словам «atrial fibrillation», «old age», «older», «elderly» и eLIBRARY по ключевым словам «фибрилляция предсердий», «старческий возраст». Использовались фильтры «clinical trial», «meta-analysis», «randomized controlled trial», «review», «systematic review», «10 years». Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о факторах риска развития, осложнениях и лечении ФП в старческом возрасте. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. После скрининга 4176 источников литературы отобраны и проанализированы 532 наиболее значимых статьи, доступных в полнотекстовом формате, из них в обзор вошли 59 наиболее цитируемых. В настоящей работе обсуждены современные возможности и ограничения лечения пациентов с ФП старческого возраста.

Факторы риска и возможности профилактики фибрилляции предсердий

Возраст является немодифицируемым фактором риска ФП, однако другие, способствующие развитию этой аритмии факторы в определённой степени поддаются коррекции. К ним относятся избыточная масса тела и ожирение, употребление алкоголя, обструктивное апноэ сна, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиподинамия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек.

В исследовании REVERSE-AF показано, что ожирение ассоциировалось с прогрессированием ФП, а снижение массы тела и интенсивный контроль факторов риска приводили к уменьшению симптомов ФП и обратному развитию

ремоделирования сердца [3]. В продолжающемся рандомизированном контролируемом исследовании LOSE-AF оцениваются преимущества снижения массы тела во влиянии на клиническое течение ФП у пациентов в возрасте от 60 до 85 лет¹.

Больные (n=97 869) из корейской общенациональной базы данных были разделены на три группы в соответствии со статусом потребления алкоголя до и после установления диагноза ФП: не употреблявшие алкоголь (51%), употреблявшие алкоголь в процессе наблюдения (36%) и воздержавшиеся от алкоголя после установления диагноза ФП (13%). В течение пяти лет наблюдения ишемический инсульт диагностировали у 3120 пациентов. Больные, не употреблявшие алкоголь или воздержавшиеся от него, имели более низкий риск инсульта, чем продолжавшие употреблять алкоголь, и такой результат прослеживался в подгруппах людей различного возраста (<65, 65–74 и ≥ 75 лет) [4].

По данным регистра ORBIT-AF, включавшего 10132 больных с ФП пожилого и старческого возраста, при наличии обструктивного апноэ сна (n=1841) создание постоянного положительного давления в дыхательных путях уменьшало вероятность прогрессирования до постоянной формы аритмии по сравнению с не получавшими такого лечения (относительный риск (ОР) — 0,66; при 95% доверительном интервале (ДИ) — 0,46–0,94; p=0,021) [5].

Вторичный анализ данных исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial, включавший 8022 пациента, показал, что интенсивное снижение артериального давления было связано с уменьшением риска развития ФП (ОР — 0,74 (95%); ДИ — 0,56–0,98; p=0,037), последовательным в заранее определенных возрастных подгруппах <75 лет и ≥ 75 лет; $p_{\text{взаимодействия}}=0,34$ [6].

Среди 421855 пациентов с сахарным диабетом 2 типа из шведского национального регистра диабета оценивался риск развития ФП в сравнении с 2131223 лицами из общей популяции в период с 2001 по 2013 гг. (возраст примерно 1/4 участников исследования составлял ≥ 75 лет). Риск возникновения ФП при сахарном диабете 2 типа в целом был на 28% выше, причём при хорошем гликемическом контроле (гликозилированный гемоглобин $\leq 6,9\%$) и нормоальбуминурии — всего на 16% выше, но резко возрастал при неудовлетворительном гликемическом контроле и/или альбуминурии. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет с сахарным диабетом 2 типа

¹ ClinicalTrials.gov. Identifier NCT03713775. LOSE-AF: can Weight Loss Help Patients With Atrial Fibrillation? Accessed January 23, 2022. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713775>.

риск ФП в целом оказался на 21% выше (на 25% у женщин и на 14% у мужчин) [7]. Сообщалось, что современные гипогликемизирующие средства снижают заболеваемость ФП у больных сахарным диабетом 2 типа, но средний возраст участников исследований был <65 лет [8].

В Cardiovascular Health Study показано, что большая средняя дистанция и более высокий темп регулярной ходьбы ассоциировались со снижением риска развития ФП у пожилых людей (средний возраст 73 года), наблюдававшихся в течение 12 лет [9]. Кроме того, у пациентов с ФП увеличение физической активности, по данным опроса, было связано с более низким риском смертности даже в возрасте ≥ 75 лет [10].

Ишемическая болезнь сердца может способствовать дилатации и ремоделированию предсердий, что повышает риск ФП и ухудшает прогноз [11]. ФП повышает риск инфаркта миокарда (ОР — 1,54 (95%); ДИ — 1,26–1,85) [12], а инфаркт миокарда связан с повышенным риском ФП (ОР — 1,64 (95%); ДИ — 1,38–1,96) [13].

ФП и сердечная недостаточность предрасполагают друг к другу из-за ремоделирования предсердий и развития кардиомиопатии [14]. Приверженность к рекомендованной медикаментозной терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса может снижать риск ФП [15]. В то же время в исследовании SENIORS у пациентов в возрасте >70 лет с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса не наблюдалось существенного позитивного эффекта небиволола в отношении первичной или вторичной профилактики ФП [16].

В метаанализе трёх когортных исследований (n=16 769) хроническая болезнь почек (расчётная скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м) и высокое соотношение альбумин/креатинин в моче ассоциировались с возникновением ФП у пациентов разного возраста (<65 лет, ≥ 65 лет). В одном из них — Cardiovascular Health Study (средний возраст больных 75 лет) — прослеживалась отчетливая связь между хронической болезнью почек и эпизодами ФП [17].

В старческом возрасте рекомендуются профилактические мероприятия, нацеленные на модификацию факторов риска ФП и её осложнений. Между тем убедительных научных данных в отношении их результативности в старческом возрасте в настоящее время недостаточно [11].

Контроль частоты желудочковых сокращений и контроль синусового ритма

Традиционно у пациентов с ФП старческого возраста врачи выбирают стратегию контроля ча-

стоты желудочковых сокращений, отказываясь от восстановления синусового ритма из-за представлений о неэффективности собственно антиаритмической терапии и отсутствии у нее прогностического преимущества. В рандомизированном исследовании EAST-AFNET 4 (n=2 789) удалось показать прогностическое превосходство стратегии раннего (в пределах года от диагностирования ФП, медиана времени была 36 дней) контроля синусового ритма, но средний возраст пациентов составлял 70 лет [18].

В метаанализе 5 наблюдательных исследований с участием 86926 пациентов с ФП в возрасте от 75 до 92 лет сообщалось об отсутствии существенных различий смертности от всех причин при лечении с целью контроля частоты желудочковых сокращений против терапии для сохранения синусового ритма. Контроль ритма ассоциировался со снижением риска инсульта (ОР — 0,86 (95%); ДИ — 0,80–0,93), но этот результат в значительной степени основывался на данных одного исследования [19].

В итальянском наблюдательном исследовании у госпитализированных в 2008–2014 гг. больных с ФП сравнивали терапию для контроля частоты желудочковых сокращений (n=626; средний возраст — 82 года) с лечением для контроля синусового ритма (n=125; средний возраст — 80 лет). При наблюдении в течение 12 месяцев не обнаруживалось различий между группами в количестве смертельных исходов от сердечно-сосудистых и от всех причин [20].

В ретроспективном датском исследовании у 100935 больных с ФП (средний возраст — 78 лет) в период с 2000 по 2015 гг. оценивали случаи обморока и травмы, связанной с падением, при лечении для контроля частоты желудочковых сокращений или контроля синусового ритма. Суммарный риск обморока или травмы оказался выше (ОР — 1,29 (95%); ДИ — 1,17–1,43) в группе приема антиаритмических препаратов по сравнению с группой монотерапии для контроля частоты желудочковых сокращений. Этот риск был наиболее высок в первые 90 дней лечения, с максимумом в первые две недели, применения антиаритмических препаратов, существенно возрастал при использовании амиодарона [21].

Согласно результатам метаанализа, включавшего 627620 пациентов с ФП, приём дигоксина сопровождался значительным повышением риска смерти (ОР — 1,23 (95%); ДИ: 1,17–1,30; p<0,01) [22]. В исследовании апиксабана ARISTOTLE концентрация дигоксина в сыворотке $\geq 1,2$ нг/мл была связана с повышением смертности на 56% [23].

В небольшом исследовании RATE-AF (n=160; средний возраст — 76 лет) у пациентов с постоянной ФП и симптомами сердечной недостаточности бисопролол и дигоксин оказывали сходное влия-

ние на качество жизни через 6 месяцев. При этом через 12 месяцев в группе дигоксина выявлялся существенно более низкий уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p=0,005$), реже наблюдались побочные эффекты терапии (25% случаев против 64% в группе бисопролола; $p<0,001$) [24].

Продолжающаяся дискуссия о связи дигоксина со смертностью обусловлена отсутствием соответствующих крупных хорошо организованных рандомизированных исследований у больных с ФП и различиями ранее сопоставлявшихся популяций пациентов.

Катетерная абляция в левом предсердии может применяться при ФП в пожилом возрасте, особенно если симптомы аритмии сохраняются, несмотря на медикаментозную терапию [25, 26]. В рандомизированном исследовании SABANA с участием 2204 симптомных пациентов с ФП не удалось подтвердить гипотезу о прогностическом превосходстве катетерной абляции в сравнении с терапией антиаритмическими препаратами при проведении стратегии контроля синусового ритма. При медиане периода наблюдения 48,5 месяцев суммарный риск событий первичной конечной точки (смерть, инвалидизирующий инсульт, большое кровотечение или реанимация при внезапной остановке сердца) составлял 8,0% в группе абляции против 9,2% в группе медикаментозной терапии (ОР — 0,86 (95%); ДИ — 0,65–1,15; $p=0,30$) [27]. Катетерная абляция была связана с тенденцией к снижению показателя первичной конечной точки у пациентов в возрасте <65 лет (скорректированный ОР — 0,57 (95%); ДИ — 0,30–1,09) и тенденцией к ее повышению у больных в возрасте ≥ 75 лет (скорректированный ОР — 1,39 (95%) ДИ: 0,75–2,58) [28].

Ретроспективное обсервационное исследование ($n=587$) показало, что катетерная абляция и поддержание синусового ритма у пациентов в возрасте ≥ 75 лет были связаны со снижением смертности через год и 5 лет, более низкой частотой кардиоэмболического инсульта по сравнению с больными, которым абляция не проводилась [29]. Нерандомизированный характер подобных исследований повышает вероятность систематической ошибки при выборе пациентов, которых считают кандидатами на абляцию, и убеждает в необходимости надлежащего отбора больных для проведения такой процедуры в старческом возрасте. Среди 4431 пациента с ФП смертельный исход в течение 30 дней после абляции чаще происходил у лиц в возрасте ≥ 75 лет, чем младше 75 лет (1,4% против 0,5% случаев) [30].

Ретроспективное исследование криобаллоной и радиочастотной катетерной абляции у 305 пациентов с ФП (средний возраст 78 лет) показало аналогичные эффективность в течение 12 меся-

цев (80,5% и 79,4% соответственно; $p=0,72$) и риск перипроцедурных осложнений [31]. В старческом возрасте чаще, чем у более молодых пациентов, требуются абляция триггеров вне лёгочных вен и повторные процедуры катетерной абляции [32].

В небольшом исследовании APAF-CRT ($n=133$) у пациентов с постоянной ФП (средний возраст 72 года) и продолжительностью QRS ≤ 110 мс абляция атриовентрикулярного узла с бивентрикулярной электрокардиостимуляцией по сравнению с медикаментозной терапией существенно ($p=0,004$) снижала смертность или частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности независимо от их исходной фракции выброса левого желудочка [33].

Предупреждение инсульта и системной эмболии

В последние годы проводятся исследования пользы скрининга бессимптомной ФП с помощью проверки пульса, электрокардиографии, портативных устройств для мониторинга ритма с целью снижения риска инсульта и смертности [34,35]. В рандомизированном исследовании LOOP с участием 6004 лиц без известной ФП (средний возраст — 75 лет) с минимум одним дополнительным фактором риска инсульта антикоагулянтная терапия рекомендовалась при выявлении эпизодов ФП продолжительностью ≥ 6 минут. При медиане наблюдения 64,5 месяца у 1501 участника работы с имплантируемым петлевым регистратором ФП выявлялась в 3,2 раза чаще по сравнению с группой обычного контроля ($n=4503$), что повлияло на частоту назначения антикоагулянтов (29,7% против 13,1% случаев соответственно), но не обеспечивало значимого снижения риска инсульта/системной эмболии ($p=0,11$) при средней продолжительности наблюдения 39 месяцев [36].

Несмотря на понимание необходимости антикоагулянтной терапии при ФП в старческом возрасте (возраст ≥ 75 лет добавляет 2 балла риска по шкале CHA₂DS₂-VASc), именно у этой категории пациентов она проводится реже [37], что приводит к увеличению количества ишемических инсультов [38].

Шкалы оценки риска кровотечения недостаточно точно предсказывают его развитие, ни одно исследование не подтвердило их эффективность при использовании прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) [39]. В тексте Американских рекомендаций по ФП [40] не предлагается специальная оценка риска кровотечения, но Европейские рекомендации по ФП [26] предполагают использование для этой цели шкалы HAS-BLED. Подчеркивается, что большое количество баллов при оценке риска по HAS-BLED не должно препятство-

вать использованию антикоагулянтов, потому что пациенты с высоким риском кровотечения подвержены ещё более высокому риску кардиоэмболического инсульта с необратимыми последствиями [41]. Знание модифицируемых факторов риска кровотечения следует использовать для их коррекции [26].

В ряде крупномасштабных работ оценивались эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста.

В наблюдательном исследовании (n=8962) антагонисты витамина К снижали смертность больных с ФП в возрасте <75 и ≥75 лет [42]. В свою очередь ППОАК в сравнении с варфарином значительно снижали риск инсульта/системной эмболии вне зависимости от возраста, по данным метаанализа с участием 71683 пациентов с неклапанной ФП (более 1/3 в возрасте ≥75 лет) [43]. При лечении больных с неклапанной ФП в домах престарелых (n=7905; средний возраст — 84 года, средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc 5) наблюдалось снижение смертности у получавших ППОАК по сравнению с принимавшими варфарин [44]. В крупном ретроспективном исследовании у пациентов с неклапанной ФП и сердечной недостаточностью (более 70% в возрасте ≥75 лет) риск инсульта/системной эмболии, массивного кровотечения и серьёзных неблагоприятных кардиальных событий оказался ниже при лечении ППОАК (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) по сравнению с варфарином. Приём ривароксабана ассоциировался с большим риском серьёзных кровотечений, чем лечение варфарином, а апиксабан оказался безопаснее дабигатрана и ривароксабана [45]. Субанализ пяти рандомизированных исследований с участием 28135 пациентов с ФП в возрасте >75 лет выявлял превосходство ППОАК по сравнению с варфарином — более высокую эффективность в снижении частоты инсульта/системной эмболии. Внутричерепные кровоизлияния значительно реже регистрировались у пациентов, рандомизированных в группу ППОАК, но частота больших кровотечений была одинаковой. Применение апиксабана ассоциировалось с одновременным значительным уменьшением риска внутричерепного кровотечения (на 66%), большого кровотечения (на 36%) и системной эмболии (на 29%) по сравнению с лечением варфарином [46]. В амбулаторном регистре PINNACLE у 423450 больных с ФП (средний возраст >75 лет) значительно меньше пациентов перенесли внутричерепное кровотечение на фоне лечения ППОАК по сравнению с приемом варфарина. При этом риск больших желудочно-кишечных кровотечений оказался ниже у пациентов, принимавших апиксабан и дабигатран, но был существенно выше у получавших ривароксабан. Отно-

сительные преимущества ППОАК в безопасности сокращались у пациентов в возрасте ≥75 лет [47]. У пациентов с ФП (средний возраст >75 лет), принимавших ППОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), лечение дабигатраном и ривароксабаном против терапии варфарином ассоциировалось с более низкой частотой тяжёлых осложнений (смерть, ишемический инсульт, большое кровотечение) только среди нехрупких пациентов, тогда как лечение апиксабаном сопровождалось снижением частоты осложнений у нехрупких, прехрупких и хрупких пациентов [48].

SAFIR-FC — единственное проспективное исследование ППОАК (ривароксабана; n=995) в сравнении с антагонистами витамина К (n=908), все участники которого были в возрасте ≥80 лет, а каждый четвертый больной ≥90 лет [49]. В группе применения ривароксабана наблюдались снижение риска большого (ОР — 0,53 (95%); ДИ — 0,37–0,75; p<0,001), внутримозгового (ОР — 0,38 (95%); ДИ — 0,18–0,82; p<0,05) и фатального кровотечения (ОР — 0,42 (95%); ДИ — 0,18–0,99; p=0,04), тенденция к снижению риска инсульта (ОР: 0,62; 95% ДИ: 0,29–1,33) и общей смертности (ОР — 0,81 (95%); ДИ — 0,65–1,01).

Пациенты с ФП, получавшие ППОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан), имели более низкий риск переломов костей, обусловленных остеопорозом, по сравнению с больными, применявшими варфарин [50]. Хотя ФП повышает риск деменции и при отсутствии инсульта, последний является основной причиной когнитивного снижения [51]. В ретроспективном корейском исследовании, включавшем 72846 больных с ФП, среди пациентов с инсультом в анамнезе или в возрасте 65–74 лет (но не ≥75 лет) ППОАК снижали риск деменции в сравнении с варфарином [52].

Более широкое в последние годы использование ППОАК у больных с неклапанной ФП отражает их преимущества перед варфарином в эффективности и безопасности в сочетании с удобством и простотой применения за счёт отсутствия необходимости регулярного мониторинга, что особенно важно для пациентов старческого возраста. Больным старше 80 лет может потребоваться снижение дозы ПОАК с учетом массы тела и снижения функции почек [26]. По данным наблюдательных исследований апиксабан оказался наиболее рентабельным и обеспечивавшим наибольшую чистую клиническую выгоду препаратом из группы ППОАК по сравнению с варфарином у пациентов старческого возраста [53, 54]. Однако необходимо отметить, что рандомизированных исследований, непосредственно сравнивавших различные ППОАК, не проводилось.

Чрескожная окклюзия ушка левого предсердия является альтернативным способом защиты от кардиоэмболических осложнений у пациентов

с ФП, которые не переносят пероральные антикоагулянты [25, 26]. В рандомизированном исследовании PREVAIL у больных с ФП (средний возраст 74 года) достигалась не меньшая эффективность окклюдера Watchman (n=269) в сравнении с варфаринном (n=138) в профилактике инсульта/системной эмболии, но не в отношении комбинированной конечной точки эффективности (инсульт/системная эмболия, сердечно-сосудистая или небъяснимая смерть) [55]. В проспективном германском регистре LAARGE, включавшем 638 больных с ФП (63% в возрасте ≥ 75 лет), эффективность доступных окклюдирующих устройств достигала 97,6%, в группах ≥ 75 лет и < 75 лет перипроцедурные нежелательные явления регистрировались в 13% и 12% случаев соответственно, но смертность от всех причин за один год была выше у пациентов старческого возраста (13,0% против 7,8%; $p=0,04$), хотя преимущественно наступала от несердечно-сосудистых причин [56]. В ретроспективном исследовании у 351 пациента с ФП не обнаруживалось существенных различий между больными в возрасте ≥ 75 лет и < 75 лет в общей частоте успеха окклюзии ушка левого предсердия и серьезных осложнений, связанных с процедурой, в течение семи дней (смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, инсульт/транзиторная ишемическая атака/системная эмболия, тромбирование устройства, протекание крови по периферии окклюдера) и через два года [57]. Недавно в рандомизированном исследовании PRAGUE-17 у больных с ФП и кардиоэмболией в анамнезе (средний возраст 73 года, средний риск по шкале CHA₂DS₂-VASc — 4,7 балла, по шкале HAS-BLED — 3,1 балла) проводилось сравнение чрескожной окклюзии ушка левого предсер-

дия с помощью устройств Watchman или Amulet (n=201) и лечения ППОАК (n=201; в 95% случаев применялся апиксабан) [58]. При медиане периода наблюдения 3,5 года в группах имплантации окклюдера и лечения ППОАК существенно не различались совокупный риск кардиоэмболических событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная эмболия), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, клинически значимого кровотечения (ОР — 0,81 (95%); ДИ — 0,56–1,18; $p=0,27$; $p_{\text{не меньшей эффективности}}=0,006$), частота инсульта/транзиторной ишемической атаки (ОР — 1,14 (95%); ДИ — 0,56–2,30; $p=0,72$), а риск непроедурных клинически значимых кровотечений был ниже при применении окклюдера (ОР — 0,55 (95%); ДИ — 0,31–0,97; $p=0,039$).

Заключение

Представления о современных возможностях лечения больных с ФП старческого возраста основываются главным образом на подгрупповых анализах результатов рандомизированных исследований и регистров. Исходы отдельных способов лечения пациентов с ФП в возрасте ≥ 75 лет могут как соответствовать результатам лечения более молодых больных, так и существенно отличаться от них. Продолжающиеся исследования позволяют внести уточнения в стратегию и тактику ведения больных с ФП старческого возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
2. Wang L, Ze F, Li J, Mi L, Han B, Niu H, et al. Trends of global burden of atrial fibrillation/flutter from Global Burden of Disease Study 2017. *Heart*. 2021;107(11):881-887. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317656.
3. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, et al. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *Europace*. 2018;20(12):1929-1935. DOI: 10.1093/europace/euy117.
4. Lee SR, Choi EK, Jung JH, Han KD, Oh S, Lip GYH. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4759-4768. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab315.
5. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2015;169(5):647-654.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.024.
6. Soliman EZ, Rahman AF, Zhang ZM, Rodriguez CJ, Chang TI, Bates JT, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on the Risk of Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2020;75(6):1491-1496. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14766.
7. Seyed Ahmadi S, Svensson AM, Pivodic A, Rosengren A, Lind M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: a Swedish cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):9. DOI: 10.1186/s12933-019-0983-1.
8. Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):130. DOI: 10.1186/s12933-020-01105-5.
9. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118(8):800-807. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.785626.
10. Proietti M, Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Popescu MI,

- Rasmussen LH, et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. *Europace*. 2017;19(4):535-543. DOI: 10.1093/eurpace/euw150.
11. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(16):e750-e772. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000748.
 12. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(14):1555-1566. DOI: 10.1177/2047487317715769.
 13. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000102. DOI: 10.1161/JAHA.112.000102.
 14. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484-492. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
 15. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
 16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26(3):215-225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
 17. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, Benjamin EJ, de Boer IH, Deo R, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1386-1398. DOI: 10.2215/CJN.01860217.
 18. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1305-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa2019422.
 19. Depoorter L, Sels L, Deschodt M, Van Grootven B, Van der Linden L, Tournoy J. Clinical Outcomes of Rate vs Rhythm Control for Atrial Fibrillation in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2020;37(1):19-26. DOI: 10.1007/s40266-019-00722-4.
 20. Paciullo F, Proietti M, Bianconi V, Nobili A, Pirro M, Mannucci PM, et al. Choice and Outcomes of Rate Control versus Rhythm Control in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: A Report from the REPOSI Study. *Drugs Aging*. 2018;35(4):365-373. DOI: 10.1007/s40266-018-0532-8.
 21. Dalggaard F, Pallisgaard JL, Numé AK, Lindhardt TB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, et al. Rate or Rhythm Control in Older Atrial Fibrillation Patients: Risk of Fall-Related Injuries and Syncope. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(10):2023-2030. DOI: 10.1111/jgs.16062.
 22. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-Analysis of Effects of Digoxin on Survival in Patients with Atrial Fibrillation or Heart Failure: An Update. *Am J Cardiol*. 2019;123(1):69-74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.036.
 23. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM, et al. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(10):1063-1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
 24. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508. DOI: 10.1001/jama.2020.23138.
 25. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю., Голицын С. П., Голухова Е. З., Горев М. В., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
 26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
 27. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-1274. DOI: 10.1001/jama.2019.0693.
 28. Bahnson TD, Giczewska A, Mark DB, Russo AM, Monahan KH, Al-Khalidi HR, et al. Association Between Age and Outcomes of Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: Results from the CABANA Trial. *Circulation*. 2022;145(11):796-864. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055297.
 29. Nademanee K, Amnueypol M, Lee F, Drew CM, Suwannasri W, Schwab MC, et al. Benefits and risks of catheter ablation in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):44-51. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.09.049.
 30. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, Hammill BG, Fontes JD, Daubert JP, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(18):2200-2207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.109330.
 31. Ikenouchi T, Nitta J, Nitta G, Kato S, Iwasaki T, Murata K, et al. Propensity-matched comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation for atrial fibrillation in elderly patients. *Heart Rhythm*. 2019;16(6):838-845. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.12.019.
 32. Vermeersch G, Abugattas JP, Varnavas V, De Cocker J, Schwagten B, Sieira J, et al. Efficacy and safety of the second-generation cryoballoon ablation for the treatment of persistent atrial fibrillation in elderly patients. *J Arrhythm*. 2021;37(3):626-634. DOI: 10.1002/joa3.12531.
 33. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J*. 2021;42(46):4731-4739. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab569.
 34. Zink MD, Mischke KG, Keszei AP, Rummey C, Freedman B, Neumann G, et al. Screen-detected atrial fibrillation predicts mortality in elderly subjects. *Europace*. 2021;23(1):29-38. DOI: 10.1093/eurpace/euaa190.
 35. Benjamin EJ, Go AS, Desvigne-Nickens P, Anderson CD, Casadei B, Chen LY, et al. Research Priorities in Atrial Fibrillation Screening: A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Virtual Workshop. *Circulation*. 2021;143(4):372-388. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047633.
 36. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, Krieger DW, Graff C, Kronborg C, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10310):1507-1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01698-6.
 37. Gebreyohannes EA, Salter S, Chalmers L, Bereznicki L, Lee

- K. Non-adherence to Thromboprophylaxis Guidelines in Atrial Fibrillation: A Narrative Review of the Extent of and Factors in Guideline Non-adherence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):419-433. DOI: 10.1007/s40256-020-00457-3.
38. Ekerstad N, Karlsson T, Söderqvist S, Karlson BW. Hospitalized frail elderly patients - atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018;13:749-756. DOI: 10.2147/CIA.S159373.
39. Lane DA, Lip GYH. Stroke and bleeding risk stratification in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl O):O14-O27. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa178.
40. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
41. Marcucci M, Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Crijns HJ, Iorio A. Stroke and bleeding risk co-distribution in real-world patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Am J Med*. 2014;127(10):979-986.e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.05.003.
42. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged ≥ 75 years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke*. 2015;46(1):143-150. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007199.
43. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
44. Alcusky M, Tjia J, McManus DD, Hume AL, Fisher M, Lapane KL. Comparative Safety and Effectiveness of Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin: a National Cohort Study of Nursing Home Residents. *J Gen Intern Med*. 2020;35(8):2329-2337. DOI: 10.1007/s11606-020-05777-3.
45. Amin A, Garcia Reeves AB, Li X, Dhamane A, Luo X, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older adults with non-valvular atrial fibrillation and heart failure. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213614. DOI: 10.1371/journal.pone.0213614.
46. Malik AH, Yandrapalli S, Aronow WS, Panza JA, Cooper HA. Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared With Warfarin in Patients >75 Years of Age. *Am J Cardiol*. 2019;123(12):2051-2057. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.060.
47. Wong JM, Maddox TM, Kennedy K, Shaw RE. Comparing Major Bleeding Risk in Outpatients With Atrial Fibrillation or Flutter by Oral Anticoagulant Type (from the National Cardiovascular Disease Registry's Practice Innovation and Clinical Excellence Registry). *Am J Cardiol*. 2020;125(10):1500-1507. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.028.
48. Kim DH, Pawar A, Gagne JJ, Bessette LG, Lee H, Glynn RJ, et al. Frailty and Clinical Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Older Adults With Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1214-1223. DOI: 10.7326/M20-7141.
49. Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, Orvoën G, David JP, Chaussade E, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376-1382. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923.
50. Lau WCY, Cheung CL, Man KKC, Chan EW, Sing CW, Lip GYH, et al. Association Between Treatment With Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, or Warfarin and Risk for Osteoporotic Fractures Among Patients With Atrial Fibrillation: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):1-9. DOI: 10.7326/M19-3671.
51. Proietti M, Recchia A, Riva E, Lucca U, Tettamanti M, Mannucci PM, et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *Eur J Intern Med*. 2017;46:6-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.010.
52. Lee SR, Choi EK, Park SH, Jung JH, Han KD, Oh S, et al. Comparing Warfarin and 4 Direct Oral Anticoagulants for the Risk of Dementia in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2021;52(11):3459-3468. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033338.
53. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Linna M, Eloranta P, Sintonen S, et al. Cost-Effectiveness of Apixaban versus Other Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in the Prevention of Thromboembolic Complications Among Finnish Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2021;13:745-755. DOI: 10.2147/CEOR.S317078.
54. Amin A, Keshishian A, Trocio J, Dina O, Le H, Rosenblatt L, et al. A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U.S. Medicare Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(9):911-920. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.9.911.
55. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.
56. Nasasra AE, Brachmann J, Lewalter T, Akin I, Sievert H, Nienaber CA, et al. Comparison in Patients < 75 Years of Age - Versus - Those > 75 Years on One-year-Events With Atrial Fibrillation and Left Atrial Appendage Occluder (From the Prospective Multicenter German LAARGE Registry). *Am J Cardiol*. 2020;136:81-86. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.09.017.
57. Yu J, Chen H, Post F, Muenzel M, Keil T, Hou CR, et al. Efficacy and safety of left atrial appendage closure in non-valvular atrial fibrillation in patients over 75 years. *Heart Vessels*. 2019;34(11):1858-1865. DOI: 10.1007/s00380-019-01428-8.
58. Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):1-14. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.023.

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, — д.м.н, проф., заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Information about the author

Sergey G. Kanorskii — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204, kanorskysg@mail.ru

Получено / Received: 25.01.2022

Принято к печати / Accepted: 07.02.2022

© Ребров А.П., 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В статье представлены данные о поражении сердца у пациентов с ревматоидным артритом (РА), особенностях развития ишемической и неишемической болезни сердца с существенным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для пациентов с РА характерно повышение риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смерти. Подчеркивается возможность достаточно быстрого развития дисфункции миокарда у пациентов с РА с момента манифестации заболевания, развития и прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, а при развитии у больных РА поражения коронарных артерий установлена худшая выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда.

Имеющиеся факты позволяют говорить о ревматоидном артрите как о заболевании, вносящем существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердце, миокард, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Для цитирования: Ребров А.П. Поражение сердца у больных с ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):15-19. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19

Контактное лицо: Ребров Андрей Петрович, aprebrov@yandex.ru

HEART DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.P. Rebrov

V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia

The article presents data on heart damage in patients with rheumatoid arthritis (RA), features of the development of ischemic and non-ischemic heart disease with a significant increase in the risk of adverse cardiovascular events. Patients with RA are characterized by an increased risk of developing myocardial infarction, heart failure, rhythm disturbances, sudden cardiac death, and general cardiovascular death. The possibility of a fairly rapid development of myocardial dysfunction in patients with RA from the moment of manifestation of the disease, the development and progression of atherosclerosis of the coronary arteries is emphasized, and with the development of coronary artery disease in RA patients, the worst survival rate after a heart attack was established. The available evidence suggests that rheumatoid arthritis is a disease that makes a significant contribution to cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: rheumatoid arthritis, heart, myocardium, cardiovascular morbidity and mortality

For citation: Rebrov A.P. Heart damage in patients with rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(1):15-19. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-15-19

Corresponding author: Andrey P. Rebrov, aprebrov@yandex.ru

Введение

Поражение сердца у больных ревматоидным артритом — насколько актуальна эта проблема сегодня? Имеют ли клиническое значение выявляемые нарушения? Начнем обсуждение этих вопросов с установленных в настоящее время фактов и попытаемся уточнить механизмы происходящих изменений в сердце.

Итак, ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным заболеванием суставов, кото-

рое поражает 0,5–2,0% населения мира. При РА в патологический процесс вовлекаются практически все суставы с развитием скованности, боли, нарушением структуры и функции суставов, вплоть до анкилозов. При этом РА является системным процессом с поражением не только суставов, но и различных внутренних органов, включая сердце. До недавнего времени считалось, что поражение сердца при РА клинически незначимо, однако в последние годы было установлено, что у пациентов с РА снижается про-

должительность жизни на 7–10 лет, а риск коронарной болезни или инфаркта миокарда сопоставим с таковым при сахарном диабете [1]. У пациентов с РА примерно на 50% выше риск развития сердечно-сосудистых событий [1] и сердечно-сосудистой смерти [2]. Величина этих рисков различается в различных исследованиях, что обусловлено особенностями когорты включенных пациентов, особенностями и эффективностью проводившейся терапии, временем наблюдения [3,4]. Имеются данные о величине объединённого относительного риска 1,68 для инфаркта миокарда и 1,87 для застойной сердечной недостаточности [5], а в другом исследовании пациенты с РА имели повышенный риск инфаркта миокарда с отношением шансов (ОШ) 2,50 (95% ДИ; 0,77–8,14) [6], на 60% более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с населением в целом [6]. Таким образом, можно сделать заключение, что сам РА является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и развития сердечно-сосудистых осложнений, а поражение сердца у пациентов с РА является клинически значимым [7].

Особенности поражения сердца у больных ревматоидным артритом

Какие основные пути поражения сердца у больных РА? Первый путь — поражение коронарных артерий с формированием ишемической болезни сердца. Разрыв атеросклеротических бляшек может вызвать образование тромбов, которые могут локально блокировать коронарные кровеносные сосуды и приводить к острому коронарному синдрому. Недостаточное поступление кислорода в миокард может привести к дисфункции кардиомиоцитов, что определяет снижение сократительной функции сердечной мышцы. Поражение коронарных артерий может проявляться стенокардией, приводить к развитию кардиомиопатии или аритмии. В острой форме полная окклюзия крупных артерий может привести к инфаркту миокарда и внезапной сердечной смерти [8].

Другой путь поражения сердца — развитие неишемической болезни сердца с изменениями клеточного состава и структуры сердечной мышцы. Кардиомиопатия представляет собой наиболее распространенный тип неишемической болезни сердца, при которой развивается гипертрофия миокарда желудочков, а сам миокард становится жестким [8].

У большинства пациентов с РА в течение многих лет, особенно на фоне боли в суставах, скованности, ограничения физической активности, клиническая симптоматика, характерная для пора-

жения коронарных артерий и миокарда, не выступает на первый план, что, по-видимому, и является основой для мнения о клинически незначимом поражении сердца. Однако современные диагностические возможности позволяют выявлять субклинические и бессимптомные изменения в сердце на самых ранних этапах развития РА, обеспечивают точное представление о структуре и функциях сердечно-сосудистой системы. Так, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) у пациентов с РА без диагноза сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют, что практически у 50% пациентов уже имеются признаки фиброза или воспаления миокарда [9,10]. Изменения в миокарде являются причиной выявляемой увеличенной массы миокарда левого желудочка у пациентов с РА без артериальной гипертонии и других ССЗ [11], а гипертрофия миокарда может на определенном этапе сопровождаться снижением сократительной функции. Примечательно, что снижение систолической и диастолической функций левого желудочка установлено у 50% пациентов с РА без клинических признаков сердечной недостаточности [12,13]. У пациентов без клинически выраженного сердечного повреждения установлено ухудшение систолической функции левого желудочка, оцениваемой по деформации миокарда левого желудочка, измеренной с помощью отслеживания характеристик магнитного резонанса сердца [9–12].

Важным является установленный факт формирования концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с РА ещё до клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и в отсутствие общих сердечно-сосудистых факторов риска [13]. При изучении деформации миокарда во время сокращения и релаксации желудочков при использовании эхокардиографии слежения (STE) установлено, что продольная структура стенки левого и правого желудочков на систолическом пике значительно ухудшается у пациентов с сохранённой диастолической функцией. Этот результат сохранялся после корректировки на возраст, пол, артериальное давление, ИМТ и сердечный ритм, после сравнения пациентов с контролем [13].

У пациентов с РА выявлены субклинические изменения и в коронарной микроциркуляции [14]. Так, при измерении резерва потока миокарда установлено, что у трети пациентов с РА без клинических сердечно-сосудистых проявлений имеется сердечная микрососудистая дисфункция [14,15]. В отсутствие клинических проявлений поражения коронарных артерий у пациентов с РА имеются более высокие распространённость, степень и тяжесть всех типов коронарных

бляшек, измеренных с помощью КТ-ангиографии. При этом у пациентов с РА в два раза чаще развиваются эпизоды «немного» (нераспознанного) инфаркта миокарда. Эти субклинические изменения в миокарде и в коронарных артериях являются причиной серьезных ишемических и неишемических осложнений [5,6]. Ишемическая болезнь сердца является важной причиной сердечно-сосудистой смерти у пациентов с РА [5–8, 16–18].

Нарушение ритма сердца и проводимости у больных ревматоидным артритом

У пациентов с РА в два раза выше риск внезапной сердечной смерти, при этом у них реже имеются клинические проявления стенокардии. В общей популяции внезапная сердечная смерть обычно вызывается фатальными аритмиями, которые являются результатом электрофизиологических нарушений в сердце. У пациентов с ранним артритом встречаемость удлиненного интервала QTc не выше, чем в популяции лиц без артрита, но со временем при продолжающемся процессе у них прогрессирует проаритмическая пролонгация QTc [19–21]. Основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе удлинения QTc, является системное воспаление, действующее как косвенно, ускоряя развитие сердечно-сосудистых заболеваний, так и непосредственно, влияя на электрофизиологию сердца. Установлено, что воспалительные цитокины интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) вызывают глубокие изменения в экспрессии и функции калиевых и кальциевых каналов с увеличением потенциала действия, что приводит к удлинению интервала QT [19–25]. Так, было установлено, что у пациентов с РА уровни циркулирующих воспалительных цитокинов коррелируют с продолжительностью QTc [19–21].

Известно, что длина QTc является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [19]. Как умеренное (QTc 420–440 мсек), так и значительное удлинение QTc (> 440 мсек) являются прогностическими факторами смертности от всех причин в здоровых популяциях среднего возраста. У пациентов с РА установлено, что увеличение интервала QTc на 50 мс связано с удвоением риска общей смертности, ассоциация опосредована уровнями СРБ [19–21].

Нарушения проводимости у больных РА в целом встречаются чаще, чем нарушения ритма [19]. При этом нарушения ритма имеют различные патофизиологические механизмы, наиболее важными из которых являются воспаление миокарда и фиброз. Воспалительные процессы

и окислительный стресс приводят к некрозу кардиомиоцитов с последующим электрическим и структурным ремоделированием. Хроническое воспаление приводит к вегетативной дисфункции, а именно гиперактивации симпатической нервной системы и снижению парасимпатической функции. Аритмии, опосредованные аутоантителами и лекарственными препаратами, также часто наблюдаются у больных с РА [22–25]. В то же время установлено, что у пациентов с РА на фоне терапии тоцилизумабом (антитела против рецептора ИЛ-6) происходит быстрое (в течение 3 месяцев) и значительное укорочение QTc, которое коррелировало со снижением уровня СРБ [26]. Исследование большой группы женщин с РА продемонстрировало, что воспаление, оцениваемое по уровням циркулирующего ИЛ-6, сильнее коррелирует с фатальными, чем нефатальными сердечно-сосудистыми событиями [26].

Фиброз предсердий рассматривается как общий признак клинической фибрилляции предсердий (ФП) и признак аритмогенного структурного ремоделирования миокарда. Заболеваемость ФП у пациентов с РА на 40% выше, чем в общей популяции, может возникать в любое время в течение заболевания, даже может быть первым проявлением болезни [19]. Хотя патофизиология ФП при РА сложна, однако системное воспаление, вызывающее повышение концентрации циркулирующих воспалительных белков, ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность являются важными факторами для инициации и рецидива ФП у этих пациентов [19–21].

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) из-за нейротоксического эффекта хронического системного воспалительного процесса и побочных эффектов препаратов выявляется у 60% пациентов с РА. При этом сама дисфункция ВНС считается возможной патогенетической причиной сердечных аритмий у пациентов с РА [26–27]. Основным типом дерегуляции ВНС является нарушение сердечно-сосудистых рефлексов и изменение вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о снижении сердечной парасимпатической активности и повышенной сердечной симпатической активности, проявляющейся в виде эктопических сокращений предсердий, сердечной недостаточности, нарушения контроля частоты сердечных сокращений и несоответствующей предсердной тахикардии [19, 26–27].

Наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти у пациентов с РА является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, приводящее к острому коронарному синдрому и желудочковой тахикардии [19]. Хотя основные механизмы, лежащие в основе проаритмогенного

субстрата при РА, сложны, но ведущая роль, по-видимому, принадлежит также хронической системной воспалительной активации, способствующей развитию аритмий как косвенно, ускоряя развитие ишемической болезни сердца и застойной сердечной недостаточности, так и напрямую влияя на электрофизиологию сердца [27]. Сегодня имеются доказательства того, что воспалительные цитокины, в основном ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, могут модулировать экспрессию и функцию ионных каналов, напрямую воздействуя на кардиомиоциты [27].

В настоящее время появились новые данные о роли и значении антицитрулиновых антител в поражении сердца. Антицитрулинованные антитела являются ключевым специфическим признаком РА, они относительно специфичны, появляются еще в доклинической фазе заболевания [24]. Сегодня свидетельством роли и значения аутоиммунного процесса в поражении сердца при РА является установление взаимосвязи между высоким уровнем антицитрулиновых антител, нацеленных на цит-виментин и белок или пептиды цит-фибриногена миокарда, и более высоким средним значением индекса массы миокарда левого желудочка. Цитруллинирование виментина, промежуточного филаментного компонента мезенхимных клеток, приводит к коллапсу сети филаментов, а цитруллинирование миозина и тропомиозина изменяет их сборку и паттерны сократимости [24]. Эти данные в определенной степени могут объяснить выявляемые ранние изменения миокарда у пациентов с РА ещё до развития сердечно-сосудистых заболеваний, так как аутоиммунный процесс начинается задолго до клинической манифестации поражения суставов.

В отличие от хорошо описанного вклада системного воспаления в раннее развитие и прогрессирование атеросклероза при ревматоидном артрите, его роль в развитии ишемической болезни сердца менее изучена. Активные воспалительные процессы в сердце могут приводить к чрезмерному фиброзу миокарда, вызывая жесткость желудочков, и способствовать систолической и диастолической дисфункции и аритмии сердца [25]. Данные МРТ и ПЭТ-КТ сердца подтвердили наличие взаимосвязей между активностью заболевания и воспалением миокарда, его фиброзом [25]. Структурные изменения в миокарде, наблюдаемые при МРТ сердца, также взаимосвязаны

с диагностическими маркерами системного воспаления. Высокая активность заболевания и повышенный уровень СРБ связаны с повышенной распространенностью диастолической сердечной недостаточности.

Улучшение стратегии лечения («лечение до цели») пациентов с РА в определённой степени позволило снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Планирование новых клинических исследований по эффективности различных терапевтических подходов у пациентов с РА должно осуществляться с учетом эффективности терапии не только на снижение активности заболевания, но и эффективности по защите сердечно-сосудистой системы, снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

В настоящее время установлено высокая частота поражения сердца у больных ревматоидным артритом: развивается ишемическая и неишемическая болезнь сердца с существенным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для больных РА характерно повышение риска развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной сердечной смерти и общей сердечно-сосудистой смерти. Важным фактом является установление достаточно быстрого развития дисфункции миокарда у пациентов с момента манифестации РА, развитие и прогрессирование атеросклероза коронарных артерий. При этом для больных с РА характерна худшая выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда как в ближайшем, так и в отдаленном периоде.

Представленные данные позволяют рассматривать ревматоидный артрит как заболевание, вносящее существенный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, что обуславливает необходимость пересмотра тактики ведения пациентов с ревматоидным артритом с определением новых терапевтических целей, поиска успешных кардиопротективных методов лечения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Laccaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
2. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Laccaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59(12):1690-7. DOI: 10.1002/art.24092.
3. Laccaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1057-1063. DOI: 10.1136/

- annrheumdis-2016-209562.
4. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):505-512. DOI: 10.1093/rheumatology/kez371.
 5. Bernardes M, Vieira TS, Martins MJ, Lucas R, Costa L, Pereira JG, et al. Myocardial Perfusion in Rheumatoid Arthritis Patients: Associations with Traditional Risk Factors and Novel Biomarkers. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6509754. DOI: 10.1155/2017/6509754.
 6. Mal K, Kumar R, Mansoor F, Kaur N, Kumar A, Memon S, et al. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Cureus*. 2020;12(12):e12246. DOI: 10.7759/cureus.12246.
 7. DeMizio DJ, Geraldino-Pardilla LB. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(1):19-33. DOI: 10.1007/s40744-019-00189-0.
 8. Blyszczuk P, Szekanecz Z. Pathogenesis of ischaemic and non-ischaemic heart diseases in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001032. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001032.
 9. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Matthews PM, Robson MD, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):526-536. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.12.025.
 10. Amigues I, Tugcu A, Russo C, Giles JT, Morgenstein R, Zartoshti A, et al. Myocardial Inflammation, Measured Using 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography, Is Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):496-506. DOI: 10.1002/art.40771.
 11. Rudominer RL, Roman MJ, Devereux RB, Paget SA, Schwartz JE, Lockshin MD, et al. Independent association of rheumatoid arthritis with increased left ventricular mass but not with reduced ejection fraction. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):22-9. DOI: 10.1002/art.24148.
 12. Cioffi G, Viapiana O, Ognibeni F, Dalbeni A, Gatti D, Adams S, et al. Prevalence and factors related to left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis. A prospective tissue Doppler echocardiography study. *Herz*. 2015;40(7):989-96. DOI: 10.1007/s00059-015-4320-5.
 13. Pascale V, Finelli R, Giannotti R, Coscioni E, Izzo R, Rozza F, et al. Cardiac eccentric remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2018;8(1):5867. DOI: 10.1038/s41598-018-24323-0.
 14. Aslam F, Bandeali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):534-43. DOI: 10.1002/acr.21861.
 15. Amigues I, Russo C, Giles JT, Tugcu A, Weinberg R, Bokhari S, et al. Myocardial Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Quantitation by 13N-Ammonia Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(1):e007495. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007495.
 16. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
 17. Wang H, Li X, Gong G. Cardiovascular outcomes in patients with co-existing coronary artery disease and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19658. DOI: 10.1097/MD.00000000000019658.
 18. Lai CH, Hsieh CY, Barnado A, Huang LC, Chen SC, Tsai LM, et al. Outcomes of acute cardiovascular events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1355-1363. DOI: 10.1093/rheumatology/kez456.
 19. Plastiras SC, Moutsopoulos HM. Arrhythmias and Conduction Disturbances in Autoimmune Rheumatic Disorders. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021;10(1):17-25. DOI: 10.15420/aer.2020.43.
 20. Sordillo PP, Sordillo DC, Helson L. Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. *In Vivo*. 2015;29(6):619-36. PMID: 26546519.
 21. Masoud S, Lim PB, Kitas GD, Panoulas V. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. *World J Cardiol*. 2017;9(7):562-573. DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562.
 22. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):560-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206411.
 23. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):183. DOI: 10.1186/s13075-016-1077-z.
 24. Geraldino-Pardilla L, Russo C, Sokolove J, Robinson WH, Zartoshti A, Van Eyk J, et al. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(4):534-540. DOI: 10.1093/rheumatology/kez436.
 25. Amigues I, Tugcu A, Russo C, Giles JT, Morgenstein R, Zartoshti A, et al. Myocardial Inflammation, Measured Using 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography, Is Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):496-506. DOI: 10.1002/art.40771.
 26. Lazzerini PE, Capecchi PL, Bertolozzi I, Morozzi G, Lorenzini S, Simpatico A, et al. Marked QTc Prolongation and Torsades de pointes in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:31. DOI: 10.3389/fcvm.2016.00031.
 27. Patel KHK, Jones TN, Sattler S, Mason JC, Ng FS. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(5):H1008-H1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020.

Информация об авторе

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: aprebrov@yandex.ru

Information about the author

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the chair of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: aprebrov@yandex.ru

Получено / Received: 28.11.2021

Принято к печати / Accepted: 09.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: КРИТЕРИИ И ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ (ЧАСТЬ II)

Е.С. Крутиков, А.Н. Вострикова, М.С. Крутикова

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

Гепаторенальный синдром — развитие почечной недостаточности у больных циррозом печени характеризуется снижением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Гепаторенальный синдром диагностируется, когда функция почек снижена, но отсутствуют признаки хронического заболевания почек. В отличие от других причин повреждения почек гепаторенальный синдром возникает в результате функциональных изменений в почечной циркуляции и потенциально обратим. Проведен анализ обзоров литературы, клинических исследований, экспериментальных исследований, клинических рекомендаций из баз данных PubMed / MedLine и eLIBRARY, по семи ключевым словам, соответствующим теме обзора.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, диагностика, обзор литературы.

Для цитирования: Крутиков Е.С., Вострикова А.Н., Крутикова М.С. Гепаторенальный синдром: критерии и проблемы диагностики (часть II). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):20-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

Контактное лицо: Марина Сергеевна Крутикова, marina_ua_22@mail.ru

HEPATORENAL SYNDROME: CRITERIA AND PROBLEMS OF DIAGNOSIS (PART II)

E. S. Krutikov, A.N. Vostrikova, M.S. Krutikova

S. I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Hepatorenal syndrome, the extreme manifestation of renal impairment in patients with cirrhosis, is characterized by reduction in renal blood flow and glomerular filtration rate. Hepatorenal syndrome is diagnosed when kidney function is reduced but evidence of intrinsic kidney disease is absent. Unlike other causes of kidney injury, hepatorenal syndrome results from functional changes in the renal circulation and is potentially reversible. An analysis of literature reviews, clinical studies, experimental research, clinical recommendations from PubMed / Medline and ELIBRARY databases was carried out for 7 keywords according to the review topic.

Keywords: liver cirrhosis, hepatorenal syndrome, diagnosis, treatment, literature review.

For citation: Krutikov E. S., Vostrikova A.N., Krutikova M.S. Hepatorenal syndrome: criteria and problems of diagnosis (part II). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):20-25. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-20-25

Corresponding author: Marina S. Krutikova, marina_ua_22@mail.ru

Введение

Цирроз печени (ЦП) в стадии декомпенсации характеризуется системным поражением с развитием полиорганной недостаточности. Развитие почечной дисфункции при ЦП наблюдается в 20–70% случаев и, по данным литературы, чаще проявляется в виде гепаторенального синдрома (ГРС). ГРС — одно

из серьёзных осложнений декомпенсированного ЦП, которое связано с повышенной смертностью. Причины ГРС многообразны, из-за чего его диагностика значительно затруднена, а с учётом и мультисистемности поражения при ЦП иногда даже не указывается в заключительном диагнозе. Выявление и лечение обратимых причин заболеваний почек может значительно улучшить прогноз у больных ЦП [1,2].

Классификация и диагностические критерии ГРС

Цель В 2015 г. Международный клуб асцита обновил определение ГРС, который подразделяется на две формы в зависимости от скорости прогрессирования почечной дисфункции. Первая форма ГРС представляет собой острое почечное повреждение (ГРС-ОПП), тогда как вторая форма ГРС представляет собой неострое почечное повреждение (ГРС-нОПП), которая в свою очередь имеет два вида: ГРС-острая болезнь почек (ГРС-ОБП) и ГРС- хроническая болезнь почек (ГРС-ХБП)

В 2019 г. группа американских и итальянских учёных опубликовали следующие обновлённые диагностические критерии для ГРС-ОПП [3]:

- наличие ЦП, острой печёночной недостаточности или острая-на-хроническую печёночной недостаточности;
- повышение уровня сывороточного креатинина более 0,3 мг/дл в течение 48 часов или на более, чем 50% от исходного уровня, согласно данным консенсуса международного клуба асцита и/или суточный диурез менее 0,5 мл/кг более 6 часов (для оценки этого параметра требуется мочевого катетер);
- отсутствие полного или частичного ответа после минимум двухдневного приёма диуретических препаратов и трансфузии альбумина, рекомендованной дозы 1 г/кг в день при максимальной дозе 100 г/день;
- отсутствие шока;
- отсутствие в анамнезе недавнего и длительного приема нефротоксических препаратов;
- отсутствие паренхиматозных заболеваний почек, отсутствие протеинурии (суточная более 500 мг/день), отсутствие гематурии (более 50 эритроцитов в поле зрения), нормальные данные ультразвукового исследования почек, отсутствие маркеров повреждения в моче (этот критерий не будет включен в случаях, известных ранее существовавших структурных хронических заболеваний почек);
- предположение о наличии почечной вазоконстрикции с фракционной экскрецией Na (ФЭ Na) <0,2% (при допустимом уровне <0,1%).

Для ГРС-ОБП характерно следующее:

- скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² в течение менее трёх месяцев в отсутствие других потенциальных причин заболеваний почек;
- повышение сывороточного креатинина более, чем на 50% от исходного значения (с использованием как базового значения последнего имеющегося уровня сывороточного креатинина на амбулаторном этапе в течение предыдущих трёх месяцев).

Для ГРС-ХБП характерна скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² в течение более трёх месяцев в отсутствие других потенциальных причин заболеваний почек [4].

Трудности диагностики ГРС

У ГРС нет конкретных клинических проявлений. ГРС-ОПП характеризуется более быстрым прогрессированием почечной дисфункции, чем ГРС-нОПП. Острая олигурия обычно присутствует при ГРС-ОПП, в то время как диурез при ГРС-нОПП снижается постепенно. Развивается нарушение кровообращения по гипердинамическому типу, происходит снижение системного сосудистого сопротивления. Клинически это проявляется низким систолическим артериальным давлением, низким давлением в яремной вене, тахикардией, нитевидным пульсом и высоким пульсовым давлением. Другие лабораторные данные, которые свидетельствуют о ГРС [5,6] — это повышенная активность ренина и норадреналина в плазме, гипонатриемия, гиперкалиемия, повышенный уровень мочевины в крови, снижение осмолярности плазмы, повышение осмолярности мочи и снижение экскреции натрия с мочой. Биохимические показатели, отражающие тяжесть заболевания печени, включают гипербилирубинемия, гипоальбуминемия и пролонгированное протромбиновое время. Однако пациенты, соответствующие этим критериям, могут также иметь тубулопатии. Так, острый тубулярный некроз (ОТН) не может быть полностью исключен.

Важный этап диагностики ГРС — исключение других причин почечной дисфункции, которые могут явиться причиной почечной недостаточности, и диагностика которых зависит от результатов микроскопии мочевого осадка и экскреции натрия с мочой. ОПП, вызванное экстраренальной патологией, купируется восполнением объема циркулирующей крови, что не дает эффекта при ГРС [7,8].

Первая линия доказательств основана на исследованиях, в которых анализируются биопсии почек у пациентов с ЦП и почечной дисфункцией, которые демонстрируют несоответствие между гистологическими данными почек и клинической картиной у таких больных. Отсутствие значительной протеинурии и гематурии не исключало наличия почечной недостаточности [9].

Сывороточный креатинин является легко измеряемым и широкодоступным маркером экскреторной функции почек, но он имеет ограничения при оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с ЦП.

При ЦП есть ряд состояний, которые способствуют ложно заниженным концентрациям креатинина в сыворотке крови даже при наличии умеренной или тяжелой почечной недостаточности и часто приводят к тому, что расчёты, основанные

на креатинине, завышают истинную СКФ. Такие состояния включают снижение продукции креатинина, вторичное по отношению к снижению синтеза креатина в печени из-за развития печёночной недостаточности, повышенную канальцевую секрецию креатинина и снижение массы скелетных мышц. Также ряд причин снижения сывороточного креатинина связаны с зависимостью синтеза креатинина в печени от возраста, пола, этнической принадлежности. К тому же содержание его уменьшается при нарушении белкового обмена. Существенный разброс уровня креатинина крови может наблюдаться при желтухе и гемолизе эритроцитов из-за взаимодействия последнего с билирубином: чем выше билирубин, тем существенней погрешность (у пациентов с желтухой отмечается ложно низкий уровень креатинина). Изменения концентрации креатинина могут наблюдаться в зависимости от величины асцита и количества удалённой асцитической жидкости при парацентезе [10–15].

Из-за нарушения функции печени на поздних стадиях цирроза исходная выработка креатинина ниже у пациентов с ЦП по сравнению с нецирротической популяцией, поэтому уравнения на основе сывороточного креатинина (MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), как правило, даёт завышенную оценку СКФ при ЦП [10–13]. Тем не менее, благодаря своей широкой применимости, формула MDRD была рекомендована для оценки СКФ у пациентов с циррозом до тех пор, пока в клинической практике не появятся лучшие альтернативы [14].

Предполагается, что оценка СКФ с использованием цистатина С, негликозилированного низкомолекулярного белка цистатинового суперсемейства ингибиторов цистеиновых протеаз, является лучшим предиктором функции почек, чем уравнения на основе сывороточного креатинина. В отличие от сывороточного креатинина, цистатин С не зависит от возраста, мышечной массы, наличия высокого билирубина или злокачественных новообразований [16]. Несколько исследований показали, что уравнения, сочетающие сывороточный креатинин и цистатин С, предсказывают клубочковую фильтрацию более точно, чем те, которые используют только сывороточный креатинин или цистатин С (то есть уравнение CKD-EPI [17,18].

Исследование маркера почечного повреждения цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения функции почек. Однако данные, полученные за последние годы, свидетельствуют о том, что повышение уровня цистатина С наблюдается и при ГРС, и при ОТН [19]. На измерение цистатина С влияют такие факторы, как низкий уровень сывороточного альбумина, повышенное количество лейкоцитов при исходном наличии ХБП, артериальной гипертензии,

инфекциях, анемии, гипоксии, и повышенный уровень С-реактивного белка. Эти аномалии часто присутствуют при ЦП и таким образом могут снижать надёжность основанных на цистатине С уравнений для определения СКФ [20]. Кроме того, имеются экспериментальные и клинические данные, демонстрирующие зависимость экскреции цистатина С с мочой от уровня протеинурии [21, 22]. Последний факт особенно актуален при диагностике ОПП у пациентов с ЦП и нефротическим синдромом, которые, как известно, изначально предрасположены к преренальному ОПП.

Преренальная азотемия представляет собой ведущую причину острого почечного повреждения у больных ЦП (до 70% случаев), которая развивается из-за частого и длительного применения антибиотиков, диуретических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, объёмных парацентезов без трансфузий альбумина, желудочно-кишечных кровотечений и потерь жидкости через желудочно-кишечный тракт (вторичная лактулозо-индуцированная диарея, рвота) [23,24]. Соответственно, было показано, что неселективные бета-блокаторы также могут вызывать ГРС-ОПП из-за их воздействия на системный кровоток [25].

Отсутствие диуретического ответа на проведение инфузионной терапии является общим критерием для ГРС и ОТН, что снижает ценность этого диагностического критерия. Подтверждает диагноз ГРС положительный ответ на введение вазоконстрикторов с раствором альбумина. Это предположение основано на рандомизированном исследовании, показывающем, что альбумин в сочетании с терлипрессином эффективнее восполняет ОЦК, чем введение только лишь альбумина [26-29].

Традиционно считается, что альбумин улучшает функцию кровообращения при ЦП за счёт увеличения объёма крови и увеличения сердечного выброса. Более того, недавние исследования показали, что введение альбумина пациентам с ЦП и ГРС вызывает сужение артериальных сосудов и повышение артериального давления, вероятно, связанное со способностью альбумина связывать вазодилататоры и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30].

Наиболее чувствительным и специфичным показателем по сравнению с другими «мочевыми индексами» является ФЭНа, измеряемая при отсутствии указаний на применение у пациента петлевых диуретиков. В случаях преренального ОПП ФЭНа составляет значения менее 1 %, что означает высокую степень реабсорбции воды (99 %). При ОТН ФЭНа превышает 1–2 %. Важно заметить, что при двух патологических состояниях данный показатель не даёт перекрещивающейся зоны.

В более поздних исследованиях было установлено, что до 10% больных с неолигурическими

формами ОТН имеют показатель ФЭНа менее 1%, что затрудняет дифференциальную диагностику с преренальным ОПП. У больных с преренальным ОПП, обусловленным гиповолемией вследствие рвоты, диареи или эвакуации желудочного содержимого через назогастральный зонд (экстраренальные потери иона водорода) развивается компенсаторная бикарбонатурия, из-за которой снижается реабсорбция натрия и значения ФЭНа оказываются выше 1–2 % [31].

Наличие зернистых цилиндров в осадке мочи и осмолярность мочи, равная осмолярности плазмы, свидетельствуют о наличии ОТН. Протеинурия и микрогематурия требуют дальнейшего исследования, исключая ренальные причины ОПП [32]. Таким образом, показатели анализа мочи нельзя считать основными критериями диагностики ГРС.

Кроме ОТН чаще всего приходится дифференцировать ГРС с такими патологиями почек, как алкогольная нефропатия, лекарственная нефротоксичность (например, аминогликозидные антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и противовирусная терапия), почечная недостаточность вследствие применения радиоcontrastных препаратов, обструктивная уропатия.

Пациенты, отвечающие на объемную заместительную терапию, могут рассматриваться как имеющие преренальное ОПП. Пациенты, которые не реагируют на объемную заместительную терапию, должны быть обследованы на предмет этиологии ОПП, включая ГРС, внутривисочечное (например, ОТН, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и постренальное (например, непроходимость мочевыводящих путей) ОПП [32–34]. Следует провести УЗИ почек, чтобы оценить структурные изменения почек и исключить обструкцию мочевыводящих путей. Повышенные почечные резистивные индексы в прикорневых, мозговых и корковых областях при дуплексной доплерографии и исчезновение отличий между междолевыми и кортикальными резистивными индексами могут быть индикатором снижения почечного кровотока и возможности развития ГРС-ОПП или ГРС-нОПП в зависимости от того, как быстро развивается нарушение функции почек [35–37].

ГРС может накладываться на преренальную азотемию или ХБП [37]. Точно так же ГРС может прогрессировать до ОТН при развитии почечной недостаточности. У пациентов с ЦП могут одновременно возникать два или более типа ОПП, что затрудняет дифференциацию. Эти особенности следует учитывать при оценке ГРС у пациентов с ЦП. Хотя недавно было идентифицировано несколько новых маркеров ОПП в крови и моче, не существует конкретных биомаркеров для диагностики ГРС, наложенных на другие этиологии ОПП (например, преренальную азотемию, ОТН).

В последние годы сообщалось о нескольких маркерах ОПП в моче, которые использовались в попытке определить этиологию ОПП у пациентов с ЦП. Fagundes и соавт. сообщили, что уровни липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (NGAL), были значительно повышены у пациентов с ЦП и ОТН по сравнению с пациентами с преренальной азотемией и ГРС. Основным ограничением мочевого NGAL является то, что он увеличивается у пациентов с инфекцией мочевыводящих путей и могут давать ложноположительные результаты [38]. Belcher и соавт. [39] провели многоцентровое проспективное исследование у пациентов с циррозом и ОПП и показали, что панель биомаркеров ОПП в моче, включая NGAL, интерлейкин-18 (IL-18), молекулу повреждения почек-1 (KIM-1), белок, связывающий жирные кислоты печеночного типа (L-FABP) и альбумин, помогает дифференцировать пациентов с ОТН от пациентов с преренальным ОПП или ГРС. Несмотря на диагностическую ценность этой панели, клиницисты часто сталкиваются с более сложной задачей дифференцирования преренального ОПП и ГРС.

При острых воспалительных процессах в печени повышается уровень α -глобулинов в 1,5–2 раза. При хронических гепатитах, протекающих с выраженными аутоиммунными процессами, содержание γ -глобулинов в крови существенно увеличивается (до 30 %) [40]. В следствие криоглобулинемии может развиваться почечная недостаточность, что также следует дифференцировать с ГРС.

Диагноз ГРС выставляется значительно чаще, чем данная патология встречается на самом деле, только в 7% случаев клинический диагноз подтверждается патологоанатомическим [41].

Это подтверждают сложность прижизненной дифференцировки структурного поражения почек (ОТН) и функционального (ГРС). Исследования показали, что гистологические изменения в почках при ГРС являются минимально выраженными, что свидетельствует о функциональном характере данного заболевания [42].

Среди неинвазивных маркеров ГРС самым показательным является доплерографический индекс сосудистого сопротивления в почечных артериях, который тесно коррелирует с гистологическими изменениями в почках, что подтверждено данными исследования Вирстюк Н.Г., Сливка Н.А. (2017). При доплерографии изучали показатели печеночного и почечного кровотока. Результаты показали, что при прогрессировании алкогольного цирроза печеночный и почечный кровоток претерпевает параллельные изменения, поэтому доплерография почечных артерий может быть рекомендована как составная часть комплексного наблюдения таких пациентов, особенно при прогнозировании краткосрочной смертности

и стратификации тяжести состояния [43].

Также необходимо учитывать, что ГРС в 30% случаев развивается на фоне спонтанного бактериального перитонита и других инфекций. В связи с этим необходимо проводить комплекс мероприятий, направленных на диагностику инфекционных осложнений при ЦП [3].

Заключение

Важность диагностики ГРС при ЦП связана с высоким процентом летальности данной категории пациентов. ГРС у больных ЦП расценивается как функциональная почечная недостаточность и является диагнозом исключения. Предлагаемые

диагностические лабораторные тесты для ГРС доступны, но неспецифичны. Морфологические изменения почек позволяют уточнить характер поражения, но не всегда возможно выполнить биопсию почек у больных ЦП, в связи с декомпенсацией функции печени и высоким риском развития инфекционных осложнений. Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск чувствительных и специфичных методов неинвазивной диагностики ГРС у больных ЦП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scarpellini E., Luigiano C., Svegliati-Baroni G., Dumitrascu D., Larussa T., Santori V., et al. Liver Cirrhosis Complications Management at the Emergency Department. *Rev Recent. Clin Trials*. 2020;15(4):331-338. DOI: 10.2174/1574887115666200603160816
2. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
3. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M.K., Parikh C.R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
4. Simonetto D. A., Gines P., Kamath P.S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020;370:m2687. DOI: 10.1136/bmj.m2687
5. Alessandria C., Ozdogan O., Guevara M., Restuccia T., Jimenez W., Arroyo V., et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorenal syndrome: Relevance to liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1282-1289. DOI: 10.1002/hep.20687
6. Bucsic T., Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):127-137. DOI: 10.1093/gastro/gox009
7. Tujios S.R., Hynan L.S., Vazquez M.A., Larson A.M., Seremba E., Sanders C.M., et al. Acute Liver Failure Study Group. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:352-359. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.011
8. Mindikoglu A. L. New Developments in hepatorenal syndrome. *Clin Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 16(2): 162-177. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.041
9. Trawalé J.M., Paradis V., Rautou P.E., Francoz C., Escolano S., Sallée M., et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int*. 2010;30:725-732. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02182.x
10. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:269-278. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50035
11. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52:605-613. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.025
12. Cocchetto DM, Tschanz C, Bjornsson TD. Decreased rate of creatinine production in patients with hepatic disease: implications for estimation of creatinine clearance. *Ther Drug Monit*. 1983;5:161-168. DOI: 10.1097/00007691-198306000-00002
13. Francoz C., Prie D., Abdelrazek W. Moreau R., Mandot A., Belghiti J., et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transplant*. 2010;16:1169-77. DOI: 10.1002/lt.22128
14. Nadim M.K., Kellum J.A., Davenport A., Wong F., Davis C., Pannu N., et al. Hepatorenal syndrome: the 8th international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2012;16:R23. DOI: 10.1186/cc11188
15. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006; 354:2473-2483. DOI: 10.1056/NEJMra054415
16. Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, Nair D, Thomas M, Patch D, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis—difficulties and alternative measurements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:969-978. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03443.x
17. Krones E., Fickert P., Zitta S., Neunherz S., Artinger K., Reibnegger G. et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation combining creatinine and cystatin C accurately assesses renal function in patients with cirrhosis. *BMC Nephrol*. 2015;16:1-10. DOI: 10.1186/s12882-015-0188-0
18. Mindikoglu A.L., Dowling T.C., Weir M.R., Seliger S.L., Christenson R.H., Magder L.S. Performance of chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine-cystatin C equation for estimating kidney function in cirrhosis. *Hepatology*. 2014;59:1532-1542. DOI: 10.1002/hep.26556
19. Arroyo V. A new method for therapeutic paracentesis: The automated low flow pump system. Comments in the context of the history of paracentesis. *J Hepatology*. 2013;58(5):850-852. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.037
20. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T. Li L., Beck G.J., Joffe M.M., et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009;75:652-60. DOI: 10.1038/ki.2008.638
21. Al-Hazmi SF., Gad H.G.M., Alamoudi A.A., Eldakhkhny B.M., Binmahfooz S.K., Alhozali A.M. Evaluation of early biomarkers of renal dysfunction in diabetic patients. *Saudi Med J*. 2020;41(7):690-697. DOI: 10.15537/smj.2020.7.25168.
22. Rao X., Wan M., Qiu C., Jiang C. Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014; 8(3): 887-892. DOI: 10.3892/etm.2014.1815
23. Singal Russ K.B., Stevens T.M., Singal A.K. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-04. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00015
24. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*.

- 2011;140(2):488. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.043
25. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P., Bucsis T., Pfisterer N., Kruzik M., et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146:1680–90.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.005
 26. Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F., Frederick R.T., Lake J.R., O’Leary J.G., et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology*. 2016;150:1579–1589. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.026
 27. Cavallin M., Kamath P.S., Merli M., Fasolato S., Toniutto P., Salerno F., et al. Terlipressin plus albumin vs. midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized trial. *Hepatology*. 2015;62:567–574. DOI: 10.1002/hep.27709
 28. Cavallin M., Piano S., Romano A., Fasolato S., Frigo A.C., Benetti G., et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion vs. intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Hepatology*. 2016;63:983–992. DOI: 10.1002/hep.28396
 29. Piano S., Schmidt H.H., Ariza X., Amoros A., Romano A., Solà E., et al. Impact of Acute-on-Chronic Liver Failure on response to treatment with terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):e54. DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.108
 30. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):65–73.
 31. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш.* от имени рабочей группы. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
 32. Angeli P., Gines P., Wong F., Bernardi M., Boyer T.D., Gerbes A., et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62:968–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.029
 33. Nadim M.K., Durand F., Kellum J.A., Levitsky J., O’Leary J.G., Karvellas C.J., et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64:717–735. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.019
 34. O’Leary J.G., Levitsky J., Wong F., Nadim M. K., Charlton M., Kim W. R. Protecting the kidney in liver transplant candidates Practice Based Recommendations from the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2516–2531. DOI: 10.1111/ajt.13790
 35. Mindikoglu A.L., Dowling T.C., Wong-You-Cheong J.J., Christenson R.H., Magder L. S., Hutson W. R., et al. A pilot study to evaluate renal hemodynamics in cirrhosis by simultaneous glomerular filtration rate, renal plasma flow, renal resistive indices and biomarkers measurements. *Am J Nephrol*. 2014;39:543–552. DOI: 10.1159/000363584
 36. Rivolta R., Maggi A., Cazzaniga M., Castagnone D., Panzeri A., Solenghi D., et al. Reduction of renal cortical blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. *Hepatology*. 1998;28:1235–1240. DOI: 10.1002/hep.510280510
 37. Mindikoglu A.L., Weir M.R. Current concepts in the diagnosis and classification of renal dysfunction in cirrhosis. *Am J Nephrol*. 2013;38:345–354. DOI: 10.1159/000355540
 38. Fagundes C., Pepin M.N., Guevara M., Barreto R., Casals G., Solà E., et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57:267–273. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.015
 39. Belcher J.M., Sanyal A.J., Peixoto A.J., Perazella M.A., Lim J., Thiessen-Philbrook H., et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60:622–632. DOI: 10.1002/hep.26980
 40. Лихота О.С., Цикуниб А.Д. Особенности метаболизма и маркеры биохимических нарушений в печени при гепатитах. *Наука: комплексные проблемы*. – 2017;1(9):4–11.
 41. Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартемьянова Л.А. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):49–55.
 42. Сливка Н.А., Вирстюк Н.Г., Давыденко И.С., Мартынюк Г.А., Бевз Т.И., Гайдуков В.А. Гистологические изменения почек при гепаторенальном синдроме на фоне алкогольного цирроза печени. *Клиническая и экспериментальная патология*. 2018;4(66):71–75. DOI: 10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.191
 43. Вирстюк Н.Г., Сливка Н.А. Диагностическая ценность доплерографического исследования при гепаторенальном синдроме. *Гастроэнтерология*. 2017;1(51):8–15. DOI: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97866

Информация об авторах

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5754-4418; nephrostar@yandex.ru

Вострикова Александра Николаевна, студент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-5100-1535; ip4ne@mail.ru

Крутикова Марина Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0001-6200-8524; marina_ua_22@mail.ru

Information about the authors

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Propedeutics of Internal Medicine, S. I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5754-4418; nephrostar@yandex.ru

Aleksandra N. Vostrikova, student, Chair of Internal Medicine No. 1, S. I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5100-1535; ip4ne@mail.ru

Marina S. Krutikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Internal Medicine No. 1 S. I. Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0001-6200-8524; marina_ua_22@mail.ru

Получено / Received: 01.02.2022

Принято к печати / Accepted: 08.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-26-33

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ХАРАКТЕР ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП КАК ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА

О.В. Тукиш, А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, А. К. Несова, М. Ю. Кондратьев

Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Цель: изучение особенностей анамнестического фона, клинического течения, а также характера оказания медицинской помощи пожилым пациентам с острым инфарктом миокарда (ИМ) и оценка их влияния на прогноз заболевания.

Материал и методы: в исследование были включены пациенты 60 лет и старше, выжившие после перенесённого острого ИМ и зарегистрированные в базе данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (г. Томск) (n=410). В ходе исследования проводилось пятилетнее проспективное наблюдение пациентов с оценкой их витального статуса. Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Statistica V10.0 («StatSoft Inc.»). **Результаты:** проведённый анализ показал, что 90% пациентов имели отягощённый коморбидной патологией анамнез. Почти у 20% больных начало заболевания характеризовалось атипичной клинической картиной, которая более чем в трети случаев была представлена малосимптомной формой. Наличие атипичной манифестации ИМ удлиняло догоспитальный этап оказания медицинской помощи за счёт позднего обращения пациентов за медицинской помощью (120 [49; 311,5] минут), а также большего времени до первого медицинского контакта (26,5 [20;40] минут (p=0,005)). Пятая часть больных проходила лечение острого ИМ в непрофильных стационарах, где уровень госпитальной летальности среди пожилых больных достигал 65,7%, что в 3 раза превышало аналогичный показатель в специализированных кардиологических отделениях (19,7 %, p<0,001). **Заключение:** основными факторами, влияющими на отдалённый постинфарктный период у пожилых пациентов, явились изолированная систолическая артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение функции почек, перенесённые ранее инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пожилые пациенты, непрофильные стационары, полиморбидность, коморбидность

Для цитирования: Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Несова А.К., Кондратьев М.Ю. Клинико-анамнестические особенности и характер оказания медицинской помощи пациентам старших возрастных групп как факторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-3-1-26-33

Контактное лицо: Тукиш Ольга Викторовна, olgatukish@yandex.ru

CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES AND THE NATURE OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS AS FACTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION

O. V. Turkish, A. A. Garganeeva, E. A. Kuzheleva, A. K. Nesova, M. Y. Kondratiev

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

Objective: to study the features of the anamnestic background, clinical course, as well as the nature of medical care for elderly patients with acute myocardial infarction (MI) and to assess their impact on the prognosis of the disease. **Material and methods:** the study included patients 60 years and older who survived acute MI and registered in the «Register of Acute Myocardial Infarction» (Tomsk) (n=410). The study conducted a 5-year prospective follow-up of patients with an assessment of their vital status. The Statistica V10.0 application software package («StatSoft Inc.») was used for statistical processing of the data obtained. **Results:** the analysis showed that 90% of patients had a history of comorbid pathology. In almost 20% of patients, the onset of the disease was characterized by an atypical clinical picture, which in more than a third of cases was represented by a low-symptomatic form. The presence of atypical MI manifestation lengthened the prehospital stage of medical care due to the late treatment of patients for medical help (120 [49; 311.5] minutes), as well as longer time before the first medical contact (26.5 [20;40] minutes (p=0.005)). A fifth of patients were treated for acute MI in non-core hospitals, where the hospital mortality rate among elderly patients reached 65.7%, which was 3 times higher than the same indicator in specialized cardiology departments (19.7%, p<0.001). **Conclusion:** the main factors

affecting the long-term postinfarction period in elderly patients were: isolated systolic arterial hypertension, diabetes mellitus, impaired renal function, a history of myocardial infarction and acute cerebrovascular accident.

Keywords: myocardial infarction, elderly patients, polymorbidity, comorbidity

For citation: Tukish O.V., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Nesova A.K., Kondratiev M.Y. Clinical and anamnestic features and the nature of medical care for patients of older age groups as factors of unfavorable prognosis of myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):26-33. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-26-33

Corresponding author: Tukish Olga Viktorovna, olgatukish@yandex.ru

Введение

Острый инфаркт миокарда (ИМ), как известно, является одной из основных причин смерти и инвалидности лиц старших возрастных групп [1]. В силу ряда причин, обусловленных комплексом физиологических изменений, формирующихся в процессе старения, и патологических процессов, возникающих вследствие накопления полиморбидности, у пациентов данной возрастной группы имеются определённые особенности в отношении клинической картины, диагностики, лечения острого ИМ и течения постинфарктного периода. Согласно данным литературы, у подавляющего большинства людей к 60 годам формируется полиморбидность, после 75 лет количество сочетанных заболеваний зачастую составляет 4–6. Менее 7% пожилых людей являются практически здоровыми и не имеют серьёзных хронических заболеваний [2]. Наряду с этим при наличии сочетанной патологии смертность в течение трёх лет прогрессивно увеличивается и превышает показатель 80% при наличии двух и более сопутствующих заболеваний [3].

Вместе с тем сочетание и наложение друг на друга различных патофизиологических механизмов развития основного и сопутствующих заболеваний, постоянный приём лекарственных препаратов, часто вынужденная полипрагмазия, снижение реактивности организма обуславливают более высокую частоту стертых и атипичных форм острого ИМ [4,5]. При этом следует учитывать и тот факт, что у людей пожилого и старческого возраста зачастую присутствуют различные психоневрологические нарушения, сопровождающиеся искажением восприятия больными симптомов ишемической болезни сердца, что приводит к недооценке их тяжести [6, 7].

Таким образом, диагностика, а также лечение ИМ у пожилых пациентов могут представлять определённые трудности. Учитывая, что эпидемиологическая ситуация в отношении ишемической болезни сердца, и, в частности, острого ИМ, определяется частотой его развития в первую очередь среди лиц 60 лет и старше, изучение данного вопроса является актуальным и целесообразным.

Цель исследования — изучение особенностей анамнестического фона, клинического течения, а также характера оказания медицинской помощи пожилым пациентам с острым ИМ и оценка их влияния на прогноз заболевания.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты 60 лет и старше, выжившие после перенесённого острого ИМ и зарегистрированные в базе данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (г. Томск) (n=410). В ходе исследования проводилось пятилетнее проспективное наблюдение пациентов с оценкой их витального статуса. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Statistica V10.0 («StatSoft Inc.»). Проверка нормальности распределения параметров выполнялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учётом несоответствия распределения нормальному закону средние значения количественных данных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q25; Q75)). Сравнение в двух независимых выборках проводилось с использованием критерия Манна-Уитни (U). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между которыми оценивалась при помощи критерия Пирсона (χ^2), а также двустороннего точного теста Фишера. При проверке гипотез критический уровень статистической значимости устанавливался на уровне $p \leq 0,05$. С целью анализа выживаемости, а также времени до наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий применялся метод Каплана-Майера с построением соответствующих кривых. Сравнительный анализ полученных графиков проводился с помощью лог-рангового критерия. Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с неблагоприятными событиями и прогнозом заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ).

Результаты

Средний возраст 410 пациентов, включённых в исследование, составил 71 [66; 77] год (для мужчин — 69 [63; 74] лет, для женщин — 74 [69; 80] года, $p < 0,001$), 51,7% участников были мужчинами. Сочетание трёх и более факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений встречалось у 90% (n=369) пациентов. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев пациенты исследуемой группы имели отягощённый коморбидной патологией анамнез. При пятилетнем проспективном

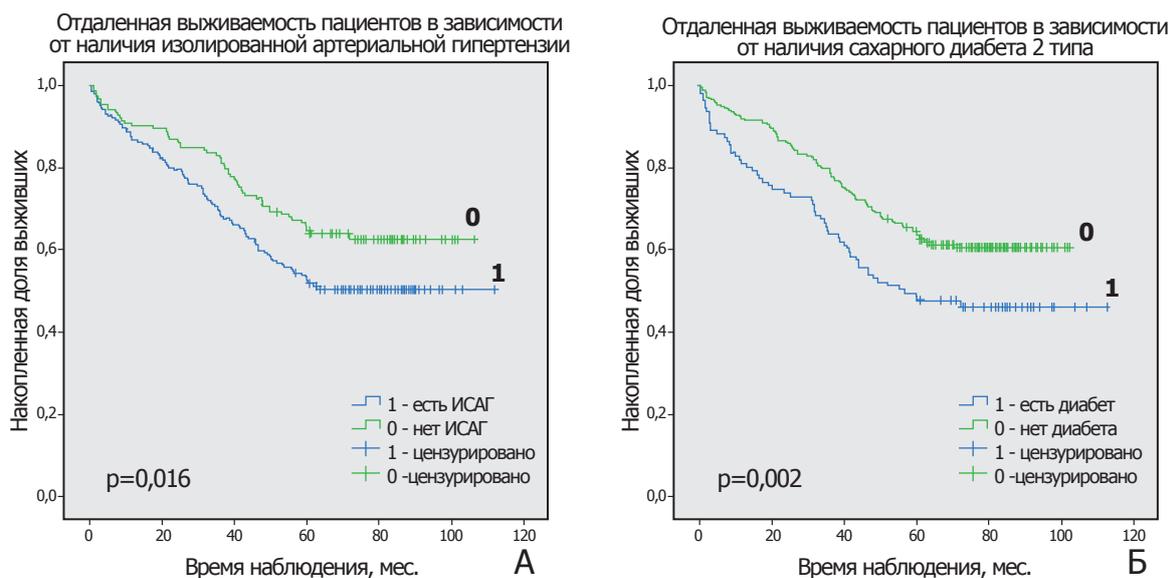


Рисунок 1. Влияние наличия изолированной систолической артериальной гипертензии (А) и сахарного диабета 2-го типа (Б) на отдалённую выживаемость пожилых пациентов, перенёсших инфаркт миокарда.

наблюдении уровень летальности достиг 42,4% (n=174).

Артериальная гипертензия (АГ) имела место почти у 90% пациентов, причём более, чем у половины из них регистрировалась изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), которая, как известно, ассоциирована с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, что нашло подтверждение и в нашем исследовании. Так, ИСАГ чаще регистрировалась в группе пациентов, умерших в течение пяти лет наблюдения после индексного события (n=174), увеличивая шанс раз-

вития неблагоприятного исхода более чем в 1,5 раза (64,1% против 51,7%, ОШ — 1,7; 95%-й ДИ 1,09–2,56; $p=0,016$) (рис. 1А).

Сахарным диабетом 2 типа страдали 20% пациентов. Наличие данного заболевания приводило к увеличению показателя пятилетней летальности в исследуемой когорте почти в 2 раза (22% против 33,9%; ОШ — 1,82; 95%-й ДИ 1,17–2,82; $p=0,002$) (рис. 1Б).

В 33% случаев индексный ИМ являлся у пациентов повторным, ещё 27% страдали стенокардией напряжения. Нельзя не отметить тот факт, что в 40%

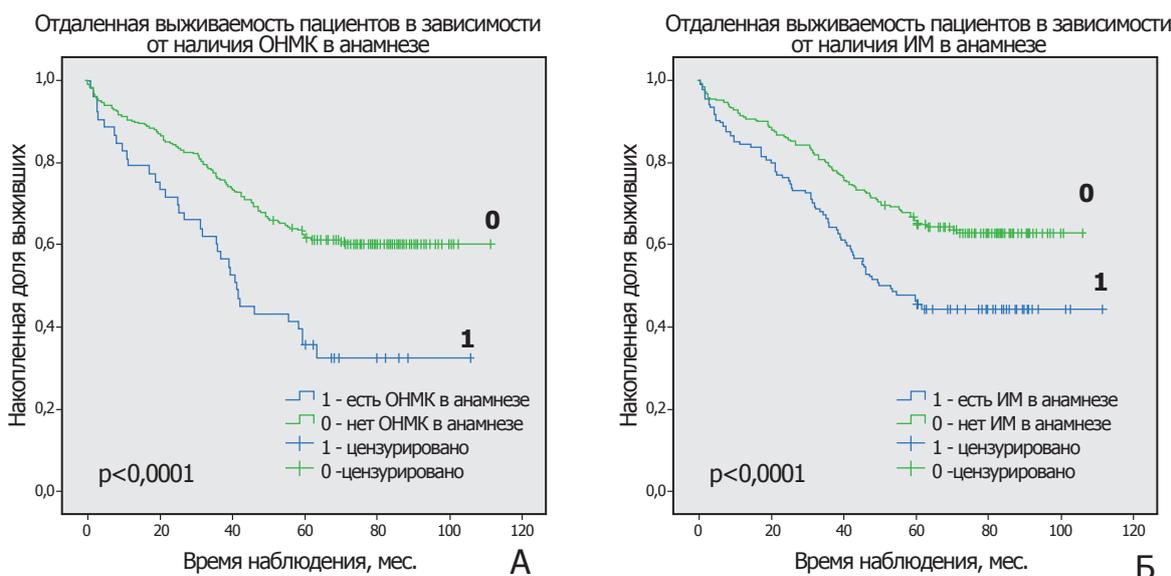


Рисунок 2. Влияние ранее перенесённых инфаркта миокарда (А) и инсульта (Б) на отдалённую выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста, перенёсших индексный инфаркт миокарда.

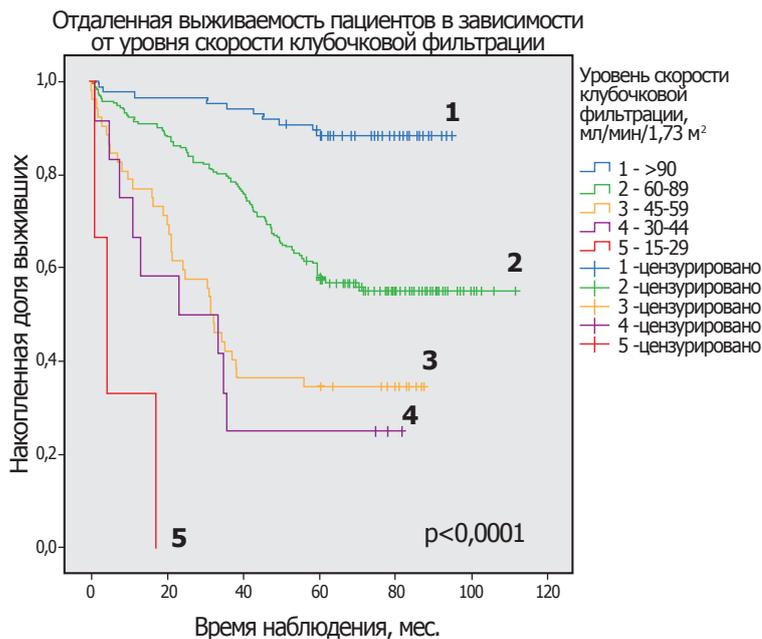


Рисунок 3. Отдалённая выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста, перенёсших инфаркт миокарда, в зависимости от выраженности нарушения почечной функции

Таблица 1

Анамнестический фон у пациентов пожилого и старческого возраста, перенёсших острый инфаркт миокарда

Показатель	Результат
Курение, n (%)	118 (28,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	357 (87)
Изолированная систолическая артериальная гипертензия, n (%)	204 (49,8)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	111 (27,1)
Ожирение, n (%)	117 (28,5)
Избыточная масса тела, n (%)	176 (42,9)
Инфаркт миокарда, n (%)	134 (32,7)
Стенокардия напряжения, n (%)	245 (59,8)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	278 (67,8)
Инсульт, n (%)	53 (12,9)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	60 (14,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	45 (11)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q25; Q75]	80 [62; 89]
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,3 (2,9; 4,0)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,5)

Примечание: Ме [Q25; Q75] – медиана и интерквартильный размах.

случаев пациенты исследуемой когорты до развития ИМ не обращались за медицинской помощью по поводу ишемической болезни сердца. У 13% пациентов (n=53) в анамнезе диагностировалось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При

этом и ИМ и ОНМК независимо друг от друга приводили к значительному увеличению пятилетней летальности (ОШ — 2,2; 95%-й ДИ 1,43–3,3; $p < 0,001$; ОШ — 3,05; 95%-й ДИ 1,66–5,59; $p < 0,001$, соответственно) (рис. 2 А,Б).

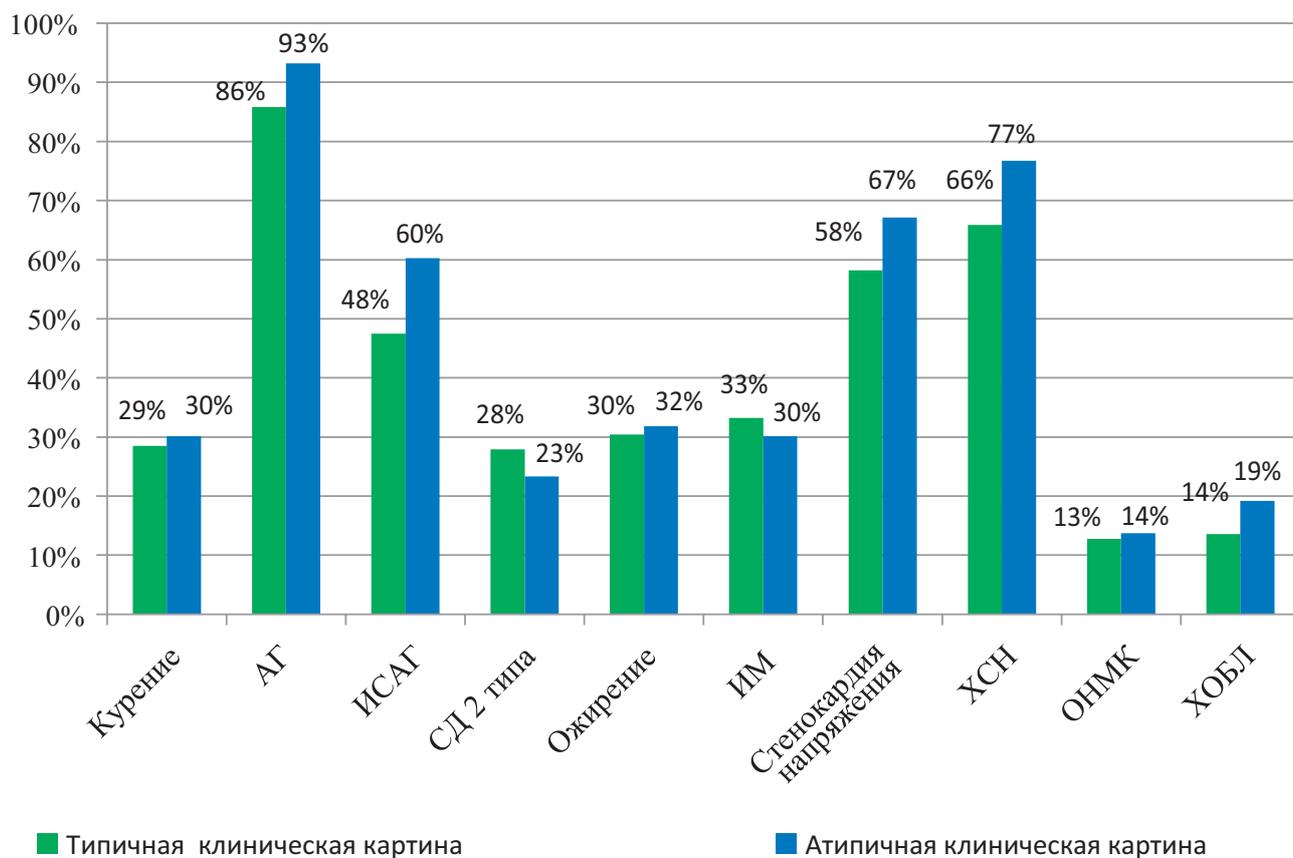


Рисунок 4. Анамнестический фон у пациентов пожилого и старческого возраста с типичной/атипичной клинической картиной острого инфаркта миокарда.

Хроническую болезнь почек (ХБП) С3а стадии имели 16 % пациентов; более, чем у половины больных (56%) выявлено снижение СКФ до 60-89 мл/мин./1,73м², что соответствует С2 стадии ХБП и с учётом наличия таких маркеров повреждения почек, как альбуминурия, электролитные нарушения и т.д., является фактором риска развития осложнений и может ухудшать как ближайший, так и отдалённый прогноз заболевания [8], что подтверждается нашими данными. Более того, по результатам, полученным в настоящем исследовании, на отдаленный прогноз заболевания отрицательно влияло также и незначительное снижение СКФ в пределах 60-89 мл/мин./1,73м² (ОШ — 5,9; 95%-й ДИ 2,9-11,9, p <0,001). При этом прогноз заболевания ухудшался пропорционально снижению СКФ и данный фактор при статистическом анализе также проявил себя в качестве независимого предиктора неблагоприятного исхода при пятилетнем наблюдении (рис. 3).

Следует отметить, что такие ФР, как курение, подтвердили 29% (n=118) пациентов, причём подавляющее большинство из них составляли мужчины. Чуть менее половины пациентов (43%) имели избыточную массу тела, а еще у 29% было вы-

явлено ожирение. На момент развития острой коронарной катастрофы большинство больных (84%) уже имели ранее подтвержденные нарушения липидного состава крови. Развитие индексного ИМ на фоне имеющейся ХСН происходило у 69% пациентов (n=278) (табл. 1).

При проведении анализа клинической картины острого ИМ было установлено, что у каждого пятого пациента исследуемой группы (17,8%) имела место атипичная клиническая картина заболевания. Пациенты с атипичным течением заболевания были в среднем на 3 года старше, чем больные с классическим ангинозным приступом (74 [66,5; 79] против 71 [64,5; 77], p=0,029) (рис. 4).

Каждый пятый случай у лиц пожилого и старческого возраста характеризовался атипичным течением острого ИМ. Причем в 41% атипичных случаев манифестации коронарной катастрофы клиническая картина была представлена малосимптомной формой, которая чаще встречалась у мужчин (51,2% против 28,1%, p=0,037).

Интересен тот факт, что пациенты с атипичной клинической картиной заболевания

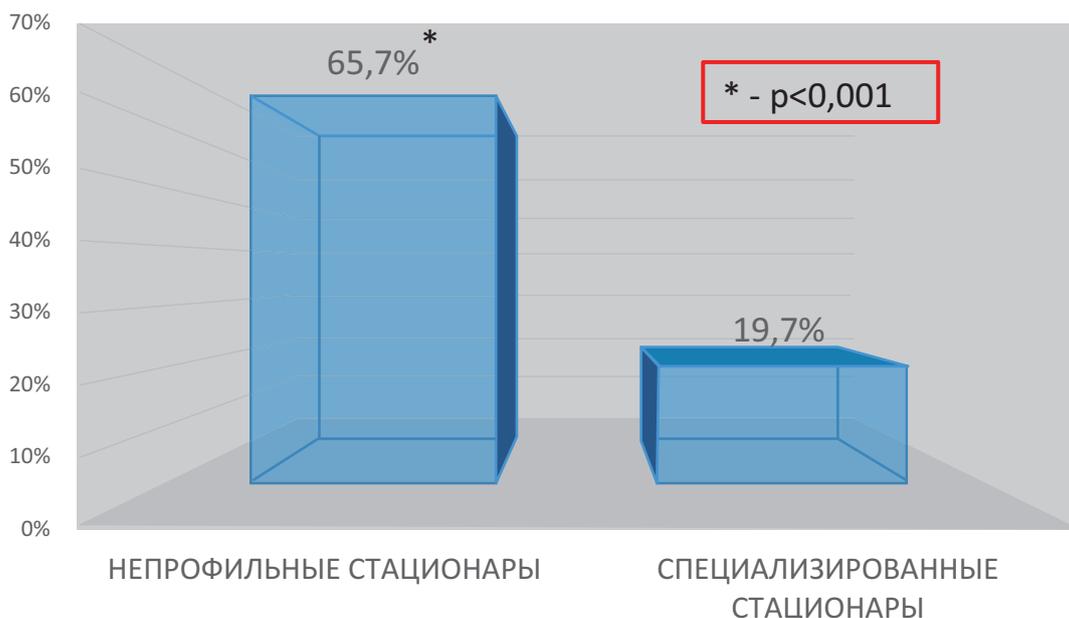


Рисунок 5. Уровень госпитальной летальности от острого ИМ среди пожилых пациентов в стационарах различного профиля

обращались за медицинской помощью в среднем в течение двух часов (120 [49; 311,5] минут). Кроме того, 10 % пожилых пациентов обращались за медицинской помощью более, чем через 12 часов от появления первых симптомов острого ИМ. При этом время от момента обращения до контакта с медицинским работником составляло 26,5 [20;40] минут (по сравнению с 18 [16;29] минутами при типичной клинической картине; $p=0,005$). В целом, время госпитализации у пациентов исследуемой когорты составило в среднем 4 часа (240 [150; 450] минут).

Пятая часть пациентов исследуемой когорты (19%) госпитализировалась с острым ИМ в неспециализированные общетерапевтические и хирургические стационары без возможности оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Данные факты, по-видимому, вносят большой вклад в чрезвычайно высокие показатели госпитальной летальности от острого ИМ среди пожилых пациентов, проходивших лечение в непрофильных стационарах, которые достигали 65,7%, что в 3 раза превышало аналогичный показатель в специализированных отделениях (19,7%, $p < 0,001$) (рис. 5).

Обсуждение

Таким образом, большинство пациентов старших возрастных групп переносят ИМ на фоне уже существующих сопутствующих заболеваний, наличие каждого из которых даже в отдельности приводит к ухудшению прогноза и снижа-

ет показатели отдаленной выживаемости, что подтверждается данными литературы [9,10,11]. Однако наряду с этим наличие полиморбидности самой по себе, за счёт вынужденной полипрагмазии может способствовать увеличению числа атипичных вариантов течения острого ИМ. Так, по данным крупных исследований (Global Registry of Acute Coronary Events; National Registry of Myocardial Infarction), частота случаев ИМ, протекающего со стёртой клинической симптоматикой, прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая 60% у лиц старше 85 лет. При этом более, чем в 30% случаев атипичной клинической картины встречается коллаптоидный вариант, ещё в 20% — астматический [5]. В нашем исследовании наиболее частым атипичным проявлением острого ИМ явился малосимптомный вариант. Следствием неспецифичности клинических симптомов острого ИМ при атипичных формах может являться поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью. Кроме того, отсутствие классических проявлений коронарной катастрофы затрудняет диагностику ИМ на догоспитальном этапе, также увеличивая время госпитализации и повышая показатели летальности [12]. По этой же причине пациенты с невыраженными, «неклассическими» симптомами в 20% случаев госпитализируются в общетерапевтические и хирургические стационары, что, несомненно, не может не повлиять на прогноз заболевания с учётом отсутствия возможности своевременной реваскуляризации миокарда [13].

Приведённые данные указывают на необходимость повышенного внимания к пациентам старших возрастных групп, усовершенствования мероприятий, связанных с диспансеризацией, с целью выявления, своевременной коррекции ФР, терапии сопутствующей патологии и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, особенно учитывая тот факт, что 40% пациентов до развития индексного ИМ нигде не наблюдались по поводу ишемической болезни сердца. Обучение пациентов данной когорты также имеет немаловажное значение, поскольку преследует две цели: с одной стороны, информированность пациентов повышает приверженность терапии и улучшает эффективность вторичной профилактики, с другой — учит пациентов обращать внимание на важные изменения самочувствия и вовремя обращаться за медицинской помощью [14]. Вместе с тем настороженность со стороны медицинских работников в отношении атипичных, в том числе малосимптомных форм острого ИМ у лиц данной возрастной

категории, может способствовать улучшению показателей выживаемости путём своевременной доставки пациентов в специализированные медицинские учреждения. (табл. 1).

Заключение

Таким образом, для пациентов старших возрастных групп с острым ИМ характерно наличие отягощенного коморбидной патологией фона, частое наличие атипичной клинической картины заболевания, высокая частота госпитализаций в непрофильные стационары и высокие показатели госпитальной летальности. Основными факторами, влияющими на отдаленный постинфарктный период в данной когорте больных, явилось наличие ИСАГ, СД, перенесённых ранее ИМ и ОНМК, нарушения функции почек.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201-250. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
2. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А., Арьев А.Л. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор). *Успехи геронтологии*. 2011;24(4):612-619. eLIBRARY ID: 17306313.
3. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания - актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2014;29(1):7-12. DOI: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
4. Малай Л.Н., Солохина Л.В., Бухонкина Ю.М., Пошатаев К.Е., Гараева Н.В., Лецкин А.Я. Характеристика больных и госпитальные исходы у пациентов с острым инфарктом миокарда: данные регистра (г. Хабаровск). Часть 1. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(1):56-62. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-56-62.
5. Шевченко Н. В., Кузнецов С. М., Дармаев А. Д., Борисенко А. В., Онищук Ю. В., Таргашина Т. Б. и др. Трудности диагностики инфаркта миокарда при атипичной грудной боли. Вестник Бурятского государственного университета. *Медицина и фармация*. 2021;(1):9-19. DOI: 10.18101/2306-1995-2021-1-9-19.10.
6. Тукиш О.В., Юнусова Е.Ю., Ефимова Е.В., Гарганеева А.А., Округин С.А. Острый инфаркт миокарда у лиц пожилого и старческого возраста: эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда». *Успехи геронтологии*. 2016;29(1):123-7. eLIBRARY ID: 25676128.
7. Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Фокина А.В., Даниэльс Е.В., Захарова А.В. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смерт-
- ности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(2):141-8. eLIBRARY ID: 19139473.
8. Navarro MA, Gosch KL, Spertus JA, Rumsfeld JS, Ho PM. Chronic Kidney Disease and Health Status Outcomes Following Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5):e002772. DOI: 10.1161/JAHA.115.002772.
9. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
10. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
11. Резник Е. В., Лазарев В. А., Калова М. Р., Никитин И. Г. Ведение больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом с позиций современных рекомендаций и в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):50-56. DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200198.
12. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н., Ефимова Е.В. Догоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда и возможные пути ее снижения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2012;(2):28-33. DOI: 10.17802/2306-1278-2012-2-28-33.
13. Тукиш О.В., Гарганеева А.А. Трудности диагностики острого инфаркта миокарда у лиц пожилого и старческого возраста и их влияние на тактику ведения в остром периоде заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(3):17-23. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-3-17-23.
14. Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Александренко В.А., Кондратьев М.Ю., Аптекарь В.Д., Гарганеева А.А. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в постинфарктном периоде с учетом приверженности лечению. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(7):431-436. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-431-436.

Информация об авторах

Тукиш Ольга Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия, olgatukish@yandex.ru, тел. 8-382-2-56-52-75. ORCID: 0000-0002-7661-5808

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., проф., отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия, aag@cardio-tomsk.ru, тел. 8-382-2-56-52-75. ORCID: 0000-0002-9488-6900

Кужелева Елена Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия, snigireva1209@rambler.ru, тел. 8-382-2-56-52-75. ORCID: 0000-0002-8070-2234

Несова Анастасия Константиновна, ординатор отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия, nesova1996@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1513-2087

Кондратьев Михаил Юрьевич, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), Томск, Россия, kmu@cardio-tomsk.ru ORCID: 0000-0002-1747-9041

Information about the authors

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, olgatukish@yandex.ru ORCID: 0000-0002-7661-5808

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Myocardial Pathology, 1 Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, aag@cardio-tomsk.ru ORCID: 0000-0002-9488-6900

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, snigireva1209@rambler.ru ORCID: 0000-0002-8070-2234

Anastasia K. Nesova, resident, Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, nesova1996@yandex.ru ORCID: 0000-0002-1513-2087

Michael Yu. Kondratiev, junior research fellow Department of Myocardial Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia, kmu@cardio-tomsk.ru ORCID: 0000-0002-1747-9041

Получено / Received: 31.01.2022

Принято к печати / Accepted: 12.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-34-41

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С.Е. Глова, Л.А. Хаишева, И.В. Разумовский, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить динамику показателей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких, и при их сочетании. **Материал и методы:** в исследование было включено 226 человек (66 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, 54 — с артериальной гипертензией, 74 пациента — с сочетанием хронической обструктивной болезни лёгких и артериальной гипертензии, 32 относительно здоровых добровольца). С целью оценки микроциркуляторного русла использовали ультразвуковой компьютеризированный доплерограф Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс». **Результаты:** у пациентов с ХОБЛ и АГ наблюдается дезадаптация микроциркуляторного русла, проявляющаяся парадоксальной реакцией на раздражители в виде непрямого окклюзионного воздействия. При изучении корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляторного русла и клинико-инструментальными данными было установлено, что возраст, индекс курящего человека, систолическое артериальное давление, пульсовое артериальное давление имеют взаимосвязь с линейными скоростями кровотока в микроциркуляторном русле. Также установлена корреляционная взаимосвязь между ОФВ1 и линейной скоростью кровотока у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ и АГ. **Заключение:** ХОБЛ и АГ, являясь коморбидными состояниями, приводят к более выраженным микроциркуляторным изменениям, что может оказывать взаимное влияние на течение данных заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, микроциркуляция, дезадаптация микроциркуляторного русла

Для цитирования: Глова С.Е., Хаишева Л.А., Разумовский И.В., Шлык С.В. Микроциркуляторные изменения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):34-41. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-34-41

Контактное лицо: Глова Светлана Евгеньевна, glova_svetlana@mail.ru

MICROCIRCULATORY CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION

S.E. Glova, L.A. Khaisheva, I.V. Razumovsky, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the dynamics of microcirculation indices in patients with arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and in their combination. **Material and methods:** the study included 226 people, of which 66 people were patients with chronic obstructive pulmonary disease, 54 patients with arterial hypertension, 74 people with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension, 32 relatively healthy volunteers. To assess the circulatory bed, we used a computerized ultrasonic Doppler instrument Minimax-Doppler-K, LLC JV «Minimax». **Results:** in patients with COPD and AH, microcirculation maladjustment is observed, manifested by a paradoxical reaction to stimuli in the form of an indirect occlusive effect. When studying the correlations between the indicators of the microvasculature and clinical and instrumental data, it was found that there is a relationship between the linear velocities of the microvasculature and the age, the smoking index, systolic blood pressure, pulse blood pressure. A correlation relationship was established between the FEV1 and the maximum linear systolic velocity along the maximum velocity curve in patients with COPD and COPD and AH. **Conclusion:** COPD and hypertension are comorbid conditions that lead to more pronounced microcirculatory changes, which can have a mutual effect on the course of these diseases.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, microcirculation, maladjustment of the microcirculatory bed

For citation: Glova S.E., Khaisheva L.A., Razumovsky I.V., Shlyk S.V. Microcirculatory changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2022;3(1):34-41. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-34-41

Corresponding author: Svetlana E. Glova, glova_svetlana@mail.ru

Введение

Сочетание сердечно-сосудистой патологии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — частая клиническая ситуация, которая встречается в терапевтической практике [1,2]. Результаты клинических наблюдений показывают, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у больных ХОБЛ встречаются в 2 раза чаще, чем у пациентов, которые не страдают ХОБЛ [3]. При прогрессировании ХОБЛ нарастают дыхательные нарушения, ухудшается прогноз пациентов, при этом установлено, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду манёвра форсированного выдоха (ОФВ1) является фактором сердечно-сосудистой смертности у данной когорты пациентов [4,5].

Среди сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ наиболее часто встречается артериальная гипертензия (АГ), составляя в среднем 34,3% [6,7,8,9]. У мужчин с АГ ХОБЛ выявляется в 1,9 раза чаще, чем у женщин, и частота диагностики ХОБЛ у них прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрасте 80–89 лет (12,8%) [10].

Установлено, что по мере нарастания распространенности АГ и сердечно-сосудистых осложнений увеличивается тяжесть ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций. Выявлены общие патогенетические механизмы развития ХОБЛ и АГ, такие как эндотелиальное повреждение, системное воспаление, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем, которые оказывают как аддитивный, так и синергетический эффекты [11].

Табачный дым является одним из раздражающих механизмов, который в результате длительного воздействия вызывает патологически усиленный воспалительный ответ дыхательных путей и способствует развитию ХОБЛ. Генетическая предрасположенность может способствовать активизации аутоиммунных процессов в легких, что обуславливает продолжение воспалительной реакции в бронхолегочной системе даже после отказа пациента от курения. Патологически персистирующее воспаление в легких у пациентов с ХОБЛ способствует выбросу в кровоток провоспалительных цитокинов, оксидантов, что ведёт к прогрессированию системного воспаления, инициации процессов атерогенеза, приводящих к поражению сосудов, сердца, почек [12].

Микроциркуляторные нарушения проявляются нарушением тканевой перфузии в результате изменения тромбоцитарного гемостаза и реологии крови. При сочетании АГ с ХОБЛ регистрируются патологические типы микро-

циркуляции, возникающие в результате нарушений реологических свойств крови, внутрисосудистой агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, а также локальным стазом в микроциркуляторном русле. Эти процессы тесно связаны с развитием гипоксии, гиперкапнии в результате вентилиционно-перфузионных нарушений [13].

Увеличение распространённости сочетания ХОБЛ и ССЗ, изучение данных об их взаимном влиянии определяет необходимость дальнейшего исследования данной сочетанной патологии с целью разработки новых терапевтических подходов [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Поэтому представляет интерес изучение микроциркуляторных изменений как дополнительного фактора, влияющего на течение заболевания у пациентов с ХОБЛ и АГ.

Цель исследования — изучение динамики показателей микроциркуляторного русла у пациентов с АГ, ХОБЛ и при их сочетании.

Материал и методы

Для достижения целей исследования было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 226 пациентов, которые были разделены на четыре основные группы: первая группа — пациенты с ХОБЛ (66 человек, 29,20%), средний возраст — $63,70 \pm 5,88$ лет; вторая группа — пациенты с АГ (54 человека, 23,89%), средний возраст — $63,09 \pm 5,46$ лет; третья группа — пациенты с ХОБЛ и сопутствующей АГ (74 человека, 32,74%), средний возраст — $65,38 \pm 7,26$ лет; четвертая группа (контрольная) — 32 относительно здоровых добровольца (14,16%), средний возраст — $62,43 \pm 4,27$ лет.

Проведение данного исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Диагноз ХОБЛ устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Хроническая обструктивная болезнь лёгких» (пересмотр 2018 г.), АГ в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.) [20, 21].

Измерение уровня артериального давления на этапе скрининга осуществлялось с помощью прибора тонометр на плечо Omron M2 Eco/HEM-7051.

Анализ статуса курения проводили в соответствии с методическими рекомендациями «Практическое руководство по лечению табачной зависимости» (под редакцией Чучалина А.Г., 2001 г.), проводили расчёт индекса курящего человека (ИКЧ) по формуле *количество выкуренных в день сигарет × 12 месяцев в году*, которые человек курил.

Спирометрическое исследование проводили на аппарате Manual Calibration Syringe, серийный номер 720252-95104661, с максимальной погрешностью $\pm 12,0$ мл.

Для изучения микроциркуляторного русла использовали ультразвуковой компьютеризированный доплерограф Минимакс-доплер-К, ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург (удостоверение о регистрации прибора от 18.09.2007 № ФСР 2007/00810), применяли транскutánный датчик общего применения 20 МГц в области ногтевого валика третьего пальца кисти.

Расчисляли линейные скорости по кривой максимальной (см/с): VS — максимальную линейную систолическую скорость по кривой максимальной скорости, VM — среднюю линейную скорость по кривой максимальной скорости, VD — конечную диастолическую скорость по кривой максимальной скорости; линейные скорости по кривой средней скорости (см/с): Vas — максимальную линейную систолическую скорость по кривой средней скорости, Vam — среднюю линейную скорость по кривой средней скорости, Vakd — конечную линейную диастолическую скорость по кривой средней скорости. Оценивали индекс резистентности (RI), который отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения в условных единицах. Также оценивали пульсаторный индекс (PI), который отражает упруго-эластические свойства исследуемых артерий в условных единицах.

С целью исследования вазодилататорных реакций микроциркуляторного русла использовали функциональную пробу для оценки вазомоторной функции эндотелия (окклюзионную (манжеточную) пробу).

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10.0 и стандартный пакет программ Microsoft Excel 2016. Данные представлены в виде среднего значения с указанием стандартного отклонения. Статистически значимым считали сравнение различий между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони с уровнем значимости $p < 0,05$, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с определением уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных (табл. 1) продемонстрировал, что пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту ($p \geq 0,05$). ОФВ1 и индекс Тиффно у пациентов с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией был статистически значимо меньше, чем

у пациентов, страдающих ХОБЛ, а также был статистически значимо меньше, чем у практически здоровых пациентов и пациентов, страдающих АГ ($p < 0,05$). ИКЧ статистически значимо не различался в группах ХОБЛ и ХОБЛ и АГ ($p \geq 0,05$) и был статистически значимо выше в данных группах по сравнению с показателями у пациентов второй и четвертой групп ($p < 0,05$).

Измерение линейных скоростей кровотока в микроциркуляторном русле показало, что максимальная линейная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости (Vas) среди пациентов первой группы (ХОБЛ) изменялась от 0,472 до 0,727 см/с и составила в среднем $0,63 \pm 0,15$ см/с, у пациентов второй группы (АГ) — от 0,573 до 0,810 см/с, в среднем составив $0,75 \pm 0,11$ см/с, у пациентов третьей группы (ХОБЛ и АГ) — от 0,676 до 1,047 см/с, в среднем $0,89 \pm 0,18$ см/с. Статистически значимо более высокие скорости наблюдались у пациентов, страдающих сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, чем среди пациентов, страдающих ХОБЛ и практически здоровых, у которых Vas варьировалась от 0,31 до 0,57 см/с, составила в среднем $0,46 \pm 0,16$ см/с ($p < 0,05$).

При изучении максимальной линейной систолической скорости по кривой максимальной скорости (Vs) выявлено, что пациенты первой группы имели статистически значимо меньшие значения чем пациенты второй и третьей групп — $10,14 \pm 2,15$ см/с и $12,78 \pm 2,35$ см/с, соответственно ($p < 0,05$). Пациенты, страдающие ХОБЛ, имели сопоставимые значения максимальной линейной систолической скорости в сравнении со здоровыми лицами — $6,71 \pm 1,18$ см/с и $6,39 \pm 1,42$ см/с.

Средняя линейная скорость кровотока по кривой средней скорости (Vam) была минимальна у здоровых пациентов ($0,01 \pm 0,002$ см/с) и статистически значимо отличалась от показателей пациентов первой, второй и третьей групп ($p < 0,05$). Статистически значимо большие показатели регистрировались у пациентов первой (ХОБЛ) ($0,02 \pm 0,004$ см/с) и второй групп (АГ) ($0,03 \pm 0,006$ см/с), достигая максимальных значений у пациентов третьей группы (ХОБЛ и АГ) ($0,05 \pm 0,008$ см/с) ($p < 0,05$).

Средняя линейная скорость по кривой максимальной скорости (Vm) у пациентов, страдающих ХОБЛ, не отличалась от средней линейной скорости у здоровых лиц ($2,36 \pm 0,24$ см/с и $2,24 \pm 0,71$ см/с). Средние линейные скорости пациентов с АГ, а также больных с ХОБЛ и АГ были статистически значимо выше — $3,14 \pm 0,47$ см/с ($2,373$ – $3,79$ см/с) и $4,83 \pm 0,09$ см/с ($3,796$ – $5,19$ см/с) соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1

Исходные значения показателей микроциркуляторного русла

Показатель	I ГРУППА ХОБЛ, n=66	II ГРУППА АГ, n=54	III ГРУППА ХОБЛ и АГ, n=74	IV ГРУППА Практически здоро- вые, n=32
Возраст, годы	63,70±5,88	63,09±5,46	65,38±7,26	62,43±4,27
ИКЧ, пачка/лет	37,25±10,82*	6,86±2,44@ £	36,40±9,8 £	1,17±2,67 Ψ
ОФВ1, %	50,41±9,3*	85,25±5,82@ £	48,68±8,72£	89,35±5,36 Ψ
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	58,68±5,53*	88,59±3,98@ £	56,32±7,69£	92,74±4,51 Ψ
Линейные скорости кровотока по кривой средней скорости				
Vas, см/с	0,63±0,15*#	0,75±0,11@ £	0,89±0,18£	0,46±0,16 Ψ
Vam, см/с	0,02±0,004#	0,03±0,006@ £	0,05±0,008£	0,01±0,002 Ψ
Vakd, см/с	0,02±0,01*#	0,07±0,01@ £	0,09±0,0£	0,01±0,01 Ψ
Линейные скорости кровотока по кривой максимальной скорости				
Vs, см/с	6,71±1,18*#	10,14±2,15@ £	12,78±2,35£	6,39±1,42
Vm, см/с	2,36±0,24*#	3,14±0,47@ £	4,83±0,09£	1,24±0,71 Ψ
Vd, см/с	0,79±0,19*#	1,04±0,15 £	1,08±0,17£	0,53±0,11 Ψ
Индексы				
PI	4,71±1,14#	4,49±1,12@ £	3,16±1,0£	6,26±1,13 Ψ
RI	0,83±0,04*#	0,62±0,02@ £	0,46±0,02£	0,94±0,03 Ψ

Примечание: Сравнение различий между значениями соответствующих показателей в группах с определением уровня значимости $p < 0,05$: * — у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с АГ; # — у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ и АГ; @ — у пациентов с ХОБЛ и АГ по сравнению с пациентами с АГ; £ — у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами; Ψ — у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами; £ — у пациентов с ХОБЛ и АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Схожая картина наблюдалась и при анализе конечной линейной скорости по кривой огибающей средней скорости (Vakd). Vakd не отличалась у пациентов, страдающих ХОБЛ и здоровых лиц, средние значения составили $0,021 \pm 0,01$ см/с и $0,01 \pm 0,01$ см/с. Vakd среди пациентов с АГ была сопоставима с Vakd пациентов с сочетанной патологией и статистически значимо превышала скорости пациентов первой и четвертой групп ($0,07 \pm 0,01$ см/с (от $0,042$ до $0,085$ см/с) и $0,09 \pm 0,02$ ($0,041$ до $0,132$) соответственно ($p < 0,05$)).

Не установлено статистически значимых отличий конечной линейной скорости по кривой максимальной скорости (Vd) у пациентов с ХОБЛ и практически здоровых лиц, в среднем $0,69 \pm 0,11$ см/с и $0,53 \pm 0,19$ см/с. Хотя Vd была статистически значимо меньше у пациентов с АГ и у пациентов, страдающих

сочетанной патологией, — от $0,861$ до $1,254$ см/с (в среднем $1,04 \pm 0,15$ см/с) и от $0,711$ до $1,321$ см/с (в среднем $1,08 \pm 0,17$ см/с) ($p < 0,05$).

Количественный анализ доплеровских кривых включал в себя также расчёт пульсационного индекса Горслинга (PI) и индекса периферического сопротивления Пурсело (RI). Индекс PI у здоровых добровольцев был статистически значимо выше, чем среди всех исследуемых групп пациентов, и составил в среднем $6,26 \pm 1,13$ ($p < 0,05$). Для индекса RI минимальные значения были установлены в группе ХОБЛ и АГ, также индекс RI имел статистически значимые отличия между группами ($p < 0,05$).

Проанализировав полученные данные, можно заключить, что по большинству показателей наблюдались изменения в характеристиках микроциркуляторного русла, но в связи

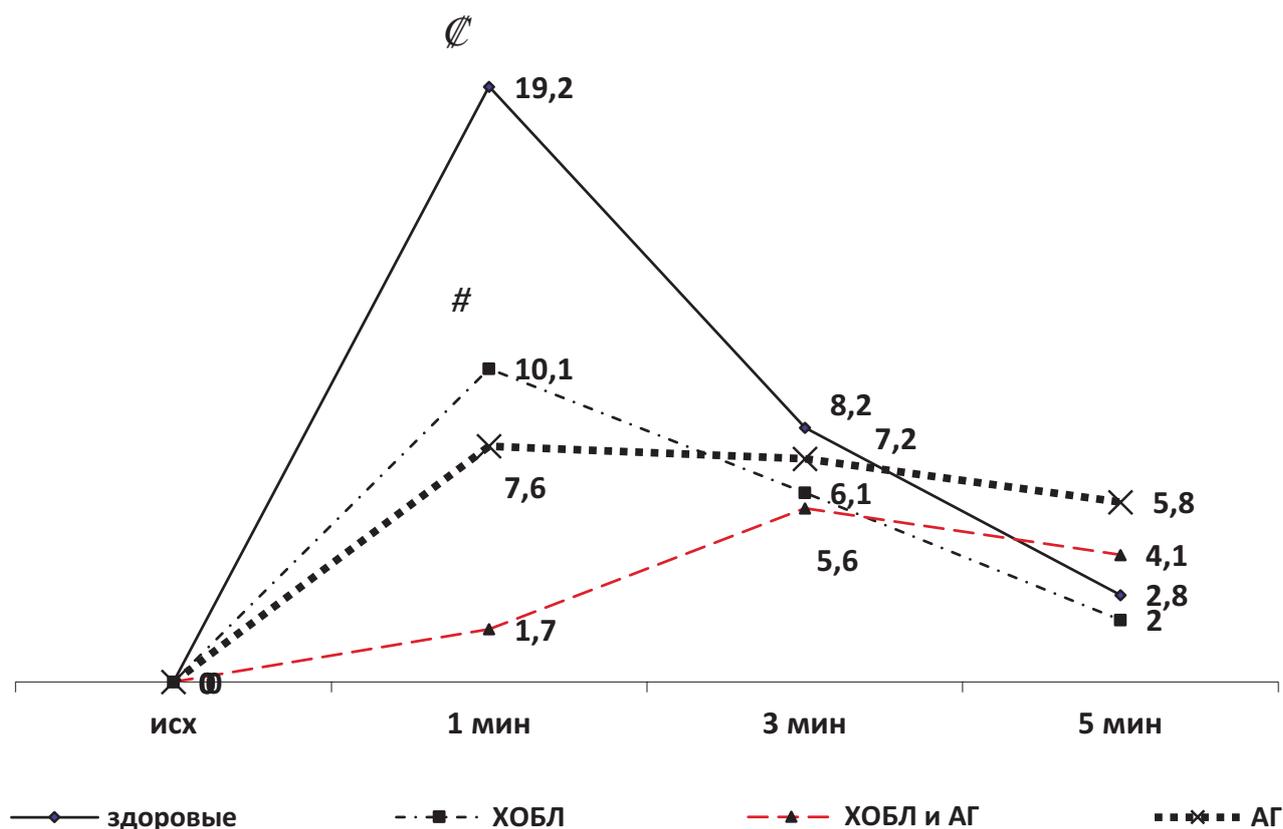


Рисунок 1. Динамика средней линейной скорости кровотока по кривой средней скорости в ответ на окклюзионную пробу.

Примечание: Сравнение различий между значениями соответствующих показателей в группах с определением уровня значимости $p < 0,05$: # — у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХОБЛ и АГ; φ — у пациентов с ХОБЛ и АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

с разной вариацией значений не все являлись статистически значимыми.

Результаты проведения окклюзионной пробы представлены на рисунке 1.

Практически здоровые лица должным образом реагировали на окклюзию сосудов, прирост кровотока составил 19,2%, что статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ХОБЛ и АГ ($p < 0,05$). К третьей минуте скорость кровотока в микроциркуляторном русле начинала снижаться до 8,2% (более чем на 10%), а уже к пятой минуте была сопоставима с исходной — 2,8%.

Среди пациентов, страдающих АГ, с первой минуты наблюдалась вазодилатация до 7,6%, схожая с реакцией здоровых лиц, однако должного прироста кровотока не наблюдалось. К пятой минуте прирост кровотока в среднем превышал исходный показатель на 5,8%, отличия статистически не значимы ($p \geq 0,05$).

У пациентов, страдающих ХОБЛ и АГ, на первой минуте после окклюзионного воздействия прирост кровотока был минимальным,

сопоставимым с исходным значением (1,7%). К третьей минуте прирост кровотока увеличился, составив 5,6%, и наблюдалась вазодилатация, снижение кровотока к пятой минуте было замедлено и составило 4,1%. В отличие от пациентов с сочетанной патологией, у пациентов, страдающих только ХОБЛ, уже на первой минуте увеличился кровоток до 10,1% ($p < 0,05$), затем наблюдалось снижение показателя до 6,1% на третьей минуте и до 2,0% на пятой минуте.

Анализируя представленные выше данные, можно прийти к выводу, что пациенты, страдающие АГ и ХОБЛ или одним из этих заболеваний, неадекватно реагируют на раздражители в виде непрямого окклюзионного воздействия, особенно пациенты с сочетанием ХОБЛ и АГ, у которых реакции парадоксальны.

При изучении корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляторного русла и клинико-лабораторными данными были выявлены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 2

Корреляционные показатели микроциркуляторного русла с клинико-лабораторными данными пациентов, страдающих ХОБЛ

Показатель		Vas	Vam	Vakd	Vs	Vm	Vd	PI	RI
Возраст	r	0,4071	-0,4213	0,4840	0,5756	0,4490	0,5231	0,2945	-0,4636
	p	0,0449	0,0643	0,0306	0,0000	0,0670	0,0180	0,2075	0,0395
ИКЧ	r	0,0332	-0,0463	-0,0922	0,5141	0,4634	0,3963	0,3216	-0,4808
	p	0,0895	0,8462	0,6991	0,00003	0,0396	0,0836	0,1668	0,0319
САД	r	0,0641	0,0418	0,1427	0,4397	0,6217	0,4161	0,0699	-0,0443
	p	0,0211	0,7417	0,2844	0,0064	0,0022	0,0648	0,7415	0,9796
ДАД	r	0,0522	-0,0224	-0,2731	0,5127	0,4778	0,3120	0,1634	0,1466
	p	0,7493	0,9477	0,0892	0,1221	0,1146	0,0467	0,3772	0,4776
ПАД	r	-0,3410	-0,4693	-0,0450	0,4277	0,2651	0,0760	-0,2462	-0,2746
	p	0,0743	0,0766	0,6743	0,0073	0,1133	0,6671	0,0911	0,0948
ЧСС	r	0,0472	0,1664	0,0319	0,3393	0,4155	0,1465	0,3344	-0,2314
	p	0,9194	0,3517	0,8604	0,1276	0,1447	0,2731	0,1211	0,0706

Примечание: цветом выделены статистически значимые корреляционные взаимосвязи ($p < 0,05$).

Как видно из представленной таблицы, возраст и ИКЧ имеет статистически значимую взаимосвязь средней силы с максимальной линейной систолической скоростью по кривой максимальной скорости (рисунок 2, 3).

Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что основные спирометрические показатели пациентов, страдающих ХОБЛ, находятся в корреляционной взаимосвязи с показателями микроциркуляторного русла пациентов. Так, жизненная и функциональная жизненная ёмкости лёгких имеет отри-

цательную взаимосвязь с максимальной линейной скоростью кровотока ($p < 0,05$), установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ОФВ1 и Vs (рисунок 4).

Анализ спирометрических показателей пациентов третьей группы страдающих ХОБЛ и АГ установил, что ОФВ1 также имеет статистически значимую отрицательную взаимосвязь с линейными скоростями кровотока в микроциркуляторном русле (рисунок 5).

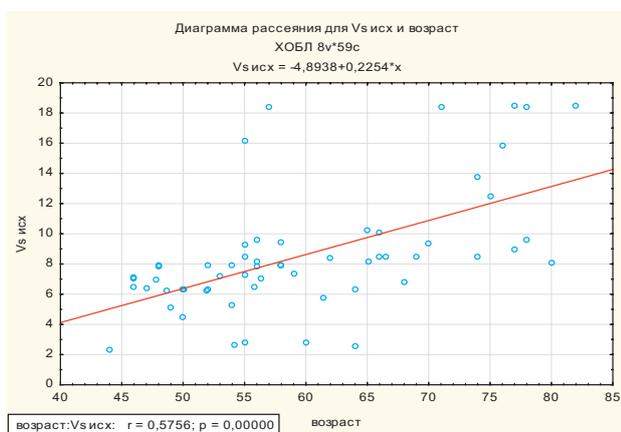


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между возрастом и максимальной линейной скоростью кровотока и у пациентов с ХОБЛ.

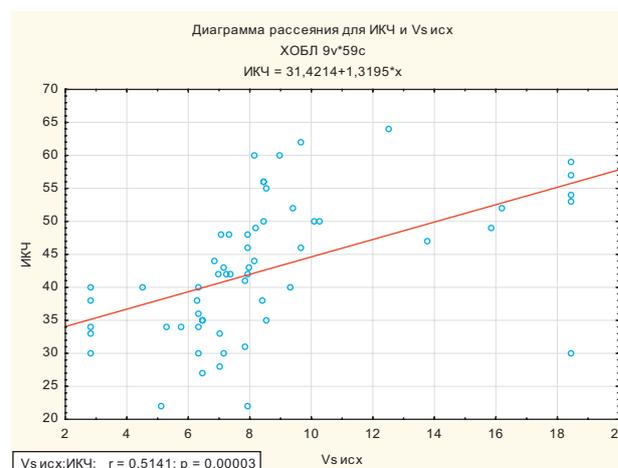


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь между индексом курящего человека и максимальной линейной систолической скоростью по кривой максимальной скорости у пациентов с ХОБЛ.

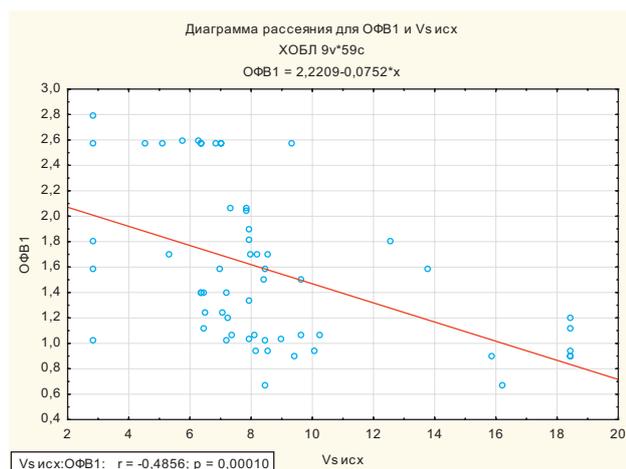


Рисунок 4. Корреляционная взаимосвязь между ОФВ1 и максимальной линейной систолической скоростью по кривой максимальной скорости у пациентов с ХОБЛ.

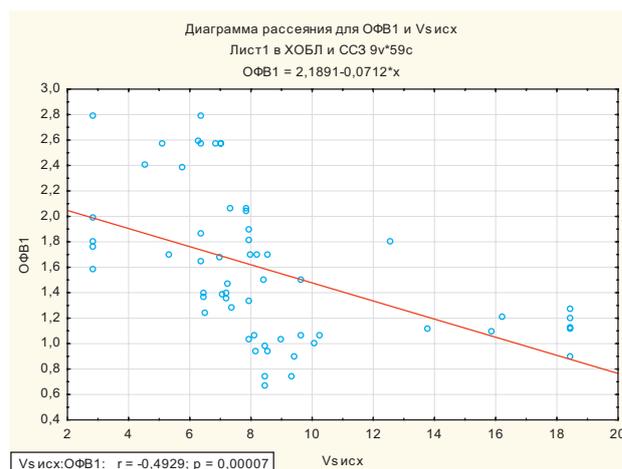


Рисунок 5. Корреляционная связь между ОФВ1 и максимальной линейной систолической скоростью по кривой максимальной скорости у пациентов с ХОБЛ и АГ.

Обсуждение

Микроциркуляторные нарушения являются важным маркером прогрессирования сосудистых нарушений у пациентов с ХОБЛ и АГ [3]. Ранее, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, были выявлены отличия микроциркуляторных нарушений у пациентов с разными стадиями течения ХОБЛ и определены типы микроциркуляции, которые наблюдаются по мере прогрессирования ХОБЛ.

Проведенное нами исследование позволило выявить особенности микроциркуляторных нарушений у пациентов с ХОБЛ и АГ и сравнить их с пациентами с ХОБЛ и практически здоровыми испытуемыми. Анализ изменений микроциркуляторного русла по данным ультразвуковой доплерографии позволил определить, что группа пациентов с ХОБЛ и АГ имеет наиболее выраженные микроциркуляторные нарушения, что, возможно, связано со взаимным потенцированием механизмов, которые могут оказывать стимулирующее влияние на прогрессирование данных заболеваний.

Компоненты сигаретного дыма могут усиливать вазоконстрикцию в моделях кратковременного воздействия сигаретного дыма. Хроническое воспаление на фоне разрушенного лёгкого с измененным микробиомом и повышенной восприимчивостью к инфекциям и аутоиммунитету может дополнительно усилить/спровоцировать поражение сосудов у пациентов со значительной гипоксемией [12].

Эти патогенетические процессы могут взаимно влиять друг друга и усугублять микро-

циркуляторные нарушения. Подтверждением этого служит наличие выявленной взаимосвязи между ОФВ1, определяющим степень выраженности изменений функции внешнего дыхания при ХОБЛ, и скоростными микроциркуляторными характеристиками у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ и АГ.

Выводы

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и АГ наблюдается дезадаптация микроциркуляторного русла, проявляющаяся парадоксальной реакцией на раздражителя в виде непрямого окклюзионного воздействия.

При изучении корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляторного русла и клинико-инструментальными данными было установлено, что возраст, ИКЧ, систолическое артериальное давление, пульсовое артериальное давление имеют взаимосвязь с линейными скоростями кровотока в микроциркуляторном русле. Также установлена корреляционная взаимосвязь между ОФВ1 и линейной скоростью кровотока у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ и АГ.

Таким образом, ХОБЛ и АГ, являясь коморбидными состояниями, приводят к более выраженным микроциркуляторным изменениям, что может быть объяснено взаимным усилением тканевой гипоксии, гипоксемии, оксидативного стресса, системным воспалением, ускорением процессов сосудистого повреждения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, Janciauskiene S, Klemmer A, Lux W, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med*. 2017;132:132-138. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.007.
- Finks SW, Rumbak MJ, Self TH. Treating Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(4):353-363. DOI: 10.1056/NEJMra1805377.
- Australian Institute of Health and Welfare. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), associated comorbidities and risk factors*. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2020.
- Beatty TH, Newill CA, Cohen BH, Tockman MS, Bryant SH, Spurgeon HA. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis*. 1985;38(8):703-10. DOI: 10.1016/0021-9681(85)90024-4.
- Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2794-800. DOI: 10.1183/09031936.97.10122794.
- Задонченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертония при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Русский медицинский журнал*. 1996;4(12):28-37.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(9):535-8.
- Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертонией. *Терапевтический архив*. 1985;57(2):114-6.
- Dart RA, Gollub S, Lazar J, Nair C, Schroeder D, Woolf SH. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. *Chest*. 2003;123(1):222-43. DOI: 10.1378/chest.123.1.222.
- Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). *Therapeutic Archive*. 2019;91(3):4-10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110.
- Aliverti A, Macklem PT. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration*. 2001;68(3):229-39. DOI: 10.1159/000050502.
- Figueira Gonçalves JM, Dorta Sánchez R, Rodri Guez Pérez MDC, Viña Manrique P, Díaz Pérez D, Guzmán Saenz C, et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CECAN study). *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29(4):149-156. (In English, Spanish). DOI: 10.1016/j.arteri.2017.01.003.
- Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128(5):3618-24. DOI: 10.1378/chest.128.5.3618.
- Magalhães GS, Rodrigues-Machado MG, Motta-Santos D, Silva AR, Caliar MV, Prata LO, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates airway remodelling and hyperresponsiveness in a model of chronic allergic lung inflammation. *Br J Pharmacol*. 2015;172(9):2330-42. DOI: 10.1111/bph.13057.
- Vasileiadis IE, Goudis CA, Giannakopoulou PT, Liu T. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD*. 2018;15(2):148-156. DOI: 10.1080/15412555.2018.1432034.
- Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(114):222-32. DOI: 10.1183/09059180.00005309.
- Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С., Ли В.В., Задонченко В.С., Высоцкая Н.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония: существуют ли особенности ведения пациентов? *РМЖ*. 2020;3:32-38. eLIBRARY ID: 42666140.
- Овчаренко С.И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *РМЖ*. 2018;10(1):36-39. eLIBRARY ID: 36152068.
- Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. *Пульмонология*. 2015;(5):561-567. eLIBRARY ID: 25140026.
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких МКБ-10: J44 Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года). ID: KP603 Российское респираторное общество.
- Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

Информация об авторах

Глова Светлана Евгеньевна, к.м.н.; доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID ID 0000-0003-2660-901X; glova_svetlana@mail.ru

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н.; профессор кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID ID 0000-0002-2419-4319; katelnitskay@mail.ru

Разумовский Игорь Валерьевич, аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID ID 0000-0001-7747-7796; igorrazumovsky@mail.ru

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии, ректор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID ID 0000-0003-3070-8424; sshlyk@mail.ru

Information about the authors

Svetlana E. Glova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID 0000-0003-2660-901X; glova_svetlana@mail.ru

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID 0000-0002-2419-4319; katelnitskay@mail.ru

Igor V. Razumovsky, MD, postgraduate, Chair of Therapy, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID 0000-0001-7747-7796; igorrazumovsky@mail.ru

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rector, The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID ID 0000-0003-3070-8424; sshlyk@mail.ru

Получено / Received: 15.02.2022

Принято к печати / Accepted: 22.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-42-49

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛ/АМЛОДИПИН И ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

М.А. Бубнова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минздрава России, Симферополь, Россия

Цель: изучение сравнительной эффективности и безопасности применения комбинаций периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких. **Материалы и методы:** в исследование включено 85 больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких, средний возраст пациентов — $60,9 \pm 1,1$ лет (54% мужчин, 46% женщин), которым назначали два варианта комбинированной терапии (группа А — периндоприл/амлодипин, группа В — валсартан/амлодипин). При первом визите и спустя 6 недель от начала лечения всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследования в соответствии с действующими протоколами лечения артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких, суточное мониторирование артериального давления, определяли признаки депрессии по шкале Бека и показатели качества жизни по опроснику SF-36. **Результаты:** использование у коморбидных пациентов обеих схем антигипертензивной терапии сопровождалось сопоставимой антигипертензивной эффективностью, способствовало статистически значимому снижению суточных, дневных и ночных показателей артериального давления. Анализ показателей функции внешнего дыхания позволил выявить отсутствие отрицательной динамики спирографических показателей в обеих группах. Применение изучаемых схем антигипертензивной терапии сопровождалось сопоставимым улучшением всех показателей качества жизни пациента и уменьшением частоты депрессии. Средний балл шкалы Бека у пациентов группы А снизился с $11,6 \pm 0,97$ до $9,1 \pm 0,77$, $p < 0,001$, у пациентов группы В — с $13,0 \pm 1,06$ до $9,3 \pm 0,78$, $p < 0,001$. **Заключение:** использование антигипертензивных комбинированных стратегий периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин для лечения артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких сопровождается сопоставимой эффективностью контроля артериального давления, что подтверждается данными 24-часового исследования артериального давления. Эффективный контроль артериального давления сочетается с высоко статистически значимой ($p < 0,001$) положительной динамикой основных показателей качества жизни пациентов обеих групп исследования и выраженности проявлений депрессии. Таким образом, комбинации периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин, продемонстрировавшие в исследовании сопоставимую статистически значимую эффективность и переносимость, могут быть рекомендованы для первого шага антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией на фоне хронической обструктивной болезни лёгких.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, суточное мониторирование артериального давления, антигипертензивная терапия, периндоприл, амлодипин

Для цитирования: Бубнова М.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. Эффективность применения комбинаций периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):42-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-42-49

Контактное лицо: Крючкова Ольга Николаевна, kryuchkova62@yandex.ru

EFFICACY OF PERINDOPRIL/AMLODIPINE AND VALSARTAN/AMLODIPINE COMBINATIONS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M.A. Bubnova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.U. Turna, N.V. Jukova, E.A. Kostyukova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Objective: to study the comparative efficacy and safety of the use of perindopril/amlodipine and valsartan/amlodipine combinations in patients with a combination of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods:** 85 patients with a verified diagnosis of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease were examined, the average age of patients was 60.9 ± 1.1 years; 54% of men and 46% of women who were prescribed two variants of combination therapy (group A amlodipine/perindopril, group B amlodipine/valsartan). At the first visit and 6 weeks after the start of therapy, all patients underwent clinical, laboratory and instrumental examinations in accordance with the current protocols for the treatment of hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, a daily blood pressure study, the frequency of depressive disorders was assessed on the Beck scale and the quality of life according to the SF-36 questionnaire. **Results:** the use of both antihypertensive regimens in comorbid patients was accompanied by comparable antihypertensive efficacy of therapy, contributed to the same statistically significant decrease in daily, day and night blood pressure indicators. The analysis of the indicators of the function of external respiration revealed the absence of negative dynamics of spirographic indicators in both groups. The use of both combinations of antihypertensive drugs contributed to the statistically identical recovery of both physical and mental components of the patient's quality of life. The improvement in the quality of life of comorbid patients was accompanied by a decrease in the manifestations of depressive disorders in the studied patients according to the Beck scale. The average score of the Beck scale in patients of group A before treatment was 11.6 ± 0.97 , against the background of therapy — 9.1 ± 0.77 , $p < 0.001$. In patients of group B, it decreased from 13.0 ± 1.06 to 9.3 ± 0.78 , $p < 0.001$. **Conclusion:** the use of antihypertensive combined strategies amlodipine / perindopril and amlodipine / valsartan for the treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease is characterized by comparable effectiveness of blood pressure control, which is confirmed by the data of daily monitoring of blood pressure. Effective control of blood pressure was accompanied by statistically significant ($p < 0.001$) positive dynamics of most indicators of the quality of life of patients in both study groups and the severity of manifestations of depression. Any of the studied combinations, which demonstrated comparable efficacy and tolerability in the study, can be recommended as the first step of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, daily monitoring of blood pressure, antihypertensive therapy, perindopril, amlodipine

Forcitation: Bubnova M.A., Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Jukova N.V., Kostyukova E.A. Efficacy of perindopril/amlodipine and valsartan/amlodipine combinations in patients with a combination of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2022;3(1):42-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-42-49

Corresponding author: Olga N. Kryuchkova, kryuchkova62@yandex.ru

Введение

Сердечно-сосудистая патология признана одной из главных причин смертности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) лёгкой и средней степени тяжести [1]. Частота повышения артериального давления (АД) у больных ХОБЛ достигает 76,3%, и сегодня перед учёными уже стоит вопрос о выделении отдельного фенотипа ХОБЛ, коморбидного с АГ [2]. У таких пациентов наблюдаются вентиляционные нарушения умеренной степени, низкая частота обострений ХОБЛ, высокая вариабельность АД, пульсового АД и преобладание патологических суточных профилей АД [2]. В исследованиях Т.А. Аксеновой, В.А. Горбунова продемонстрировано, что АГ у больных ХОБЛ также протекает на фоне гиперсимпатикотонии и ослабления влияния на сердечно-сосудистую систему парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, морфологических и функциональных изменений всех отделов сердца, эндотелиальной дисфункцией [1]. Всё это основательно влияет на прогноз, что обуславливает необходимость тщательного подбора антигипертензивной терапии у таких пациентов. Однако вопрос выбора приоритетной стра-

тегии лечения АГ у больных ХОБЛ остаётся нерешённым ввиду отсутствия крупных сравнительных исследований. В 2017 г. разработаны национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с АГ и ХОБЛ, но даже в них отсутствуют данные по выбору приоритетной комбинированной антигипертензивной терапии у таких больных, основанные на крупных исследованиях. Это вынуждает врачей при назначении лечения коморбидным пациентам следовать общим принципам, разработанным в рекомендациях по ведению АГ [3]. Более того, спорные вопросы возникают на счёт целесообразности назначения одной из самых применяемых групп антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)) для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ. По данным некоторых исследований, их применение не оправдано ввиду частого возникновения такого побочного явления, как иАПФ-индуцированный кашель [4,5]. Однако ряд исследователей подчеркивает, что процент возникновения кашля у пациентов с ХОБЛ, принимающих иАПФ, не выше, чем у пациентов без заболеваний бронхолёгочной системы, более того, доказано благоприятное действие препаратов на показатели объёма

форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) у курильщиков [6,7,8].

В современных Российских и Европейских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии подчеркивается, что практически всем больным АГ (кроме пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с АГ 1-й степени и ослабленных пожилых людей) начинать лечение необходимо с назначения комбинации разных групп антигипертензивных препаратов в низких дозах [9,10,11]. Но при лечении АГ у пациентов с ХОБЛ возникает ряд проблем, так как вопрос выбора комбинированной антигипертензивной терапии у них по-прежнему остается неизученным.

Авторами описаны результаты немногочисленных исследований, в которых продемонстрирована эффективность и безопасность назначения пациентам с АГ и ХОБЛ комбинаций блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция или диуретика, бета-блокатора и дигидропиридинового антагониста кальция [12,13,14,15,16], исследований по сравнительной эффективности комбинаций нет.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения комбинаций периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7», ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Симферополь и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник». Протокол и материалы исследования одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

В исследование включено 85 больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью лёгких, средний возраст пациентов — $60,9 \pm 1,1$ лет (54% мужчин, 46% женщин). Пациентов отбирали по следующим критериям: верифицированный диагноз АГ 2 стадии 1–2 степени, риск 3; ХОБЛ GOLD 2, группа В, возраст пациентов старше 40 и младше 80 лет. Обязательным условием было подписание информированного добровольного согласия на исследование. Исключали из исследования пациентов с ишемической болезнью сердца, инсуль-

том в анамнезе, нарушением ритма и проводимости, требующим назначения антиаритмической терапии, с аневризмой левого желудочка, пороками сердца, хронической сердечной недостаточностью III ФК по NYHA и выше, АГ 3 степени, ХОБЛ GOLD 3–4, группы C–D, тяжёлыми сопутствующими заболеваниями внутренних органов. Больные были рандомно распределены с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica 10, на две статистически гомогенные по исходным данным группы. Пациентам группы А (n=41) была назначена комбинация из периндоприла и амлодипина в начальной дозе 5/5 мг; больным группы В (n=44) — комбинация из валсартана и амлодипина в дозе 160/5 мг. В дальнейшем в случае необходимости дозы препаратов были увеличены. Сопутствующая терапия: тиотропиума бромид 18 мкг/сутки и розувастатин (гиполипидемическая терапия назначалась на основании показателей липидограммы, исходя из того, что пациенты имели высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений).

При первом визите и спустя 6 недель от начала терапии всем пациентам проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими протоколами лечения АГ и ХОБЛ, определяли признаки депрессии по шкале Бека и показатели качества жизни по опроснику SF-36. Суточное исследование ЭКГ (с определением variability сердечного ритма (VSR)) и АД проводили на аппарате типа АВРМ-04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия). Также оценивали жалобы, потребовавшие отмены препаратов, и частоту возникновения кашля. Через полгода изучали отдалённые результаты (число госпитализаций по поводу ХОБЛ, АГ, частоту гипертонических кризов, приверженность к назначенному лечению). Конечными точками исследования считали улучшение клинического течения заболевания спустя 6 недель и 6 месяцев от начала терапии, достижение целевого уровня АД на фоне изучаемого лечения, положительную динамику показателей VSR, уменьшение частоты депрессивных расстройств (рассчитанной по шкале Бека), процент пациентов, принимающих рекомендованное лечение через полгода, частота госпитализаций в пульмонологический стационар по поводу обострения ХОБЛ и в кардиологическое отделение с гипертоническими кризами. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения определяли с помощью критериев Shapiro–Wilk. В случае нормального

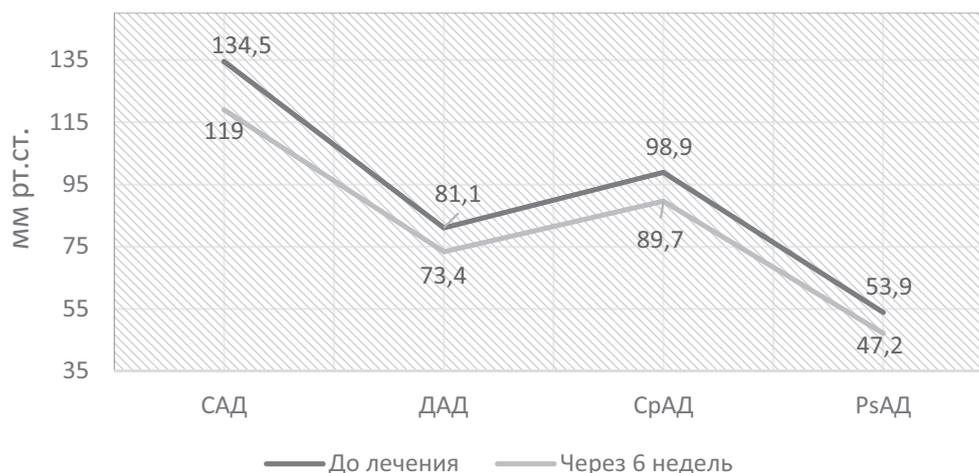


Рисунок 1. Динамика среднесуточных показателей АД в группе А.

распределения признака количественные показатели отражали в виде средней величины (M) и ошибки средней величины (m). В случае, если распределение отличалось от нормального, указывали медиану (Me) и квартили (Q_1 ; Q_3). Оценку статистической значимости различий в зависимых выборках при нормальном распределении проводили с использованием Т-критерия Student, при распределении признака, отличного от нормального, — с помощью Т-критерия Wilcoxon. При сравнении данных, представленных в абсолютных частотах, для зависимых выборок применяли критерий McNemar. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Анализ динамики жалоб на фоне лечения изучаемыми схемами комбинированной анти-

гипертензивной терапии показал статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение частоты жалоб на общую слабость (на 43,2% в группе А, на 40,5% в группе В), шум в голове и звон в ушах (на 63,6% и 56,0% соответственно), при этом статистически значимых различий между двумя группами не выявлено.

При анализе динамики показателей офисного АД на фоне лечения также получен положительный результат: в обеих группах одинаково статистически значимо ($p < 0,001$) уменьшилось как систолическое АД (САД) так и диастолическое АД (ДАД). Так, до лечения медиана и квартили САД в группе А были 160 (150;165) мм рт. ст., через 6 недель — 130 (125;135) мм рт. ст., ДАД — 90 (90;95) мм рт. ст. и 80 (80;85) мм рт. ст. соответственно. В группе В медиана и квартили САД были аналогичными: 160 (150;165) мм рт. ст. в начале, 130 (125;135) мм рт. ст. через 6 недель, ДАД — 90 (90;95) мм рт. ст. и 80 (80;85) мм рт. ст. соответственно.

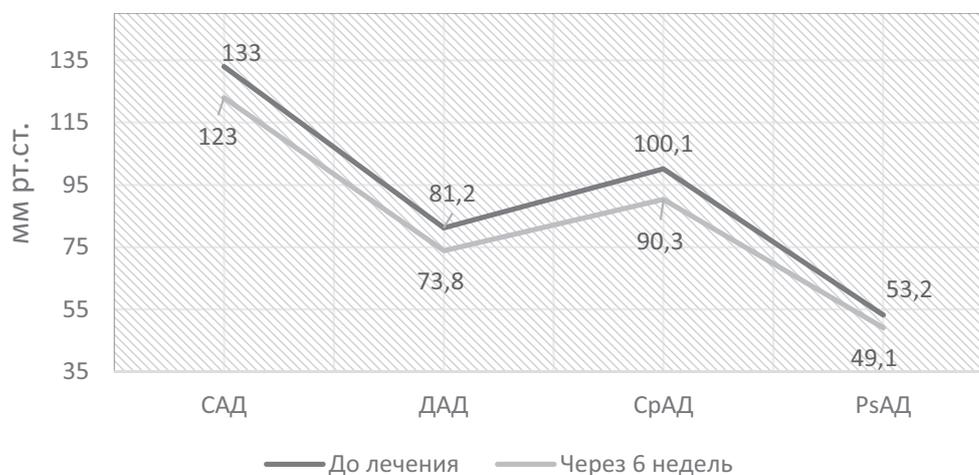


Рисунок 2. Динамика среднесуточных показателей АД в группе В.

Анализ показателей функции внешнего дыхания в двух группах пациентов позволил выявить отсутствие отрицательной динамики спирографических показателей. При изучении динамики основных показателей СМАД удалось выявить, что использование у коморбидных пациентов обеих схем антигипертензивной терапии способствует сопоставимому статистически значимому ($p < 0,001$) снижению суточных показателей САД, ДАД, среднего АД (СрАД) и пульсового АД (PsАД) через 6 недель от начала терапии (рис. 1, рис. 2).

Обе стратегии комбинированной антигипертензивной терапии способствовали эффективному снижению индекса нагрузки давлением (ИНД). У больных группы А среднесуточный ИНД до лечения составил $55,02 \pm 4,10\%$, на фоне терапии — $30,22 \pm 4,0\%$ ($p < 0,001$), в группе В отмечалось сопоставимое снижение данного показателя: с $53,27 \pm 3,44\%$ до $23,68 \pm 3,42\%$ ($p < 0,001$). Скорость утреннего подъема АД в группе пациентов, получающих амлодипин и периндоприл, уменьшилась с $19,2$ ($13,7; 28,3$) до $12,7$ ($9,8; 19,3$) мм. рт. ст./час, $p < 0,001$. В группе больных, где в качестве антигипертензивной терапии применялась комбинация валсартана с амлодипином, также отмечалось снижение данного показателя (с $29,1$ ($13,5; 36$) до $12,5$ ($8,8; 27,2$) мм. рт. ст./час, $p < 0,001$).

Известно, что для пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ характерно снижение влияния парасимпатического отдела ВНС на сердечно-сосудистую систему, и это влечёт за собой прогностически неблагоприятные риски [17]. В ходе нашего исследования выявлено, что обе комбинации антигипертензивных препаратов в равной степени влияли на показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР): на фоне лечения в обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение SDNN (на 25 мс в группе А, $p < 0,01$; на 25 мс в группе В, $p < 0,01$), SDNNi (на 7,5 мс в группе А, $p < 0,001$; на 10 мс в группе В, $p < 0,01$), SDANN (на 25 мс в группе А, $p < 0,001$; на 20 мс в группе В, $p < 0,01$), RMSSD (на 5 мс в группе А, $p < 0,05$; на 5 мс в группе В, $p < 0,01$), pNN50 (на 3% в группе А, $p < 0,01$; на 3% в группе В, $p < 0,001$), HRVTI (на 182,9 мс в группе А, $p < 0,01$; на 173,9 мс в группе В, $p < 0,01$).

На следующем этапе исследования выявлены неоспоримые данные, свидетельствующие о положительном влиянии изучаемого лечения на показатели качества жизни больных. В нашем исследовании обе антигипертензивные комбинации (периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин) способствовали сопоставимому восстановлению как физи-

ческих, так и психических составляющих качества жизни больных артериальной гипертензией и ХОБЛ. Согласно данным опросника SF-36, в группе А наблюдалось увеличение показателей в следующих шкалах: «физическое функционирование» — на $11,71 \pm 2,17$ баллов ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» ($p < 0,001$), — на 25 ($0; 50$) баллов, «интенсивность боли» — на $13,15 \pm 3,38$ баллов ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» — на $3,07 \pm 0,71$ балла ($p < 0,001$), «жизненная активность» — на $8,54 \pm 2,12$ баллов ($p < 0,001$), «социальное функционирование» — на $12,5$ ($0; 12,5$) баллов ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», — на $33,3$ ($0; 33,3$) балла ($p < 0,001$), «психическое здоровье» — на $7,61 \pm 2,17$ баллов ($p < 0,01$). В группе В на фоне лечения также отмечалось статистически значимое улучшение показателей шкал опросника SF-36: «физическое функционирование» — на $7,61 \pm 2,90$ баллов ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», — на 25 ($0; 50$) баллов ($p < 0,001$), «интенсивность боли» — на $21,16 \pm 3,69$ балл ($p < 0,001$), «общее состояние здоровья» — на $4,61 \pm 1,51$ балла ($p < 0,01$), «жизненная активность» — на $9,32 \pm 0,27$ баллов ($p < 0,001$), «социальное функционирование» — на $12,5$ ($0; 18,7$) баллов ($p < 0,001$), «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», — на $33,3$ ($0; 66,7$) балла ($p < 0,001$), «психическое здоровье» — на $8,09 \pm 1,89$ баллов ($p < 0,001$).

При тестировании по шкале Бека также отмечалась положительная динамика на фоне лечения в обеих группах, что свидетельствовало об уменьшении проявлений депрессивных расстройств у коморбидных пациентов. Так, средний балл шкалы Бека у пациентов группы А до лечения составил $11,6 \pm 0,97$, на фоне терапии — $9,1 \pm 0,77$, $p < 0,001$. У пациентов группы В он снизился с $13,0 \pm 1,06$ до $9,3 \pm 0,78$, $p < 0,001$.

При изучении отдалённых результатов лечения получены следующие данные: в группе пациентов, принимающих амлодипин и периндоприл, через полгода от начала лечения продолжали следовать рекомендациям 87,8% человек, что позволило им достичь целевого уровня АД. Во второй группе 86,4% пациентов продолжали принимать амлодипин и валсартан в назначенных дозах, достигая целевых уровней АД. Побочных эффектов препаратов, требовавших их отмены, ни в одной группе зафиксировано не было. Количество госпитализаций по поводу обострения

ХОБЛ и гипертонических кризов за 6 месяцев статистически не различалось в обеих группах ($p > 0,05$).

Обсуждение

Анализ динамики жалоб и большинства суточных параметров АД продемонстрировал сопоставимую высокую эффективность обеих стратегий двухкомпонентной антигипертензивной терапии в достижении контроля АД у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ХОБЛ. Следует подчеркнуть, что в группе А, где пациенты принимали периндоприл и амлодипин, несмотря на распространённую точку зрения, что при ХОБЛ нежелательно назначение иАПФ, в ходе исследования не выявлено жалоб на усиление кашля. Напротив, благодаря подобранной базисной терапии ХОБЛ в данной группе у пациентов на 12,2% снизилась частота жалоб на кашель, что соответствует данным литературных источников. Так, в исследованиях О. Vukadinović, С.А. Goudis [7], D. Vukadinović [6], K. J. Curtis и др. [18] также продемонстрировано положительное влияние иАПФ на течение сердечно-сосудистой патологии у больных с сопутствующей ХОБЛ и отсутствие негативного воздействия на бронхолёгочную систему данных коморбидных пациентов, что свидетельствует о возможности назначения любой из изучаемых комбинаций, в том числе с иАПФ.

Высокая эффективность обеих изучаемых стратегий лечения подтверждается также сопоставимой динамикой таких важных в прогностическом плане показателей, как индекс нагрузки давлением, скорость утреннего подъёма АД и вариабельность сердечного ритма. Следует отметить, что улучшение в обеих группах исследования показателей ВСР, отображающих одновременное влияние симпатической и парасимпатической иннервации, приводит к снижению активности симпатической нервной системы и усилению влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию сердечной деятельности.

У коморбидных пациентов, согласно исследованиям Pellicori, P., Cleland J.G., Clark A.L., Rivera C.M., Galicia J.C., Navarrete B.A. и др. имеет место снижение качества жизни, чаще встречаются депрессивные расстройства [19,20], в связи с чем полученные в нашем исследовании статистически значимые результаты улучшения психических и физических параметров качества жизни, снижения уровня депрессии дополнительно подчеркивают высокую эффективность применения как

комбинации периндоприл/амлодипин, так и комбинации валсартан/амлодипин.

Таким образом, лечение артериальной гипертензии с применением обеих изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов приводит не только к эффективному и качественному контролю АД, уменьшению количества жалоб, улучшению самочувствия пациентов, но и к восстановлению качества жизни и уменьшению частоты депрессивных расстройств. Обе стратегии терапии в этом плане статистически сопоставимы и эффективны. Анализ частоты побочных эффектов, а также отдалённые результаты дополнительно подтверждают как высокую эффективность, так и хорошую переносимость терапии, что позволило достигнуть целевого уровня АД и приверженности к лечению у большинства пациентов.

Выводы

1. Использование антигипертензивных комбинированных стратегий периндоприл/амлодипин и валсартан/амлодипин для лечения АГ у пациентов с ХОБЛ характеризуется сопоставимой эффективностью контроля артериального давления.

2. Эффективный контроль АД сопровождался статистически значимой ($p < 0,001$) положительной динамикой большинства показателей качества жизни пациентов обеих групп исследования.

3. Применение изучаемых комбинаций антигипертензивных препаратов сопровождалось статистически сопоставимым улучшением суточных показателей АД, ИНД, скорости утреннего подъёма АД, а также пульсового АД.

4. В обеих группах исследования назначение препаратов не приводило к ухудшению показателей функции внешнего дыхания, частота побочных явлений была сопоставимо низкой.

5. Обе изучаемые комбинации антигипертензивных препаратов, продемонстрировавшие в исследовании сопоставимую эффективность и переносимость, могут быть рекомендованы в качестве первого шага антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксенова Т.А., Горбунов В.В. Кардиогемодинамические нарушения при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни. *Болезни органов дыхания* (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;19–23. DOI: 10.26442/2619-0079.2018.19-23.
2. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2018;3:10-15. DOI:10.26442/terarkh201890310-1.
3. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. *Клинические рекомендации*. 2017.
4. Pellicori P., Cleland J. G., Clark A. L. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: A Breathless Conspiracy. *Heart failure clinics*. 2020;16(1):33-44. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.003.
5. Oliva R. V. A Review on the Status of Hypertension in Six Southeast Asian Countries. *Hypertension*. 2019;5(2):45-48. DOI: 10.15713/ins.johntn.0151.
6. Vukadinović D, Vukadinović AN, Lavall D, Laufs U, Wagenpfeil S, Böhm M. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):652-660. DOI: 10.1002/cpt.1018.
7. Vasileiadis IE, Goudis CA, Giannakopoulou PT, Liu T. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD*. 2018;15(2):148-156. DOI: 10.1080/15412555.2018.1432034.
8. Fuster V, Frazer J, Snair M, Vedanthan R, Dzau V; Committee on Global Health and the Future of the United States: A Report of the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The Future Role of the United States in Global Health: Emphasis on Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(25):3140-3156. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.009.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. PMID: 30165516.
10. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. DOI: 10.2642/2075082X.2019.1.190179.
12. Струтынский А. Длительное лечение больных хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина. *Врач*. 2015;8:45-51.
13. Викторова И.А., Багишева Н.В., Моисеева М.В., Мордык А.В., Арьян А.Р., Филипенко Г.В., и др. Оптимизация гипотензивной терапии у коморбидных пациентов с туберкулезом легких, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;2(122):36-44. DOI: 10.20333/2500136-2020-2-36-44.
14. Никитин В.А., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В., Васильева Л.В. Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией. *Пульмонология*. 2015;25(4):440-446. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446.
15. Погорелов В.Н., Брек С.В., Денисова И.В. Антигипертензивная терапия больных хроническими обструктивными заболеваниями. *Экспериментальна і клінічна медицина*. 2013;2:105-109.
16. Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Складар И.В., Лоскутова Н.В. Эффективность комплексной терапии при коморбидности артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Амурский медицинский журнал*. 2021;1(31):49-53. DOI: 10.24412/2311-5068-2021-1-49-53.
17. Пилясова О. В., Стаценко М. Е. Особенности вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2008;4(20):41-43. eLIBRARY ID: 23378528.
18. Curtis KJ, Meyrick VM, Mehta B, Haji GS, Li K, Montgomery H, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(11):1349-1357. DOI: 10.1164/rccm.201601-0094OC.
19. Kchaou, K., Kammoun, R., Chaabouni, M., Trabelsi, H., Triki, L., Kammoun, I., et al. Impact of concomitant cardiovascular diseases on functional status and quality of life of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *European Respiratory Journal*. 2019;54(Suppl. 63):PA4489. DOI: 10.1183/13993003.
20. Martinez Rivera C, Costan Galicia J, Alcázar Navarrete B, Garcia-Polo C, Ruiz Iturriaga LA, Herrejón A, et al. Factors Associated with Depression in COPD: A Multicenter Study. *Lung*. 2016;194(3):335-43. DOI: 10.1007/s00408-016-9862-7.

Информация об авторах

Бубнова Марина Андреевна, к.м.н., аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; marina.ganzena@mail.ru

Крючкова Ольга Николаевна, д.м.н., проф., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>; kryuchkova62@yandex.ru

Information about the authors

Marina A. Bubnova, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, marina.ganzena@mail.ru

Olga N. Kryuchkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>; kryuchkova62@yandex.ru

Elena A. Itskova, Cand. Sci. (Med.), Associated Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1427-5174>; itskova@mail.ru

Yliia A. Lutai, Cand. Sci. (Med.), Associated Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1318-1069>; 25u@rambler.ru

Ицкова Елена Анатольевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1427-5174>; itskova@mail.ru

Лутай Юлия Александровна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1318-1069>; 25u@rambler.ru

Турна Эльвиа Юсуфовна, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6446-2261>; turna-e@yandex.ru

Жукова Наталья Валерьевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3994-5784>; natalizhukova3@rambler.ru

Костюкова Елена Андреевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3311-2346>; elenakostyukova@rambler.ru

Elvia U. Turna, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6446-2261>; turna-e@yandex.ru

Natalya V. Jukova, Cand. Sci. (Med.), Associated Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3994-5784>; natalizhukova3@rambler.ru

Elena A. Kostyukova, Cand. Sci. (Med.), Associated Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3311-2346>; elenakostyukova@rambler.ru

Получено / Received: 28.01.2022

Принято к печати / Accepted: 22.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-50-59

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЯТИКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОМЕНА СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

В.В. Скибицкий, Е.С. Гаркуша, А.В. Фендрикова, Е.А. Кудряшов, Д.А. Рабаданов

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Цель: изучить влияние пятикомпонентной антигипертензивной терапии на основные показатели суточного мониторинга артериального давления (СМАД), структурно-функционального состояния и диастолической функции миокарда у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией (РАГ) в зависимости от феномена «солечувствительности». **Материал и методы:** обследовано 88 пациентов с РАГ (54 «солечувствительных» больных, 34 — «солерезистентных»), получавших в качестве антигипертензивной терапии ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокатор медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, тиазидовый диуретик, бета-адреноблокатор и прямой ингибитор ренина в полных дозах. Всем пациентам проводились СМАД и эхокардиография до и после 48 недель лечения. **Результаты:** 68,5% «солечувствительных» и 79,4% «солерезистентных» больных на пятикомпонентной терапии достигли целевого уровня (ЦУ) АД. Независимо от солечувствительности комбинация пяти препаратов обеспечивала достоверные позитивные изменения всех показателей СМАД и эхокардиографического исследования, но при этом у «солерезистентных» пациентов отмечена более выраженная положительная динамика показателей СМАД, суточного профиля АД и гипертрофии миокарда по сравнению с «солечувствительными» пациентами. **Заключение:** пятикомпонентная терапия обеспечивала более значимый антигипертензивный и антиремоделлирующий эффекты у «солерезистентных» пациентов с РАГ по сравнению с «солечувствительными».

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, солечувствительность, солерезистентность, прямой ингибитор ренина

Для цитирования: Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А., Рабаданов Д.А. Эффективность пятикомпонентной терапии при рефрактерной артериальной гипертензии в зависимости от феномена солечувствительности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):50-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-50-59

Контактное лицо: Кудряшов Евгений Анатольевич, kudrashov@mail.ru

EFFICIENCY OF FIVE-COMPONENT THERAPY AT REFRACTORY ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON SALTSENSITIVITY PHENOMENON

V.V. Skibitsky, E.S. Garkusha, A.V. Fendrikova, E.A. Kudryashov, D.A. Rabadanov

Federal public budgetary educational institution of the higher education «Kuban state medical university» of Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Objective: assess influence of five-component antihypertensive therapy on the main indicators of the daily monitoring of arterial pressure (DMAP), a structurally functional state and diastolic function of a myocardium at patients with the refractory arterial hypertension (RAH) depending on «sensitivity» phenomenon. **Material and methods:** 88 patients with RAH (54 «salt-sensitive» patients, 34 — «salt-resistant»), receiving as antihypertensive therapy ACE inhibitor, a blocker of slow calcic channels (the digidropiridiny), thiazide diuretics, beta-blocker and direct inhibitor of a renin in full doses are surveyed. To all patients DMAP and an echocardiography till 48 weeks of treatment were carried out. **Results:** 68,5% of «salt-sensitive» and 79,4% — «salt-resistant» of patients on five-component therapy have reached the target level (TL) the AP. Irrespective of a «sensitivity» the combination of 5 preparations provided reliable positive changes of all indicators of DMAP and Echo, but thus at «salt-resistant» of patients more expressed positive dynamics of indicators of DMAP, the AP daily profile and a myocardium hypertrophy in comparison with «salt-sensitive» patients is noted. **Conclusion:** five-component therapy provided more significant antihypertensive and antiremodeling effects at «salt-resistant» of patients with RAH, in comparison with «salt-sensitive».

Keywords: refractory arterial hypertension, salt-sensitivity, salt-resistant, direct inhibitor of a renin

For citation: Skibitsky V.V., Garkusha E.S., Fendrikova A.V., Kudryashov E.A., Rabadanov D.A. Efficiency of five-component therapy at refractory arterial hypertension depending on salt sensitivity phenomenon. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2022;3(1):50-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-50-59

Corresponding author: Evgeny A. Kudryashov, kudrashov@mail.ru

Введение

Согласно данным эпидемиологических исследований, от 5 до 30% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) имеют рефрактерную к терапии форму артериальной гипертензии (АГ) — рефрактерную артериальную гипертензию (РАГ) [1–4], при которой уровень АД не достигает ЦУ, несмотря на изменение образа жизни и приём >3 антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик [2,3,5–7].

Развитию РАГ могут способствовать многообразные факторы, такие как пожилой возраст, генетическая предрасположенность, нарушения жирового и углеводного обменов, поражение почек, синдром ночного апноэ, гиперальдостеронизм [8–10]. Однако среди них имеются и такие, на которые не всегда обращается внимание, — различная солечувствительность пациентов с АГ.

Под солечувствительностью подразумевается повышение АД в ответ на солевую нагрузку [11–3]. По данным различных исследований, 50–60% всех больных с АГ солечувствительны [13–16].

По наличию/отсутствию солечувствительности выделяют группы «солечувствительных» и «солерезистентных» больных, соответственно. Очевидно, что эффективность антигипертензивной терапии таких больных может отличаться, так как солечувствительность непосредственно связана с активностью симпатической (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) [17].

В настоящее время вопрос проведения антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности у пациентов с РАГ, мало изучен. В литературе встречаются работы, посвященные лечению «низкоренинных» и «высокоренинных» форм АГ различными схемами препаратов [14,18–21]. Общеизвестно, что антигипертензивная терапия может приводить к активации РААС (увеличению уровней проренина и ренина в плазме крови), что способствует поддержанию АГ [22]. Поэтому патофизиологически оправдано назначение особого класса антигипертензивных препаратов — прямого ингибитора ренина (ПИР) алискирена у больных РАГ, особенно с учётом солечувствительности. Однако использование этого препарата в многокомпонентной терапии таких больных практически не изучена.

Для контроля АД при РАГ нередко требуется не только комбинация трёх-четырёх, но и пяти антигипертензивных препаратов [23, 24]. Однако эффективность и безопасность такой терапии может различаться у «солечувствительных» и «солерезистентных» пациентов.

Цель исследования — изучить влияние пятикомпонентной антигипертензивной терапии на основные показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД), структурно-функционального состояния и диастолической функции миокарда у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией в зависимости от «солечувствительности».

Материалы и методы

Исходно обследовано 192 пациента с РАГ. Критерии включения в исследование — АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. на фоне приема трёх антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах, включая диуретик, и изменения образа жизни [1]; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения — контролируемая АГ, псевдорезистентная гипертензия, симптоматическая АГ, сахарный диабет, стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), ОКС и/или инсульт менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, ХСН III–IV ФК (NYHA), тяжёлые сопутствующие заболевания, определяющие неблагоприятный прогноз на ближайшее время, непереносимость иАПФ, антагонистов кальция, бета-адреноблокаторов, диуретиков.

Симптоматическая АГ исключалась на основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования больных [10].

Всем пациентам до и после 48 недель терапии выполнены клинические и инструментальные обследования (антропометрия, электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, СМАД с использованием аппаратного комплекса МН СДП-2 (Россия)). Оценивали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), вариабельность АД (VarAD), индекс времени (ИВ) артериальной гипертензии, скорость утреннего подъема (СУП) АД, суточный индекс (СИ). С учетом величины СИ выделялись четыре типа суточного профиля АД

(СПАД): «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «nighth-peaker» [25, 26].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводили при помощи ультразвукового аппарата «ALOKA SSD 2500» (Япония) по стандартной методике. Оценивали показатели конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали у женщин при ИММЛЖ >95 г/м², у мужчин — при ИММЛЖ >115 г/м². Для оценки диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) определяли максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения (пик Е), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (пик А), коэффициент Е/А, время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического кровотока (DT). Выделяли следующие типы диастолической дисфункции ЛЖ: гипертрофический, псевдонормальный, рестриктивный.

Исходно после проведения СМАД у пациентов определяли наличие солечувствительности с помощью пробы В.И. Харченко: утром натощак после 7-дневного периода низкосольевой диеты (содержание поваренной соли до 2 г и ограничение жидкости до 1,5 л в сутки) проводилась однократная пероральная солевая нагрузка из расчета 0,22 г/кг хлорида натрия, разведенного в 150 мл дистиллированной воды (в день проведения солевой нагрузки свободный водный режим) [27]. На фоне нагрузки повторно проводили СМАД и в случае повышения среднесуточных значений САД и/или ДАД на 5 мм рт.ст. и выше пациенты расценивались как «солечувствительные», а в случае отсутствия данной реакции — как «солерезистентные» [28].

Таким образом, на основании пробы все больные были распределены на две основные группы — I группа (n=102, «солечувствительные» пациенты), II группа (n=90, «солерезистентные» пациенты).

Пациенты в обеих группах исходно были рандомизированы в подгруппы в зависимости от варианта назначенной четырехкомпонентной терапии: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл (ренитек 20 мг/сутки, MSD) + тиазидный диуретик (ТД) гидрохлортиазид (гипотиазид 12,5 мг/сутки, Gedeon Richter) + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) амлодипин (нормодипин 10 мг/сутки, Gedeon Richter) + ПИР алискирен 150–300 мг/сутки (расилез, Novartis) или

(иАПФ+ТД+АК) + бета-блокатор (ББ) метопролола сукцинат 50–100 мг/сутки (беталок ЗОК, Astra Zeneca). При отсутствии достижения целевого уровня (ЦУ) АД через 6 недель от начала наблюдения пациентам к терапии был добавлен 5-й препарат — метопролола сукцинат 100 мг/сутки или алискирен 300 мг/сутки. Таким образом, были сформированы две группы больных, получавших пятикомпонентную антигипертензивную терапию: 54 «солечувствительных» пациента (I группа) и 34 «солерезистентных» (II группа).

Еще через 6 недель вновь оценивалась эффективность терапии, при недостижении ЦУ АД проводилась замена ПИР на торасемид, и эти пациенты исключались из исследования.

Результаты исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), критерия Вилкоксона (для зависимых групп), по качественным — построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исходно обе группы больных независимо от феномена солечувствительности не различались между собой по клинико-лабораторным показателям.

Из 102 «солечувствительных» пациентов, включённых в исследование, пятикомпонентная антигипертензивная терапия потребовалась 54 (52,9%) больным, а из 90 «солерезистентных» — только 34 (37,8%) пациентам ($p < 0,05$).

У остальных участников исследования на четырёхкомпонентной терапии удалось достигнуть ЦУ АД.

При проведении пятикомпонентной терапии только 37 (68,5%) «солечувствительных» и у 27 (79,4%) «солерезистентных» больных ($p < 0,05$) достигли ЦУ АД. У остальных (17 пациентов из первой группы, 7 — из второй) не удалось достигнуть ЦУ АД. Согласно дизайну исследования, алискирен был заменен на торасемид, и они были исключены из дальнейшего наблюдения.

Результаты СМАД пациентов обеих групп, достигших ЦУ АД на пятикомпонентной антигипертензивной терапии и продолживших исследование, представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Результаты САД пациентов первой и второй групп исходно и через 48 недель
пятикомпонентной антигипертензивной терапии**

Показатели	Группы					
	Группа I «Солечувствительные» пациенты (n=37)			Группа II «Солерезистентные» пациенты (n=27)		
	До лечения	Через 48 недель	$\Delta_1\%$	До лечения	Через 48 недель	$\Delta_2\%$
САД _{24'} , мм рт.ст.	164 (160-167)	130 (126-132)	-20,3*	162 (158-168)	127 (126-129)	-23,1*#
ДАД _{24'} , мм рт.ст.	94 (94-96)	79 (77-80)	-16,7*	94 (93-96)	82 (78-84)	-14,9*
САДд, мм рт.ст.	169 (168-174)	134 (131-135)	-21,5*	168 (164-174)	134 (132-135)	-22,1*
ДАДд, мм рт.ст.	98 (95-100)	85 (83-86)	-14,0*	98 (96-99)	82 (81-82)	-18,2*#
САДн, мм рт.ст.	148 (141-150)	124 (122-128)	-13,8*	148 (138-155)	120 (117-122)	-18,8*#
ДАДн, мм рт.ст.	92 (88-92)	73 (71-70)	-19,3*	92 (86-93)	72 (68-74)	-22,6*
ИВ САД, %	54 (52-56)	24 (23-25)	-54,7*	53 (52-56)	19 (19-21)	-63,5*#
ИВ ДАД, %	35 (34-36)	21 (20-22)	-38,9*	36 (35-37)	18 (17-18)	-51,4*#
ВарСАД, мм рт.ст.	28 (27-28)	14 (13-15)	-53,3*	28 (27-29)	13 (12-13)	-55,6*#
ВарДАД, мм рт.ст.	23 (22-24)	11 (10-12)	-54,1*	23 (22-25)	11 (10-12)	-54,2*
СУП САД, мм.рт.ст.	30 (29-32)	26 (21-28)	-18,7*	31 (30-32)	17 (16-18)	-46,7*#
СУП ДАД, мм рт.ст.	24 (22-24)	22 (21-24)	-7,7*	24 (23-25)	14 (13-15)	-41,7*#

Примечание: (здесь и далее): - $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — разница (в %) показателей через 48 недель терапии по сравнению с исходными; различия статистически значимы между * -- показателями до и через 48 недель лечения ($p < 0,05$); # - $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ через 48 недель лечения ($p < 0,05$).

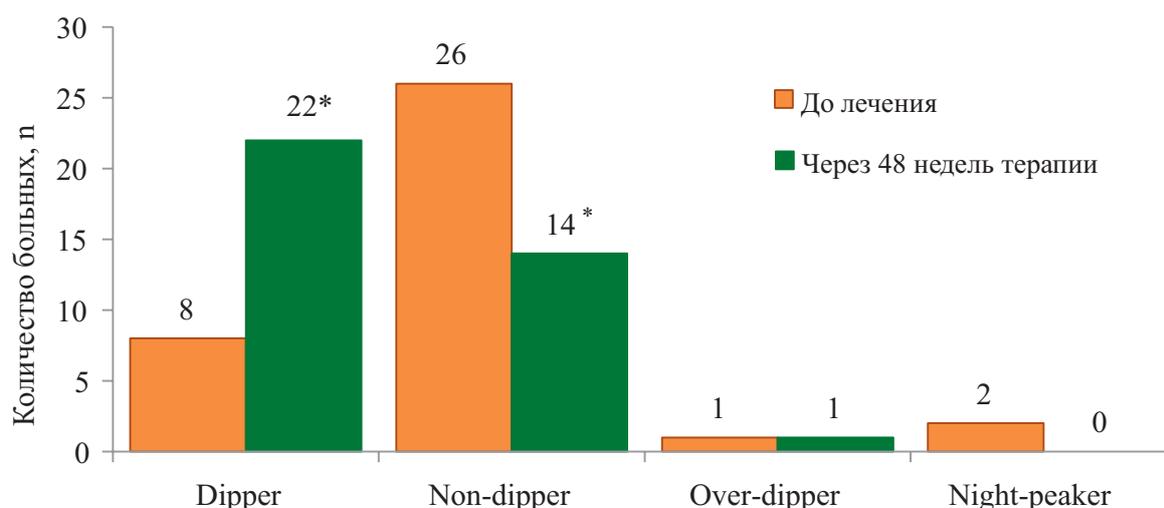


Рисунок 1. Суточные профили АД у пациентов 1 группы (n=37) до и после пятикомпонентной терапии.

Примечание: (здесь и далее): различия статистически значимы между * - показателями до и через 48 недель терапии ($p < 0,05$).

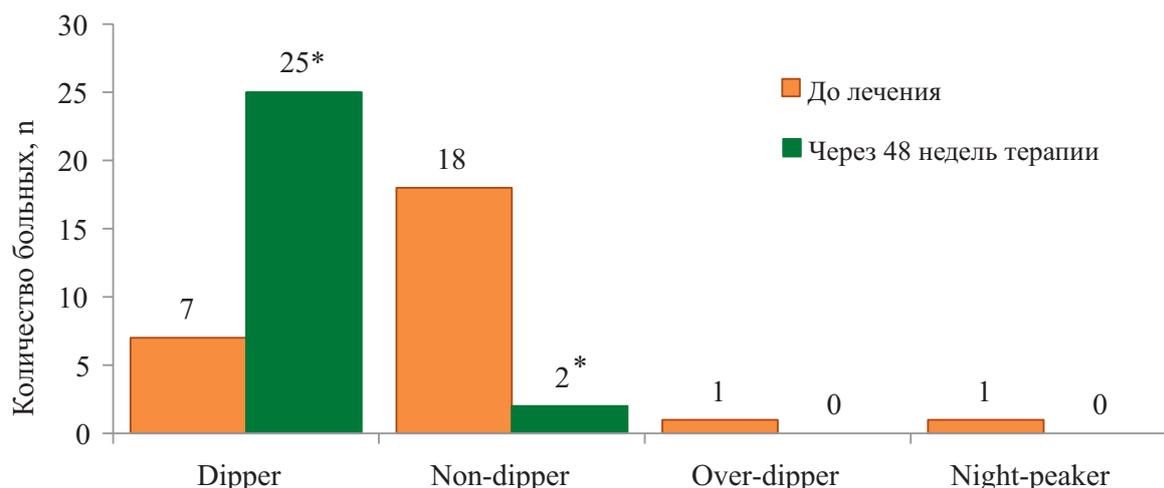


Рисунок 2. Суточные профили АД у пациентов 2 группы (n=27) до и после пятикомпонентной терапии.

По данным табл. 1, все показатели СМАД по окончании исследования продемонстрировали положительную динамику в обеих группах больных с РАГ, получавших пятикомпонентную антигипертензивную терапию. Анализ динамики параметров во второй группе выявил более существенное снижение значений САД₂₄, САД_н, ДАД_д, ИВ САД и ИВ ДАД, ва-

риабельности САД, а также большее снижение исходно повышенной СУП САД и СУП ДАД, чем в первой группе больных.

Суточный профиль АД в обеих группах больных имел схожую положительную динамику. Распределение различных профилей суточного АД у пациентов с РАГ исходно и через 48 недель лечения представлено на рис. 1 и 2.

Таблица 2

Результаты эхокардиографического исследования у пациентов обеих групп до и после пятикомпонентной антигипертензивной терапии

Показатели	Группы					
	Группа I «Солечувствительные» пациенты (n=37)			Группа II «Солерезистентные» пациенты (n=27)		
	До лечения	Через 48 недель	$\Delta_1\%$	До лечения	Через 48 недель	$\Delta_2\%$
КДР, мм	49,5(48-52)	46(46-47)	-4,7*	50(48-52)	46(44-46)	-6,1
КСР, мм	34(34-36)	33(32-34)	-5,6*	36(34-38)	34(33-35)	-7,2
ТЗС ЛЖ, мм	11(11-12)	9(9-10)	-16,4*	11(11-11)	9(9-10)	-18,2*#
ТМЖП, мм	12(9-13)	10(9-11)	-16,7*	12(11-12)	10(9-11)	-16,7*#
ФВ ЛЖ, %	55(52-55)	60(56-64)	6,2	55(52-55)	60(56-64)	9,6
ММЛЖ, г	249(247-253)	224(221-228)	-9,6*	249(247-253)	224(221-228)	-12,7*
ИММЛЖ, г/м ²	148(144-156)	126(118-132)	-13,9*	148(146-150)	126(118-132)	-13,9*
Е/А	0,88(0,85-0,96)	1,07(0,93-1,1)	9,4*	0,91(0,82-0,96)	1,07(0,92-1,1)	14,3*
DT, мс	223(218-238)	210(196-219)	-6,4*	227,5(218-238)	210(196-218)	-6,4*
IVRT, мс	132(128-137)	115(97-122)	-13,1*	131,5(127-136)	111(97-117)	-15,4*

Независимо от солечувствительности у больных обеих групп преобладал профиль «non-dipper». Только у каждого пятого больного первой группы и у четверти пациентов второй группы регистрировался «физиологический» профиль «dipper».

Через 48 недель пятикомпонентной антигипертензивной терапии в обеих группах достоверно увеличилось количество больных с профилем «dipper», но в большей степени в группе «солерезистентных» пациентов (59,4% и 92,6%, $p < 0,05$ соответственно). Количество участников исследования с профилем «non-dipper» также уменьшилось более существенно в группе «солерезистентных» пациентов (почти двукратно в первой группе и в 9 раз — во второй ($p < 0,05$)). Остальные профили суточного АД («over-dipper» и «night-reaker») не показали статистически значимой динамики.

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что независимо от феномена солечувствительности использование алискирена в комбинированной антигипертензивной

терапии привело к выраженному улучшению параметров СМАД и суточного профиля АД у обследованных больных. В группе «солерезистентных» больных антигипертензивный эффект был более значимый, чем у «солечувствительных» пациентов.

Согласно дизайну исследования, у всех больных изучалось влияние пятикомпонентной терапии на показатели структурно-функционального состояния миокарда и его диастолической функции. Полученные результаты отражены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, независимо от солечувствительности почти все показатели имели положительную динамику через 48 недель терапии, за исключением ФВ (группы I и II) и КДР, КСР в группе «солерезистентных» больных.

Параллельно с регрессом гипертрофии ЛЖ (показатели ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ) в обеих группах пациентов нивелировалась диастолическая дисфункция миокарда в виде увеличения E/A, а также уменьшения DT и IVRT ($p < 0,05$).

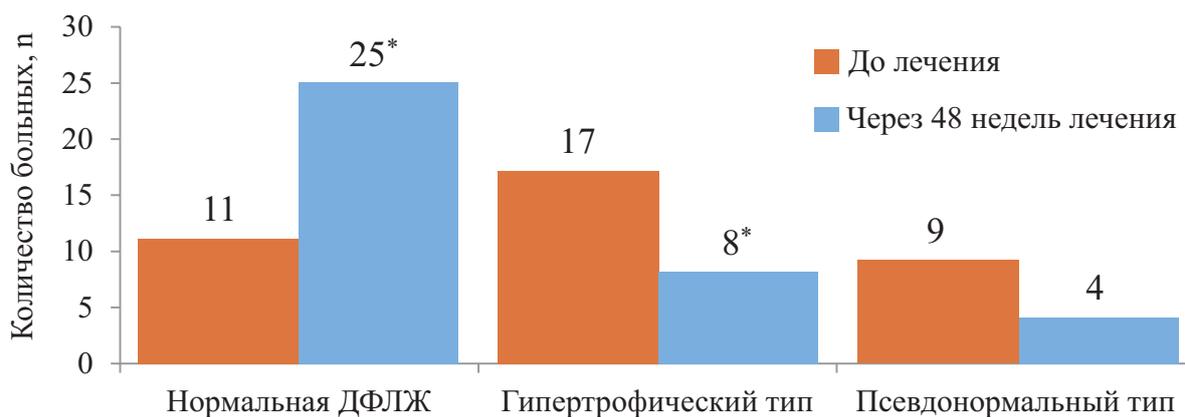


Рисунок 3. Типы ДДЛЖ у больных I группы до и после пятикомпонентной терапии.

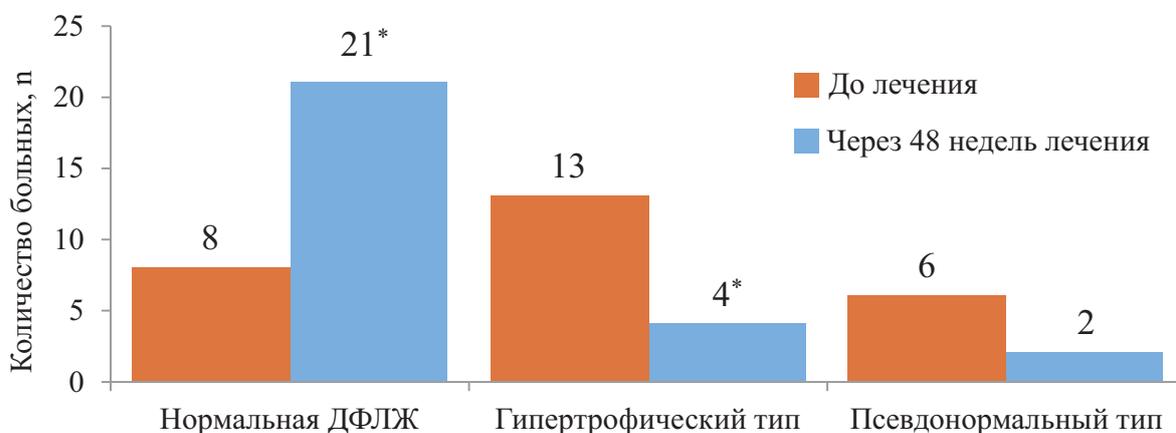


Рисунок 4. Типы ДДЛЖ у больных II группы до и после пятикомпонентной терапии.

До лечения нормальный тип диастолической функции диагностирован лишь у 29,7% (n=11) I группы и 29,6% (n=8) II группы больных (рис. 3 и 4). Патологический тип диастолической дисфункции встречался также одинаково в обеих группах (у 45,9% (n=17) и 48,1% (n=13) соответственно). В результате пятикомпонентной терапии увеличилась частота регистрации нормальной диастолической функции в группах I и II (до 67,6% (n=25) и 77,8% (n=21) $p < 0,05$ соответственно), а количество больных с гипертрофическим типом сократилось более существенно во II группе по сравнению с пациентами из I группы (почти в 2 и 3 раза соответственно).

Итак, пятикомпонентная антигипертензивная терапия с ПИР сопровождалась статистически значимым антиремоделлирующим эффектом у всех пациентов с РАГ, но в большей степени у «солерезистентных» больных. Положительная динамика показателей диастолической функции миокарда ЛЖ наблюдалась у всех пациентов независимо от солечувствительности.

Обсуждение

Лечение больных с РАГ в реальной практике является трудной клинической задачей из-за множества патологических механизмов, влияющих на эффективность антигипертензивной терапии и приводящих к стойкому повышению АД. Важное место среди этих механизмов занимает феномен «солечувствительности», развитие которого обусловлено различными генетическими и физиологическими факторами.

В нашем исследовании мы изучали влияние комбинации антигипертензивных препаратов на уровень АД и структурно-функциональные показатели левого желудочка у больных с РАГ в зависимости от солечувствительности.

По результатам пробы все пациенты были разделены на группы — «солечувствительных» (I группа) и «солерезистентных» (II группа).

Исходно независимо от солечувствительности пациенты обеих групп не различались между собой по показателям СМАД, СПАД, ЭхоКГ и диастолической функции миокарда. Этот факт объясняется тем, что в группе «солечувствительных» больных влияние этого феномена на характеристики АД и состояние миокарда могло нивелироваться с годами при длительном течении РАГ и не отличалось от больных с «солерезистентностью».

В результате пятикомпонентной терапии

достигли ЦУ АД: 68,5% «солечувствительных» и 79,4% «солерезистентных» больных ($p < 0,05$). Все показатели СМАД улучшились в обеих группах, но более выражено в группе «солерезистентных» больных (особенно показатели СУП САД и СУП ДАД). Суточный профиль АД в обеих группах имел аналогичную положительную динамику, но в группе «солерезистентных» больных в большей степени увеличилось количество пациентов с физиологическим профилем «dipper» (до 92,6% против 59,4%, $p < 0,05$ соответственно) и сократилось число больных с патологическим типом «non-dipper». Таким образом, антигипертензивный эффект пятикомпонентной терапии был более существенным у «солерезистентных» больных.

В нашем исследовании достижение ЦУ АД на фоне пятикомпонентной терапии положительно повлияло на показатели структурно-функционального состояния левого желудочка независимо от солечувствительности. В обеих группах наблюдался регресс гипертрофии миокарда (показатели ТЗС ЛЖ, ТМЖП, ММ ЛЖ, ИММ ЛЖ). Антиремоделлирующий эффект был более заметным у «солерезистентных» больных. Улучшение показателей диастолической функции ЛЖ наблюдалось у всех пациентов.

Выявленные различия клинико-инструментальных показателей между группами на фоне пятикомпонентной терапии РАГ можно объяснить тем, что у «солечувствительных» и «солерезистентных» больных механизмы формирования АГ несколько различаются.

Независимо от солечувствительности у больных с РАГ повышена активность РААС, но, по данным литературы, у «солечувствительных» больных диагностируют низкий уровень плазменного ренина, а у «солерезистентных», напротив, выявлен высокий плазменный уровень этого фермента [14;30–32]. Приём избыточного количества поваренной соли у «солерезистентных» пациентов не приводит к изменению АД, а при «солечувствительности» возникает водно-солевой дисбаланс с развитием натрий-объемзависимой АГ [33]. В связи с этим приём ПИР у «солерезистентных» (высокоренинных) больных позволяет более эффективно снизить активность РААС и снизить уровень АД.

Механизм развития солечувствительности в настоящее время до конца не выяснен. Несомненно, важную роль играют почки как важный орган гомеостаза. Доказано, что у «солечувствительных» пациентов выявляется гиперфилترация, нарушается равновесие про-

цессов реабсорбции-экскреции в пользу повышения реабсорбции натрия в проксимальных канальцах [34].

У «солечувствительных» больных повышенное потребление и содержание натрия приводит к дополнительной (кроме опосредованной через РААС) активации СНС, которая является ещё одним механизмом формирования РАГ [35, 36]. Натрий-объемзависимый механизм АГ наряду с активацией СНС приводит к активации РААС, увеличению минералокортикоидов, что ведёт к уменьшению выведения ионов натрия с мочой, формируя тем самым «порочный круг» развития РАГ [30,37].

Как известно, эндотелиальная дисфункция является одним из факторов развития АГ. У «солечувствительных» пациентов с АГ наблюдается «депонирование» ионов натрия в стенке сосудов, что ослабляет или извращает реакцию сосуда на вегетативные импульсы, а также снижается синтез самого мощного физиологического вазодилатора (оксида азота) [38]. У «солерезистентных» больных эндотелиальная дисфункция встречается реже.

Учитывая вышеизложенное, нормализация АД у «солечувствительных» больных с РАГ достигается намного труднее, чем у «солерезистентных» пациентов.

Таким образом, наличие солечувствительности является серьёзным патофизиологическим фактором, затрудняющим достижение ЦУ АД у больных с РАГ. Поэтому проведение пробы для выявления солечувствительности имеет важное практическое значение.

Назначение пятикомпонентной антигипертензивной терапии независимо от солечувствительности может быть рекомендовано при РАГ.

Заключение

Назначение пятикомпонентной антигипертензивной терапии у больных с РАГ, включающей прямой ингибитор ренина алискирен, обеспечивает более значимые антигипертензивный и антиремоделлирующий эффекты у «солерезистентных» по сравнению с «солечувствительными» пациентами. Регресс диастолической дисфункции миокарда наблюдался у всех больных независимо от феномена «солечувствительности».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
2. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1018-1029. DOI: 10.26442/00403660.2021.09.201007.
3. Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. Рефрактерная артериальная гипертония. *Монография*. М.: Атмосфера, 2014
4. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертонии в Российской Федерации. *Системные гипертензии*. 2010;3:34-41. eLIBRARY ID: 15340867.
5. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V, Al-Akchar M, Nolasco Morales CE, Calhoun DA, et al. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37(9):1797-1804. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002103.
6. Ghofrani H, Weaver FA, Nadim MK. Resistant hypertension: medical management and alternative therapies. *Cardiol Clin*. 2015;33(1):75-87. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.09.003.
7. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
8. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064.
9. Veglio F, Mulatero P. Resistant or refractory hypertension: it is not just the of number of drugs. *J Hypertens*. 2021;39:589-91. DOI:10.1097/HJH.0000000000002814.
10. Чихладзе Н.М. Симптоматические (вторичные) артериальные гипертонии: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
11. Frank M, Bobrie G, Azizi M, Peyrard S, Boutouyrie P, Chatellier G et al. Superiority of low dose diuretics combination over renin-angiotensin blockers combination in resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2010;28:e276. DOI: 10.1097/01.hjh.0000379015.87696.75.
12. Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res*. 2003;26(7):521-5. DOI: 10.1291/hypres.26.521.
13. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 2):481-90. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.481.
14. Бабкин А.П. и соавт. Солечувствительность артериальной гипертонии как предиктор эффективности антигипертензивной терапии. *Международ. мед. журн.* 2010; 3: 49.
15. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association.

- Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
16. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 17. Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int*. 1982;21(2):371-8. DOI: 10.1038/ki.1982.32.
 18. Кобалава Ж.Д., Соколова М.А., Тиграй Ж.Г. Эффективность и переносимость индапамида ретард у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от солечувствительности. *Клинич. фармакология и терапия*. 2006;15(2):59-61. eLIBRARY ID: 9195895
 19. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска : возможности кандесартана. *Системные гипертензии*. 2013;10(2):13-18. eLIBRARY ID: 20261561.
 20. Weir MR, Chrysant SG, McCarron DA, Canossa-Terris M, Cohen JD, Gunter PA, et al Influence of race and dietary salt on the antihypertensive efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel antagonist in salt-sensitive hypertensives. *Hypertension*. 1998;31(5):1088-96. DOI: 10.1161/01.hyp.31.5.1088.
 21. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2000;356(9246):1955-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03307-9.
 22. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β -адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии: что мы знаем сегодня? *Системные гипертензии*. 2015;12(1):10-18. eLIBRARY ID: 23218094.
 23. Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка и толщину комплекса «интима-медиа» в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):10-17. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-10-17
 24. Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С., Фендрикова А.В. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от феномена солечувствительности у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015;4(12):30-37. eLIBRARY ID: 25305876.
 25. Рогоза А. Н., Ощепкова Е. В., Цагареишвили Е. В. и др. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. *Пособие для врачей*. М.: МЕДИКА. 2007;72.
 26. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008;26(8):1505-26. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328308da66.
 27. Харченко В.И., Люсов В.А., Рифаи М.А. и др. Солевые, водные нагрузки и водно-натриевый обмен у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. архив*. 1984;56(12):48-55.
 28. Gerdtts E., Lund-Johansen P., Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J. Hum. Hypertension*. 1999;13:375-384.
 29. Campese VM, Karubian F. Salt sensitivity in hypertension: implications for the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1991;2(2 Suppl 1):S53-61. DOI: 10.1681/ASN.V22s53.
 30. Laragh JH, Sealey JE. The plasma renin test reveals the contribution of body sodium-volume content (V) and renin-angiotensin (R) vasoconstriction to long-term blood pressure. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1164-80. DOI: 10.1038/ajh.2011.171.
 31. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia, Dong Li, Shan Lin. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(2):102-12. DOI: 10.1177/1470320310381912.
 32. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. *Нефрология*. 2008;12 (2):39-46. eLIBRARY ID: 13536413.
 33. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Tofler GH, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(3):432-8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000256956.61872.aa.
 34. Данилов Н.М., Агаева Р.А., Матчин Ю.Г., Григин В.А., Щелкова Г.В., Рипп Т.М., и др. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) по применению радиочастотной денервации почечных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):7-18. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200398.
 35. Thorp AA, Larsen RN, Schlaich MP. Renal sympathetic nerve ablation for the management of resistant hypertension: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(6):607-14. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328365adb1.
 36. Castiglioni P, Parati G, Lazzeroni D, Bini M, Faini A, Brambilla L, et al. Hemodynamic and Autonomic Response to Different Salt Intakes in Normotensive Individuals. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003736. DOI: 10.1161/JAHA.116.003736.
 37. Bragulat E, de la Sierra A, Antonio MT, Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):444-8. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.444.

Информация об авторах

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru

Гаркуша Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0001-9088-9525,

Information about the authors

Vitaly V. Skibitsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru

Ekaterina S. Garkusha, Cand. Sci. (Med.), the assistant to chair of hospital Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0001-9088-9525, e-mail: ekaterina-garkusha@yandex.ru

Aleksandra V. Fendrikova, the associate professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru

e-mail: ekaterina-garkusha@yandex.ru

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru

Кудряшов Евгений Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-8050-0691, e-mail: kudrashov@mail.ru

Рабаданов Даниил Аликадиевич, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0003-4909-5963, e-mail: deil038982@gmail.com

Evgeny A. Kudryashov, the associate professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-8050-0691, e-mail: kudrashov@mail.ru

Daniil A. Rabadanov, the assistant to chair of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0003-4909-5963 e-mail: deil038982@gmail.com

Получено / Received: 06.02.2022

Принято к печати / Accepted: 16.02.2022

© Хоролец Е.В., Ахвердиева М.К., 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-60-66

КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Е.В. Хоролец, М.К. Ахвердиева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить клинические особенности, динамику уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NTproBNP) у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) с учетом риска шкал госпитальной летальности. **Материалы и методы:** в исследование было включено 150 пациентов ИМпST. Пациенты распределены в группы по шкале GRACE (низкий, средний и высокий риск) и стадии острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip II и III–IV. Изучалась клинико-лабораторная характеристика пациентов, включая уровень NTproBNP. **Результаты:** средний возраст пациентов ИМпST составил $61,7 \pm 2,96$ года. В первые сутки ИМпST выявлены дислипидемия, повышенный уровень маркеров некроза миокарда, высокая концентрация NTproBNP без тенденций к изменениям в динамике госпитального лечения. Больные с ИМпST и ОСН III–IV стадии по Killip имели уровень NTproBNP статистически значимо выше в 2,0 раза ($p < 0,05$), а при выписке — в 2,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой больных ОСН II стадии по Killip. Обращает внимание, что в течение госпитального лечения, значения NTproBNP статистически значимо не менялись независимо от стадии ОСН по Killip ($p > 0,05$). Высокий уровень NTproBNP получен в первые сутки ИМпST во всех группах риска госпитальной летальности шкалы GRACE. Выявлена тенденция увеличения значений NTproBNP ($p < 0,05$) с увеличением риска госпитальной летальности. **Заключение:** пациенты с ИМпST и ОСН III–IV стадии по Killip имеют больший объём повреждения миокарда и уровень NTproBNP, что ассоциируется с высоким риском развития сердечной недостаточности. Значение NTproBNP прогрессивно увеличивается с повышением риска по шкале GRACE и не изменяется в течение стационарного лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, шкала GRACE, острая сердечная недостаточность

Для цитирования: Хоролец Е.В., Ахвердиева М.К. Клинические и биохимические показатели у пациентов с острой сердечной недостаточностью на фоне инфаркта миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):60-66. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-3-1-60-66

Контактное лицо: Хоролец Екатерина Викторовна, kata_maran@mail.ru

CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE HEART FAILURE SECONDARY TO MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Khorolets, M.K. Akhverdieva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective: to study the clinical features, dynamics of the NTproBNP level in patients with STEMI, taking into account the risk of hospital mortality scales. **Materials and methods:** the study included 150 patients with STEMI. All patients were divided into subgroups: according to the GRACE scale (low, medium and high risk) and the degree of acute heart failure (AHF) classification T.Killip II and III-IV. The clinical and laboratory characteristics of patients, including the level of NTproBNP, were studied. **Results:** the average age of STEMI patients was 61.7 ± 2.96 years. Dyslipidemia, increased level of markers of myocardial necrosis, high concentration of NTproBNP without tendencies to changes in the dynamics of hospital treatment were detected on the first day of STEMI. Patients with STEMI of Killip III-IV had a statistically significant NTproBNP level 2.0 times higher ($p < 0.05$), and at discharge 2.1 times ($p < 0.05$) compared with the group of patients with Killip II. It should be noted that during hospital treatment, the values of NTproBNP did not change statistically significantly regardless of the degree of T.Killip AHF ($p > 0.05$). A high level of NTproBNP was obtained on the first day of the STEMI in all risk groups of hospital mortality on the GRACE scale. A tendency to increase the values of NTproBNP ($p < 0.05$) with an increase in the risk of hospital mortality was revealed. **Conclusion:** patients with STEMI AHF Killip III-IV have a greater volume of myocardial damage and the level of NTproBNP, determining a high risk of heart failure. NTproBNP values progressively increase with increasing GRACE scale risk and will not change during inpatient treatment.

Keywords: myocardial infarction, GRACE scale, acute heart failure

For citation: Khorolets E.V., Akhverdiev M.K. Clinical and biochemical parameters in patients with acute heart failure secondary to myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):60-66. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-60-66

Corresponding author: Ekaterina V. Khorolets, kata_maran@mail.ru

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из ключевых причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения Российской Федерации (РФ) [1–3]. Высокие показатели заболеваемости инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) отмечаются среди молодых мужчин [4–6]. В РФ в 2018 г. зарегистрировано 147375 случаев ИМпСТ. Важнейшую роль в лечении пациентов с ИМпСТ играет фактор времени. Оказание помощи с использованием фармакоинвазивной стратегии или первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в срок до 12 часов от начала заболевания составило 70% пациентов [7]. Важным фактором прогноза пациентов является время от развития тромбоза до открытия коронарной артерии [8, 9, 10].

Хорошо изучены корригируемые и некорригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Достижение целевых значений гемодинамических, лабораторных, объективных данных позволяет улучшить прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Проведён ряд исследований, на основе которых разработаны шкалы стратификации риска больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). В модели PURSUIT оценивают следующие показатели: возраст, частоту сердечных сокращений (ЧСС), значения систолического артериального давления (АД), уровень депрессии сегмента ST, клинику сердечной недостаточности, значения маркеров некроза миокарда. Шкала позволяет рассчитать совокупность смерти и риск развития повторного инфаркта миокарда, 30-дневную смертность. Сумму баллов риска по шкале TIMI составляют следующие показатели: приём аспирина, увеличение маркеров некроза миокарда, ранее выявленный стеноз коронарных артерий, изменения электрокардиограммы (ЭКГ), возраст, наличие стенокардии и факторов риска атеросклероза. По шкале можно оценить риски раннего летального исхода ИМпСТ, прогноз 30-дневной и смертности пациентов острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (ОКСбпСТ) в течение года. В шкале GRACE оцениваются стадия ОН по Killip (отношение шансов [ОШ] — 2,0 на степень), возраст пациента (ОШ 1,7 — каждые 10 лет), уровень систолического АД (ОШ 1,4 при снижении на 20 мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС) (ОШ — 1,3 при повышении на 30 уд./мин.),

факт остановки сердца (ОШ — 4,3), смещение сегмента ST (ОШ — 2,4) по данным ЭКГ, увеличение маркеров некроза миокарда (ОШ — 1,6), значения креатинина крови (ОШ — 1,2 для увеличения на 1 мг/дл). Общая сумма баллов по шкале GRACE позволяет оценить риски госпитальной летальности пациентов и летальность в течение шести месяцев амбулаторного лечения. Классификация острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip остается актуальной для современной кардиологии, используется самостоятельно и в ряде шкал оценки прогноза пациентов с ОИМ.

В упомянутых шкалах стратификации риска пациентов используются гемодинамические показатели, изменяя которые возможно влиять на прогноз пациентов. Одним из маркеров нейрогормональной активации при ОИМ считается N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NTproBNP) [11]. Синтез NTproBNP увеличивается при ишемии миокарда, прогрессировании сердечной недостаточности и влияет на выживаемость пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [12].

Уровень NTproBNP повышается при ОКС, на фоне сердечной недостаточности, что необходимо учитывать в прогнозе заболевания. Увеличение значений натрийуретических гормонов В-типа, у пациентов с ОКС подтверждает высокий риск развития смертельного исхода, прогрессирования сердечной недостаточности независимо от фракции выброса левого желудочка. ОСН является одним из ранних осложнений ОИМ и вносит основной вклад в прогноз [13].

Таким образом, особый интерес представляет изучение маркера NTproBNP при ОИМ в оценке прогноза сердечной недостаточности, в том числе в зависимости от стадии ОСН по классификации Killip и риска госпитальной летальности по шкале GRACE.

Цель исследования — изучить клинические особенности, динамику уровня NTproBNP у больных ИМпСТ с учетом риска шкал госпитальной летальности.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 150 пациентов с ИМпСТ, у которых диагноз подтверждали, учитывая клиническую картину, значения маркеров некроза миокарда (тропонина I и MB-фракция креатининфосфокиназы (MB-КФК)), наличие

впервые выявленного подъёма сегмента ST по данным ЭКГ [14].

Критерии включения — первые 24 часа развития ИМпST, артериальная гипертензия, ОСН по данным классификации T.Killip II–IV степени. Критерии исключения — женщины репродуктивного возраста, наличие почечной или печеночной недостаточности, анамнез сахарного диабета 1 и 2 типа, онкологические заболевания, инфекционные заболевания, подтвержденные системные заболевания соединительной ткани, осложненное ЧКВ [15].

Общеклиническое исследование включало показатели ЧСС, систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), индекса массы тела (ИМТ). Лабораторные исследования — общий анализ крови, биохимический анализ крови, липидограмма, а также маркеры некроза миокарда (тропонин Т, МВ-КФК). Уровень NTproBNP оценивали в плазме иммунометрическим методом реактивами иммунодиагностических продуктов VITROS. На стационарном этапе ведения пациентов изучались данные ЭКГ, клиничко-лабораторная характеристика пациентов при госпитализации в кардиологическое отделение (визит 1) и выписке (визит 2).

Риск госпитальной летальности обследованных пациентов рассчитывали по шкале GRACE. Шкала GRACE включает следующие параметры: возраст, ЧСС, уровень САД, стадия ОСН по классификации T.Killip; данные ЭКГ; эпизод остановки сердца больного; уровень креатинина в сыворотке, значения маркеров некроза миокарда. С учётом балльной системы оценки по шкале GRACE <126 баллов соответствует низкому риску — госпитальная летальность при ОКСпST <2%; от 126 до 154 баллов — средний риск (2-5%); более 154 баллов — высокий риск >5%, соответственно. Таким образом, все пациенты с ИМпST разделялись на группы низкого, умеренного и высокого риска по шкале GRACE; согласно классификации T.Killip, выделялись группы с ОСН II и III–IV стадиями.

Статистическая обработка

Для математической обработки данных применяли статистические программы «Statistica 10.0 for Windows». Статистические различия оценивали с помощью непараметрических критериев Mann-Whitney, Wilcoxon. Корреляционные зависимости между переменными рассчитывали по коэффициентам корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия изучаемых показателей считали при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов ИМпST со-

ставил $61,7 \pm 2,96$ лет; ИМТ — $29,4 \pm 3,6$ кг/м²; ЧСС — $81,6 \pm 18,5$ ударов в минуту, средние значения САД — $135 \pm 27,6$ мм рт. ст.; ДАД — $81,9 \pm 14,9$ мм рт. ст. При госпитализации пациентов средние значения аспартатамино-трансферазы — $86,30 \pm 8,70$ ЕД/л, аланинаа-минотрансферазы — $45,00 \pm 2,60$ ЕД/л, креатинина — $84,70 \pm 33,00$ мкмоль/л, мочевины — $6,60 \pm 2,30$ ммоль/л, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — $81,17 \pm 1,98$ мл/мин/1,73 м²; показатель КФК — $320,20 \pm 35,60$ ЕД/л, МВ-КФК — $61,60 \pm 14,90$ ЕД/л, тропонин I — $13,22 \pm 1,40$ нг/мл. Средний уровень показателей липидограммы: общий холестерин - $5,70 \pm 1,30$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности - $2,87 \pm 0,06$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности - $1,33 \pm 0,26$ ммоль/л, триглицериды - $1,74 \pm 0,09$ ммоль/л. Установлены повышения уровня маркеров некроза миокарда, нарушения липидного обмена при ИМпST. Средний балл по шкале GRACE — $162,26 \pm 2,58$, что соответствует высокому риску летального исхода в стационаре [15].

В течение стационарного лечения пациентов с ИМпST средний уровень NTproBNP на первом визите ($2683,95 \pm 299,05$ пг/мл) статистически значимо не отличался от показателя на втором визите (NTproBNP — $2489,46 \pm 275,06$ пг/мл) ($p > 0,05$). При этом уже на визите поступления в стационар у больных было выявлено увеличение концентрации NTproBNP в 10 раз от границы нормы без последующих изменений за время госпитального лечения. Получена положительная корреляция уровня NTproBNP визитов госпитализации и выписки $r = 0,67$ ($p < 0,001$). Значения NTproBNP (первый визит) имели положительные корреляции с шкалой GRACE $r = 0,38$ ($p < 0,001$), стадией ОСН $r = 0,20$ ($p < 0,04$).

При изучении клиничко-лабораторной характеристики больных ИМпST, осложнённым ОСН, получены следующие данные: пациенты с ОСН III–IV стадии по Killip были старше по возрасту ($68,66 \pm 2,35$ лет), имели статистически значимо более высокие показатели (количество баллов по шкале GRACE — $208,22 \pm 6,47$, ЧСС — $84,07 \pm 5,41$ ударов в минуту, уровень МВ-КФК — $141,72 \pm 79,74$ ЕД/л, креатинина — $98,36 \pm 10,04$ мкмоль/л), а также более низкие (значения САД — $109,84 \pm 5,74$ мм рт. ст., ДАД — $70,61 \pm 3,71$ мм рт. ст., снижение СКФ — $65,20 \pm 5,03$ мл/мин/1,73 м²) по сравнению с показателями группы с ОСН II стадии по Killip (средний возраст — $60,73 \pm 1,09$ лет, баллы по шкале GRACE — $155,04 \pm 2,05$, ЧСС — $81,42 \pm 1,44$ ударов в минуту, САД — $140,16 \pm 2,17$ мм рт. ст., ДАД — $84,5 \pm 1,14$ мм рт. ст., МВ-КФК — $45,19 \pm 4,95$ ЕД/л, креатинин — $81,95 \pm 2,42$ мкмоль/л, СКФ — $83,70 \pm 2,11$ мл/мин/1,73 м²).

На визите госпитализации больных с ОСН

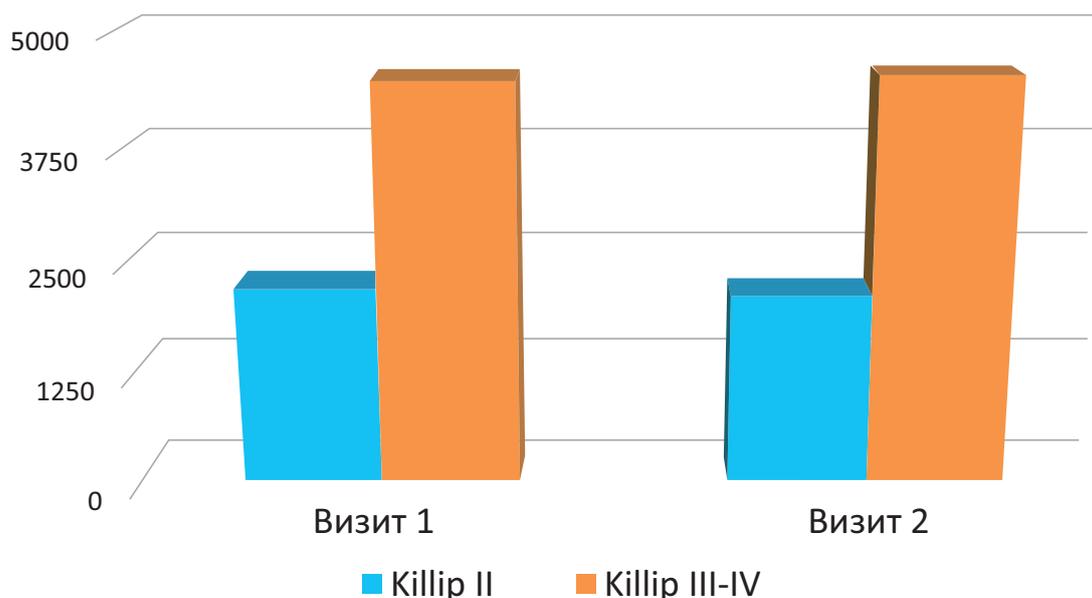


Рисунок 1. Значения NTproBNP у пациентов ИмпСТ с ОСН II и III-IV стадии по Killip в динамике на госпитальном этапе лечения.

Примечание: $p < 0,05$ на первом и втором визите в зависимости от стадии ОСН.

III-IV стадии по Killip получено статистически значимое повышение концентрации NTproBNP в 2,0 раза ($p < 0,05$), а на этапе выписки из отделения в 2,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с больными ИмпСТ и ОСН II стадии по Killip. При этом уровень NTproBNP статистически значимо не менялся в течение госпитального лечения больных ИмпСТ с ОСН II и III-IV стадии по Killip ($p > 0,05$) (рис. 1).

В течение госпитального лечения ИмпСТ уровень NTproBNP увеличивался в зависимости от стадии ОСН по Killip. В целом, маркер NTproBNP у пациентов ИмпСТ можно учитывать для оценки степени прогрессирования ОСН.

Таким образом, больные с ИмпСТ, осложнённым ОСН III и IV стадии ОСН по Killip, были старше, с нестабильной гемодинамикой, имели максимально высокие значения маркеров некроза миокарда и высокий балл риска госпитальной летальности по шкале GRACE. Полученные данные позволяют использовать оценку значений NTproBNP в прогнозе развития ОСН в первые сутки ИмпСТ.

Модель риска GRACE позволяет прогнозировать госпитальную смертность в течение шести месяцев, года и трёх лет наблюдения. Шкала GRACE широко используется для оценки риска летальности пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах лечения пациентов с ОИМ в клинических исследованиях и практике. Проведен анализ клиничко-лабораторных данных пациентов с ИмпСТ в зависимости от риска госпитальной летальности по шкале GRACE.

Изучена клиничко-лабораторная характери-

ка пациентов с ИмпСТ в зависимости от риска летального исхода по шкале GRACE (низкий, умеренный и высокий риск). Получены статистически значимые различия между группами низкого, среднего и высокого риска по шкале GRACE, соответственно, по следующим показателям: средний возраст ($44,15 \pm 2,13$; $54,47 \pm 1,17$; $67,65 \pm 0,96$ лет); уровень креатинина ($65,69 \pm 6,46$; $83,80 \pm 3,52$; $87,49 \pm 3,87$ ммоль/л); значения СКФ ($108,45 \pm 4,17$; $88,24 \pm 2,96$; $73,86 \pm 2,38$ мл/мин./ $1,73 \text{ м}^2$) ($p < 0,05$). На фоне увеличения риска госпитальной летальности показатели САД ($149,61 \pm 4,40$; $145,86 \pm 4,23$; $128,12 \pm 2,69$ мм рт. ст.) и ДАД ($88,46 \pm 2,73$; $86,63 \pm 1,89$; мм рт. ст.) были ниже у пациентов высокого риска по сравнению с больными с низким риском по шкале GRACE ($p < 0,05$). Установлено, что уровень тропнина I выше у пациентов низкого риска $19,71 \pm 6,15$ нг/мл по сравнению с группой среднего риска $10,40 \pm 1,56$ нг/мл госпитальной летальности ($p < 0,05$). При этом не было выявлено статистически значимых различий между значениями ЧСС ($82,46 \pm 4,50$; $79,89 \pm 1,90$; $82,36 \pm 2,22$ ударов в минуту); ИМТ ($27,96 \pm 1,08$; $29,57 \pm 0,50$; $29,51 \pm 0,37$ кг/м²), уровня общего холестерина, МВ-КФК ($36,75 \pm 8,02$; $50,01 \pm 10,70$; $71,42 \pm 22,96$ ЕД/л) и активности КФК ($182,58 \pm 60,87$; $354,73 \pm 64,14$; $323,63 \pm 44,77$ ЕД/л) ($p > 0,05$) в изучаемых группах риска.

Больные ИмпСТ высокого риска госпитальной летальности по шкале GRACE были старше по возрасту ($p < 0,05$), имели высокие показатели уровня креатинина, а также нестабильную гемодинамику с тенденцией к снижению САД, ДАД и СКФ

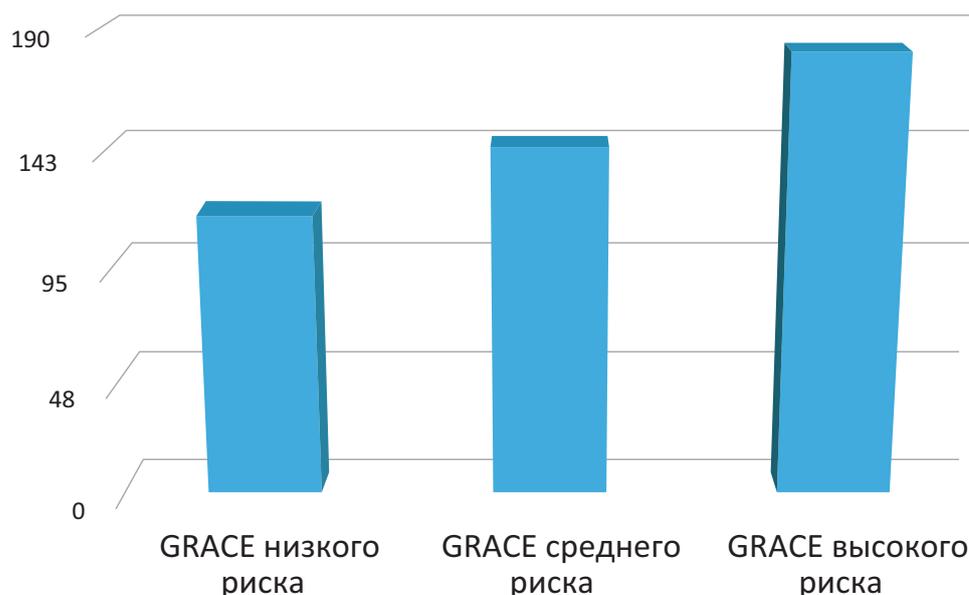


Рисунок 2. Количество баллов по шкале GRACE у больных ИМпСТ.

Примечание: $p < 0,05$ в изучаемых группах при увеличении степени риска.

($p < 0,05$). Пациенты зрелого возраста относились к группе низкого риска по шкале GRACE, имели максимально высокий уровень тропонина I, что, возможно, связано с отсутствием развития коллатералей, большим объемом повреждения миокарда. Другие изучаемые клинико-лабораторные параметры в сравниваемых группах пациентов не имели различий. Следует обратить внимание, что увеличение риска госпитальной летальности пациентов наблюдается одновременно со снижением СКФ, которое является одним из значимых факторов неблагоприятного прогноза [15].

Рассчитан средний балл риска госпитальной летальности пациентов по шкале GRACE: в группе низкого риска — $117,00 \pm 1,66$, умеренного риска — $144,36 \pm 2,23$, высокого риска — $182,53 \pm 2,72$ баллов. Установлено увеличение баллов шкалы GRACE у пациентов с ИМпСТ по мере увеличения риска госпитальной летальности (рис. 2).

Значения NTproBNP являются маркером неблагоприятных исходов заболевания, увеличения смертности, шансов повторной госпитализации пациентов по поводу сердечной недостаточности и иных ССЗ [16,17].

Независимо от степени риска по шкале GRACE выявлено увеличение уровня NTproBNP выше нормальных значений в первые сутки ОИМ. В группах пациентов с разным количеством баллов по шкале GRACE (с низким, умеренным и высоким рисками) установлена тенденция к увеличению значений NTproBNP ($p < 0,05$) (рис. 3). У пациентов с ИМпСТ среднего риска уровень NTproBNP в 3,0 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с высоким риском и в 8,3 раза выше по сравнению

с группой низкого риска шкалы GRACE ($p < 0,05$). Данные результаты можно связать с увеличением возраста пациентов с ИМпСТ на фоне увеличения риска летального исхода. Не выявлено изменений значений NTproBNP в динамике стационарной терапии пациентов с ИМпСТ.

Таким образом, необходимо отметить, что уровень NTproBNP увеличивается в первые сутки ИМпСТ независимо от риска летального исхода по шкале GRACE. За время госпитального лечения пациентов ИМпСТ сохраняются высокие значения NTproBNP с наибольшими значениями у больных высокого риска, что отражает наибольший риск развития сердечной недостаточности.

Обсуждение

Изучение клинических особенностей и риска развития осложнений у пациентов с ИМпСТ является актуальной задачей ввиду высокой летальности на госпитальном этапе лечения. В современной литературе представлены данные о факторах риска ИМпСТ, влияющих на прогноз [5–10].

В нашем исследовании пациенты ИМпСТ имели избыточную массу тела, повышенный уровень маркеров некроза миокарда, нарушение липидного обмена, снижение СКФ, высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE. Дальнейший поиск маркеров прогноза ОИМ позволяет найти новые возможности ранней диагностики осложнений, что позволит снизить риск летальности пациентов.

Риск развития сердечной недостаточности можно определять при комплексной клинической

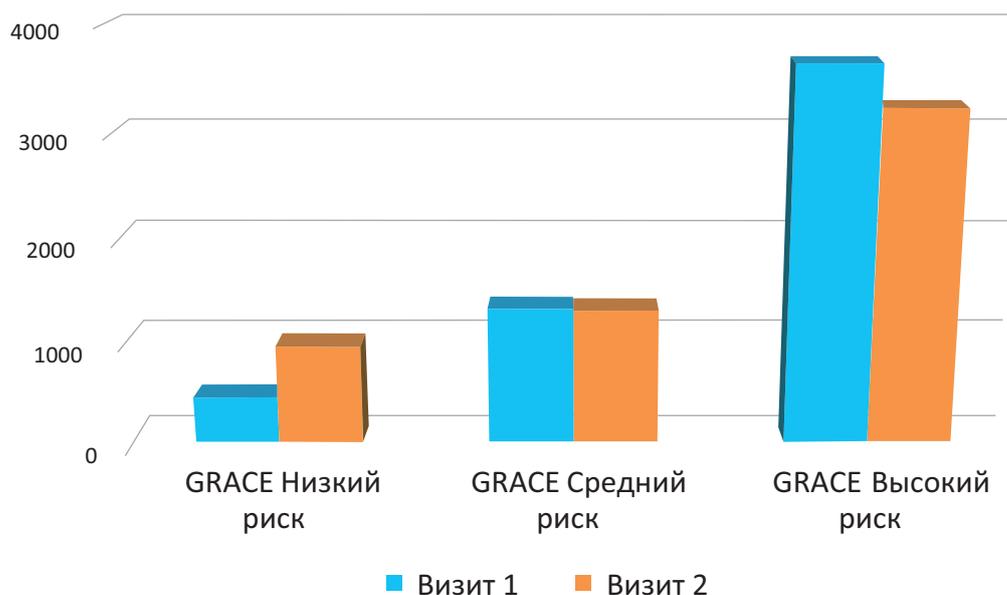


Рисунок 3. Оценка значений NTproBNP при ИмпСТ в зависимости от степени риска шкалы GRACE.

Примечание: $p < 0,05$ в изучаемых группах при увеличении степени риска.

оценке и с учетом значений NTproBNP. Важным импульсом для увеличения синтеза натрийуретического пептида предсердиями и желудочками являются повышение растяжимости миокарда и давления в камерах сердца. Для правильной оценки значений NTproBNP необходимо учитывать терапевтические эффекты, диапазон нормальных значений, клинические и лабораторные данные индивидуально. По данным литературы, нормальный уровень NTproBNP у мужчин до 93 пг/мл, у женщин до 144 пг/мл, что подтверждает специфичность формирования сердечной недостаточности около 97% [18].

Нами выявлено, что уровень NTproBNP увеличивался в первые сутки ИмпСТ и сохранялся высоким в течение всего госпитального этапа лечения, имел положительные корреляции с функциональным классом сердечной недостаточности, стадией ОН, с риском госпитальной летальности по шкале GRACE.

Как известно, увеличение концентрации натрийуретического пептида (BNP) и значений NTproBNP связано с гемодинамическим стрессом [19]. Оценка концентрации BNP и NTproBNP широко применяется в современной клинической практике. При объеме некроза 15–20% массы миокарда левого желудочка, глобальная функция сердечной мышцы сохраняется за счёт увеличения сократимости здорового миокарда. При поражении миокарда левого желудочка более 25% развивается застойная сердечная недостаточность, при более 35% массы развиваются отек легких (Killip III) или кардиогенный шок (Killip IV) [20].

В исследовании установлено, что в течение стационарного лечения значения NTproBNP статисти-

чески значимо выше у пациентов с ИмпСТ при ОН Killip III–IV стадии по сравнению Killip II. Полученные данные можно использовать в оценке прогноза развития сердечной недостаточности у больных с ИмпСТ.

Использование шкал риска ОКС позволяет выявлять пациентов высокого риска летальности на госпитальном и амбулаторном этапах лечения пациентов. Группа исследуемых пациентов ИмпСТ высокого риска госпитальной летальности GRACE имела нестабильную гемодинамику, большой объем повреждения миокарда, снижение СКФ. С увеличением риска госпитальной летальности шкалы GRACE выявлено статистически значимое повышение уровня NTproBNP.

Выводы

В первые сутки развития ОИМ отмечается увеличение значений NTproBNP. Пациенты с ИмпСТ, осложнённым ОН III–IV стадии по Killip, имеют большой объём повреждения миокарда и уровень NTproBNP, что определяет высокий риск развития сердечной недостаточности. Пациенты высокого риска по шкале GRACE характеризуются нестабильной гемодинамикой, снижением СКФ. С увеличением риска по шкале GRACE увеличивался показатель NTproBNP, который не изменялся в динамике на стационарном этапе лечения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017;2(83):19-28. eLIBRARY ID: 44026863.
- Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(2):156-66. DOI: 10.20996/1819-6446-201814-2-156-166.
- Дюжева Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;5:101. eLIBRARY ID: 30457904.
- Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012гг). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2015;1:3. eLIBRARY ID: 23067242.
- Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Старинская М.А. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(11):22-6. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-11-22-26.
- Khera S., Kolte D., Gupta T., Subramanian K., Khanna N., Aronow W., et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.
- Алекян Б.Г., Ганюков В.И., Манюшкина Е.М., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Кислухин Т.В. Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. Анализ результатов 2018 года. *Эндовазальная хирургия*. 2019;6(2):89-97. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97.
- Doll J.A., Roe M.T. Time to treatment as a quality metric for acute STEMI care. *Lancet*. 2015;385(9973):1056-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62051-1.
- Bainey K.R., Mehta S.R., Lai T., Welsh R.C. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2014;167(1):1-14. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.09.018.
- Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.12.038.
- D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart*. 2003;89(7):707-9. DOI: 10.1136/heart.89.7.707.
- Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8. DOI: 10.1161/01.cir.0000041661.63285.ae.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации РКО 2020.*
- Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Национальные рекомендации РКО 2020.*
- Хоролец Е.В., Шлык С.В. Прогноз пациентов острым инфарктом миокарда на госпитальном этапе лечения. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;1:74. eLIBRARY ID: 37031934.
- van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):386-90. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.043.
- Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник*. 2014;4:100-105. eLIBRARY ID: 22669306.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumgartner H., Böhm M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology With the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):437-45. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)01986-1.
- Кесов П.Г., Рейтблат О.М., Сафиуллина З.М., Шалаев С.В. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5): 554-558. eLIBRARY ID: 22455897.

Информация об авторах

Хоролец Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО Ростовский Государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-7693-9634, kata_maran@mail.ru

Ахвердиева Милана Камилловна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО Ростовский Государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-0780-754X, kamilla1369@mail.ru

Information about the authors

Khorolets V. Ekaterina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-7693-9634, kata_maran@mail.ru

Akhverdieva K. Milana, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-0780-754X, kamilla1369@mail.ru

Получено / Received: 06.02.2022

Принято к печати / Accepted: 13.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-67-73

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИРЕОСТАТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Е.В. Пашенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов, В.А. Сафроненко, М.С. Ланкина*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия*

Цель: оценить влияние тиреостатиков на клинические симптомы, частоту развития нарушений ритма сердца и морфо-функциональные параметры левых отделов сердца у больных с сочетанием тиреотоксикоза и сердечной недостаточности ишемического генеза. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 85 пациентов. I группа — больные с ХСН II–III функционального класса (ФК) на фоне ИБС и сопутствующего тиреотоксикоза (n=40), средний возраст — 58,6±4,6 лет; II группа — больные с манифестным тиреотоксикозом без кардиоваскулярной патологии (n=45), средний возраст — 46,7±4,1 лет. При включении в исследование и через 6 месяцев терапии с добавлением тиреостатика оценивали клиническое состояние больных и физическую активность, выполняли суточное мониторирование электрокардиограммы и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). **Результаты:** через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика на фоне достигнутого стойкого медикаментозного эутиреоза у коморбидных пациентов (I группа) повысилась толерантность к физической нагрузке (p < 0,001), уменьшилась выраженность клинических симптомов ХСН, статистически значимо снизилась частота нарушений ритма сердца (p < 0,05). При анализе динамики результатов ЭхоКГ у пациентов I группы выявлено значимое увеличение показателя ударного выброса (p=0,04), фракции выброса левого желудочка (p=0,01), ударного объема (p=0,03), уменьшение значения миокардиального стресса (p=0,02) и параметров, характеризующих трансмитральный поток (Е/А, p < 0,05), что позволило судить об улучшении систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) в условиях медикаментозной компенсации тиреотоксикоза. **Заключение:** включение тиреостатика в состав комбинированной терапии и нормализация функции щитовидной железы способствовали уменьшению клинических симптомов сердечной недостаточности, частоты развития нарушений ритма сердца, улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ у коморбидных пациентов с ХСН ишемического генеза и сопутствующим тиреотоксикозом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; тиреотоксикоз

Для цитирования: Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Сафроненко В.А., Ланкина М.С. Оценка эффективности тиреостатиков в лечении коморбидных пациентов с тиреотоксикозом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):67-73. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-67-73

Контактное лицо: Пашенко Екатерина Владимировна, pashenkoekaterina@gmail.com

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THYROSTATICS IN THE TREATMENT OF COMORBID PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS

E.V. Pashchenko, A.I. Chesnikova, V.I. Kudinov, V.A. Safronenko, M.S. Lankina*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Objective: to evaluate the effect of thyrostatics on clinical symptoms, the frequency of cardiac arrhythmias and morpho-functional parameters of the left heart in patients with a combination of thyrotoxicosis and ischemic heart failure. **Materials and methods:** 85 patients participated in the study. Group 1st — patients with CHF of functional class II-III (FC) on the background of coronary heart disease and concomitant thyrotoxicosis (n=40), average age 58.6±4.6 years; group 2nd — patients with manifest thyrotoxicosis without cardiovascular pathology (n=45), average age 46.7± 4.1 years. When included in the study and after 6 months of therapy with the addition of thyrostatics, the clinical condition of patients and physical activity were evaluated, daily monitoring of an electrocardiogram and an echocardiographic study (EchoCG) were performed. **Results:** after 6 months of combined therapy with the inclusion of thyrostatics against the background of persistent drug-induced euthyroidism, exercise tolerance increased in comorbid patients (group 1) (p<0.001), the severity of clinical symptoms of CHF decreased, and the frequency of cardiac arrhythmias significantly decreased (p<0.05). The analysis of the dynamics of EchoCG results in group 1 patients revealed a significant increase in the index of shock ejection (p=0.04), left ventricular ejection fraction (p=0.01), shock volume (p=0.03), a decrease in the value of myocardial stress

($p=0.02$) and parameters characterizing the transmittal flow (E/A, $p<0.05$), which allowed us to judge the improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle (LV) under conditions of drug compensation thyrotoxicosis. **Conclusion:** the inclusion of thyrostatics in combination therapy and normalization of thyroid function contributed to the reduction of clinical symptoms of heart failure, the frequency of cardiac arrhythmias, improvement of systolic and diastolic LV function in comorbid patients with ischemic CHF and concomitant thyrotoxicosis.

Keywords: coronary heart disease; chronic heart failure; thyrotoxicosis

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Safronenko V.A., Lankina M.S. Evaluation of the effectiveness of thyrostatics in the treatment of comorbid patients with thyrotoxicosis. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2022;3(1):67-73. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-67-73

Corresponding author: Ekaterina V. Pashchenko, pashchenkoekaterina@gmail.com

Введение

Гиперфункция щитовидной железы, как известно, оказывает значимое влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы (ССС) [1,2,3]. Особого внимания заслуживают пациенты с тиреотоксикозом и уже имеющейся кардиоваскулярной патологией, поскольку такое сочетание часто приводит к прогрессированию патологического ремоделирования сердца, повышает риск развития нарушений ритма сердца (НРС) и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4].

По данным литературы, неоднозначным остаётся мнение исследователей о возможности регресса изменений сердечно-сосудистой системы при достижении эутиреоза. В ряде работ было доказано, что изменения сердечно-сосудистой системы у больных тиреотоксикозом могут быть обратимы на фоне своевременно назначенной адекватной терапии и достижения стойкого эутиреоза [5,6,7]. Однако недостаточно изученным остаётся вопрос о вкладе своевременно назначенной тиреостатической терапии в лечение ХСН у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тиреотоксикозом [7].

Цель исследования — оценить влияние тиреостатиков на клинические симптомы, частоту развития нарушений ритма сердца и морфофункциональные параметры левых отделов сердца у больных с сочетанием тиреотоксикоза и сердечной недостаточности ишемического генеза.

Материал и методы

85 пациентов были включены в сравнительное клиническое исследование: больные с ИБС и ХСН II-III функционального класса (ФК) и сопутствующим тиреотоксикозом составили I группу ($n=40$, средний возраст — $58,6\pm 4,6$ лет), больные с манифестным тиреотоксикозом без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — II группу ($n=45$, средний возраст — $46,7\pm 4,1$ лет). У пациентов с ИБС была стенокардия напряжения II-III ФК. Причиной синдрома тиреотоксикоза у всех исследуемых больных являлся диффузный токсический зоб или узловой/многоузловой зоб с функ-

циональной автономией. Уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄) и свободного трийодтиронина (св.Т₃) в обеих группах достоверно не различались ($p<0,05$). 93,8% больных II группы имели артериальную гипертензию (АГ). В I группе пациентов имела место симптоматическая АГ эндокринного генеза в 72% случаев. Все пациенты с ИБС и ХСН до включения в исследование уже получали терапию в соответствии с современными рекомендациями [8].

Для оценки выраженности клинических симптомов и признаков ХСН применяли шкалу оценки клинического состояния (ШОКС), для определения толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Концентрацию тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов (св.Т₃, св.Т₄), уровень антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) и антител к рецепторам ТТГ (Ат-рТТГ) определяли радиоиммунологическим методом. Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) выполняли на восьмиканальном кардиомониторе «Кардиотехника-04» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) — на ультразвуковом аппарате MyLab70 («Esaote», Италия) в В и М режимах, импульсно-волновом доплеровском режиме.

Пациенты обеих групп с тиреотоксикозом получали тиамазол, стартовая доза составляла 30–40 мг/сутки, в дальнейшем её титровали до 10–15 мг/сутки. Все исследования выполнялись дважды — до назначения тиреостатика и через 6 месяцев терапии.

В исследование не включали пациентов, перенёвших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев; имеющих нестабильную стенокардию; с тяжёлой патологией печени, почек; другими заболеваниями щитовидной железы, медикаментозным тиреотоксикозом; больных с имплантированным искусственным водителем ритма; страдающих воспалительными и/или инфекционными заболеваниями; злокачественными новообразованиями.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации и со стандартами надлежащей клинической прак-

тики (Good Clinical Practice). Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом. Информированное согласие на добровольное участие в исследовании подписано всеми пациентами.

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Если признаки соответствовали нормальному закону распределения, определяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при несоответствии рассчитывали медиану и квартили ($Me [LQ; UQ]$). Проверка на нормальность выполнялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными величинами (%), сравнивали по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2). Сравнение показателей в группах выполняли с помощью критерия Манна-Уитни, различия показателей до и после лечения — с помощью парного критерия Вилкоксона. Уровнем достоверности различий считали $p < 0,05$.

Результаты

Необходимо отметить, что тиреостатическая терапия в течение 6 месяцев позволила достичь стойкого эутиреоза у всех пациентов, включенных в исследование.

При сравнительном анализе результатов точного мониторингирования ЭКГ наблюдалась достоверная положительная динамика в виде урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) во все временные промежутки у больных обеих

групп с гиперфункцией щитовидной железы. Однако у пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ динамика была более выраженной ($p < 0,05$), чем у больных с коморбидной патологией (рис. 1). Следует учитывать, что пациенты с ИБС и ХСН ещё до включения в исследование принимали β -адреноблокаторы, в связи с чем у них были более низкие исходные значения ЧСС. Вероятно, этим можно объяснить и меньшую степень снижения ЧСС в данной группе больных.

Кроме того, через 6 месяцев терапии тиамазолом отмечено уменьшение частоты встречаемости нарушений ритма сердца у пациентов обеих групп. Во II группе больных (с тиреотоксикозом без ССЗ) через 6 месяцев лечения достоверно уменьшилось количество наджелудочковых (с 23% до 5% случаев, $p=0,001$) и желудочковых экстрасистол (с 18% до 2% случаев, $p=0,001$) и не были зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий (с 14% до 0% случаев, $p=0,001$). Динамика частоты встречаемости НРС у пациентов I группы (с тиреотоксикозом и коморбидной патологией) представлена на рис. 2.

Необходимо также отметить, что у больных I группы (с коморбидной патологией) добавление к стандартной терапии ИБС и ХСН тиреостатика привело к статистически значимому уменьшению клинических проявлений ХСН (средний балл по ШОКС снизился с 7,08 до 6,06 — на 15,3%, $p < 0,001$) и повышению толерантности к физической нагрузке (дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы увеличилась с 254 м до 297 м — на 18,2%, $p < 0,001$).

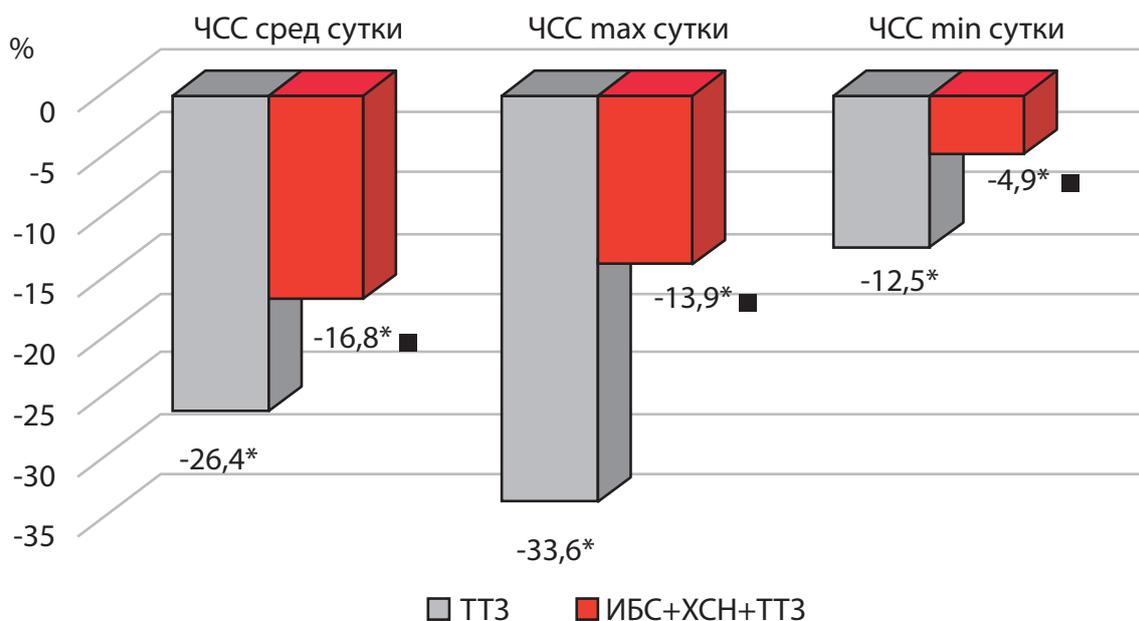


Рисунок 1. Динамика показателей ЧСС у пациентов обеих групп с тиреотоксикозом через 6 месяцев терапии

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ■ - $p < 0,05$ при сравнении динамики показателей в группах

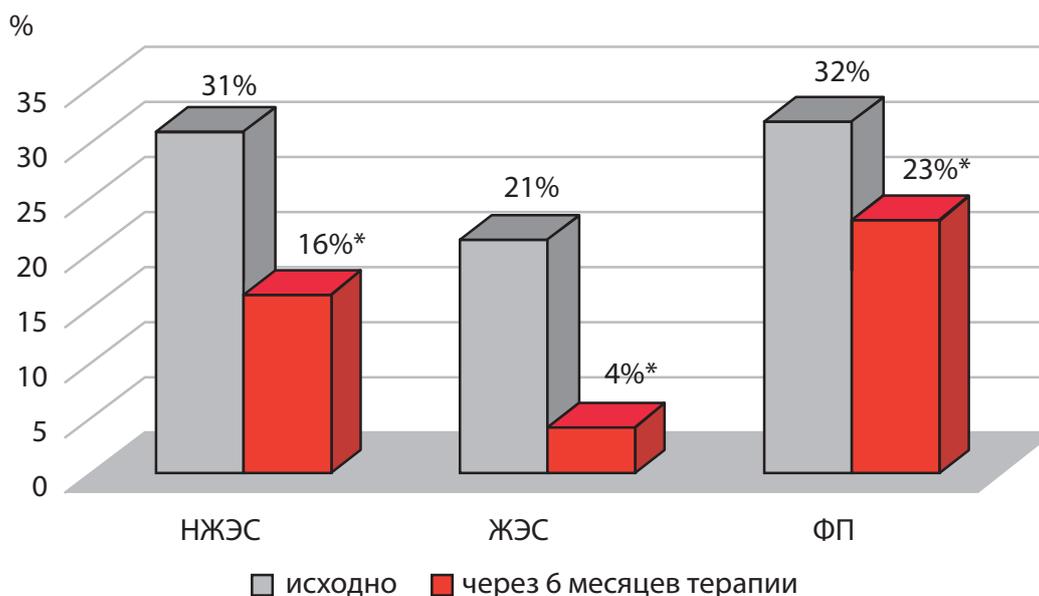


Рисунок 2. Динамика частоты встречаемости нарушений ритма сердца у больных с тиреотоксикозом и ХСН ишемического генеза на фоне терапии.

Примечание: * — различия достоверны при сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$).

Сравнительная оценка показателей ЭхоКГ через 6 месяцев комбинированной терапии с включением тиреостатика позволила также выявить статистически значимую положительную динамику параметров левого желудочка у пациентов обеих групп. У больных с тиреотоксикозом без ССЗ достоверно уменьшился конечный диастолический объем (КДО) на 11% ($p=0,01$) и, соответственно, индекс конечного диастолического объема (ИКДО) — на 12% ($p=0,01$), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП ЛЖ) — на 14,2% ($p=0,04$), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — на 27,3% ($p=0,001$).

В этой группе больных также статистически достоверно уменьшились показатели миокардиального стресса (МС) — на 11% ($p=0,01$), ударного объема (УО) — 18,3% ($p=0,01$), увеличился показатель ударного выброса (ПУВ) — на 8% ($p=0,04$) (табл. 1).

Анализ результатов ЭхоКГ у пациентов с сочетанием тиреотоксикоза и ХСН ишемического генеза позволил также выявить статистически значимое увеличение показателей ПУВ, УО и снижение значения МС. Особенно важно отметить увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ в этой группе коморбидных больных, что

Таблица 1

Результаты ЭхоКГ у больных с тиреотоксикозом без ССЗ

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	Значение p
ИКДО ЛЖ, мл/м ²	61,51 [56,01; 64,75]	54,19 [52,68; 54,98]	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	104,81 [87,62; 119,12]	76,17 [74,47; 79,96]	0,001
ТМЖП ЛЖ, мм	10,72 [10,03; 11,12]	9,20 [8,91; 9,47]	0,02
ИОТС ЛЖ	0,41 [0,38; 0,42]	0,40 [0,36; 0,41]	0,71
УО, мл	75,60 [74,18; 78,69]	61,75 [61,52; 63,25]	0,01
ПУВ, мл/г	0,39 [0,37; 0,41]	0,42 [0,42; 0,43]	0,04
МС, г/см ²	158,19 [154,12; 162,45]	141,11 [139,36; 145,05]	0,01
ФВ, %	67,0 [60,0; 70,0]	60,9 [59,8; 61,7]	0,08
Е/А лж	1,21±0,01	1,24±0,02	0,2

Сокращения: ИКДО — индекс конечного диастолического объема ЛЖ; ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ИОТС ЛЖ — индекс относительной толщины стенки ЛЖ; УО — ударный объем; ПУВ — показатель ударного выброса; МС — миокардиальный стресс; ФВ — фракция выброса ЛЖ; Е/А — отношение скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения (характеристика трансмитрального потока).

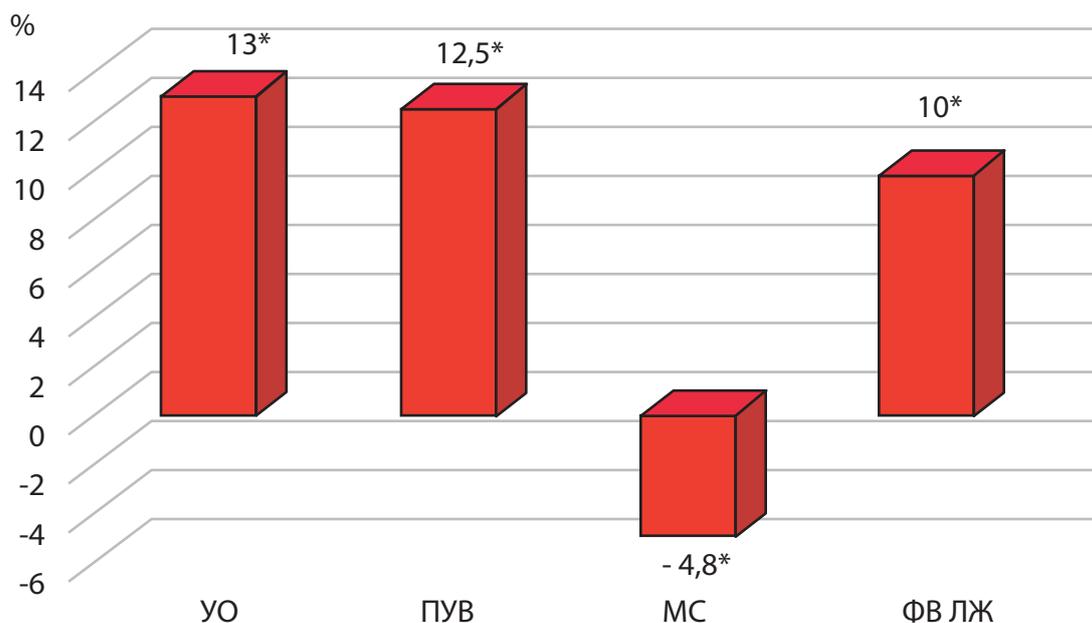


Рисунок 3. Динамика эхокардиографических показателей ЛЖ у пациентов с тиреотоксикозом и ХСН ишемического генеза через 6 месяцев терапии.

Примечание: * — различия достоверны при сравнении с исходными показателями.

характеризует улучшение функциональной активности миокарда в условиях достигнутого эутиреоидного состояния (рис. 3).

Кроме того, в I группе пациентов (с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН) наблюдается улучшение диастолической функции ЛЖ: прирост Е/А на 13% ($p=0,03$) и снижение IVRT на 15% ($p=0,01$). Однако следует отметить, что показатели линейных и объёмных параметров ЛЖ в данной группе достоверно не изменились, что, вероятно, обусловлено имеющейся сопутствующей кардиоваскулярной патологией у этих больных.

Обсуждение

Известно, что у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы достижение эутиреоидного состояния не гарантирует исчезновение симптомов тиреотоксической кардиомиопатии [9]. Длительность заболевания и отсутствие компенсации, а также сопутствующая патология, особенно сердечно-сосудистой системы, снижают вероятность восстановления синусового ритма и регресса процессов ремоделирования сердца у больных с тиреотоксикозом [10,11]. Однако некоторые исследователи в своих работах указывают на возможность нормализации морфо-функциональных параметров сердца при условии своевременной и адекватной тиреостатической терапии [5,12,13,14]. Несмотря на про-

ведённые в данном направлении исследования, по-прежнему актуальна оценка эффективности тиреостатической терапии в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией и тиреотоксикозом.

В нашем исследовании у пациентов с тиреотоксикозом, не имевших сопутствующих ССЗ, на фоне достигнутой компенсации функциональной активности щитовидной железы отмечалась достоверная положительная динамика таких клинических симптомов, как урежение ЧСС в течение суток, уменьшение частоты встречаемости НРС, а также улучшение морфо-функциональных параметров левого желудочка в виде уменьшения ремоделирования миокарда ЛЖ, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [5,6,7,12,13,14]. Следует отметить, что исходно в данной группе больных ФВ ЛЖ была повышена и соответствовала начальной, гиперкинетической, стадии тиреотоксического поражения сердца. Достижение эутиреоза привело к снижению ФВ ЛЖ и восстановлению нормальной систолической функции ЛЖ.

Включение тиреостатика в схему комбинированной терапии у пациентов I группы, имевших сочетание ХСН ишемического генеза и тиреотоксикоза, также способствовало уменьшению частоты развития НРС и снижению ЧСС, однако в данной группе больных динамика была не столь выраженной. Важно подчеркнуть, что достижение стойкого

зутиреоза у пациентов с сочетанной патологией привело к увеличению физической активности и уменьшению клинических симптомов ХСН. Особого внимания заслуживает статистически значимая положительная динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка, позволившая судить о регрессе патологического ремоделирования, улучшении систолической и диастолической функции левого желудочка на фоне проводимой терапии. Учитывая, что пациенты с ИБС и ХСН уже получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, можно утверждать, что именно включение тиреостатика в состав комбинированной терапии привело к столь выраженной положительной динамике анализируемых показателей.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что включение тиреостатика в со-

став комбинированной терапии и достижение стойкого эутиреоидного состояния у больных с сочетанием ХСН ишемического генеза и тиреотоксикоза приводит к повышению толерантности к физической нагрузке, уменьшению симптомов СН, снижению частоты развития НРС, улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка.

В практическом здравоохранении своевременное выявление гиперфункции щитовидной железы у пациентов с ССЗ и оптимальная медикаментозная коррекция с достижением эутиреоза, безусловно, будут способствовать повышению эффективности проводимой терапии у таких больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):609-18. DOI: 10.1530/EJE-12-0627.
2. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):799-809. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402.
3. Марусенко И.М., Петрова Е.Г. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(3):398-402. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-398-402.
4. Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):4-13. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-13>.
5. Kaminski G, Michalkiewicz D, Makowski K, Podgajny Z, Szalus N, Ruchala M, et al. Prospective echocardiographic evaluation of patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and after restoring euthyroidism. *Clinical endocrinology.* 2011;74(4):501-507. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03957.x.
6. Чесникова А.И., Пашенко Е.В., Терентьев В.П., Кудинов В.И. Клинико-патогенетические и диагностические особенности сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):28-34. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-28-34.
7. Пашенко Е.В., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Кудинов В.И., Ланкина М.С., Матвейчук Л.С. Роль тиреостатической терапии в лечении пациентов с сердечной недостаточностью на фоне сочетания ишемической болезни сердца и тиреотоксикоза. *Альманах клинической медицины.* 2021;49(2):132-141. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-024.
8. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
9. Скворцов В.В., Фомина Н.Г., Емельянов Д.Н. Современные аспекты фармакотерапии ХСН у больных тиреотоксической миокардиодистрофией (кардиопатией). *Лекарственный вестник.* 2014;8(3;55):9-47. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-024.
10. Майскова Е.А., Ушаков В.Ю., Труфанова Ю.Ю., Корсунова Е.Н., Аристарин М.А. Влияние дисфункции щитовидной железы на течение сердечно-сосудистых заболеваний и развитие фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;3:56. eLIBRARY ID: 23703484.
11. Петунина Н.А. Особенности диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы у пожилых пациентов. *Проблемы Эндокринологии.* 2008;54(3):36-42. DOI: 10.14341/probl200854336-42.
12. Бабенко А.Ю. Поражение сердца и сосудов при тиреотоксикозе различного генеза и тяжести: оптимизация подходов к терапии. *Международный эндокринологический журнал.* 2014;8(64):65-78. eLIBRARY ID: 37617503.
13. Kiriya H, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, et al. Rapid Improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(22):e7053. DOI: 10.1097/MD.0000000000007053.
14. Aroditis K, Pikilidou M, Vourvouri E, Hadjstavri L, Zebekakis P, Yovos J, et al. Changes in cardiac function and structure in newly diagnosed Graves' disease. A conventional and 2D-speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(2):187-195. DOI: 10.1007/s10554-016-0984-z.

Информация об авторах

Пащенко Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com.

Чесникова Анна Ивановна, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-9323-592X. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru.

Кудинов Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2132-988X. E-mail: endo-kudinov@mail.ru.

Сафроненко Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-6965-5019. E-mail: v.chugunova@mail.ru.

Ланкина Мария Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1. ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-6121-7831. E-mail: maryhome@mail.ru.

Information about the authors

Ekaterina V. Pashchenko, MD, PhD, Department of internal medicine № 1, assistant. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2754-3382. E-mail: pashenkoekaterina@gmail.com.

Anna I. Chesnikova, MD, PhD, prof., Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-9323-592X. E-mail: rostov-ossn@yandex.ru.

Vladimir I. Kudinov, MD, PhD, Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2132-988X. E-mail: endo-kudinov@mail.ru.

Viktoriya A. Safronenko, MD, PhD, Department of internal medicine № 1. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6965-5019. E-mail: v.chugunova@mail.ru.

Mariya S. Lankina, MD, PhD, Department of internal medicine № 1, assistant. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6121-7831. E-mail: maryhome@mail.ru.

Получено / Received: 09.02.2022

Принято к печати / Accepted: 12.02.2022

© Батюшин М.М., 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-74-82

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ (ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА)

М. М. Батюшин

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ распространённости бессимптомной гиперурикемии (ГУ), а также оценки её взаимосвязей с метаболическими расстройствами, патологическими состояниями и осложнениями при хронической болезни почек (ХБП). **Материал и методы:** проведено ретроспективное когортное исследование в виде тотального среза пациентов, госпитализированных на круглосуточную койку нефрологического отделения. В исследование включён 261 пациент, средний возраст составил $50,9 \pm 17,2$ (M \pm SD), 261 мужчина, 99 женщина. Структура ХБП госпитализированных больных была следующей: ХБП С1 — 53 пациента, С2 — 70 пациентов, С3А — 46, С3В — 46, С4 — 36, С5 — 7 пациентов. В исследование не включались пациенты с диагнозом подагры. **Результаты:** уровень мочевой кислоты в обследованной когорте составил $369,8 \pm 109,7$ мкмоль/л, колебания от 157 до 768 мкмоль/л. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) возрастала вероятность ГУ. По мере развития и прогрессирования дислипидемии происходило повышение вероятности выявления ГУ. У больных с ХБП нарастание уровня суточной протеинурии также сопровождалось повышением вероятности обнаружения ГУ. Риск прогрессирования ХБП до терминальных стадий, а также ГЛЖ, аритмий, АГ связан с высокими значениями мочевой кислоты в крови. **Выводы:** высокая распространённость ГУ у больных с ХБП наравне с данными о её негативном влиянии на течение ХБП является важным аргументом в пользу её выявления и контроля. Связь ГУ с метаболическими расстройствами на фоне высокой протеинурии объясняет один из механизмов её пагубного воздействия на течение ХБП. Показано влияние ГУ на вероятность выявления АГ, ГЛЖ, аритмий и терминальных стадий ХБП, что определяет важность модифицируемости данного фактора риска в прогнозе течения ХБП.

Ключевые слова: бессимптомная гиперурикемия, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Батюшин М.М. Распространённость бессимптомной гиперурикемии у больных с хронической болезнью почек и её влияние на течение и прогноз (опыт одного центра). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):74-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-74-82

Контактное лицо: Батюшин Михаил Михайлович, batjushin-m@rambler.ru

THE PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS EFFECT ON THE COURSE AND PROGNOSIS (EXPERIENCE OF ONE CENTER)

М. М. Batiushin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to analyze the prevalence of asymptomatic hyperuricemia (HU), as well as to assess its relationship with metabolic disorders, pathological conditions and complications in chronic kidney disease (CKD), we conducted a retrospective cohort study in the form of a total cross-section of patients hospitalized in a round-the-clock bed of the nephrology department. **Material and methods:** 261 patients were included in the study, the average age was 50.9 ± 17.2 (M \pm SD), there were 261 males and 99 females. The structure of CKD in hospitalized patients was as follows: CKD C1 — 53 patients, C2 — 70 patients, C3A — 46, C3B — 46, C4 — 36, C5 — 7 patients. The study did not include patients diagnosed with gout. **Results:** the uric acid level in the examined cohort was 369.8 ± 109.7 mmol/L, ranging from 157 to 768 mmol/L. As the glomerular filtration rate (GFR) decreased, the probability of HU increased. With the development and progression of dyslipidemia, there was an increase in the probability of detecting HU. In patients with CKD, an increase in the level of daily proteinuria was also accompanied by an increase in the probability of detecting HU. The risk of progression of CKD to the terminal stages, as well as LVH, arrhythmias, hypertension is associated with high values of uric acid in the blood. **Conclusions:** the high prevalence of HU in patients with CKD, along with data on its negative impact on the course

of CKD, is an important argument in favor of its detection and control. The association of HU with metabolic disorders against the background of high proteinuria explains one of the mechanisms of its detrimental effect on the course of CKD. The influence of HU on the probability of detection of hypertension, LVH, arrhythmias and terminal stages of CKD is shown, which determines the importance of the modifiability of this risk factor in the prognosis of the course of CKD

Keywords: asymptomatic hyperuricemia, chronic kidney disease

For citation: Batiushin M.M. The prevalence of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and its effect on the course and prognosis (experience of one center). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):74-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-74-82

Corresponding author: Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru

Вступление

Гиперурикемия (ГУ) является распространённым фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Среди известных вариантов поражения почек при ГУ отмечают уратный уролитиаз, острую (острый тубулоинтерстициальный гиперурикемический нефрит) и хроническую уратную нефропатию (хронический тубулоинтерстициальный гиперурикемический нефрит) [1]. Причём данное поражение может реализовываться как в условиях развития подагры, так и при её отсутствии (бессимптомная гиперурикемия) [2]. ГУ является важным фактором риска прогрессирования ХБП, как диабетической, так и недиабетической, неотъемлемой частью метаболического синдрома и фактором риска развития осложнений при артериальной гипертензии [3–6]. Мочевая кислота является конечным продуктом экзогенного пула и эндогенного обмена пуринов. Экзогенный пуриновый пул варьируется в зависимости от присутствия преимущественно животных белков в пище, тогда как эндогенный синтез мочевой кислоты происходит в основном в печени, кишечнике, мышечной ткани, почках и эндотелии сосудов [7]. Развитие ГУ может быть обусловлено как гиперпродукцией её в организме, так и понижением экскреции уратов с мочой. Транспортёр уратов URAT1 является доминирующим апикальным обменником уратов в проксимальных почечных канальцах [8]. В случае развития ХБП повреждение механизмов фильтрации, секреции и реабсорбции уратов сопровождается их ретенцией в организме с развитием ГУ. Таким образом, формируется порочный круг, в котором ГУ может выступать как причиной, так и следствием ХБП, и по мере прогрессирования ХБП происходит усиление выраженности ГУ и нарастание ее повреждающего потенциала на почечную ткань [9,10].

Цель исследования — анализ распространённости бессимптомной гиперурикемии, а также оценки её взаимосвязей с метаболиче-

скими расстройствами, патологическими состояниями и осложнениями при хронической болезни почек.

Материал и методы

С целью анализа распространённости бессимптомной ГУ, а также оценки её взаимосвязей с метаболическими расстройствами, патологическими состояниями и осложнениями при ХБП нами было проведено ретроспективное когортное исследование в виде тотального среза пациентов, госпитализированных на круглосуточную койку нефрологического отделения клиники Ростовского государственного медицинского университета в 2021 году с июня по декабрь. В исследование включён 261 пациент, средний возраст составил $50,9 \pm 17,2$ (M \pm SD), лиц мужского пола было 261, женского — 99. Структура ХБП госпитализированных больных была следующей: ХБП С1 — 53 пациента, С2 — 70 пациентов, С3А — 46, С3Б — 46, С4 — 36, С5 — 7 пациентов.

В исследование не были включены пациенты с диагнозом подагры. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний артериальная гипертензия отмечалась у 196 пациентов (75,1%), сахарный диабет — у 43 пациентов (16,5%), избыточный вес — у 93 (35,6%), ожирение — у 83 (31,8%), гиперхолестеринемия — у 153 пациентов (58,6%). Ожирение I степени наблюдалось у 47 пациентов (56,6%), II степени — у 23 (27,7%), III степени — у 13 пациентов (15,7%). В исследовании фиксировались случаи гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) методом ЭКГ (140 пациентов, 53,6%), аритмий (16 пациентов, 6,1%) в том числе фибрилляции предсердий (ФП, 7 пациентов, 2,7%), хронической сердечной недостаточности (ХСН, 25 пациентов, 9,6%), инфаркта миокарда в анамнезе (ИМ, 3 пациента, 1,1%), стенокардии (13 пациентов, 4,9%) или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК, 9 пациентов, 3,4%).

Значения количественных показателей исследованной когорты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Средние значения количественных показателей

	Среднее (М)	Максимальное	Минимальное	SD
Возраст, лет	59,9	19	86	17,2
САД, мм рт ст	140,9	90	230	19,8
ДАД, мм рт ст	85,8	60	140	9,7
ИМТ, кг/м ²	28,1	16,0	54,2	6,2
Калий, ммоль/л	4,5	1,5	6,9	0,6
Натрий, ммоль/л	139	127	146	2,3
Кальций общий, ммоль/л	2,3	1,89	4,7	0,24
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,03	0,83	1,50	0,09
Фосфат, ммоль/л	1,16	0,77	3,02	0,39
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	5,7	3,4	17,7	1,9
ОХС, ммоль/л	5,8	2,3	13,4	2,0
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,4	1,3	11,4	1,8
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4	0,9	1,9	0,25
ТАГ, ммоль/л	1,88	0,36	11,5	1,2
Креатинин, мкмоль/л	134,7	80,0	1055	104,8
СКФ, мл/мин	62,3	5,0	133	31,1
Мочевина, ммоль/л	8,1	2,0	31,3	4,5
СП, г/л	1,28	0,00	40,4	3,47

Примечание: SD — стандартное отклонение, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛПНП — ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, ХС-ЛПВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ТАГ — триацилглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СП — суточная протеинурия.

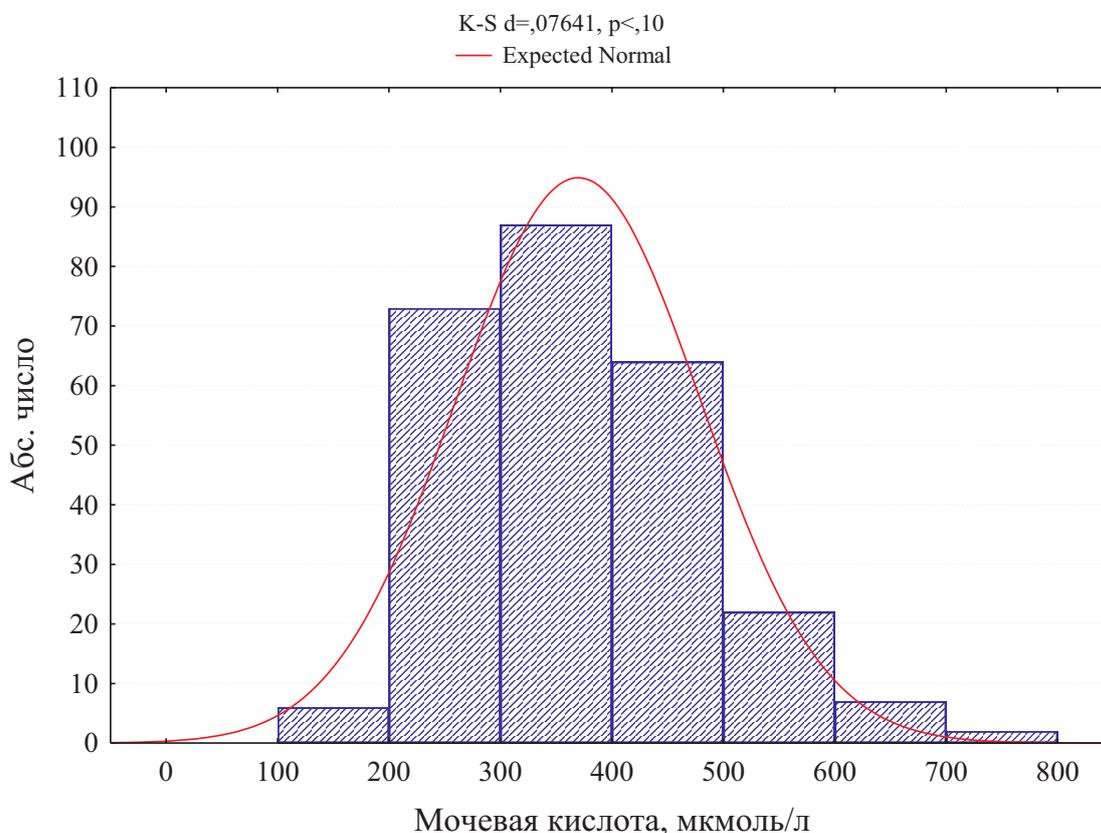


Рисунок 1. Распределение уровней мочевой кислоты в когорте.

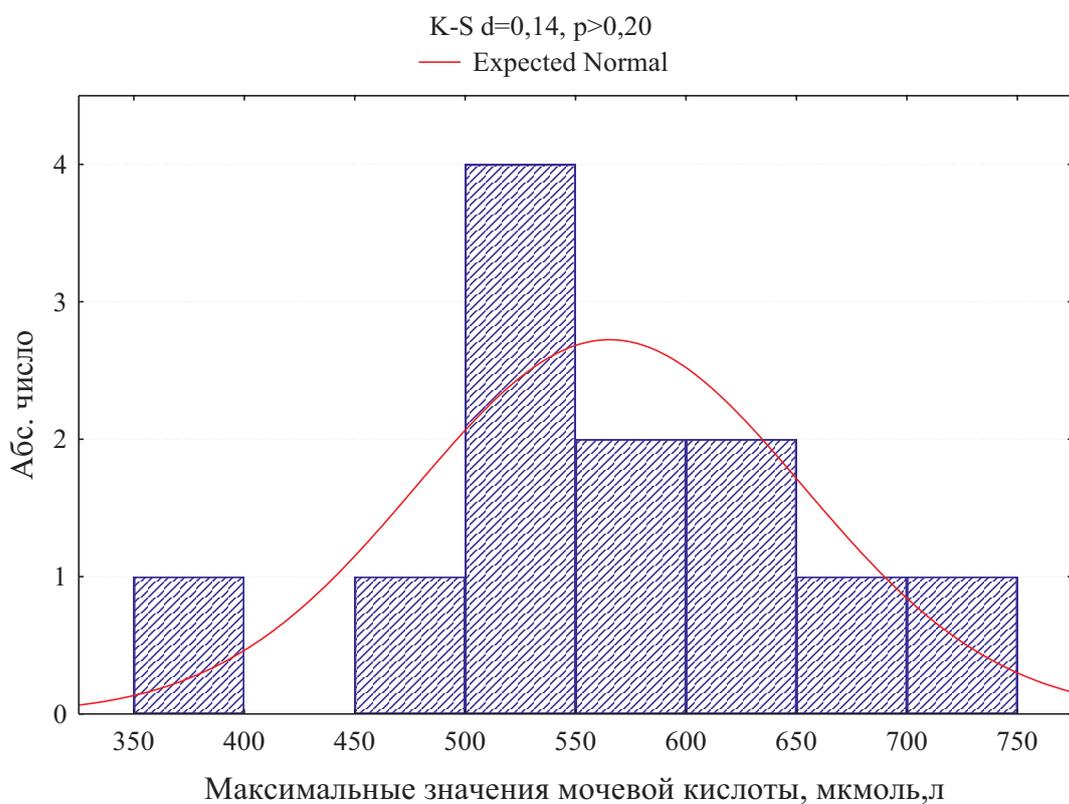
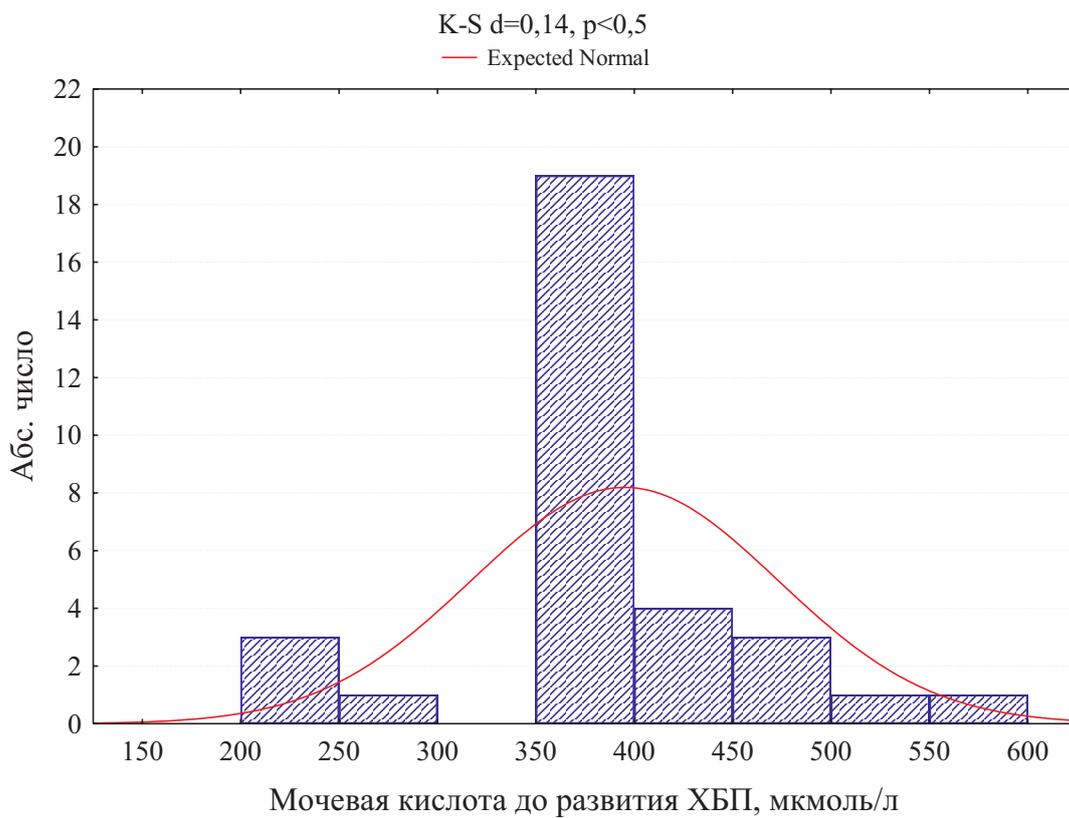


Рисунок 2. Распределение уровней мочевой кислоты до развития ХБП и максимально зарегистрированных значений.

Таблица 2

Формулы оценки вероятности ГУ у больных с ХБП

	Формула оценки	χ^2	p
СКФ, мл/мин	$y = \frac{(-2,3 + 0,03 \cdot x)}{(1 + (-2,3 + 0,03 \cdot x))}$	42,4	p<0,0001
ОХС, ммоль/л	$y = \frac{(-2,3 + 0,03 \cdot x)}{(1 + (-2,3 + 0,03 \cdot x))}$	9,74	0,002
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$y = \frac{(1,68 - 1,49 \cdot x)}{(1 + (1,68 - 1,49 \cdot x))}$	8,46	0,004
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$y = \frac{(-0,64 + 0,25 \cdot x)}{(1 + (-0,64 + 0,25 \cdot x))}$	9,67	0,002
ТАГ, ммоль/л	$y = \frac{(-0,24 + 0,37 \cdot x)}{(1 + (-0,24 + 0,37 \cdot x))}$	9,19	0,002
Суточная протеинурия, г/сут	$y = \frac{(0,24 + 0,21 \cdot x)}{(1 + (0,24 + 0,21 \cdot x))}$	9,96	0,002

Уратснижающую терапию получало 143 пациента (54,7%), и это были аллопуринол (55,5%) или фубуксостат (44,5%). Аллопуринол назначался в дозах 100, 150, 200 и 300 мг/сут 34, 7, 24 и 13 пациентам соответственно. Фебуксостат назначался в дозах 40, 60, 80 и 120 мг/сут 4, 10, 22 и 30 пациентам соответственно.

Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределений. Также проводился логит-регрессионный анализ для оценки вероятности развития события. Значимыми различиями считались те, при которых p было менее 0,05, при этом в зависимости от вида анализа применялись различные коэффициенты: t, χ^2 .

Результаты

Уровень мочевой кислоты в обследованной когорте составил 369,8±109,7 мкмоль/л, колеблясь от 157 до 768 мкмоль/л. Распределение уровней мочевой кислоты представлено на рис. 1.

При этом максимальные значения мочевой кислоты, которые регистрировались у больных, составили 565,4±87,9, колеблясь от 394 до 712 мкмоль/л. Данные по максимальным значениям были получены у 151 пациента (57,9%). У 32 больных были выявлены сведения об уровне мочевой кислоты, зарегистрированные до развития болезни. Уровень мочевой кислоты составил 395,2±77,9 мкмоль/л.

Во всех случаях это были пациенты, у которых и далее регистрировалась ГУ. На рис. 2 представлены соответствующие распределения уровней мочевой кислоты

Следует заметить, что около 13% пациентов получали уратснижающую терапию ещё до госпитализации. В случае её назначения в период госпитализации удалось у 84 больных отследить динамику уровня мочевой кислоты в крови к концу госпитализации. На фоне применения уратснижающей терапии уровень мочевой кислоты снизился в среднем за 7 дней на 62,4 мкмоль/л до 307,4±57,9 мкмоль/л.

Очевидным является связь ГУ с состоянием почечной функции. В нашем исследовании также было показано, что по мере снижения СКФ возрастала вероятность ГУ (табл. 2). ГУ относится к факторам, тесно связанным с целым рядом гемодинамических и метаболических расстройств. Нашей задачей являлась оценка наличия таких связей у больных с ХБП. Также по мере роста уровней ОХС, ХС-ЛПНП, ТАГ, снижения ХС-ЛПВП происходило повышение вероятности выявления ГУ. У больных с ХБП нарастание уровня суточной протеинурии также сопровождалось повышением вероятности обнаружения ГУ.

Далее нами была проанализирована взаимосвязь уровня мочевой кислоты с вероятностью выявления ряда осложнений и патологических состояний (табл. 3).

Было показано, что риск прогрессирования ХБП до терминальных стадий, а также ГЛЖ, аритмий, АГ связан с высокими значениями мочевой кислоты в крови. Данная зависимость представлена на рис. 4 в виде графиков и отчетливо демонстрирует характер данной зависимости.

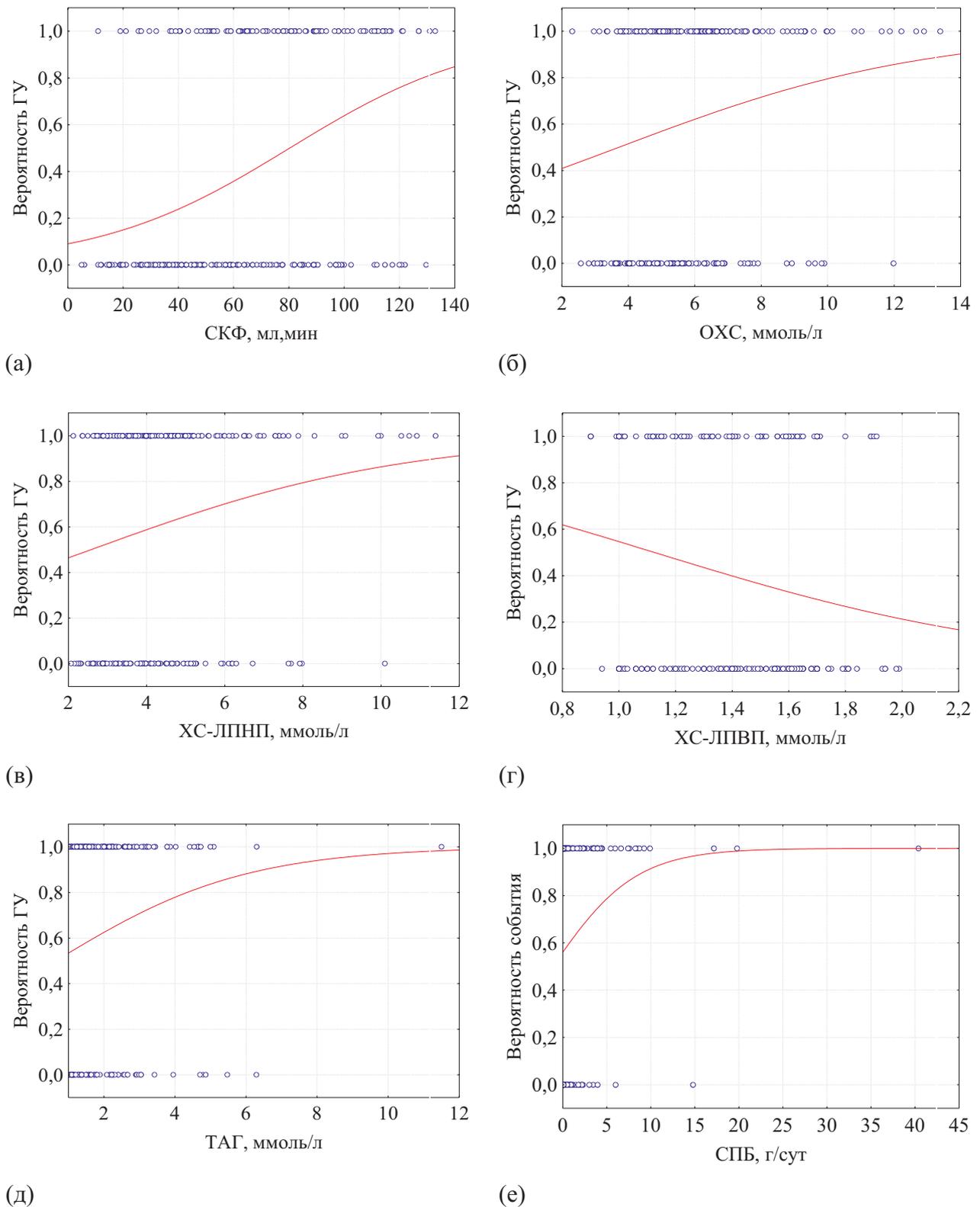


Рисунок 3. Вероятность ГУ в спектре значений СКФ (а), ОХС (б), ХС-ЛПНП (в), ХС-ЛПВП (г), ТАГ (д), СПБ (е).

Таблица 3

Вероятность выявления различных патологических состояний в зависимости от уровня мочевого кислоты у больных с ХБП

	ВО	OR	Формула оценки	χ^2	p
ХБП С4-5	-5,1	184	$y = \frac{(-5,1 + 8,5 \cdot x)}{(1 + (-5,1 + 8,5 \cdot x))}$	30,8	p<0,0001
ГЛЖ	-1,1	8,9	$y = \frac{(-1,1 + 3,6 \cdot x)}{(1 + (-1,1 + 3,6 \cdot x))}$	9,14	0,003
Стенокардия	-3,0	1,09	-	0,003	0,96
ИМ	-4,5	1,04	-	0,001	0,99
ФП/ТП	-4,6	4,59	-	0,57	0,45
Аритмии	-4,54	14,8	$y = \frac{(-4,5 + 4,4 \cdot x)}{(1 + (-4,5 + 4,4 \cdot x))}$	3,89	0,04
ХСН	-1,77	0,45	-	0,43	0,51
ОНМК	-2,1	0,12	-	1,08	0,29
АГ	-0,48	15,0	$y = \frac{(-0,48 + 4,4 \cdot x)}{(1 + (-0,48 + 4,4 \cdot x))}$	9,73	0,002

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ, ИМ — инфаркт миокарда, ФП/ТП — фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Обсуждение

В исследовании было показано, что в когорте больных с ХБП, потребовавших госпитализации, распространённость ГУ составила 59,6%, что соотносится с данными литературы [11]. Нами также было показано, что по мере прогрессирования ХБП происходит нарастание уровня мочевого кислоты. Это убедительно показано как на примере связи уровня мочевого кислоты с СКФ, так и выявлением ХБП С4-5. По данным Srivastava A. и соавт. (2018), такая связь является устойчивой и определяет неблагоприятный прогноз течения ХБП в случае наличия персистирующей бессимптомной ГУ [12].

Нами было также показана связь ГУ с такими метаболическими расстройствами при ХБП, как дислипидемия, протеинурия. Оба расстройства, возникающие при ХБП, связаны с расстройством белкового обмена (потеря белка с мочой, снижение синтеза ряда транспортных форм белка для липопротеидов), соответственно, рассматриваются как вторичные по отношению к ХБП расстройства. Нарушение белкового обмена очевидно коррелирует с тяжестью течения нефротических форм нефропатий, что в свою очередь взаимосвязано с потерей почечной функции, которая

влечет за собой ретенцию экскреции мочевого кислоты с развитием гиперурикемии. Подобная взаимосвязь была выявлена, в частности, в китайском исследовании у детей с нефротическим синдромом [13].

Следует заметить, что уратснижающую терапию получало 54,7%, и это были аллопуринол или фибуксостат. Такая высокая распространённость уратснижающей терапии свидетельствует о понимании проблемы ГУ при ХБП и необходимости контроля пуринового обмена. Оба препарата относятся к категории урикозостатиков. Применение урикозуриков ограничено у больных с ХБП, с одной стороны, по причине вероятной нефротоксичности и литогенности гиперикозурии при ХБП, с другой стороны, низкой изученностью урикозуриков. Большинство исследований об эффективном применении уратснижающей терапии при ХБП касается урикозостатиков — аллопуринола и фебуксостата [14].

В исследовании нами выявлена взаимосвязь уровня мочевого кислоты с развитием ряда патологических состояний (АГ, ГЛЖ, ХБП С4-5, аритмии), однако не установлено связи с ИМ, стенокардией, ОНМК или ХСН. Это объясняется методологическими особенностями исследования.

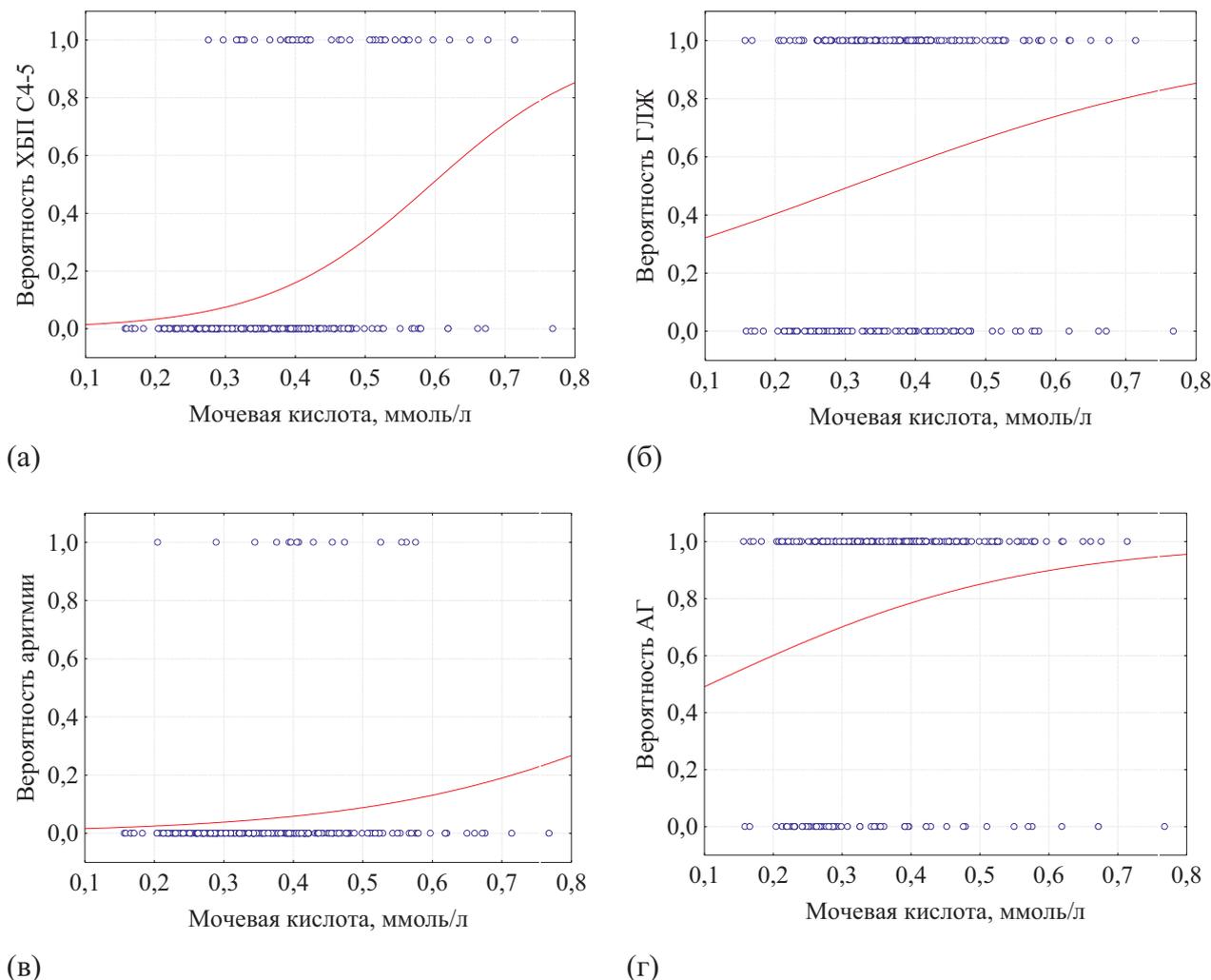


Рисунок 4. Вероятность ХБП С4-5 (а), ГЛЖ (б), аритмии (в), АГ (г) в спектре значений мочевой кислоты крови.

В частности, на наш взгляд, количество данных событий не было достаточным для получения статистически значимой связи.

Выводы

Высокая распространённость ГУ у больных с ХБП наравне с данными о её негативном влиянии на течение ХБП является важным аргументом в пользу ее выявления и контроля.

Связь ГУ с метаболическими расстройствами на фоне высокой протеинурии объясняет один

из механизмов её пагубного влияния на течение ХБП.

Показано влияние ГУ на вероятность выявления АГ, ГЛЖ, аритмий и терминальных стадий ХБП, что определяет важность модифицируемости данного фактора риска в прогнозе течения ХБП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кошелева Н.А., Магдеева Н.А. Коморбидность в реальной клинической практике – на приеме больной с подагрой, сердечно-сосудистой патологией и поражением почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):112-117. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-112-117.
2. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А., Жукова Н.В. Гиперурикемия как фактор сердечно-сосудистого риска, актуальность коррекции бессимптомной гиперурикемии. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;(4):434-437. eLIBRARY ID: 45569673.
3. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю., Петрова М.С., Инамова О.В. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патоло-

- гии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *Русский медицинский журнал*. 2021;29(6):56-62. eLIBRARY ID: 46433904.
4. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-57. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
 5. Hisatome I., Li P., Miake J., Taufiq F., Mahati E., Maharani N. et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease - Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130-138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
 6. Albrecht E., Waldenberger M., Krumsiek J., Evans A.M., Jeratsch U., Breier M. et al. Metabolite profiling reveals new insights into the regulation of serum urate in humans. *Metabolomics*, 2014;10:141-151. DOI: 10.1007/s11306-013-0565-2.
 7. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome *Cardiorenal Med*. 2013;3:208-220. DOI: 10.1159/000355405.
 8. Maiuolo J., Oppedisano F., Gratteri S., Muscoli C., Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
 9. Wu N., Xia J., Chen S., Yu C., Xu Y., Xu C. et al. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease: a national cohort study and updated meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18(1):94. DOI: 10.1186/s12986-021-00618-4.
 10. Zhang J., Lu X., Li H., Wang S. Serum Uric Acid and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Purif*. 2021;50(6):758-766. DOI: 10.1159/000513944.
 11. Waheed Y., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281-1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
 12. Srivastava A., Kaze A.D., McMullan C.J., Isakova T., Waikar S.S. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362-370. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017
 13. Xiao H., Li Q., Wang F., Yao Y., Zhong X. [Relationship between hyperuricemia and primary nephrotic syndrome in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(11):859-862. (In Chinese). PMID: 25582475.
 14. Premachandra K.H., Day R.O., Roberts D.M. Managing hyperuricemia and gout in chronic kidney disease: a clinical conundrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(2):245-251. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000691.

Информация об авторе

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №2, заведующий нефрологическим отделением клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2733-4524, batjushin-m@rambler.ru

Information about the author

Mikhail M. Batiushin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Head of the Nephrological Department of the Clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2733-4524, batjushin-m@rambler.ru

Получено / Received: 18.01.2022

Принято к печати / Accepted: 01.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-83-88

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА МЕТАБОЛИЗМ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

М.З. Гасанов, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев, В.В. Хатламаджиян, Ю.В. Кузнецова, Т.Ю. Рябоконева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить распространённость саркопении и оценить вклад миостатина и mTOR в развитие потери мышечной массы и силы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. **Материалы и методы:** в исследование было включено 80 больных с ХБП5Д, средний возраст участников исследования составил $51,7 \pm 11,6$ лет. У всех пациентов были проанализированы анамнестические данные, оценены результаты лабораторно-инструментального обследования, выполнено определение уровней миостатина и mTOR в сыворотке крови, проведены кистевая динамометрия, биоимпедансометрия и проба с поднятием ноги. **Результаты:** средний объём мышечной массы в подгруппе с саркопенией был $20,5 \pm 0,7$ кг и достоверно отличался от такового показателя в подгруппе без саркопении — $25,23 \pm 0,8$ кг ($p < 0,05$). Распространённость саркопении в общей группе составила 38,75%. У мужчин сниженная мышечная масса встречалась статистически значимо чаще, чем среди женщин ($p < 0,05$). Содержание mTOR в сыворотке крови больных с саркопенией было достоверно ниже, чем аналогичный показатель в подгруппе без саркопении ($6,61 \pm 0,4$ нг/мл и $9,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$)). Уровень миостатина был достоверно выше в подгруппе пациентов с саркопенией, чем без неё ($12,2 \pm 0,6$ нг/мл против $8,1 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$)). Прирост миостатина сопровождался снижением mTOR как в общей группе ($r = -0,57$), так и в подгруппе пациентов с саркопенией ($r = -0,55$). **Заключение:** выявлена высокая распространённость саркопении у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию. Миостатин и mTOR продемонстрировали свой диагностический потенциал и могут быть использованы в качестве перспективных маркеров верификации саркопении.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, саркопения, гемодиализ, миостатин, белок мишень рапамицина млекопитающих, mTOR

Для цитирования: Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Хатламаджиян В.В., Кузнецова Ю.В., Рябоконева Т.Ю. Влияние хронической болезни почек на метаболизм мышечной ткани у пациентов на гемодиализе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):83-88. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-83-88

Контактное лицо: Гасанов Митхат Зульфугарович, mitkhat@mail.ru

THE IMPACT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE ON MUSCLE TISSUE METABOLISM IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS

M.Z. Gasanov, M.M. Batyushin, V.P. Terentyev, V.V. Khatlamadzhiyan, Yu.V. Kuznetsova, T.Yu. Ryabokoneva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to estimate the prevalence of sarcopenia and evaluate the contribution of myostatin and mTOR to the development of muscle mass loss and strength in patients with end-stage renal disease treated with program hemodialysis. **Materials and methods:** the study included 80 patients with CKD5D, the average age of study participants was 51.7 ± 11.6 years. In all patients, anamnestic data were analyzed, the results of laboratory and instrumental examination were evaluated, the levels of myostatin and mTOR in the blood serum were determined, hand dynamometry, bioimpedancemetry, and a leg raising test were performed. **Results:** the average volume of muscle mass in the subgroup with sarcopenia was 20.5 ± 0.7 kg and significantly differed from that in the subgroup without sarcopenia 25.23 ± 0.8 kg ($p < 0.05$). The prevalence of sarcopenia in the general group was 38.75%. In men, decreased muscle mass was statistically significantly more common than among women ($p < 0.05$). The level of mTOR in the blood serum of patients with sarcopenia was significantly lower than that in the subgroup without sarcopenia (6.61 ± 0.4 ng/ml and 9.4 ± 0.3 ng/ml, respectively ($p < 0.001$)). The level of myostatin was significantly higher in the subgroup of patients with sarcopenia than without it (12.2 ± 0.6 ng/ml vs. 8.1 ± 0.3 ng/ml, respectively ($p < 0.001$)). The increase in myostatin was accompanied by a decrease in mTOR both in the general group ($r = -0.57$) and in

the subgroup of patients with sarcopenia ($r=-0.55$). **Conclusion:** A high prevalence of sarcopenia was found in patients with CKD receiving renal replacement therapy. Myostatin and mTOR have demonstrated their diagnostic potential and can be used as promising markers for the verification of sarcopenia.

Keywords: chronic kidney disease, sarcopenia, hemodialysis, myostatin, mammalian target of rapamycin, mTOR

For citation: Gasanov M.Z., Batyushin M.M., Terentyev V.P., Khatlamadzhian V.V., Kuznetsova Yu.V., Ryabokoneva T.Yu. The impact of chronic kidney disease on muscle tissue metabolism in patients undergoing hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):83-88. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-83-88

Corresponding author: Mitkhat Z. Gasanov, mitkhat@mail.ru

Введение

Распространённость хронической болезни почек (ХБП) в популяции превышает 13% [1,2]. При этом наблюдается динамичное увеличение этого показателя, что связано с различными факторами и прежде всего с ростом числа пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией как основных причин развития ХБП [3,4]. Прогрессирующая потеря функции почек приводит к терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии. ТПН в свою очередь ассоциирована с рядом осложнений, развивающихся в результате утраты почками фильтрационной способности. Уремия, метаболический ацидоз, оксидативный стресс, системное воспаление — неполный перечень метаболических нарушений, характерных для этой категории пациентов [5,6].

В последние десятилетия в современной литературе всё чаще уделяется внимание ещё одной важной проблеме — потере мышечной массы у больных с ХБП, особенно получающих лечение программным гемодиализом [7,8]. Такое клиническое состояние называется саркопенией и подтверждается различными способами, в том числе биоимпедансометрией, представляющей наиболее доступным диагностическим методом [9,10]. В последнем пересмотре рекомендаций Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (EWGSOP) отмечается, что саркопения — это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую нетрудоспособность и смерть [11]. Показатель распространённости саркопении у пациентов с ХБП варьируется в зависимости от стадии и составляет от 5,9 до 65,5%, достигая своего максимума у пациентов с ТПН [12,13]. Её развитие представляется мультифакторным процессом и зависит от пола, возраста, стадии заболевания, особенностей питания, применения программного гемодиализа, применяемых методов верификации и др. [14,15]. Вместе с тем саркопению следует отличать от старческой астении и динапении. В перечень критериев этих клинических состояний входит снижение мышечной производительности и др., но не уменьшение мышечной массы [16,17].

У больных с ХБП обсуждаемые выше факторы вносят наиболее значимый кумулятивный вклад в её формирование. Но как это происходит? Один из центральных механизмов развития саркопении при ХБП заключается во влиянии уремической интоксикации посредством молекулярных мессенджеров на мышечную массу [18,19]. Так, при нарушении функции почек отмечается повышение уровня миостатина, который через внутриклеточный киназный каскад усиливает распад белка и замедляет его сборку, являясь отрицательным регулятором метаболизма мышечной ткани [20,21]. При этом ключевая роль в этом сигнальном пути отводится белку мишени рапамицина млекопитающих mTOR, который выполняет интегративные функции и является важным связующим звеном в этом процессе [22]. Таким образом, миостатин реализует свои катаболические эффекты в клетке через mTOR, подавляя активность последнего и приводя к дисбалансу системы катаболизма-анаболизма в пользу деградациии белка [23,24].

Нарушения метаболизма мышечной ткани снижают не только качество жизни, но и её продолжительность. В ряде исследований было продемонстрировано повышение как общей смертности, так и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, которые составляют более половины всех случаев смерти в группе больных с ХБП5Д и саркопенией [25,26].

Несмотря на пристальное внимание ученых к этой проблеме, молекулярные аспекты патогенеза потери мышечной массы у пациентов с ХБП всё ещё до конца не изучены, что представляет исследовательский интерес.

Цель исследования — изучение распространённости саркопении и оценки вклада миостатина и mTOR в развитие потери мышечной массы и силы у пациентов с ТПН, получающих лечение программным гемодиализом.

Материалы и методы

В исследование было включено 80 больных с ХБП5Д (47 мужчин (58,7%) и 33 женщины (41,3%)). Средний возраст участников исследования составил $51,7 \pm 11,6$ лет (женщины — $53,1 \pm 1,9$ лет, мужчины — $50,8 \pm 1,8$ лет). Все пациенты получали лечение программным гемодиализом: средняя продолжительность его применения состави-

ла $50,1 \pm 5,7$ месяцев. У всех пациентов были проанализированы анамнестические данные, оценены результаты лабораторно-инструментального обследования и применяемые схемы терапии и программы гемодиализа. С целью оценки мышечной силы была выполнена кистевая динамометрия аппаратом ДМЭР-120-0,5 (Россия); критерием снижения мышечной силы считали для мужчин <27 кг, для женщин — <16 кг [9,11]. Для оценки объёма скелетно-мышечной массы (СММ) была использована биоимпедансометрия (анализатор МЕДАСС АВС-02, Россия). С целью оценки мышечной производительности (выносливости) была проведена проба с поднятием ноги (считается выполненной, если пациент в положении лёжа на спине, удерживал ногу под углом 45 градусов в течение 60 секунд). Всем пациентам было выполнено определение уровней миостатина и mTOR (ELISA Kit, США) в сыворотке крови с использованием иммуноферментного анализа (аппарат «Luminex MAGPIX», США). Все полученные данные занесены в электронную таблицу для последующей статистической обработки. Статистический анализ осуществлялся при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0. Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Оценка силы взаимодействия между количественными признаками при нормальном распределении производилась с помощью коэффициента Пирсона, при ненормальном — коэффициента Спирмена. Для анализа связей между различными показателями использовался критерий χ^2 -квадрат для категориальных признаков. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей опровергали при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя мышечная масса, определённая с помощью биоимпедансометрии, в общей группе составила $23,4 \pm 0,6$ кг (у мужчин — $26,5 \pm 0,7$ кг, у женщин — $18,9 \pm 0,4$ кг ($p < 0,05$)). При этом средний объём мышечной массы в подгруппе с саркопенией был $20,5 \pm 0,7$ кг (среди мужчин — $22,5 \pm 2,7$ кг, среди женщин — $16,4 \pm 0,9$ кг ($p < 0,05$)) и достоверно отличался от такового показателя в подгруппе без саркопении — $25,23 \pm 0,8$ кг (среди мужчин — $29,8 \pm 3,1$ кг, среди женщин — $20,1 \pm 2,9$ кг ($p < 0,05$)). Распространённость саркопении, выявляемой при значениях скелетно-мышечной массы (СММ), ниже пороговых в популяции (рассчитанных индивидуально соответственно полу и возрасту) составила $38,75\%$ в общей выборке ($44,7\%$ у мужчин и $30,3\%$ у женщин).

При проведении корреляционного анализа связи между возрастом и объемом СММ как в об-

щей когорте пациентов ($r=0,17$), так и в подгруппе больных с саркопенией ($r=0,09$) обнаружено не было.

Выполнение кистевой динамометрии на безфистульной руке продемонстрировало следующие результаты: средняя мышечная сила в общей когорте больных была $34,8$ кг (у мужчин — $42,5 \pm 1,6$ кг, у женщин — $23,9 \pm 0,9$ кг ($p < 0,05$)), в подгруппе пациентов с саркопенией — $39,1$ кг и $23,3$ кг соответственно ($p < 0,05$). Вместе с тем статистически значимых различий как в общих подгруппах с саркопенией и без нее, так и при дополнительном включении пола пациентов в качестве критерия в этих подгруппах получено не было. При использовании порога отсечения мышечной силы для мужчин и женщин [9,11], являющегося одним из критериев оценки степени выраженности саркопении, было обнаружено снижение мышечной силы у $8,8\%$ ($n=7$) участников исследования (мужчины — $6,4\%$ ($n=3$), женщины — $12,1\%$ ($n=4$)).

При проведении пробы с поднятием ноги, оценивающей мышечную производительность, была установлена средняя величина — $44,9 \pm 1$ с ($48,6 \pm 2,1$ с у мужчин, $39,8 \pm 2,7$ с у женщин). Пробу не смогли выполнить $57,5\%$ пациентов ($46,8\%$ мужчин и $27,3\%$ женщин). Среди пациентов со сниженной СММ этот параметр составил $47,8 \pm 1,3$ с ($36,4 \pm 1,5$ с у мужчин и 60 с у женщин ($p < 0,05$)). Среди пациентов с саркопенией пробу не прошло $51,6\%$ больных.

Медиана уровня mTOR в общей группе составила $8,32 \pm 0,3$ нг/мл (у мужчин — $8,42 \pm 0,4$ нг/мл, у женщин — $8,18 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,6$)). У пациентов с саркопенией его уровень был $6,61 \pm 0,4$ нг/мл (у мужчин — $6,53 \pm 2,1$ нг/мл, у женщин — $6,79 \pm 2$ нг/мл ($p=0,7$)); без саркопении — $9,4 \pm 0,3$ нг/мл (у мужчин — $9,95 \pm 2,5$ нг/мл, у женщин — $8,78 \pm 2,1$ нг/мл ($p=0,08$)).

Медиана уровня миостатина в общей группе составила $9,68 \pm 0,4$ нг/мл (у мужчин — $10,25 \pm 0,5$ нг/мл, у женщин — $8,89 \pm 0,4$ нг/мл ($p=0,05$)). У пациентов с саркопенией его уровень был $12,2 \pm 0,6$ нг/мл (у мужчин — $12,74 \pm 3,3$ нг/мл, у женщин — $11 \pm 3,2$ нг/мл ($p=0,17$)); без саркопении он составил $8,1 \pm 0,3$ нг/мл (у мужчин — $8,24 \pm 2,2$ нг/мл, у женщин — $7,95 \pm 1,2$ нг/мл ($p=0,5$)).

При сравнении показателей mTOR и миостатина у пациентов с саркопенией и без таковой (без учёта гендерного признака) было установлено, что уровень обозначенных маркеров статистически значимо различались в этих подгруппах. Содержание mTOR в сыворотке крови больных с саркопенией было ниже, чем аналогичный показатель в подгруппе без саркопении ($6,61 \pm 0,4$ нг/мл и $9,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$)). В то же время с миостатином

наблюдалась обратная ситуация: его уровень был статистически значимо выше в подгруппе пациентов с саркопенией ($12,2 \pm 0,6$ нг/мл против $8,1 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$)).

Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную отрицательную связь уровнем обсуждаемых молекулярных маркеров. Так, в общей группе прирост миостатина сопровождался снижением mTOR ($r = -0,57$) (рис. 1). В подгруппе пациентов с саркопенией сохранилась та же тенденция и сила корреляционной связи ($r = -0,55$) (рис. 2).

При оценке взаимосвязей объема скелетно-мышечной массы пациентов общей когорты с изучаемыми биомаркерами была установлена умеренная корреляционная связь СММ с уровнями миостатина ($r = -0,31$) и mTOR ($r = 0,47$) (рис. 3, 4). Среди пациентов с саркопенией отмечалась та же направленность корреляционной связи СММ с миостатином и mTOR, но её сила была значительно слабее ($r = -0,2$ и $r = 0,21$ соответственно).

В результате поиска взаимосвязей миостатина

и mTOR с показателями кистевой динамометрии и пробой с поднятием ноги информативного результата получено не было, корреляций не установлено.

Обсуждение

Обнаружена высокая распространённость саркопении среди диализных пациентов, которая, по данным настоящего исследования, составила 38,75%. Были выявлены гендерные различия этого показателя, в частности среди мужчин сниженная мышечная масса встречалась статистически значимо чаще, чем среди женщин, что, вероятно, связано не только с гормональным фоном, но и большей распространённостью других факторов, связанных с основным заболеванием, а также с большим ограничением физической активности после развития ТПН и потребности в проведении ЗПТ, чем у женщин и др. В то же время стоит отметить, что во всех подгруппах объем СММ мужчин был статистически значимо выше, чем у женщин.

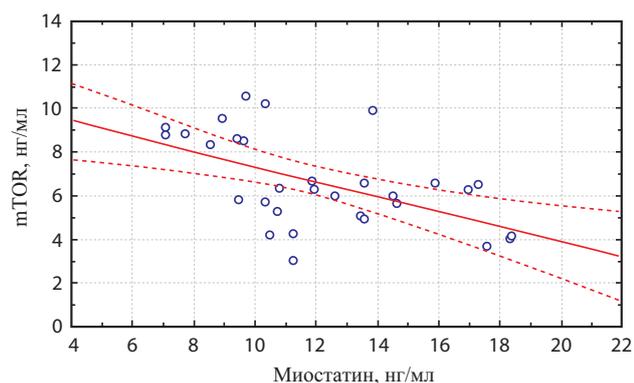


Рисунок 1. Корреляционная зависимость уровня миостатина и mTOR в общей когорте пациентов.

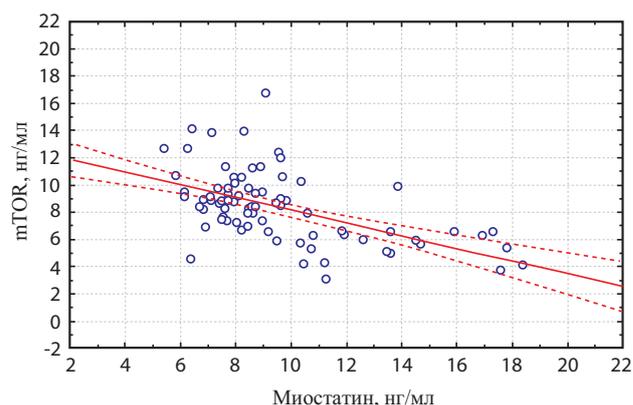


Рисунок 2. Корреляционная зависимость уровня миостатина и mTOR в подгруппе пациентов с саркопенией.

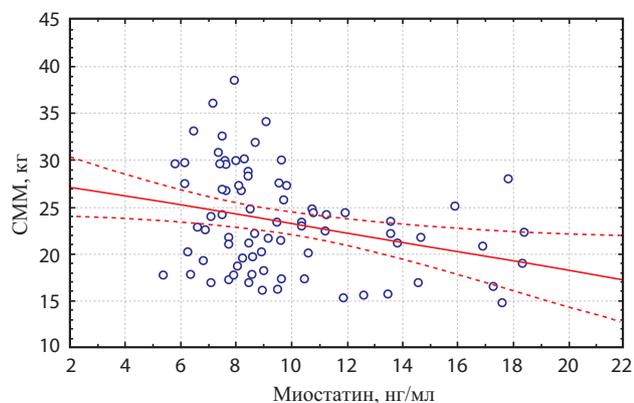


Рисунок 3. Корреляционная зависимость уровня миостатина и скелетно-мышечной массы в общей когорте пациентов.

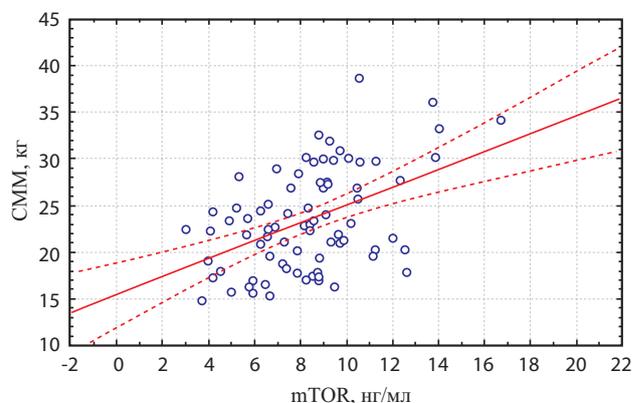


Рисунок 4. Корреляционная зависимость уровня mTOR и скелетно-мышечной массы в общей когорте пациентов.

Мышечная сила, оцениваемая по результатам кистевой динамометрии, не выявила значимого снижения этого параметра (отклонения от нормы составили 8,8%), что, очевидно, было связано, с возрастными особенностями выборки (средний возраст в общей группе — 51,7±11,6 лет), а также, вероятно, индивидуальными адаптивными возможностями организма пациентов. Несмотря на то, что кистевая динамометрия не обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении характеристики мышечной силы, она является валидизированным методом, применяемым с этой целью. Для повышения информативности методики её следует применять в комплексе с другими тестами.

Проба с поднятием ноги не продемонстрировала значимых различий между группами с саркопенией и без неё. Однако её не смогло пройти большее число участников исследования по сравнению с количеством тех, у кого на кистевой динамометрии была выявлена сниженная мышечная сила. Результат пробы также зависит от многих факторов, в том числе от психологического статуса больного, уровня тренированности и др. В этой связи использование данной методики имеет своё практическое значение только при комплексном подходе к обследованию пациента.

Стоит отметить, что продолжительность применения программного гемодиализа не влияли на такие показатели, как объём СММ, мышечная сила, мышечная производительность. Однако этот фактор может внести свой вклад при построении прогностической модели вероятности развития саркопении у пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Прогностически важным можно считать статистически значимые различия в уровнях mTOR и миостатина в подгруппах пациентов

с саркопенией и без неё. Очевидно, что связанные с наличием ТПН уремия, оксидативный стресс, системный воспалительный процесс, метаболический ацидоз, гипоксия и другие процессы потенцируют образование миостатина. Он играет роль стартового маркера для запуска внутриклеточного каскада, приводящего к торможению другой сигнальной молекулы mTOR, которая в итоге индуцирует аутофагию и распад белка, замедляя его синтез. В результате этих взаимодействий происходит потеря мышечной ткани и развивается саркопения.

Выводы

Проведённое исследование было призвано поднять проблему распространённости такой важной медико-социальной проблемы, как саркопения у пациентов с ХБП, получающих заместительную почечную терапию. В настоящее время единые подходы к поддержанию мышечной массы, а также клинические рекомендации по коррекции саркопении в этой группе больных не разработаны. В этой связи полученные данные могут иметь не только научное, но и практическое значение. Молекулярные показатели обмена мышечной ткани миостатин и mTOR продемонстрировали свой диагностический потенциал и могут быть использованы в качестве перспективных маркеров саркопении для построения прогностической модели оценки вероятности развития этого клинического состояния.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
2. Есаян А.М., Арутюнов Г.П., Мелихов О.Г. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. Результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России. *Клиническая нефрология*. 2021;3:6-16. DOI: 10.18565/nephrology.2021.3.6-16.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
5. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017;19(4):1-95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95.
6. Котенко О.Н., Васина Н.В., Марченкова Л.В., Лысенко М.А. Состояние заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Москве в 2015-2020 гг. *Клиническая нефрология*. 2021;13(1):13-19. DOI: 10.18565/nephrology.2021.1.13-19.
7. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol*. 2021;34(4):1347-1372. DOI: 10.1007/s40620-020-00840-y.
8. Соколова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М. Прогностическое значение саркопении у пациентов с ХБП. *Клиническая нефрология*. 2019;1:48-55. DOI: 10.18565/nephrology.2019.1.48-55.
9. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10191):2590. PMID: 31171417.

10. Carvalho do Nascimento PR, Poitras S, Bilodeau M. How do we define and measure sarcopenia? Protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2018;7(1):51. DOI: 10.1186/s13643-018-0712-y.
11. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: *Age Ageing*. 2019;48(4):601. PMID: 30312372; PMCID: PMC6322506.
12. Souza VA, Oliveira D, Barbosa SR, Corrêa JODA, Colugnati FAB, Mansur HN, et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176230. DOI: 10.1371/journal.pone.0176230.
13. Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш., Захаров М.В., Кулаева Н.Н., Сомова В.М. Саркопения – актуальная проблема при хронической болезни почек 5д стадии. *Нефрология*. 2020;24(1):60-66. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-60-66.
14. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017;21(4):9-29. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29
15. Борханова Э.Г., Исламова Г.М., Максудова А.Н. Частота нарушений питания у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек. *Практическая медицина*. 2021;19(4):89-92. eLIBRARY ID: 47311783.
16. Moorthi RN, Avin KG. Clinical relevance of sarcopenia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(3):219-228. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000318.
17. Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Сафроненко А.В., Скаржинская Н.С., Кузнецов И.И., Насытко А.Д. Клинические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом старческой астении: наблюдательное кросс-секционное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(4):25-40. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-4-25-40.
18. Sato E, Mori T, Mishima E, Suzuki A, Sugawara S, Kurasawa N, et al. Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2016;6:36618. DOI: 10.1038/srep36618.
19. Асанбек А.К., Сезер С. Две стороны одной медали: роль недостаточного и избыточного веса в патогенезе хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2019;21(3):292-300. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-3-292-300.
20. Wang DT, Yang YJ, Huang RH, Zhang ZH, Lin X. Myostatin Activates the Ubiquitin-Proteasome and Autophagy-Lysosome Systems Contributing to Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:684965. DOI: 10.1155/2015/684965.
21. Bataille S, Chauveau P, Fouque D, Aparicio M, Koppe L. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(11):1986-1993. DOI: 10.1093/ndt/gfaa129.
22. Tan KT, Ang SJ, Tsai SY. Sarcopenia: Tilting the Balance of Protein Homeostasis. *Proteomics*. 2020;20(5-6):e1800411. DOI: 10.1002/pmic.201800411.
23. Liu J, Pan M, Huang D, Guo Y, Yang M, Zhang W, et al. Myostatin-1 Inhibits Cell Proliferation by Inhibiting the mTOR Signal Pathway and MRFs, and Activating the Ubiquitin-Proteasomal System in Skeletal Muscle Cells of Japanese Flounder *Paralichthys olivaceus*. *Cells*. 2020;9(11):2376. DOI: 10.3390/cells9112376.
24. Zhang YY, Gu LJ, Huang J, Cai MC, Yu HL, Zhang W, et al. CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy—a preliminary study of mitophagy and inflammation. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(6):950-960. DOI: 10.1038/s41430-018-0381-x
25. Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease. *Nephrourol Mon*. 2016;8(3):e37443. DOI: 10.5812/numonthly.37443.
26. Honda H, Qureshi AR, Axelsson J, Heimbürger O, Suliman ME, Barany P, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):633-8. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.633.

Информация об авторах

Гасанов Митхат Зулфугарович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5856-0404, e-mail: mitkhat@mail.ru

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2733-4524, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3607-5832, e-mail: vpterev@mail.ru

Хатламаджиян Вячеслав Владимирович, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-8217-0091, e-mail: vyachik77777@yandex.ru

Кузнецова Юлия Витальевна, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5740-3009, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru

Рябоконева Татьяна Юрьевна, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6850-5118, e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.com

Information about the authors

Mitkhat Z. Gasanov, Cand.Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine Department #1, Rostov state medical University, Rostov-on-Don. ORCID: 0000-0001-5856-0404, e-mail: mitkhat@mail.ru

Mikhail M. Batyushin, MD, Doctor Med. Sci., Professor, Professor of Internal Medicine Department #2 of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2733-4524, e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Vladimir P. Terentyev, MD, Doctor Med. Sci., Professor, Chief of Internal Medicine Department #1 of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-3607-5832, e-mail: vpterev@mail.ru

Vyacheslav V. Khatlamadzhian, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-8217-0091, e-mail: vyachik77777@yandex.ru

Yulia V. Kuznetsova, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5740-3009, e-mail: ul.kuznetsova04@mail.ru

Tatyana Yu. Ryabokoneva, student of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6850-5118, e-mail: tanya.ryabokoneva13@gmail.com

Получено / Received: 30.01.2022

Принято к печати / Accepted: 12.02.2022

© Ефремов В.В., Залевская А.И., 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-89-94

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОГНИТИВНОЙ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ С УМЕРЕННЫМИ КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В. В. Ефремов, А. И. Залевская

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: выявление электрофизиологических особенностей у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на стадии умеренных когнитивных расстройств по разработанному сценарию регистрации электроэнцефалографии (ЭЭГ) с когнитивной нагрузкой. **Материалы и методы:** исследование проводилось в условиях МБУЗ ГБ № 1 «Поликлиника для взрослых», кафедры медицинской и биологической физики Ростовского государственного медицинского университета на протяжении 2016–2019 гг. Обследовано 80 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, с сосудистыми факторами риска, составивших 3 группы наблюдения: «А», «В» и «С». Группа «А» представлена пациентами с ДЭП I и II степени и сопутствующими умеренными когнитивными расстройствами, группа «В» — пациентами с диагнозом ДЭП I степени, когнитивно-здоровыми по результатам нейропсихологического тестирования (40 и 25 человек соответственно), группа контроля «С» — 15 человек, без проявления ДЭП и когнитивных расстройств. Всем пациентам проводили регистрацию ЭЭГ при помощи аппарата «Энцефалан-131-03». **Результаты:** обнаруженные психоневрологические нарушения у пациентов с ДЭП являются отражением нарушений биоэлектрической активности головного мозга. Выявлена тенденция к смещению биоэлектрической активности в сторону медленных волн. Утяжеление степени когнитивных расстройств коррелирует с уменьшением активности α -ритма на 12% и увеличением активности δ -ритма на 16%. По данным спектрального анализа также выявлено отражение когнитивных нарушений на параметрах α - и δ -ритма. По мере снижения мощности α -ритма и повышения δ -ритма усугубляются патологические процессы, связанные с когнитивными нарушениями, в головном мозге у больных с ДЭП. Также к числу патогномичных изменений, обнаруженных по данным спектрального анализа, относится значительная асимметрия по всем отведениям. Особенно ярко она была выражена в лобных (Fp1, Fp2) и височных (T3, T4, T5, T6) областях головного мозга. **Выводы:** новая методика исследования ЭЭГ у больных с ДЭП позволяет обнаружить характерные отличия, наиболее значимые изменения обнаружены в α - и δ -диапазонах. Изменения когнитивной деятельности, отраженные в ЭЭГ, могут служить дополнительными диагностическими критериями при условии расширения эксперимента.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, электроэнцефалограмма, альфа-ритм, бета-ритм, дельта-ритм, когнитивные нарушения

Для цитирования: Ефремов В.В., Залевская А.И. Диагностические возможности когнитивной ЭЭГ у больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренными когнитивными расстройствами. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):89-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-89-94

Контактное лицо: Залевская Анастасия Игоревна, anast-zalew@yandex.ru

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF COGNITIVE EEG IN PATIENTS WITH DYSIRCULATORY ENCEPHALOPATHY WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

V. V. Efremov, A. I. Zalewskaya

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Object: identification of electrophysiological features in patients with dyscirculatory encephalopathy at the stage of moderate cognitive disorders according to the developed scenario of registration of EEG with cognitive load. **Materials and methods:** the study was conducted in the conditions of MBUZ GB No. 1 «Polyclinic for adults», Department of Medical and Biological Physics of the Rostov State Medical University during 2016–2019. A total of 80 patients with dyscirculatory encephalopathy and vascular risk factors were examined, who made up 3 observation groups: «A», «B» and «C». Group «A»

is represented by patients with grade I and II DEP and concomitant moderate cognitive disorders, group «B» — patients diagnosed with grade I DEP, cognitively healthy according to the results of neuropsychological testing (40 and 25 people, respectively), control group «C» — 15 people, without manifestations of DEP and cognitive disorders. All patients underwent electroencephalogram registration using the Encephalan-131-03 device. **Results:** the detected neuropsychiatric disorders in patients with DEP are a reflection of violations of the bioelectric activity of the brain. A tendency to shift bioelectric activity towards slow waves has been revealed according to statistical analysis. The aggravation of the degree of cognitive disorders correlates with a decrease in the activity of the α -rhythm by 12% and an increase in the activity of the δ -rhythm by 16%. According to the spectral analysis, the reflection of cognitive impairments on the parameters of the α - and δ -rhythm was also revealed. As the power of the α -rhythm decreases and above the δ -rhythm, the pathological processes associated with cognitive impairment in the brain in patients with DEP are aggravated. Also among the pathognomonic changes detected by spectral analysis is a significant asymmetry in all leads, and it was especially pronounced in the frontal (Fp1, Fp2) and temporal (T3, T4, T5, T6) areas of the brain. **Conclusions:** Thus, a new method for studying the EEG in patients with DEP makes it possible to detect characteristic differences, the most significant changes were found in the α - and δ -bands. Changes in cognitive activity reflected in the EEG can serve as additional diagnostic criteria, provided that the experiment is extended.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy, electroencephalogram, alpha rhythm, beta rhythm, delta rhythm, cognitive impairment

For citation: Efremov V. V., Zalewska A. I. Diagnostic possibilities of cognitive EEG in patients with dyscirculatory encephalopathy with mild cognitive impairment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):89-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-89-94

Corresponding author: Anastasia I. Zalewska, anast-zalew@yandex.ru

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга относятся к наиболее распространённой группе заболеваний. Частота встречаемости дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) в популяции составляет 1,5–16,3% [1-3]. Уже в 35-летнем возрасте появляется возможность обнаружить морфологические изменения в головном мозге, а по мере прогрессивности заболевания они усиливаются [4]. Тенденция к увеличению распространённости ранних прогрессирующих и хронических форм цереброваскулярных заболеваний отмечается в последние годы. Основную массу обращений к неврологу на амбулаторно-поликлиническом приеме составляют больные с ДЭП [5,6].

Нарушение когнитивных функций является одним из наиболее частых проявлений на первых стадиях хронической ишемии головного мозга. Раннее выявление этих нарушений наряду с своевременно назначенной терапией предотвращает переход в деменцию, сокращает сроки лечения, повышает качество жизни пациентов.

В настоящее время отчётливо прослеживается тенденция к увеличению в структуре населения лиц пожилого возраста, в связи с чем растёт необходимость в совершенствовании методов, направленных на раннее выявление изменений когнитивной сферы. Общеизвестно, что патогенетически когнитивные нарушения развиваются по двум основным путям (нейродегенеративному и васкулярному).

Методы структурной и функциональной нейровизуализации получили широкое признание благодаря своей высокой информативности и специфичности в отношении диагностики

нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга. Однако по-прежнему остаётся значимой роль электроэнцефалографии (ЭЭГ) как более чувствительного метода в отношении выявления ранних нейрофизиологических изменений.

Симптомокомплекс ДЭП складывается из когнитивных расстройств разной степени выраженности, что свидетельствует о функциональных изменениях кровообращения и нарушениях во взаимодействии корковых и подкорковых структур головного мозга. Многочисленными исследованиями неоднократно доказано, что нейронные осцилляции, сопровождающие когнитивную деятельность, являются отражением биоэлектрической активности головного мозга, регистрация которой возможна с помощью ЭЭГ¹ [7]. Однако стандартная ЭЭГ не является высокоинформативной, в связи с чем предложена методика когнитивной ЭЭГ, что отражено в патенте [8]. В настоящее время всё более актуальным становится вопрос о применении когнитивной ЭЭГ в отношении выявления ранних проявлений когнитивных нарушений у лиц с сосудистой патологией головного мозга.

Цель исследования — выявление электрофизиологических особенностей у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на стадии умеренных когнитивных расстройств по разработанному сценарию регистрации ЭЭГ с когнитивной нагрузкой.

¹ Способ диагностики когнитивных нарушений сосудистого происхождения при хронической ишемии мозга: пат. 2584651 Рос. Федерация: МПК А61В5/0476 (2006.01)/Е. А. Кижеватова, Д. В. Бакузова, В. П. Омельченко, В. В. Ефремов. -№ 2015107404/14; заявл. 03.03.15; опубл. 20.05.16, Бюл. №14. -3с

Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях МБУЗ ГБ № 1 «Поликлиника для взрослых» и на кафедре медицинской и биологической физики ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета МЗ РФ города Ростова-на-Дону на протяжении 2016–2019 гг. Всего обследовано 80 пациентов с ДЭП. Испытуемых поделили на три группы наблюдения: «А», «В» и «С». В группу «А» вошли 40 человек с диагнозами ДЭП I и II стадии и сопутствующими умеренными когнитивными расстройствами (УКР), в группу «В» — 25 человек когнитивно здоровых, с диагнозом ДЭП I стадии, в группу контроля («С») — 15 человек без ДЭП и когнитивных расстройств. Группа пациентов и группа контроля были сопоставимы по возрасту, полу и уровню образования. Всем пациентам проводилась ЭЭГ с когнитивной нагрузкой. Обследование включало оценку неврологического статуса, когнитивной сферы с помощью MMSE, MoCa-теста [9,10], также пациенты оценивались с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [11,12], оценивались показатели нейровизуализации (МРТ головного мозга, ультразвуковое ангиосканирование), липидограммы.

В этиологии ДЭП первое место занимала гипертоническая болезнь (II, III стадии) (47%). Вторым по частоте этиологическим основанием ДЭП был атеросклероз (38%), а также сочетанное развитие данных патологий - 15%.

Диагноз ДЭП I–II стадии устанавливался на основании клинических критериев и отечественной классификации сосудистых поражений головного мозга [4,13]. Не были включены в группы обследования лица с травматическими последствиями, инфекционными и токсическими поражениями головного мозга, а также пациенты с нейродегенеративной патологией, пациенты с сахарным диабетом и клинически манифестированными психическими расстройствами. Для оценки неврологического статуса в баллах применялась шкала Е. И. Гусева и В. И. Скворцовой (1997) в модификации А. Э. Батуевой (2004).

I стадия ДЭП (19 больных, средний возраст — $61 \pm 1,3$ год) характеризовалась расхождением объективной и субъективной оценок неврологического статуса и когнитивных функций. При этом у пациентов преобладали жалобы на головную боль и метеочувствительность. Вторыми наиболее частыми жалобами были диссомния и головокружение. На третьем месте — ухудшение памяти, общая слабость, повышенная утомляемость, чувство тяжести в голове и сниженное настроение. Реже встречались нарушение внимания, шаткость при ходьбе, раздражительность. Объективно при обследовании у пациентов отмечалась рассеянная микросимптоматика в виде ослабленной

реакции зрачков на свет и конвергенцию (15%), непостоянного горизонтального нистагма (6%), асимметрии глубоких рефлексов (22%), вестибуло-атактического синдрома (21%). Значительно выраженных неврологических синдромов при I стадии ДЭП не было выявлено, у большинства больных определялся астенический синдром (24%).

По результатам нейропсихологического тестирования у большинства больных были выявлены нарушения внимания и долговременной слуховой памяти (12%). Оценка праксиса и гнозиса не выявила отклонений, были единичные случаи замедления при выполнении проб на конструктивных праксис, при этом без ошибок.

Для II стадии ДЭП (21 пациент, средний возраст — $74 \pm 2,3$ года) были характерны выраженные неврологические синдромы, умеренные когнитивные снижения или лёгкое тревожно-депрессивное расстройство, оценка по шкале MMSE составила 26 ± 1 балл, MoCA — 25 ± 1 балл, HADS — 6–7 баллов по шкалам тревоги у 75% пациентов данной группы и 7–8 баллов по шкале депрессии, что соответствует субклиническим проявлениям эмоциональных расстройств.

ЭЭГ выполнялась по общепринятой методике на компьютерном комплексе «Энцефалан 131-03» фирмы «Медиком-МТД» (Таганрог) в соответствии с международной схемой расположения электродов «10–20» по 16 монополярным отведениям с референтными ипсилатеральными ушными электродами. Начальный этап исследования с записью фоновой ЭЭГ в течение 6 мин. попеременно с закрытыми и открытыми глазами, затем выполнялись когнитивные тесты («5 слов», «Что общего?», «Счёт» и «Растения»). На протяжении всей когнитивной нагрузки выполнялась запись ЭЭГ без остановки, но при этом учитывались помехи окулограммы и миограммы. Методика съёма ЭЭГ проводилась по заранее разработанному сценарию, описанному в патенте². Далее выполнялся анализ спектральных характеристик выделенных участков. Усреднённая спектральная мощность измерялась в мкВ и оценивалась в стандартных частотных диапазонах (альфа, бета, тета, дельта).

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи компьютера с использованием базы данных, созданной в приложении Microsoft Access 2000, статистического пакета «Statistica 10.0», а также «Excel 2010». Применялись общепринятые параметрические, непараметрические математические методы. За уровень статистической достоверности принимали $p < 0,05$.

² Способ диагностики когнитивных нарушений сосудистого происхождения при хронической ишемии мозга: пат. 2584651 Рос. Федерация: МПК А61В5/0476 (2006.01)/Е. А. Кижеватова, Д. В. Бакузова, В. П. Омельченко, В. В. Ефремов. - № 2015107404/14; заявл. 03.03.15; опубл. 20.05.16, Бюл. №14. -3с

Результаты

Обнаруженные психоневрологические нарушения у пациентов с ДЭП являются отражением нарушений биоэлектрической активности головного мозга.

Выявлена тенденция к смещению биоэлектрической активности в сторону медленных волн по данным статистического анализа. Утяжеление степени когнитивных расстройств коррелируют с уменьшением активности α -ритма на 12% и увеличением ак-

тивности δ -ритма на 16%. По данным спектрального анализа, также выявлено отражение когнитивных нарушений на параметрах α - и δ -ритма. По мере снижения мощности α -ритма и повышения δ -ритма усугубляются патологические процессы, связанные с когнитивными нарушениями в головном мозге у больных с ДЭП.

Также к числу патогномичных изменений, обнаруженных по данным спектрального анализа, относится значительная асимметрия по всем отведениям, а особенно ярко она была

Тест слова ритм «дельта»

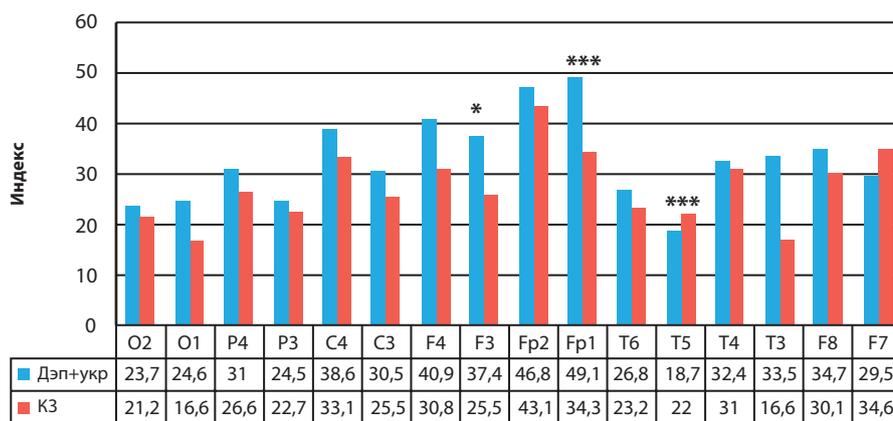


Рисунок 1. Различия относительного значения мощности у больных с ДЭП с УКР и когнитивно здоровыми (КЗ) в дельта диапазоне во время выполнения теста «Слова».

Примечание: при уровне значимости $p \leq 0,05$ различия между средними показателями относительных значений мощности (ОЗМ) статистически значимы с вероятностью 95% (*), при уровне значимости $p \leq 0,01$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99% (**), при уровне значимости $p \leq 0,001$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99,9% (***)

Тест слова ритм «тета»

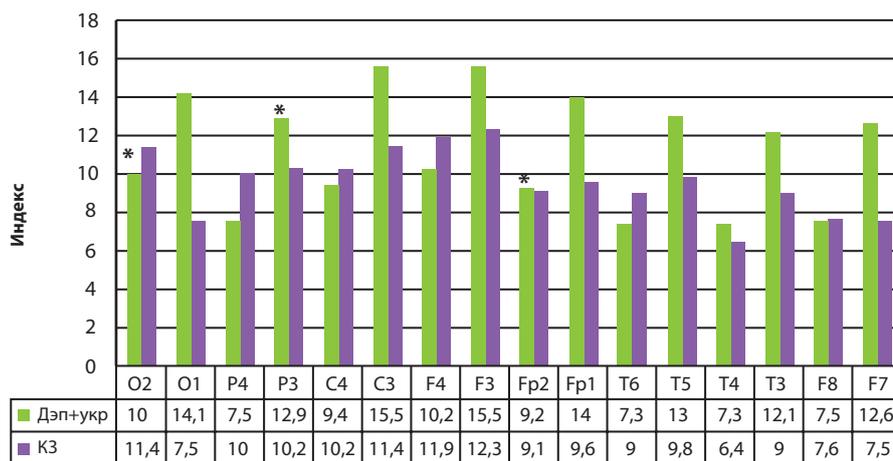


Рисунок 2. Различия относительного значения мощности у больных с ДЭП с УКР и когнитивно здоровыми в тета диапазоне во время выполнения теста «Слова».

Примечание: при уровне значимости $p \leq 0,05$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 95% (*), при уровне значимости $p \leq 0,01$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99% (**), при уровне значимости $p \leq 0,001$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99,9% (***)

Тест слова ритм «альфа»

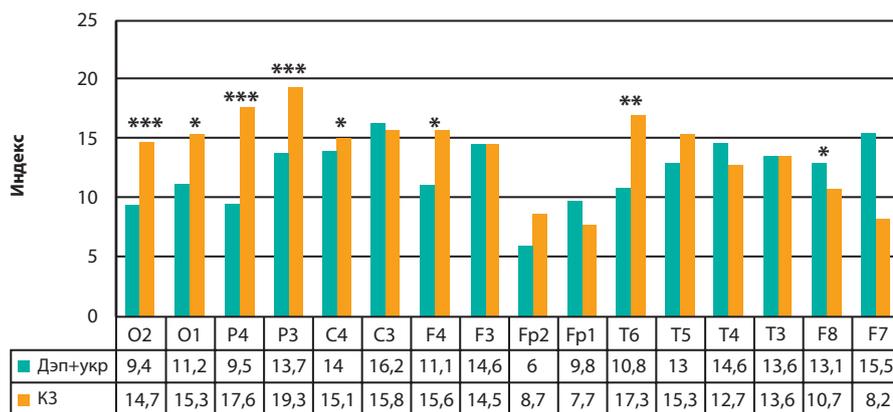


Рисунок 3. Различия относительного значения мощности у больных с ДЭП с УКР и когнитивно здоровыми в альфа диапазоне во время выполнения теста «Слова».

Примечание: при уровне значимости $p \leq 0,05$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 95% (*), при уровне значимости $p \leq 0,01$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99% (**), при уровне значимости $p \leq 0,001$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99,9% (***)

Тест слова ритм «бета»

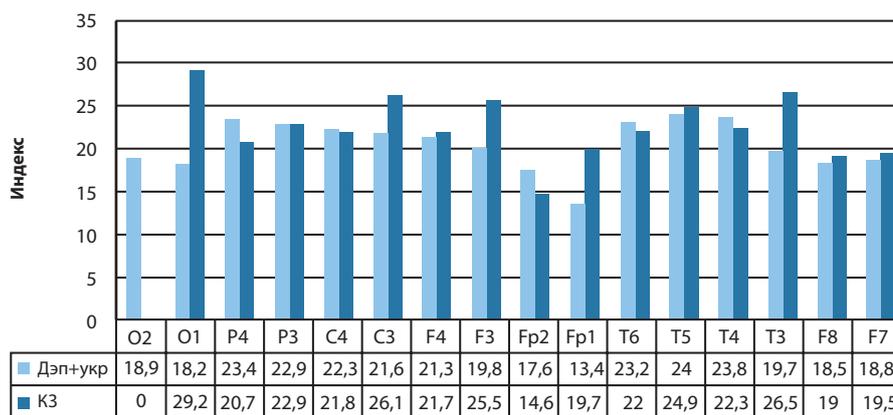


Рисунок 4. Различия относительного значения мощности у больных с ДЭП с УКР и когнитивно здоровыми в бета диапазоне во время выполнения теста «Слова».

Примечание: при уровне значимости $p \leq 0,05$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 95% (*), при уровне значимости $p \leq 0,01$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99% (**), при уровне значимости $p \leq 0,001$ различия между средними показателями ОЗМ статистически значимы с вероятностью 99,9% (***)

выражена в лобных (Fp1, Fp2) и височных (T3, T4, T5, T6) областях головного мозга.

Обсуждение

Данные о наиболее значимых различиях в ритмах по отведениям записали в виде рисунков на примере когнитивного теста «Слова», представлены ниже.

Изменения когнитивной деятельности прослеживаются в новой методике исследования ЭЭГ, что находит отражения в отличиях ЭЭГ у больных с ДЭП.

Выводы

Таким образом, новая методика исследования ЭЭГ у больных с ДЭП позволяет

обнаружить характерные отличия, наиболее значимые изменения обнаружены в α - и δ -диапазонах.

Изменения когнитивной деятельности, отраженные в ЭЭГ, могут служить дополнительными диагностическими критериями при условии расширения эксперимента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Полунина А.Г. Показатели электроэнцефалограммы при оценке когнитивных функций. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;(7):74-82. eLIBRARY ID: 18000667.
2. Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., и др. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(3):45-53. DOI: 10.1007/s11055-014-9963-9.
3. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S, et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(1):41-8. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50006.x.
4. Dierks T, Perisic I, Frolich L, Ihl R, Maurer K. Topography of the quantitative electroencephalogram in dementia of the Alzheimer type: relation to severity of dementia. *Psychiatry Res*. 1991;40(3):181-194. DOI: 10.1016/0925-4927(91)90009-f.
5. Kanda PAM, Anghinah R, Smidht MT, Silva JM. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dement Neuropsychol*. 2009;3(3):195-203. DOI: 10.1590/S1980-57642009DN30300004.
6. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41(4):203-10. DOI: 10.1177/155005941004100407.
7. Bruny  T, Patterson JE, Wooten T, Hussey EK. A Critical Review of Cranial Electrotherapy Stimulation for Neuromodulation in Clinical and Non-clinical Samples. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:625321. DOI: 10.3389/fnhum.2021.625321.
8. Saletu B, Anderer P, Paulus E, Gr nberger J, Wicke L, Neuhold A, et al. EEG brain mapping in diagnostic and therapeutic assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1991;5 Suppl 1:S57-75. DOI: 10.1097/00002093-199100051-00010.
9. van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, Roeder CH, Linden DE. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp*. 2004;22(3):165-78. DOI: 10.1002/hbm.20022.
10. Clark BJ, Simmons CM, Berkowitz LE, Wilber AA. The retrosplenial-parietal network and reference frame coordination for spatial navigation. *Behav Neurosci*. 2018;132(5):416-429. DOI: 10.1037/bne0000260.
11. Miterko LN, Lackey EP, Heck DH, Sillitoe RV. Shaping Diversity Into the Brain's Form and Function. *Front Neural Circuits*. 2018;12:83. DOI: 10.3389/fncir.2018.00083.
12. Chen JE, Rubinov M, Chang C. Methods and Considerations for Dynamic Analysis of Functional MR Imaging Data. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27(4):547-560. DOI: 10.1016/j.nic.2017.06.009.
13. Benasich AA, Gou Z, Choudhury N, Harris KD. Early cognitive and language skills are linked to resting frontal gamma power across the first 3 years. *Behav Brain Res*. 2008;195(2):215-22. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.08.049.

Информация об авторах

Ефремов Валерий Вильямович, д.м.н, профессор, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-9134-3049, efremov_vv@rostgmu.ru;

Залевская Анастасия Игоревна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-3504-8659, anast-zalew@yandex.ru

Information about the authors

Valeriy V. Efremov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Associate Professor of the Department nervous diseases and neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, efremov_vv@rostgmu.ru. ORCID: 0000-0001-9134-3049

Anastasia I. Zalewskaya, Post-graduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, anast-zalew@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3504-8659

Получено / Received: 04.02.2022

Принято к печати / Accepted: 12.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105

СЛУЧАЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА ВСЛЕДСТВИЕ СПОНТАННОЙ ДИСЕКЦИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

В.Е. Холодова¹, А.М. Намитоков^{1,2}, Е.К. Донец¹, С.В. Кручинова^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница #1»

им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Резюме. В настоящее время спонтанная диссекция коронарной артерии все чаще диагностируется как одна из причин развития острого коронарного синдрома. В статье представлены данные об эпидемиологии, группах риска, факторах, предрасполагающих и способствующих развитию заболевания. Описан клинический случай инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST, возникшего в результате спонтанной диссекции правой коронарной артерии у пациентки в возрасте 53 лет.

Ключевые слова: коронароангиография, спонтанная диссекция коронарной артерии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий

Для цитирования: Холодова В.Е., Намитоков А.М., Донец Е.К., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Случай инфаркта миокарда в следствии спонтанной диссекции коронарной артерии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(1):95-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105

Контактное лицо: Кручинова С.В., skruchinova@mail.ru

A CASE OF MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO SPONTANEOUS DISSECTION OF THE CORONARY ARTERY

V.E. Kholodova¹, A.M. Namitokov^{1,2}, E.K. Donets¹, S.V. Kruchinova^{1,2}, E.D. Kosmacheva^{1,2}¹Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract: Nowadays spontaneous coronary artery dissection is an increasingly recognized cause of an acute coronary syndrome. This article presents data on the epidemiology, predisposing factors, risk groups, factors contributing to the development of this disease. In this article we report the case of a 53-year-old woman with an acute ST-elevation myocardial infarction secondary to a spontaneous dissection of the right coronary artery.

Keywords: coronary angiography, spontaneous coronary artery dissection, acute coronary syndrome, myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries

For citation: Kholodova V.E., Namitokov A.M., Donets E.K., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. A case of myocardial infarction due to spontaneous dissection of the coronary artery. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(1):95-105. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105

Corresponding author: Kruchinova S.V., skruchinova@mail.ru

Вступление

В последние годы уделяется большое внимание такому феномену, как инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА), представляющему собой гетерогенную патологию, к развитию которого могут привести тромбофилии, спазм, аномалии строения и эмболии в коронарные артерии (КА), микроваскулярный спазм, а также спонтанная диссекция коро-

нарных артерий (СДКА) [1]. Распространённость ИМБОКА, по данным современных литературных источников, составляет 1–13% всех пациентов с диагнозом ОИМ [2].

К развитию СДКА может привести повреждение интимы и, как следствие, образование интрамуральной гематомы и ложного канала в просвете коронарной артерии [3] или первично формирующейся интрамуральной гематомы из-за спонтанного кровотечения из vasa vasorum, что в даль-

нейшем может привести к разрыву интимы сосуда [4–6]. Образование интрамуральной гематомы, ложного канала приводит к сужению, обструкции просвета артерии и развитию ишемии и инфаркта миокарда [3–7].

Истинная частота и распространённость СДКА в настоящее время неизвестна. Это связано с несколькими причинами, такими как гиподиагностика ОКС у молодых пациентов, малая доступность внутрикоронарных визуализирующих методов в клинической практике. Золотым стандартом оценки состояния коронарного русла является коронароангиография, которая, однако, имеет ограничения в диагностике диссекций коронарных артерий ввиду невозможности полноценной оценки состояния стенки сосуда. Кроме того очевидно, что часть пациентов, умерших на догоспитальном этапе и не подвергшихся коронарографии, могли иметь именно СДКА в качестве основного механизма развития критической ишемии. Предполагают, что вероятная распространённость СДКА составляет 1,7–4% в общей популяции [8]. У женщин с ОКС в возрасте до 50 лет — 35% [7, 9–20]. Распространённость СДКА, по данным оптической когерентной томографии, составляет 4% (Nishiguchi T, Tanaka A, Oz-aki Y, et al.) [22]. При инфаркте миокарда, ассоциированном с беременностью (в третьем триместре или послеродовом периоде) — 43% [23]. Множественная спонтанная диссекция коронарных артерий наблюдается в 23% случаев, и чаще поражается левая коронарная артерия (32–50%) [21,24].

К группам риска относятся следующие категории: женщины, которые составляют 90–92% всех пациентов с СДКА (возраст — 44–55 лет, европеоидная раса (81–83%)). У пациентов с данной патологией могут отсутствовать традиционные факторы риска, такие как курение, сахарный диабет, ожирение [25]. Предрасполагающими факторами возникновения СДКА являются фибромускулярная дисплазия, беременность, повторные роды, заболевания соединительной ткани, системные заболевания, гормональная терапия (комбинированные оральные контрацептивы), глюкокортикоиды и идиопатические факторы [7, 8, 19, 26–35].

Спровоцировать развитие СДКА могут интенсивные физические нагрузки, психоэмоциональный стресс, увеличение тонуса блуждающего нерва (рвота, кашель, приём кокаина, амфетамина, метамфетамина) [36–42]. Известны различные литературные источники, где описаны случаи возникновения СДКА после физического напряжения, употребления наркотиков (кокаина), использования оральных контрацептивов, у пациентов с синдромом Марфана, Элерса-Данлоса IV типа, дефицитом α 1-антитрипсина [41, 43–47].

Описание случая

Пациентка Б., 53 года, 27.10.2020 г. доставлена бригадой скорой помощи в клинику с жалобами на боли давящего характера за грудиной, длительные, с иррадиацией в левое плечо, слабость.

Из анамнеза известно, что описанные жалобы появились утром в 6 ч. 30 мин. на фоне полного благополучия. Пациентка обратилась за медицинской помощью, выполнена ЭКГ, диагностирован ОКСпST. Госпитализирована в стационар по месту жительства, где было проведено следующее лечение: гепарин, клопидогрел 300 мг, тромболитическая терапия 10 мг, аспирин 300 мг. На фоне проводимого лечения боли были купированы. Далее, согласно имеющейся маршрутизации, транспортирована и госпитализирована в региональный сосудистый центр (РСЦ) для инвазивного лечения.

При сборе анамнеза жизни установлено следующее: повышение артериального давления (АД) максимально до 150/100 мм рт. ст. около 7 лет, принимает гипотензивную терапию. Нарушение ритма сердца и боли ангинозного характера ранее не беспокоили. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена, вредные привычки, сопутствующие заболевания отрицала.

Данные объективного осмотра при поступлении: кожные покровы и слизистые нормальной окраски и влажности, телосложение гиперстеническое, подкожная клетчатка развита избыточно (вес — 100 кг, рост — 172 см, индекс массы тела (ИМТ) — 33,8 кг/м²), периферические отёки отсутствуют. При проведении физикального обследования выявлено: границы сердца в пределах нормы, тоны приглушены, ритм — правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 60 в минуту, пульс — ритмичный, 60 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения, АД на руках — 160/67 мм рт. ст., грудная клетка правильной формы; при аускультации лёгких выслушивается ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет; частота дыхательных движений — 18 в минуту. Sp O₂ — 96% на воздухе.

По данным инструментальных методов исследования выявлены следующие изменения. На электрокардиограмме (догоспитальный этап) ритм — синусовый, ЧСС — 51 в мин. Отклонение эл. оси сердца влево. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 4 мм. Двухфазный зубец T в отведении aVL (рис. 1).

На ЭКГ (госпитальный этап в РСЦ) синусовый ритм с ЧСС 62 в мин. ЭОС отклонена влево. Нарушение проводимости — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Отрицательный зубец T в отведениях III, aVF, V4-V6. Двухфазный зубец T в отведениях II, V3 (рис. 3).

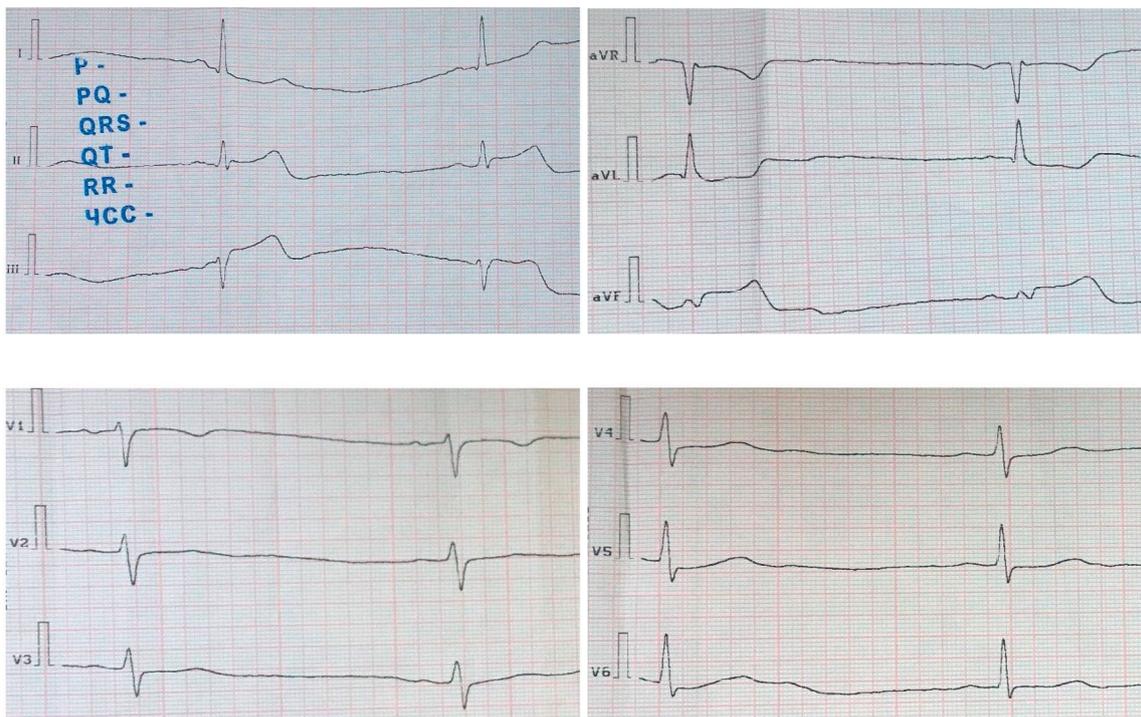


Рисунок 1. Электрокардиограмма на догоспитальном этапе.

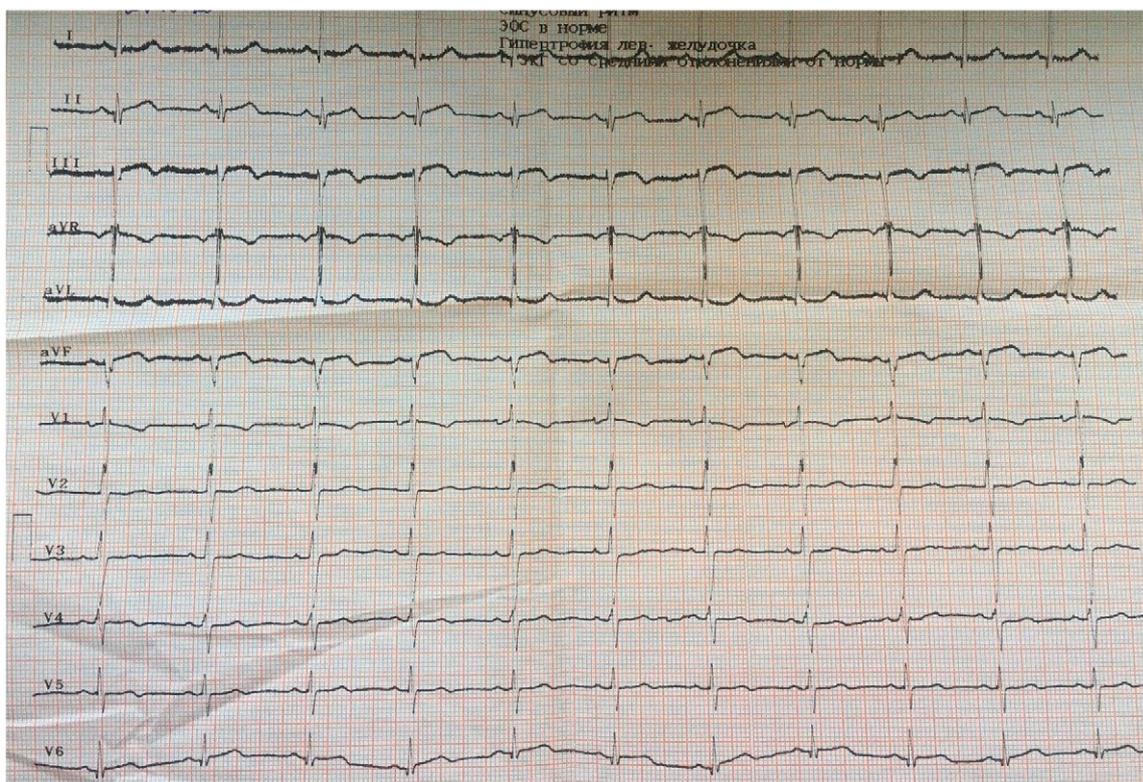


Рисунок 2. Электрокардиограмма на госпитальном этапе в стационаре по месту жительства после проведения тромболизиса.

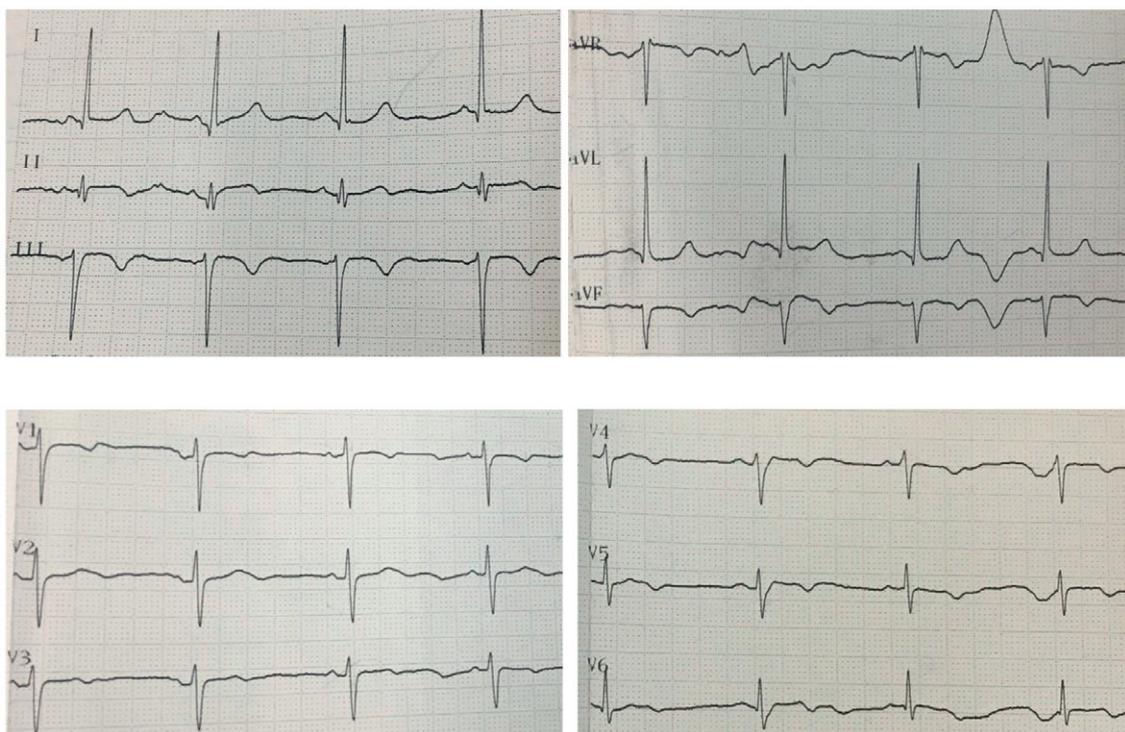


Рисунок 3. Электрокардиограмма при поступлении в региональный сосудистый центр (1-е сутки инфаркта миокарда).

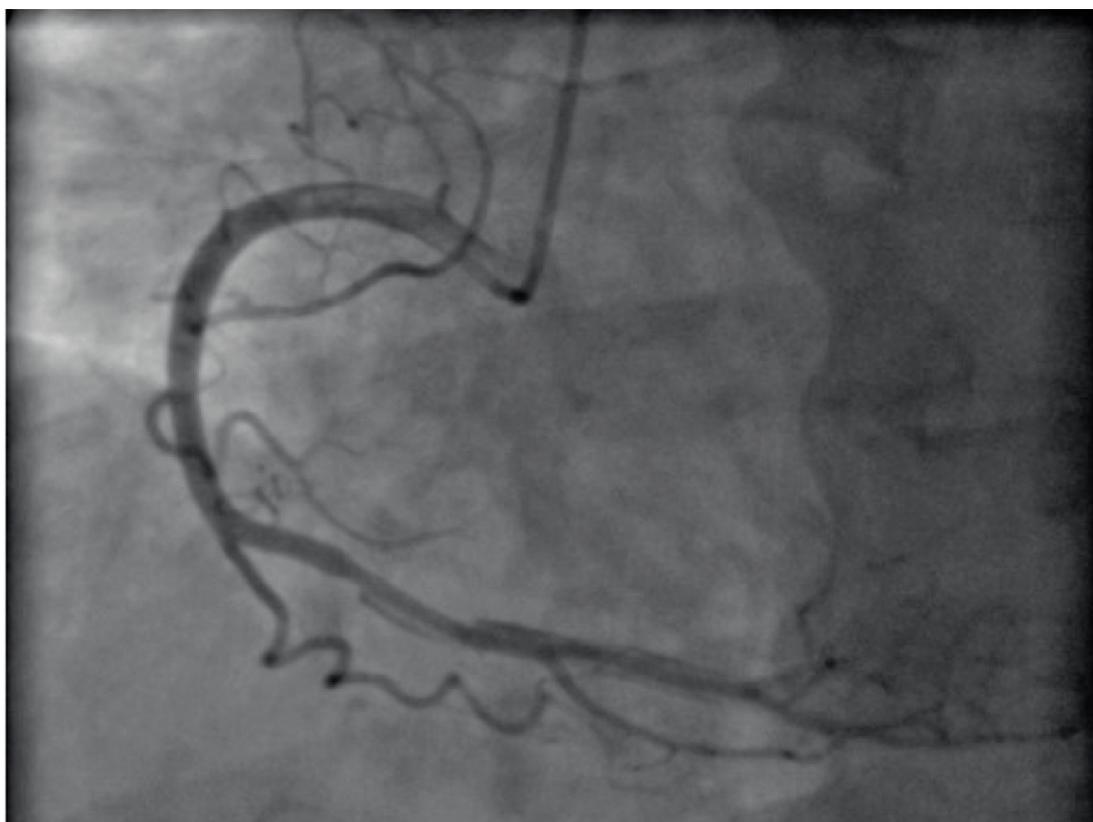


Рисунок 4. Коронароангиография при поступлении в региональный сосудистый центр (27.10.2020 г.): линейная диссекция в дистальном отделе правой коронарной артерии с пристеночными дефектами контрастирования – тромб.

По данным эхокардиографии, отмечалось нарушение локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) — выраженный гипокинез нижнебоковой области в базальных и средних сегментах, базальных сегментов нижней, нижеперегородочной области. Общая сократимость миокарда ЛЖ (фракция выброса) — 55 %.

По результатам коронароангиографии (лучевой доступ) была выявлена линейная диссекция в дистальном отделе правой коронарной артерии (ПКА) с пристеночными дефектами контрастирования (тромб) (рис. 4). Ангиографическая картина соответствовала критериям СДКА: отсутствие ате-

росклеротического поражения правой коронарной артерии, наличие лоскута интимы в просвете сосуда; распространение контраста вне сосуда после инъекции; начало и окончание двойного хода сосуда (просвет истинного и ложного сосудов); сжатие просвета сосуда гематомой, снижение просвета сосуда.

При поступлении выполнен биохимический анализ крови, липидный профиль, общий анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, также определён уровень кардиоспецифических ферментов при поступлении и в динамике (таб. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Таблица 1

Общий анализ крови (при поступлении)

Клинический анализ крови	
Лейкоциты (WBC)	12.60 10E ⁹ /л (4.00 - 9.00)
Эритроциты (RBC)	4.39 10E ¹² /л (3.10 - 5.70)
Гемоглобин (HGB)	133 г/л (122 - 168)
Гематокрит (HCT)	40.00 % (40.00 - 48.00)
Средний объем эритроцита (MCV)	91.00 фл (81.00 - 103.00)
Среднее сод. гемоглобина (MCH)	30.20 пг (27.00 - 31.00)
Средняя конц. гемоглобина (MCHC)	334 г/л (322 - 369)
Тромбоциты (PLT)	236 10E ⁹ /л (150 - 400)
Индекс распр. эритроцитов (RDW-CV)	12.50 % (11.50 - 14.50)
Средний объем тромбоцита (MPV)	9.0 фл (7.40 - 10.40)
--Дифференцировка лейкоцитов--	
Нейтрофилы (Ne)	72.20 % (47.00 - 72.00)
Лимфоциты (LYMF)	23.20 % (19.00 - 37.00)
Моноциты (MON)	3.30 % (3.00 - 11.00)
Эозинофилы (Eo)	0.90 % (1.00 - 5.00)
Базофилы (Ba)	0.40 % (0.00 - 1.00)
Нейтрофилы (Ne) abs	9.09 10E ⁹ /л (2.04 - 5.80)
Лимфоциты (LYMF) abs	2.92 10E ⁹ /л (1.20 - 3.00)
Моноциты (MON) abs	0.11 10E ⁹ /л (0.09 - 0.80)
Эозинофилы (Eo) abs	0.42 10E ⁹ /л (0.02 - 0.50)
Базофилы (Ba) abs	0.05 10E ⁹ /л (0.00 - 0.20)

Таблица 2

Биохимический анализ крови (при поступлении)

Биохимия крови	
Глюкоза	7.7 ммоль/л (3.50 - 6.10)
Мочевина	4.2 ммоль/л (1.70 - 7.50)
Креатинин	61.60 ммоль/л (53.00 - 97.00)
Натрий	138 ммоль/л (135 - 148)
Калий	3.4 ммоль/л (3.50 - 5.30)
Хлориды	104 ммоль/л (98 - 106)
Билирубин общий	5.90 мкмоль/л (3.40 - 20.50)
Общий белок	73.08 г/л (60.00 - 80.00)
Аспаратаминотрансфераза	79.0 ед/л (5.0 - 38.0)
Аланинаминотрансфераза	27.0 ед/л (5.0 - 40.0)
Креатининкиназа	422.00 ед/л (24.0 - 195.0)
Креатининкиназа-MB	94.35 ед/л (2.00 - 25.00)

Таблица 3

Определение уровня тропинина (при поступлении)

Гормоны, маркеры	
Тропинин I высокочувствительный	59.400 нг/мл нг/мл (0.000 - 1.000)

Таблица 4

Липидный спектр (при поступлении)

Биохимия крови	
Триглицериды	1.19 ммоль/л (<1.69)
Холестерин общий	5.99 ммоль/л (2.50 - 5.14)
Холестерин низкой плотности	3.85 ммоль/л (0.50 - 5.21)
Холестерин высокой плотности	1.60 ммоль/л (0.96 - 2.38)

Таблица 5

Коагулограмма (при поступлении)

Коагулограмма	
Протромбиновое время	11.60 сек (9.10 - 12.10)
МНО	1.03 (0.90 - 1.10)
АЧТВ	33.70 сек (24.00 - 35.00)
АЧТВ-отношение	1.15 (0.82 - 1.81)
Фибриноген	4.92 г/л (3.08 - 6.13)

Таблица 6

Общий анализ мочи (при поступлении)

Общий анализ мочи	
Цвет	светло-желтая (светло-желтая, желтая)
Прозрачность	полная
Относительная плотность	1.010 (1.010 - 1.020)
РН	6.0 (5.0 - 7.0)
Лейкоциты	отрицательно (отрицательно)
Нитрины	отрицательно (отрицательно)
Белок	отрицательно (отрицательно)
Глюкоза	отрицательно (отрицательно)
Кетоны	отсутствуют (отсутствуют)
Уробилиноген	отрицательно (отрицательно)
Билирубин	отрицательно (отсутствует)
Эритроциты	отрицательно (отсутствует)

Таблица 7

Определение уровня кардиоспецифических ферментов (в динамике через 6 часов после поступления)

Биохимия крови	
Креатининкиназа	452.00 ед/л (24.0 - 195.0)
Креатининкиназа-МВ	109.57 ед/л (2.00 - 25.00)
Гормоны, маркеры	
Тропинин I высокочувствительный	53.900 нг/мл нг/мл (0.000 - 1.000)

Таблица 8

Определение уровня кардиоспецифических ферментов (в динамике через 12 часов после поступления)

Биохимия крови	
Креатининкиназа	386.00 ед/л (24.0 - 195.0)
Креатининкиназа-МВ	77.88 ед/л (2.00 - 25.00)
Гормоны, маркеры	
Тропинин I высокочувствительный	41.000 нг/мл нг/мл (0.000 - 1.000)

Поскольку у пациентки имелась линейная диссекция в дистальном отделе, тромбоз ПКА ввиду высокой вероятности фрагментирования тромбов при попытке аспирации и, как следствие, дистальной эмболии, принято решение продолжить консервативную терапию (оптимальная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия), динамическое наблюдение с последующим ангиографическим контролем через 72 часа.

В последующие трое суток у пациентки сохранялись периодические боли ангинозного характера, без существенной динамики по данным ЭКГ (табл. 1).

На 4-е сутки от даты инфаркта миокарда (30.10.2020 г.) выполнена КАГ, по данным которой сохранялась линейная диссекция в дистальном отделе ПКА, произошел практически полный лизис тромбов (табл. 2). В связи с сохранением диссекции в ПКА жалоб пациентки на боли ангинозного характера, принято решение об оперативном вмешательстве, реваскуляризации миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства.

30.10.2020 г. выполнена экстренная операция — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии с имплантацией стента «Promus

PREMIER» 3,0×32 мм. На контрольной ангиографии просвет артерии в месте имплантации стента был восстановлен, но сохранялась линейная диссекция в терминальном отделе правой коронарной артерии с переходом на проксимальный и средний отделы задней нисходящей артерии. Кровоток TIMI 2 (табл. 3).

На фоне проводимого лечения аспирином 100 мг, тикагрелором 90 мг 2 раза в день, бисопрололом 5 мг, лозартаном 50 мг, розувастатином 20 мг пациентка чувствовала себя относительно удовлетворительно, состояние её стабилизировалось, одышка и ангинозные боли не рецидивировали, постепенное расширение двигательного режима переносила удовлетворительно, АД стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт. ст., на серии ЭКГ сохранялась элевация сегмента ST в отведениях III, aVF до 1 мм (табл. 4). По данным эхокардиографии, выполненной в динамике на 8-е сутки инфаркта миокарда (03.11.2020 г.): общая сократимость миокарда ЛЖ снизилась: фракция выброса составила 47%, сохранялся гипокинез нижней, нижнебоковой и нижне-перегородочной стенок. Выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства на 11-е сутки инфаркта миокарда (06.11.2020 г.).

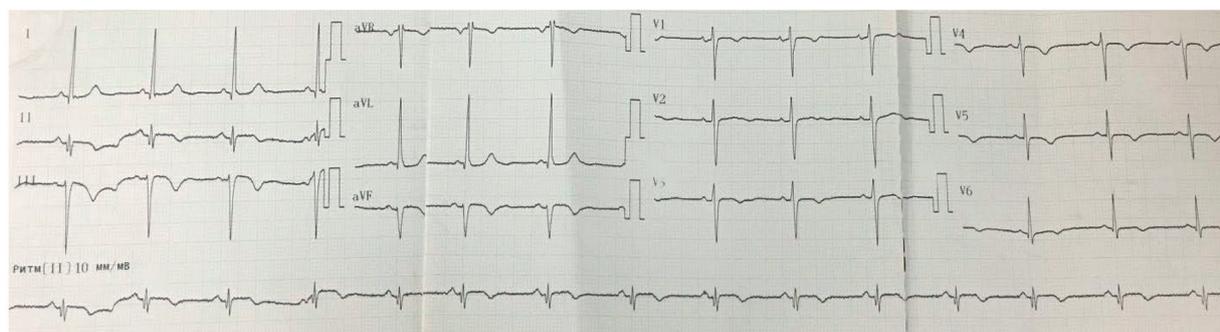


Рисунок 5. Электрокардиограмма (2-е сутки инфаркта миокарда).



Рисунок 6. Контрольная коронароангиография на 4-е сутки инфаркта миокарда (30.10.2020г.): сохраняется линейная диссекция в дистальном отделе правой коронарной артерии, произошел практически полный лизис тромбов.



Рисунок 7. Коронароангиография, выполнена операция: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика правой коронарной артерии с имплантацией стента «Promus PREMIER» 3,0 x 32 мм (30.10.2020г.): просвет артерии в месте имплантации стента восстановлен, но сохраняется линейная диссекция в терминальном отделе правой коронарной артерии с переходом на проксимальный и средний отделы задней нисходящей артерии. Кровоток TIMI 2.

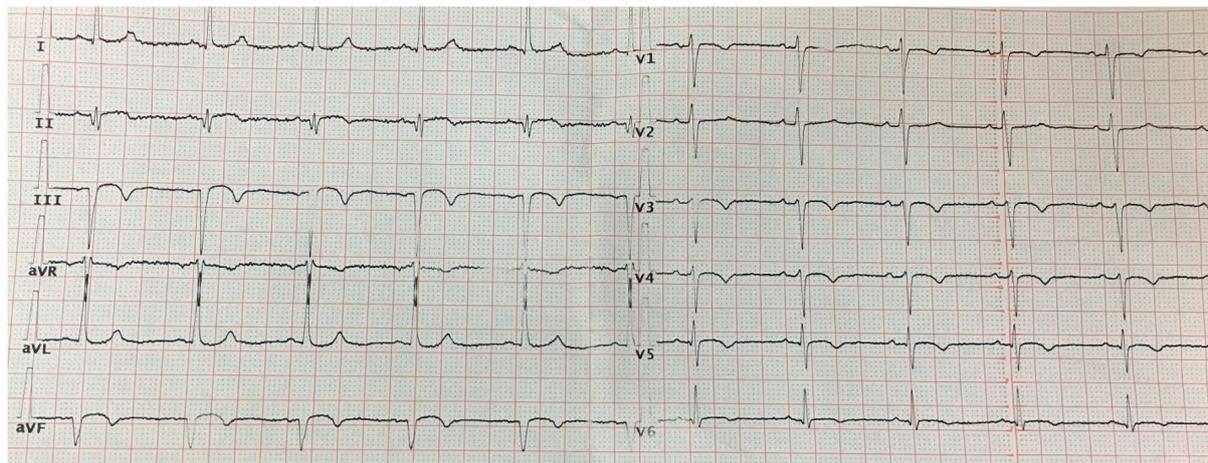


Рисунок 8. Электрокардиограмма (11-е сутки инфаркта миокарда).

Обсуждение

СДКА — одна из редких причин развития острого коронарного синдрома. С повышением осведомленности о СДКА и более широким использованием внутрисосудистой визуализации, диагностика СДКА стала более частой.

После постановки диагноза СДКА, консервативная тактика ведения на основе экспертных мнений предпочтительна [48]. Однако экстренное хирургическое вмешательство (АКШ, ЧКВ) может быть выполнено у пациентов, у которых наблюдается нестабильная гемодинамика, жизнеугрожающие аритмии, диссекция ствола левой коронарной артерии и/или двух магистральных артерий в проксимальных сегментах или у пациентов с продолжающейся ишемией миокарда. Тем не менее, это может быть сопряжено с высокими рисками из-за хрупкости сосудистой стенки [20]. Также необходимо обратить внимание на пациентов с СДКА, получающих только медикаментозную терапию, так как у них есть риск возникновения повторного инфаркта миокарда, развивающегося в результате распространения диссекции коронарной артерии, что может потребовать проведения экстренной реваскуляризации [17–19]. Таким образом, необходимо динамическое наблюдение пациентов с СДКА, которым проводится консервативное лечение.

В связи с тем, что отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, в настоящее время нет точных рекомендаций относительно оптимального лечения и тактики ведения пациентов с СДКА. Отсутствуют и точные данные как о распространённости, так и о патофизиологии данного заболевания. В большинстве случаев решение о выборе лечения пациента с данной патологией принимается индивидуально и эмпирически в каждом клиническом случае.

Заключение

В данном клиническом случае в результате возникновения спонтанной диссекции и тромбоза дистального отдела правой коронарной артерии мы наблюдали развитие острого инфаркта миокарда нижней стенки левого желудочка. Изначально ввиду высокой вероятности фрагментирования тромбов в ПКА при попытке аспирации и, как следствие, дистальной эмболии, принято решение о проведении консервативной тактики лечения и динамическом наблюдении. Но в связи с периодически возникающими болями за грудной давящего характера, выполнена контрольная коронароангиография на 4-е сутки от даты развития инфаркта миокарда. Учитывая, что по результатам контрольной коронароангиографии произошёл практически полный лизис тромбов, но сохранялась линейная диссекция в дистальном отделе ПКА, а также жалобы пациентки на боли ангинозного характера, выполнено эндоваскулярное лечение.

Ввиду отсутствия общепринятых рекомендаций лечения СДКА необходим индивидуальный подход и более длительное динамическое наблюдение пациентов с данной патологией. Дальнейшие исследования, в том числе накопление опыта по принципу «случай-контроль», могут быть полезны для определения наилучшей тактики ведения, диагностики и лечения пациентов с СДКА, а также чтобы минимизировать частоту развития осложнений, которые возникают во время и после проведения инвазивных вмешательств.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131(10):861-70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
2. Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Рафф С.А., Порханов В.А. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без obstructивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2018;33(4):38-43. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-38-43.
3. Saw J, Mancini GBJ, Humphries K, Fung A, Boone R, Starovoytov A et al. Angiographic appearance of spontaneous coronary artery dissection with intramural hematoma proven on intracoronary imaging: Intracoronary Imaging in SCAD Cases. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016;87(2):E54-61. DOI: 10.1002/ccd.26022.
4. Paulo M, Sandoval J, Lennie V, Dutary J, Medina M, Gonzalo N et al. Combined Use of OCT and IVUS in Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(7):830-2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.02.010.
5. Kwon T-G, Gulati R, Matsuzawa Y, Aoki T, Guddeti RR, Herrmann J et al. Proliferation of Coronary Adventitial Vasa Vasorum in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(7):891-2. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.11.030.
6. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, Dutary J, Jimenez-Quevedo P, Lennie V et al. Diagnosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection by Optical Coherence Tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(12):1073-9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.082.
7. Vrints CJM. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart*. 2010;96(10):801-8. DOI: 10.1136/hrt.2008.162073.
8. Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, Haager PK, Ammann P, Rohner F, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Angiographic Follow-Up and Long-Term Clinical Outcome in a Predominantly Medically Treated Population. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):59-68. DOI: 10.1002/ccd.26383.
9. Bulkley BH, Roberts WC. Dissecting aneurysm (hematoma) limited to coronary artery. A clinicopathologic study of six patients. *The American Journal of Medicine*. 1973;55(6):747-56. PMID: 4753640.
10. Robinowitz M, Virmani R, McAllister HA JrU null. Spontaneous coronary artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship? *The American Journal of Medicine*. 1982;72(6):923-8. PMID: 7091163.
11. DeMaio SJ, Kinsella SH, Silverman ME. Clinical course and long-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(8):471-4. PMID: 277379058.
12. Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ*. 1931;1(3667):667. DOI: 10.1136/bmj.1.3667.667
13. Saw J. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Canadian Journal of Cardiology*. 2013;29(9):1027-33. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.12.018.
14. Poon K, Bell B, Raffel OC, Walters DL, Jang I-K. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Utility of Intravascular Ultrasound and Optical Coherence Tomography During Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(2):e5-7. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.959593.
15. Saw J, Poulter R, Fung A, Wood D, Hamburger J, Buller CE. Spontaneous Coronary Artery Dissection in Patients With Fibromuscular Dysplasia: A Case Series. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(1):134-7. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.966630.
16. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2013;6(1):44-52. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.08.017.
17. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ et al. Clinical Features, Management, and Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Circulation*. 2012;126(5):579-88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105718.
18. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jiménez-Quevedo P et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012;5(10):1062-70. DOI:10.1016/j.jcin.2012.06.014.
19. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Association With Predisposing Arteriopathies and Precipitating Stressors and Cardiovascular Outcomes. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(5):645-55. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.
20. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Староверов И.И. Спонтанная диссекция коронарных артерий. *Кардиология*. 2019;59(9):52-63. DOI: 10.18087/cardio.2019.9.10269
21. Thompson EA, Ferraris S, Gress T, Ferraris V. Gender differences and predictors of mortality in spontaneous coronary artery dissection: a review of reported cases. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(1):59-61. PMID: 15640544.
22. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, Taruya A, Fukuda S, Taguchi H, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(3):263-70. DOI: 10.1177/2048872613504310.
23. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*. 2014;129(16):1695-702. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002054.
24. Rashid HN, Wong DT, Wijesekera H, Gutman SJ, Shanmugam VB, Gulati R, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome - A single-centre Australian experience. *Int J Cardiol*. 2016;202:336-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.09.072.
25. Dhawan R, Singh G, Fesniak H. Spontaneous coronary artery dissection: the clinical spectrum. *Angiology*. 2002;53(1):89-93. DOI: 10.1177/000331970205300112.
26. Prasad M, Tweet MS, Hayes SN, Leng S, Liang JJ, Eleid MF, et al. Prevalence of extracoronary vascular abnormalities and fibromuscular dysplasia in patients with spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol*. 2015;115(12):1672-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.011.
27. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(6):777-86. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659.
28. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etti F, Leonzi O et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(1):66-73. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.039
29. Kanaroglou S, Nair V, Fernandes JR. Sudden cardiac death due to coronary artery dissection as a complication of cardiac sarcoidosis. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(4):244-6. DOI:10.1016/j.carpath.2015.01.001
30. Srinivas M, Basumani P, Muthusamy R, Wheeldon N. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection. *Postgraduate Medical Journal*. 2005;81(951):68-70. DOI: 10.1136/pgmj.2004.018952.
31. Chu KH, Menapace FJ, Blankenship JC, Hausch R, Harrington T. Polyarteritis nodosa presenting as acute myocardial infarction with coronary dissection. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1998;44(3):320-4. PMID: 9676806.

32. Reddy S, Vaid T, Ganiga Sanjeeva NC, Shetty RK. Spontaneous coronary artery dissection as the first presentation of systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Reports*. 2016;2016(2016):bcr2016216344. DOI: 10.1136/bcr-2016-216344.
33. Bayar N, Çağırıcı G, Üreyen ÇM, Kuş G, Küçükseymen S, Arslan Ş. The Relationship between Spontaneous Multi-Vessel Coronary Artery Dissection and Celiac Disease. *Korean Circulation Journal*. 2015;45(3):242–4. DOI: 10.4070/kcj.2015.45.3.242.
34. Nisar M, Mya T. Spontaneous coronary artery dissection in the context of positive anticardiolipin antibodies and clinically undiagnosed systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(13):1436–8. DOI: 10.1177/0961203311406765.
35. Протасова Е.А., Фурман Н.В., Титков И.В., Олейник А.О., Гусев К.В. Спонтанная диссекция коронарной артерии как причина развития острого инфаркта миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(5):70–73. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-5-70-73.
36. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, Teo K, Rangarajan S, Yusuf S. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction: The INTERHEART Study. *Circulation*. 2016;134(15):1059–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142.
37. Jaffe BD, Broderick TM, Leier CV. Cocaine-Induced Coronary-Artery Dissection. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(7):510–1. DOI: 10.1056/NEJM199402173300719.
38. Velusamy M, Fisherkeller M, Keenan ME, Kiernan FJ, Fram DB. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman precipitated by retching. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2002;14(4):198–201. PMID: 11923575.
39. Karabinos I, Papadopoulos A, Koulouris S, Kranidis A, Korovesis S, Katritsis D. Spontaneous coronary artery dissection during a dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2006;23(3):232–4. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00141.x.
40. Sivam S, Yozghatlian V, Dentice R, McGrady M, Moriarty C, Di Michiel J et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with coughing. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;13(2):235–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.003.
41. Ellis CJ, Haywood GA, Monro JL. Spontaneous coronary artery dissection in a young woman resulting from an intense gymnasium «work-out». *International Journal of Cardiology*. 1994;47(2):193–4. PMID: 7721492.
42. Aghasadeghi K, Aslani A. Spontaneous coronary artery dissection in a professional body builder. *International Journal of Cardiology*. 2008;130(3):e119–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.06.151.
43. Steinhauer JR, Caulfield JB. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(3):141–5. DOI: 10.1016/s1054-8807(01)00074-6.
44. Masuda T, Akiyama H, Kurosawa T, Ohwada T. Long-term follow-up of coronary artery dissection due to blunt chest trauma with spontaneous healing in a young woman. *Intensive Care Med*. 1996;22(5):450–2. DOI: 10.1007/BF01712164.
45. Borczuk AC, van Hoesen KH, Factor SM. Review and hypothesis: the eosinophil and peripartum heart disease (myocarditis and coronary artery dissection)—coincidence or pathogenetic significance? *Cardiovasc Res*. 1997;33(3):527–32. DOI: 10.1016/s0008-6363(96)00257-x.
46. Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Leacche M, Brancaccio G, Sani G. Emergency management of spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43(2):189–93. PMID: 11887053.
47. Martin Davila F, Delgado Portela M., Garcia Rojo M. et al. Coronary artery dissection in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Histopathology*. 1999;34:376–8.
48. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1125–30. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.010.

Информация об авторах

Холодова Валерия Евгеньевна, врач-ординатор, ГБУЗ «Научно-исследователей институт-Краевая клиническая больница #1» им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. valeiry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7495-2499>

Намиток Алим Муратович, к.м.н., зав. кардиологическим отделением №2 ГБУЗ «Научно-исследователей институт-Краевая клиническая больница #1» им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края; ассистент кафедры терапии #1 ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, apakella@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

Донец Екатерина Константиновна, врач-кардиолог ГБУЗ «Научно-исследователей институт-Краевая клиническая больница #1» им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия, donetsekaterina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5588-0768>

Кручинова София Владимировна, врач-кардиолог ГБУЗ «Научно-исследователей институт-Краевая клиническая больница #1» им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, ассистент кафедры терапии #1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, skruchinova@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-7538-0437

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследователей институт-Краевая клиническая больница #1» им. профессора С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, заведующий кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, Kosmacheva_h@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Information about the authors

V.E. Kholodova, Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia; valeiry@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7495-2499>

A.M. Namitokov, Cand. Sci. (Med.), Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; apakella@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

E.K. Donets, Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia; donetsekaterina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5588-0768>

S.V. Kruchinova, Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; skruchinova@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-7538-0437

E.D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; Kosmacheva_h@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Получено / Received: 21.01.2022

Принято к печати / Accepted: 07.02.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-106-111

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ И ТРУДНОСТЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Е. А. Бурцева, Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина, О. В. Герасимова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. Специфических, характерных только для этого заболевания симптомов нет. Могут иметь место бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов и симптомы интоксикации (В-симптомы — лихорадка выше 38°C не менее трёх дней подряд без признаков воспаления; ночные профузные поты; похудение на 10% массы тела за последние 6 мес.), интермиттирующая лихорадка, кожный зуд. У пациентов с массивным поражением средостения — боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены, при локализации ближе к грудине возможен дискомфорт за грудиной. Наличие образования средостения и гнойного процесса (абсцесса, флегмоны, остеомиелита), резистентного к хирургическому вмешательству (вскрытие, дренирование, резекция) и антибактериальной терапии требует исключения неопластического процесса. Необходимы тщательное соблюдение техники выполнения биопсии и транспортировки материала в растворе нейтрального формалина в ранние сроки в патологоанатомическую лабораторию, при нестандартных проявлениях заболевания — пересмотр биопсийного материала с обязательным выполнением иммуногистохимического исследования. Важно учитывать, что наличие коморбидности создаёт дополнительные объективные трудности в проведении диагностики и лечения, и требует коллегиального решения консилиумом специалистов по тактике ведения пациента.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, средостение, нестандартное течение болезни, биопсия, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Бурцева Е. А., Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Рябикина Е. В., Герасимова О. В. Клинический случай атипичного течения и трудностей диагностики лимфомы Ходжкина. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):106-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-106-111

Контактное лицо: Снежко Ирина Викторовна, i.snezhko@mail.ru

A CLINICAL CASE OF ATYPICAL COURSE AND DIFFICULTIES IN DIAGNOSING HODGKIN'S LYMPHOMA

Е. А. Burtseva, Y. V. Shatokhin, I. V. Snezhko, E. V. Ryabikina, O. V. Gerasimova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Hodgkin's lymphoma (LH) is a B-cell malignant lymphoproliferative disease. There are no specific symptoms characteristic only for this disease. Here may be an asymptomatic increase in peripheral lymph nodes; symptoms of intoxication (B-symptoms — fever above 38 ° C for at least three consecutive days without signs of inflammation; night profuse sweats; weight loss by 10% of body weight over the past 6 months); intermittent fever; itching; in patients with massive mediastinal lesion — chest pain, cough, shortness of breath, symptoms of compression of the superior vena cava, with localization closer to the sternum, discomfort behind the sternum is possible. The presence of the formation of mediastenia and purulent process (abscess, phlegmons, osteomyelitis), resistant to surgery (autopsy, drainage, resection) and antibacterial therapy requires the exclusion of the neoplastic process. It is necessary to carefully observe the technique of performing biopsy and transporting material in a neutral formalin solution at an early date to the pathological - anatomical laboratory, in case of non-standard manifestations of the disease, revision of the biopsy material with mandatory immunohistochemical examination. It is important to bear in mind that the presence of comorbidity (obesity, hypertension, diabetes mellitus) creates additional objective difficulties in the diagnosis and treatment, and requires a collegial decision by a consultation of specialists in patient management tactics.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, mediastinum, non-standard course of the disease, biopsy, immunohistochemical examination

For citation: Burtseva E. A., Shatokhin Y. V., Snezhko I. V., Ryabikina E. V., Gerasimova O. V. A clinical case of atypical course and difficulties in diagnosing Hodgkin's lymphoma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):106-111. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-106-111

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. Заболеваемость в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год. Клинические симптомы заболевания могут включать бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов (ЛУ), симптомы интоксикации (В-симптомы — лихорадка выше 38°C не менее трёх дней подряд без признаков воспаления, ночные профузные поты, похудение на 10% массы тела за последние 6 месяцев), интермиттирующую лихорадку, кожный зуд до расчесов, у пациентов с массивным поражением средостения — боль в груди, кашель, одышку, симптомы сдавления верхней полой вены, при локализации ближе к грудине возможен дискомфорт за грудиной [1,2]. Алгоритм диагностики предполагает ультразвуковое исследование (УЗИ) для оценки периферических ЛУ, внутрибрюшных, забрюшинных узлов, органов брюшной полости (ОБП) и малого таза. ЛУ диаметром менее 1 см считаются непораженными, 1–2 см — требуют динамического наблюдения в процессе терапии, более 2 см — считаются пораженными. Обязательным является проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП, при возможности — выполнение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ/КТ) [2,3]. Проводится трепан- или эксцизионная биопсия ЛУ либо другого очага поражения, патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала. Краевые биопсии лимфоидной ткани малоинформативны, фрагментация материала крайне затрудняет его оценку, транспортировка в течение более 1 часа без термоизоляции, помещение в раствор нейтрального формалина приводит к лизированию или некрозу тканей. Наличие в гистологическом материале реактивного полиморфноклеточного микроокружения вокруг опухолевой популяции (клетки Ходжкина, клетки Рид-Штернберга, лакунарные, мумифицированные, LP-клетки) создаёт трудности в постановке диагноза ЛХ, в связи с чем необходимо проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Неадекватная (слабая или чрезмерная) фиксация приводит к изменению морфологических свойств ткани и артефициальным результатам ИГХ [1,2,3]. О наличии этих и других сложностей в постановке диагноза свидетельствует данное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Р., 53 года, жительница Ростовской области, обратилась к гематологу Ростов-

ского медицинского университета (РостГМУ) в январе 2021 г. с жалобами на нарастание слабости, уменьшение массы тела за последние полгода более, чем на 20 кг, повышение температуры до фебрильных цифр, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, наличие свища на передней грудной клетке. С ноября 2018 г. беспокоили слабость и повышение температуры до субфебрильных цифр. В общем анализе крови (ОАК) от 28.02.2019 г. отмечено повышение лейкоцитов (WBC) до $18,29 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов (п/я) — до 18%, миелоциты — 2%, эозинофилы — 6%, микроцитоз и гипохромия эритроцитов (гемоглобин (Hb) — 119 г/л, эритроциты (Er) — $5,1 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты (PLT) — $388 \times 10^9/\text{л}$). По данным объективного исследования и УЗИ ОБП, выявлена умеренная гепатомегалия; размеры селезёнки в норме (115×48 мм). Обследована гематологом по месту жительства. Предполагаемые диагнозы — хроническое миелолиейкоз (ХМЛ) были отвергнуты на основании проведенных исследований. Не были выявлены экспрессия гена BCR-ABL (p210), мутация гена JAK2 V617F (и спустя год мутации del52bp (тип 1) и insTTGTC (тип 2) в экзоне 9 гена CALR) методом АС ПЦР, Ph-хромосома не обнаружена. В миелограмме от 13.03.2019 отмечались гиперклеточность, эритроидный росток с дисплазией (многоядерные клетки, карiorексис, межклеточные мостики). По поводу лейкомоидной реакции миелоидного типа рекомендованы санация очагов хронической инфекции и онкопоиск, однако представлены только результаты обследования у оториноларинголога, челюстно-лицевого хирурга, инфекциониста, которые патологии не выявили.

В динамике в апреле–августе 2019 г. сохранялись лейкоцитоз, анемия, повышение СОЭ до 80 мм/час. и СРБ до 55,6 мг/л. В августе 2019 г. была проведена трепанобиопсия крыла подвздошной кости. В заключении указано, что с учётом клинических данных морфологическая картина и иммунофенотип клеток более всего характерны для атипичного ХМЛ, BCR-ABL-негативного. На основании этого гематологом выставлен диагноз: ХМЛ, Ph-негативный, 2 стадия, впервые выявленный; хроническая железодефицитная анемия легкой степени. Назначена терапия: гидроксикарбамид 500 мг, препараты железа. Однако сохранялись слабость, утомляемость, повышение температуры до субфебрильных цифр, на фоне проводимой терапии появились приступообразные боли в грудной клетке. Гидроксикарбамид был отменён, с ноября 2019 г. больная получала меркаптопурин. При КТ груд-

ного отдела позвоночника от 20.11.2019 г.: КТ-картина дегенеративно-дистрофических изменений в виде остеохондроза и деформирующего спондилёза 2-й степени. 10.12.2019 г. отмечены нормальные показатели периферической крови, однако некоторое уменьшение болей в грудной клетке сопровождалось проявлениями астенического синдрома, повышением температуры до субфебрильных цифр. В январе 2020 г. отмечено повышение WBC до $25,2 \times 10^9/\text{л}$ (сдвиг влево до п/я 14%), анемия лёгкой степени (Hb 109 г/л, гипохромия, анизоцитоз), PLT $450 \times 10^9/\text{л}$, увеличение размеров селезёнки до 123×62 мм.

По словам пациентки, вскоре после выполнения стеральной пункции (в марте 2019 г.) отмечено появление болей в грудине, а через 3–4 недели — появление образований в проекции тела грудины и мечевидного отростка. 5.02.2020 г. при УЗИ мягких тканей грудной клетки зафиксированы гипоехогенные неоднородные образования в проекции средней трети грудины с неровными контурами размерами $32,5 \times 23$ мм, в нижней части грудины в проекции мечевидного отростка - размерами $60 \times 45,5$ мм, ЦДК неинформативно.

К имевшимся жалобам присоединились редкий сухой кашель с болью по ходу трахеи, одышка при ходьбе и в горизонтальном положении, ощущение хрипов в груди лежа. При флюорографии 3.02.2020 г. корни лёгких расширены за счёт ЛУ, тень сердца расширена. В ОАК от 14.02.2020 WBC $21,45 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, Hb 102 г/л, PLT $536 \times 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до 91 мм/час. При аспирационной биопсии образований грудины 18.02.2020 г. микроскопически — гнойное воспаление. Цитостатическая терапия была отменена.

При КТ ОГК 21.02.2020 г. по правому контуру сердца определяется дополнительное образование неправильной формы, неоднородной плотности (от жидкостной до мягкотканной), с волнистыми контурами, несколько оттесняющее средостение влево, приблизительным размером $131 \times 86 \times 137$ мм, распространяющееся до грудины; диффузно выходит в клетчатку передней грудной стенки и формирует два шаровидных образования с чёткими контурами, размером до 50 мм; грудные мышцы вблизи грудины утолщены (разрыхлены) до 4,5 см, инфильтрированы. Определяется тотальная деструкция тела грудины. Нельзя исключить локальное распространение через перикард в виде мягкотканной структуры размером $45 \times 30 \times 45$ мм. КТ-картина может соответствовать образованию тела грудины с выраженным мягкотканым компонентом, распространяющимся в средостение и пе-

рикард, а также клетчатку передней грудной стенки либо кистозно-солидное образование переднего средостения с прорастанием в грудину и мягкие ткани. КТ-признаки компрессионного ателектаза S7 слева, ЛУ средостения (паратрахеальные до 10 мм, единичные неувеличенные бифуркационные и парабронхиальные) размером до 8 мм по короткой оси.

22.02–10.03.2020 г. пациентка находилась на лечении в хирургическом отделении по поводу флегмоны передней грудной стенки, переднего медиастинита, остеомиелита грудины (?): проведено вскрытие, дренирование гнойника, остеонекрэктомия. Гистологически: фиброзная и жировая ткани с острым гнойным воспалением, наличием среди экссудата *резко полиморфных опухолевых клеток*. Однако материал не был направлен на ИГХ-исследование. При контрольной КТ ОГК от 3.04.2020 г. воспалительный натёчник несколько уменьшился (размеры до $92 \times 96,8 \times 80,6$ мм), отмечалось увеличение внутригрудных (до 12–14 мм) и подмышечных (до 12 мм) ЛУ.

При КТ ОГК от 14.04.2020 г. - вновь увеличение образования до $132 \times 104,4 \times 98,6$ мм, снижение Hb до 86 г/л. С 14.04 по 27.04.2020 г. - повторное хирургическое лечение: вскрытие, дренирование флегмоны и переднего гнойного медиастинита, остеонекрэктомия области грудины. При бактериологическом посеве (18.04.2020) выявлен золотистый стафилококк, чувствительный к бензилпенициллину, оксациллину, ципрофлоксацину, клиндамицину, рифампицину, амикацину. Гистологический анализ № 4575 (22.04.2020) показал частично некротизированный тканевой детрит с хроническим гнойным воспалением, развитием грануляционной и рубцовой ткани. Проводилась антибактериальная терапия. Консультация гематолога: «ХМЛ? Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа, реактивный тромбоцитоз».

При СРКТ ОГК от 12.05.2021 г. выявлены КТ-признаки объёмного образования переднего средостения (неоднородной структуры, размерами $\sim 162 \times 92 \times 145$ мм, распространяющегося на переднюю грудную стенку, с деструкцией тела грудины, с замещением мягкотканым компонентом). ЛУ средостения до 16 мм.

С 12.05 по 26.06.2020 г. пациентка находилась в отделении торакальной хирургии с диагнозом: Остеомиелит грудины, свищевая форма, стерномедиастинит. В ОАК: Hb — 89 г/л, Eг — $3,39 \times 10^{12}/\text{л}$, WBC19 — $7 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 11%, PLT — $477 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 42 мм/час. КТ грудной клетки в динамике от 27.05.2020 г., 3.06.2020 г., 18.06.2020 г. показало ЛУ до

15 мм, уплотнённую стенку перикарда. Определяется инфильтрация клетчатки переднего средостения с распространением в передне-нижние отделы правой плевральной полости и мягких тканей в области грудины, деструкция тела грудины и хрящевых отделов 4–6 рёбер с множественными секвестрами и наличием свищевого хода в клетчатку переднего средостения.

Выполнена резекция грудины. Гистологическое исследование № 1275 от 22.06.2020 г.: в доставленном материале определяется лоскут кожи с подлежащими мягкими тканями и свищевым отверстием, в краях которого отмечается хроническое гнойно-продуктивное воспаление с полями развития грануляционной ткани и обилием сегментоядерных лейкоцитов. В части препаратов обнаружены скопления крупных клеток с гиперхромными ядрами и выраженной эозинофильной цитоплазмой. ШИК-реакция — (-) в большинстве клеток. ИГХ: TDT — слабое в сосудах, Myeloperoxidase — (+) в лейкоцитах, CD117 (c-kit) — в единичных клетках, CD34 — (+) в стенках сосудов, Ki67 — очагово, вне зоны некрозов — в значительном числе ядер, Pancyto (PanCK) — (-), Vimentin — (+) в большинстве клеток, S100 — в макрофагах, NSE — в единичных клетках слабо, LCA (CD45) — (+) в большинстве клеток, PAX8 — (-), CD20 — (+) в единичных скоплениях небольшого числа В-клеток, CD3 — (+) в скоплениях мелких Т-клеток, CD30 — (+) в единичных скоплениях довольно крупных клеток, CD68 — (+) в большом числе макрофагов-гистиоцитов, PAX5 — яркое в ядрах единичных В-клеток, слабое — в немногочисленных крупных ядрах, ALK1 — (-), CD15 — (+) в многочисленных лейкоцитах. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип клеток характерны для хронического гнойно-продуктивного воспаления, однако наличие CD30+ и PAX5+ крупных клеток не позволяет исключить лимфому Ходжкина, рекомендовано гистологическое исследование наиболее измененного ЛУ.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, присоединилось выраженное похудание на 28 кг за 5 месяцев. По данным КТ, в сентябре 2020 г. впервые выявлено увеличение правого аксиллярного ЛУ до 28×37 мм. При КТ ОГК от 26.10.2020 г. пре-, ретро-стернально, выполняя правый кардиодиафрагмальный синус, распространяясь в эпикардальную клетчатку, на уровне правых отделов сердца, с толщиной слоя до 32 мм (правое предсердие несколько компремировано, листки перикарда на этом уровне уплотнены), определяются неоднородной

структуры массы, с пузырьками газа и костными фрагментами в структуре, размерами 155×73×168 мм. Имеется деструкция грудины в средней и нижней трети. В S4 правого лёгкого очаговые образования 4–15 мм. В S10 правого лёгкого, S3, S4, S5, S8 левого лёгкого определяются дисковидные ателектазы. В нижней доле левого лёгкого участки гиповентиляции. Внутригрудные ЛУ увеличены, максимально передние медиастинальные — до 20 мм. Подключичные ЛУ справа — 37 мм, аксиллярные ЛУ справа — до 20×37 мм, слева — до 23 мм. Заключение: объёмно-деструктивный процесс грудины, переднего средостения, с распространением в перикард, мягкие ткани грудной клетки. Лимфаденопатия средостения. Двусторонняя подмышечная лимфаденопатия. Правосторонняя подключичная лимфаденопатия. Полисегментарный инфильтративный процесс правого лёгкого (реактивные изменения?), очаговые образования средней доли правого лёгкого (воспалительного генеза?). Дисковидные ателектазы в лёгких. Участки гиповентиляции в нижней доле левого лёгкого.

Взята биопсия опухолевого образования переднего средостения. Гистоанализ показал, что материал малоинформативен при ИГХ-исследовании вследствие некротических изменений. Выявляются CD30-(+) клетки средних размеров, подозрительные в отношении ЛХ. Для уточнения диагноза необходим дополнительный материал в большем объёме.

7.12.2020 г. выполнена трепанобиопсия подмышечного ЛУ справа. Гистологическое и ИГХ-исследование № 2914 от 6.01.2021 г. показало, что структура ЛУ нарушена, представлена нодулями, состоящими из лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и крупных клеток, морфологически сходных с клетками Ходжкина и Рид-Штернберга, нодули разделены прослойками коллагена. Иммуногистохимия: CD20 + в В-клетках фрагментов фолликулов, CD3 в довольно многочисленных мелких Т-клетках, CD30+ в скоплениях крупных клеток, Ki67 в центрах фолликулов и в крупных ядрах, PAX5 яркое, в В-клетках, слабое в крупных ядрах, CD23 в сети ФДК имеющих фолликулов, EBV LMP отрицательно, CD15 (+) в лейкоцитах и отдельных CD30+ клетках, ALK1 — (-). Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип характерны для классической ЛХ, вариант нодулярно-го склероза.

Пациентка была направлена на консультацию к гематологу РостГМУ, у больной диагностирована ЛХ, нодулярный склероз, IVBX ст, МПИ 4, с поражением грудины, мягких тканей

передней грудной клетки, подмышечных ЛУ, образованием средостения.

Сопутствующие заболевания — остеомиелит грудины, свищевая форма. Стерномедиастинит. Гипертоническая болезнь III ст. Неконтролируемая АГ. Риск 4 (очень высокий). ХСН 2А, ФК II. Целевое АД <130/<80 мм рт. ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей, лимфостаз. Ожирение 2 ст. Железодефицитная анемия лёгкой степени.

Учитывая наличие активного гнойного процесса и высокую вероятность сложности в интерпретации результатов исследования, ПЭТ-КТ до начала терапии не проводилась [3]. Принимая во внимание распространённость процесса в средостении и неоднократное обнаружение опухолевых клеток при гистологическом исследовании при резекции грудины, выставлена IV стадия заболевания, что сделало нецелесообразным проведение трепанобиопсии. Принято решение о начале специфической терапии, так как образование в средостении с большой долей вероятности опухолевого генеза определялось уже на фоне выявления гнойного поражения тканей, вероятно, вторичных. Распространённая стадия с высоким международным прогностическим индексом предполагает проведение интенсивных курсов ПХТ по схемам ВЕАСОРР — эскалированный, ВЕАСОРР-14 или ЕАСОРР-14 [1,2,3]. Учитывая наличие данных о вторичном поражении лёгких, предпочтительными представлялись курсы без блеомицина для уменьшения вероятности присоединения пневмонита [1]. После предфазы циклофосфамидом, на фоне антибактериальной и антигиперурикемической терапии проведен курс по схеме ЕАСОРР (2–9 февраля 2021 г.). После курса значительно уменьшился, практически закрылся свищ на передней грудной стенке. Однако на фоне коморбидной патологии курсовое лечение осложнилось выраженным нарастанием отёчного синдрома, артериальной гипертензией, агранулоцитозом (ОАК от 11.02.2021 г.: WBC — $1,3 \times 10^9$ /л, нейтропения — $0,79 \times 10^9$ /л, Hb — $3,591012$ /л, Hв — 81 г/л, гипохромия, микроцитоз). При КТ ОГК от 11.02.2021: КТ-картина конгломерата правого лёгкого, мягких тканей, перикарда с деструкцией груди-

ны и центральным распадом 100×158 мм. При УЗИ — аксиллярная лимфаденопатия ($4,8 \times 2,8$ см).

С учётом исходно распространённого гнойного процесса и невозможности интенсификации лечения была назначена терапия по схеме BV-AVD (с включением брентуксимаба ведотина) [3]. КТ ОГК после двух курсов (4 введения) по схеме BV-AVD от 25.04.2021 г. показала значительное уменьшение размеров конгломерата до $55,6 \times 60,3 \times 52,2$ мм, сохранение деструкции грудины; нормальные размеры ЛУ средостения и аксиллярных. ОАК от 14.05.2021 г — норма. Проведено 6 курсов терапии с высокой эффективностью и низкой токсичностью, состояние относительно удовлетворительное. При ПЭТ/КТ от 15.12.2021 г.: ПЭТ-картина лимфопролиферативного заболевания с поражением переднего средостения с метаболической активностью ФДГ (SUVmax 2,14, размером 32×20 мм).

Выводы

Наличие образования средостения и гнойного процесса (абсцесса, флегмоны, остеомиелита), резистентного к хирургическому вмешательству (вскрытие, дренирование, резекция) и антибактериальной терапии, требует исключения неопластического процесса.

Необходимы тщательное соблюдение техники выполнения биопсии и транспортировки материала в растворе нейтрального формалина в ранние сроки в патолого-анатомическую лабораторию, при нестандартных проявлениях заболевания — пересмотр биопсийного материала с обязательным выполнением иммуногистохимического исследования.

Необходимо учитывать тот факт, что наличие коморбидности создаёт дополнительные объективные трудности в проведении диагностики и лечения, требует коллегиального решения специалистов по тактике ведения пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. В кн.: *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний*. Под ред. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018.
2. Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Дорохина Е.И. Протокол диагностики и лечения классической лимфомы Ходжкина. *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. Москва, 2018.
3. *Лимфома Ходжкина: клинические рекомендации*. Москва, 2021.

Информация об авторах

Бурцева Елизавета Алексеевна, врач отделения гематологического клиники, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3115-5991; liziuk_burtseva@mail.ru

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin-yv@yandex.ru

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; i.snezhko@mail.ru

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikel@mail.ru

Герасимова Ольга Викторовна, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-78302015; olga0921g@gmail.com

Information about the authors

Elizabeth A. Burtseva, doctor of the Department of Hematology clinic of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3115-5991; liziuk_burtseva@mail.ru

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; i.snezhko@mail.ru

Yurii V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med), Prof. Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; shatokhin-yv@yandex.ru

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med), assistant professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; ryabikel@mail.ru

Olga V. Gerasimova, assistant Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-78302015, olga0921g@gmail.com

Получено / Received: 31.01.2022

Принято к печати / Accepted: 09.02.2022

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ РАЗГЛАШЕНИЯ ВРАЧЕБНОЙ ТАЙНЫ В СВЕТЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНЫХ НОВЕЛЛ 2021 Г.

Ю.Б. Самойлова¹, И.Г. Березин², Ю.Л. Шепелева²

¹Ростовский филиал Санкт-Петербургской академии Следственного комитета, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Рассматриваются актуальные аспекты сохранения в тайне сведений ограниченного доступа, к которым относится врачебная тайна, а также риски, связанные с незаконным их сообщением третьим лицам. Особое внимание в статье уделено вопросам определения пределов правомерности разглашения врачебной тайны, а также оформлению письменного согласия гражданина на подобные действия медицинского персонала.

Ключевые слова: охрана здоровья граждан, права пациента, врачебная тайна, правовые риски, медицинская деятельность

Для цитирования: Самойлова Ю.Б., Березин И.Г., Шепелева Ю.Л. Правовое регулирование разглашения врачебной тайны в свете законодательных новелл 2021 года. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):112-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-112-115

Контактное лицо: Шепелева Юлия Леонидовна, shepeleva_yl@rostgmu.ru

LEGAL REGULATION OF DISCLOSURE OF MEDICAL CONFIDENTIALITY IN THE LIGHT OF LEGISLATIVE NOVELTIES OF 2021

Samojlova Yu.B.¹, Berezin I.G.², Shepeleva Yu.L.²

¹St. Petersburg Academy of the Investigative Committee of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Authors consider topical aspects of keeping secret information of limited access, to which medical secrecy refers, as well as risks associated with their illegal communication to third parties. Particular attention in the article is paid to the issues of determining the limits of the lawfulness of disclosing medical secrecy, as well as the registration of the written consent of a citizen for such actions of medical personnel.

Keywords: health protection of citizens, patient rights, medical secrecy, legal risks, medical activities

For citation: Samojlova Yu.B., Berezin I.G., Shepeleva Yu.L. Legal regulation of disclosure of medical confidentiality in the light of legislative novelties of 2021. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):112-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-112-115

Corresponding author: Yuliya L. Shepeleva, shepeleva_yl@rostgmu.ru

Актуальность темы обусловлена необходимостью предупреждения правовых рисков медицинской деятельности. Риски в деятельности медицинских работников связаны с так называемым пациентским экстремизмом, большим количеством проверок, жёстким контролем за деятельностью врачей. На страницах юридических (да и не только) изданий уделяется достаточное внимание правовым рискам медицинской деятельности. Так, вопросы совершенствования развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья рассматриваются в статье Брижак З.И. [1]. Анализу правовых ри-

сков при оказании медицинских услуг посвящена статья А.А. Согияйнен [2]. М.Г. Сердюк даже предлагает сформировать систему управления правовыми рисками деятельности медицинской организации [3]. Авторы данной статьи уже обращались в своих работах к правовым последствиям конфликта врача и пациента [4].

На наш взгляд, одним из рисков в деятельности медицинских работников является риск незаконного разглашения врачебной тайны. Причем в совершенно разнообразных ситуациях. Если посмотреть интернет-портал «Правосудие», то можно увидеть множество судеб-

ных решений по вопросам врачебной тайны, в которых содержится различная информация: от самых банальных нарушений законодательства, до вполне законных действий медицинских организаций и их работников. К примеру, в 2018 г. один из жителей Пермского края обратился в суд с иском к Министерству здравоохранения Пермского края. Гражданин был недоволен тем, что во всех медицинских учреждениях Пермского края была внедрена региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед», одной из функций которой является внедрение электронных медицинских карт. Он полагал, что тем самым нарушено его право на сохранение врачебной тайны, ведь к его медицинской карте может обратиться любой сотрудник медицинской организации. Суд отказал в удовлетворении требований гражданина к Министерству здравоохранения Пермского края о прекращении обработки персональных данных, удалении персональных данных из информационной системы, компенсации морального вреда, возмещении судебных расходов. Суд пришел к выводу, что обработка персональных данных, содержащих врачебную тайну, Министерством здравоохранения Пермского края осуществляется с соблюдением требований действующего законодательства. Опасения истца о возможной утечке информации не свидетельствуют о наличии нарушения его права, подлежащего судебной защите¹.

За разглашение врачебной тайны предусмотрено наступление ответственности, вплоть до уголовной. Пленум Верховного Суда Российской Федерации, разъясняя вопросы применения норм о преступлениях против конституционных прав и свобод человека и гражданина в постановлении от 25.12.2018 №46, отметил, что в ст. 137 УК РФ «Нарушение неприкосновенности частной жизни» предусмотрена ответственность за соби́рание или распространение сведений в нарушение требований ст. 13 Закона об основах охраны здоровья граждан². Следует упомянуть, что подобная ситуация, связанная с сообщением информации ограниченного доступа, возникает зачастую вследствие незнания закона либо не верного его толкования, а потому требует детального изучения.

В первую очередь акцентируем внимание на следующем факте. Несмотря на название «врачебная тайна», а именно таким образом имену-

ется анализируемая информация ограниченного доступа в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее — Закон об основах охраны здоровья граждан), соблюдать её должны не только врачи. Об этом прямо говорится в названном законе, в его статье 13. Законодательно установлен запрет на разглашение сведений, отнесенных к врачебной тайне, по сути, всем лицам, которым они стали известны «при обучении, исполнении трудовых, должностных, служебных и иных обязанностей». Таким образом, к субъектам, обязанным соблюдать врачебную тайну, отнесены ещё не ставшие врачами студенты медицинских вузов, весь медицинский персонал и другие лица.

Во-вторых, напомним, что к сведениям, охраняемым законом от разглашения, отнесены не только сведения, которые получены при лечении и медицинском обследовании, включая текущее состояние здоровья и диагноз, но и сам факт обращения за оказанием медицинской помощи.

Далее необходимо обозначить пределы правомерности разглашения врачебной тайны. И здесь первоначально следует отметить, что разрешить сообщать сведения, составляющие врачебную тайну, могут сами граждане, обратившиеся за медицинской помощью, а также их законные представители. Причем даётся такое согласие письменно. Более того, федеральным законом 02.07.2021 №315-ФЗ внесены изменения в Закон об основах охраны здоровья граждан. Теперь согласие на разглашение врачебной тайны гражданин может дать в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство. Сообщение информации ограниченного доступа при отсутствии согласия пациента невозможно даже другим медицинским организациям, и даже в интересах пациента, когда информация требуется для его лечения.

До внесения изменений в законодательство в 2021 г. к согласию, которое дал на разглашение тайны гражданин, применялись нормы Гражданского кодекса Российской Федерации о доверенности. Доверенность, как известно, прекращается с наступлением смерти.

Конституционный суд Российской Федерации рассмотрел проблему разглашения сведений ограниченного доступа после смерти в постановлении от 13.01.2020 №1-П. В этом постановлении Высший орган конституционного надзора указал: «Медицинская информация, непосредственно касающаяся не самого гражданина, а его умерших близких (супруга, родственника и др.), как связанная с памятью о дорогих ему людях, может представлять для него не меньшую важность, чем сведения о нем самом, а по-

¹ Решение Ленинского районного суда г. Перми от 1.02.2018 по делу № 2-503/18.

² Постановление Пленума Верховного Суда РФ от 25.12.2018 № 46 «О некоторых вопросах судебной практики по делам о преступлениях против конституционных прав и свобод человека и гражданина (статьи 137, 138, 138.1, 139, 144.1, 145, 145.1 Уголовного кодекса Российской Федерации)».

тому отказ в её получении, особенно в тех случаях, когда наличие такой информации помогло бы внести ясность в обстоятельства смерти, существенно затрагивает его права — как имущественные, так и личные неимущественные»³. Именно этот пробел и был устранен федеральным законом 02.07.2021 № 315-ФЗ.

Случаи предоставления сведений, составляющих врачебную тайну, без согласия гражданина или его законного представителя перечислены также в статье 13 Закона об основах охраны здоровья граждан. Их перечень достаточно обширен и является исчерпывающим. По ряду оснований сообщения таких сведений медицинский персонал действует в интересах самого пациента. Например, когда необходимо оказание медицинской помощи, а гражданин в силу своего состояния здоровья не может выразить свою волю, либо этот гражданин является несовершеннолетним. В некоторых случаях преследуется публичный интерес. Например, при угрозе распространения инфекционных заболеваний недопустимо ставить частный интерес в ущерб интересам неограниченного круга граждан, здоровье которых может быть подвержено таким заболеваниям. В публичных интересах действуют и органы предварительного расследования, суда, когда запрашивают информацию в связи с расследованием уголовного дела или судебным разбирательством, и, соответственно, лица их предоставляющие.

Особый интерес представляет положение закона о необходимости соблюдения врачебной тайны после смерти пациента. Этот вопрос длительное время был дискуссионным, но при этом весьма и весьма животрепещущим. Зачастую после смерти гражданина истребуются сведения, составляющие врачебную тайну в связи с проводимой проверкой сообщения о преступлении или при расследовании преступления. Но это тема отдельной статьи, требующей детального анализа не только Закона об основах охраны здоровья граждан, но и Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации.

В данной публикации рассмотрим ситуацию разглашения врачебной тайны тем лицам, которых укажет сам гражданин.

Исходя из буквального толкования закона, гражданин может дать согласие на разглашение сведений в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство, а так-

же письменном согласии на разглашение сведений, составляющих врачебную тайну. Такой вывод сделан в связи со следующими законодательными формулировками. «Согласие на разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, **может быть выражено также** в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство», «после смерти гражданина допускается разглашение ... лицам, указанным гражданином или его законным представителем **в письменном согласии на разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, или информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство**» (выделено авторами). Один из возможных способов оформления согласия на передачу сведений после смерти — указание в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство урегулирован нормативно. Приказом Минздрава России от 12.11.2021 №1051н утверждена форма и порядок дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, где прямо предусмотрено указание информации о лицах, которым может быть передана информация о состоянии здоровья⁴. Отметим, что документ начинает действовать с 01.03.2022, а его срок ограничен — 01.03.2028.

Круг лиц, которым может быть разглашена врачебная тайна после смерти пациента, также определяется самим гражданином, опять же письменно. По сути, это может быть любое лицо, которое укажет гражданин в письменном документе, а не только близкий родственник.

Открытым остается вопрос о том, можно ли разрешить разглашение после смерти составляющих врачебную тайну сведений организации, государственному или иному органу. Конечно, сложно представить ситуацию, что пациент указал бы орган предварительного следствия или суд как лицо, которому может быть предоставлена информация. Но вполне возможна ситуация, когда гражданин изъявит желание указать в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство страховую организацию. Ведь нередко граждане обращаются к страхованию своей жизни и здоровья, особенно востребованным такое страхование становится в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Прямого законодательного запрета на это нет. Напомним, что нормативно-правовыми ак-

³ Постановление Конституционного Суда РФ от 13.01.2020 № 1-П «По делу о проверке конституционности частей 2 и 3 статьи 13, пункта 5 части 5 статьи 19 и части 1 статьи 20 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в связи с жалобой гражданки Р.Д. Свечниковой».

⁴ Приказ Минздрава России от 12.11.2021 № 1051н «Об утверждении Порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства, формы информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и формы отказа от медицинского вмешательства».

тами без предварительного оформления согласия предусмотрена только выдача следующих документов, содержащих сведения, составляющие врачебную тайну, — медицинское свидетельство, заключение о причине смерти и диагнозе. Выписной эпикриз, который зачастую указывается страховой организацией, среди таких не назван⁵.

Запросить информацию ограниченного доступа в медицинской организации может страховщик, но при условии, что гражданин в письменной форме даст на это согласие. Согласно Закону РФ от 27.11.1992 № 4015-1 «Об организации страхового дела в Российской Федерации» организации и индивидуальные предприниматели обязаны предоставлять страховщикам по их запросам документы и заключения, связанные с наступлением страхового случая и необходимые для решения вопроса о страховой выплате, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Данный вывод подтверждается судебной практикой. Так, в апелляционном определении Санкт-Петербургского городского суда от 05.03.2019 № 33-4592/2019 сказано: в связи с подтверждением того обстоятельства, что медицинские докумен-

ты в отношении С.А.В., составляющие врачебную тайну, были истребованы не произвольно, а в связи с наступлением события, имеющего признаки страхового случая, и при согласии С.А.В., выраженного им в письменной форме, на предоставление сведений, составляющих врачебную тайну, оснований для отказа страховой организации со стороны медицинского учреждения в предоставлении документов по запросу, не имелось⁶.

Видится, что гражданин должен указать не только кому он позволяет ознакомиться с информацией о состоянии здоровья, но и в каком объеме.

Рассмотренные законодательные положения отнюдь не означают, что врач или медицинская организация по умолчанию обязаны предоставить всю медицинскую документацию лицу, которое указано в информированном добровольном согласии на медицинское вмешательство. В законе прямо указано, что предоставляются сведения ограниченного доступа «по запросу».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

⁵ Приказ Минздрава России от 15.04.2021 № 352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи»; Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»

⁶ Апелляционное определение Санкт-Петербургского городского суда от 05.03.2019 № 33-4592/2019 по делу № 2-1754/2018.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брижак З.И. Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020; 1(1):110-112. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-1-110-112.
2. Согияйнен А.А. Правовые риски медицинской деятельности в современных условиях. *Право в Вооруженных Силах*. 2017;(4):35-42. eLIBRARY ID: 28828554.
3. Свередюк М.Г. Судебная практика по реализации законодательства об охране здоровья граждан. *Российский судья*. 2021;(11):8-13. DOI: 10.18572/1812-3791-2021-11-8-13.
4. Березин И.Г., Самойлова Ю.Б., Шепелева Ю.Л. Конфликт врача и пациента: правовые последствия // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(3):118-122. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-118-122.

Информация об авторах

Самойлова Ю.Б., кандидат юридических наук, директор Ростовского филиала Санкт-Петербургской академии Следственного комитета Российской Федерации; ORCID 0000-0002-8506-5641; e-mail: y.b.samoilova@yandex.ru.

Березин Игорь Гарриевич, кандидат психологических наук, заведующий кафедрой медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-2388-5169; e-mail: berezin_ig@rostgmu.ru.

Шепелева Юлия Леонидовна, кандидат политических наук, доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Information about the authors

Samoilova Yu.B., St. Petersburg Academy of the Investigative Committee of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-8506-5641; e-mail: y.b.samoilova@yandex.ru.

Berezin I.G., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2388-5169; e-mail: berezin_ig@rostgmu.ru.

Shepeleva Yu.L., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Получено / Received: 11.02.2022

Принято к печати / Accepted: 14.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-1-116-120

ПРЕПОДАВАНИЕ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ: УРОКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.Ю. Пономарева, К.Д. Дорогойкина, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

В статье обсуждаются особенности преподавания клинической дисциплины (госпитальная терапия) в особых условиях пандемии, возможности сочетания очной и дистанционной форм обучения, представлен опыт использования дистанционных технологий в качестве дополнения к традиционным формам преподавания клинической дисциплины.

Ключевые слова: учебный процесс, образовательные технологии, дистанционные технологии, ситуационная задача

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Преподавание терапии в условиях пандемии: уроки и перспективы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-116-120

Контактное лицо: Ребров Андрей Петрович, aprebrov@yandex.ru

TEACHING THERAPY IN A PANDEMIC: LESSONS AND PERSPECTIVES

E.Yu. Ponomareva, K.D. Dorogoikina, A.P. Rebrov

V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia

The article discusses the features of teaching clinical discipline (hospital therapy) in the special conditions of a pandemic, the possibility of combining full-time and distance learning, presents the experience of using distance technologies as an addition to traditional forms of teaching clinical discipline.

Keywords: educational process, educational technologies, distance technologies, situational task

For citation: Ponomareva E.Yu., Dorogoikina K.D., Rebrov A.P. Teaching therapy in a pandemic: lessons and perspectives. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-1-116-120

Corresponding author: Andrey P. Rebrov, aprebrov@yandex.ru

Введение

Концепция развития высшего медицинского образования, принятая в настоящее время в Российской Федерации, ориентирована на модель подготовки медицинских кадров, которая создаст необходимые условия для сохранения и восстановления здоровья населения путем предоставления гарантированного уровня медицинской помощи¹. Достаточное владение компетенциями в высшей медицинской школе служит результатом освоения образовательных программ и рассматривается как основная цель обучения [1]. При преподавании клинической терапевтической дисциплины решающее

значение принадлежит формированию профессиональных компетенций [1], содержание которых сводится к навыкам сбора информации о пациенте, её анализа, синтеза, планирования и действий, направленных на оказание врачебной помощи.

Преподавание терапии в условиях пандемии

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета осуществляет преподавание внутренних болезней, работая со студентами старших курсов и ординаторами, более 110 лет. В нынешних условиях основой образовательного процесса при реализации программ в процессе преподавания госпитальной терапии является применение педагогических средств, интегрирующих новые и тра-

¹ Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, уровень высшего образования специалист, специальность 31.05.01 «лечебное дело» (приложение к приказу Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 г. № 95). <http://fgosvo.ru/310501>.

диционные образовательные технологии. Традиционные форматы образовательного процесса, такие как клинический разбор, курация пациентов, написание истории болезни, эпикризов и т.п., насыщаются и обогащаются современными возможностями (использование электронных ресурсов, элементов игрового обучения). Проблемно ориентированное преподавание, используемое в медицинском ВУЗе [2], всегда было неотъемлемой частью учебного процесса на кафедре госпитальной терапии, а его модульная организация естественным образом проистекает из самого содержания терапии как клинического направления. Методам, основанным на кейс-технологиях, т.е. анализе реальных ситуаций (клинический разбор, ситуационная задача, деловая игра и т.п. с соответствующим методическим обеспечением), отводится особое место в учебном процессе. Именно эти методы формируют базовые профессиональные врачебные компетенции: способность к квалифицированному сбору и обработке первичной информации о пациенте, диагностике, планированию дополнительного обследования, назначению лечения. Для повышения интереса к преподаваемой дисциплине и мотивации к профессиональному росту используются игровые и соревновательные формы (проведение олимпиад, деловые игры), а также активное вовлечение самих обучающихся в образовательный процесс (создание совместных пособий, иллюстративных материалов, задач и т.п.).

Ещё до наступления пандемии и особенно в её начале в профессиональном сообществе неоднократно обсуждались самые различные аспекты организации обучения в дистанционном формате, в том числе в высшей школе [3]. При этом выделяют как недостатки, так и преимущества такого формата. К преимуществам можно отнести экономию времени, сил и средств на проезд к месту обучения, возможность выбора образовательной траектории, учебного заведения, преподавателя вне зависимости от расстояния, детализации, повторов изложения материала при необходимости, т.е. освоения дисциплины в собственном темпе и повышения уровня субъектности студентов по отношению к своей образовательной траектории [4]. К недостаткам дистанционного обучения совершенно справедливо относят снижение эмоциональной составляющей образования, обеспечиваемой живым общением студента и преподавателя, студентов между собой. Это неизбежно влечет снижение мотивации, особенно у тех обучающихся, у кого она и без того была недостаточно высокой. Полноценный контроль и оценивание знаний сту-

дентов, их готовности к занятиям, степени вовлеченности каждого участника занятия также затруднительны при проведении занятий в дистанционном формате. Преподавание клинических дисциплин в дистанционном формате (в отличие от фундаментальных и гуманитарных) имеет дополнительные и очень существенные ограничения, сводящие на «нет» все преимущества такого формата. Анализируя возможности применения дистанционных технологий применительно к преподаванию терапии, можно сделать вывод, что чтение лекций, тестовый контроль и решение ситуационных задач пусть и с ограничениями, но вполне возможны в дистанционном формате. Однако формирование базовых врачебных компетенций невозможно или существенно ограничено без контакта с реальными пациентами, в связи с чем получение медицинского образования в дистанционном формате никогда всерьез не рассматривалось.

Тем не менее, педагогические технологии должны отвечать не только целям и задачам образования, но и динамично меняться в связи с требованиями времени и жизненной ситуации, что произошло в период пандемии. Пандемия коронавирусной инфекции поставила образование вообще и высшее медицинское образование в частности перед необходимостью решать совершенно новые, не известные ранее проблемы [5, 6]. Кроме эпидемических ограничений, технических трудностей обеспечения и освоения дистанционного формата обучения, кафедры, ведущие клиническое преподавание, столкнулись с дополнительными вызовами. К ним следует отнести дефицит, а иногда и полное отсутствие клинических баз (профильных пациентов и учебных помещений), необходимость для участников образовательного процесса сочетания учебы с работой в ковид-госпиталях, многочисленные случаи заражения среди студентов и преподавателей. Более чем год кафедра госпитальной терапии вынуждена была работать в условиях существенного уменьшения коечного фонда клинических баз в связи перепрофилированием терапевтического коечного фонда для оказания помощи пациентам с инфекцией COVID-19.

В этих условиях процесс освоения профессиональных компетенций врача-терапевта в процессе преподавания претерпел вынужденную трансформацию. Вследствие ограничения возможности полноценного сбора информации (курация пациентов, сбор анамнеза, физическое обследование) акценты были вынужденно смещены на формирование навыков анализа имеющейся информации, формулировку диагностических заключений, плани-

рование дополнительного обследования, назначение терапии. Особую роль сыграло использование ранее разработанных ситуационных задач, массивов тестовых заданий, иллюстративного материала и насыщение им дистанционной образовательной платформы медицинского университета. При переводе учебного процесса на длительный период времени в дистанционный формат разработанный ранее большой массив ситуационных задач был достаточно быстро трансформирован под актуальные текущие задачи образовательного процесса и явился в какой-то степени основной заменой клиническому преподаванию у постели больного, а также важным средством контроля степени усвоения базовых профессиональных компетенций. Сотрудники кафедры смогли в короткий промежуток времени оперативно «насытить» структуру образовательного портала СГМУ обширным учебным и контролирующим материалом, и в этой части образовательный процесс не пострадал. Полностью проявились преимущества дистанционных образовательных технологий в преподавании относительно нового курса функциональной диагностики. Возможность детального тщательного рассмотрения и изучения иллюстративных материалов (ЭКГ) с обсуждением в группе может быть наилучшим образом использована именно в дистанционном формате.

Работая в дистанционном формате с ординаторами, каждый преподаватель выделял часть учебного времени на обсуждение реальных клинических ситуаций, возникающих в их работе с пациентами в условиях поликлиник и ковид-госпиталей. На ежегодной конференции ординаторов «Клиническая ординатура — шаг к совершенству» кафедра госпитальной терапии инициировала обсуждение актуальных аспектов оказания помощи пациентам с коронавирусной инфекцией в профессиональном сообществе, акцентировав внимание на проблемах внутренней патологии. В текущем учебном году эта работа будет продолжена. Сотрудниками кафедры за период дистанционного обучения были подготовлены учебные пособия, доступные студентам и ординаторам на образовательном портале СГМУ.

Вместо традиционного тестирования (использование компьютерных классов, тестов на бумажных носителях) в дистанционном формате возможно исключительно написание тестов в формате онлайн. При существующих ограничениях такого метода с целью объективного контроля знаний (если не прибегать к сложным и дорогостоящим технологиям) у него есть некоторые преимущества: возможность использования встроенного в тестовые задания иллюстративного материала, динамичное обновление заданий, использование тестов в большей степени не для контроля, а для пояснения.

В период пандемии мы впервые провели интеллектуальные состязания — олимпиаду для ординаторов по терапии в дистанционном формате [7]. И хотя частичных потерь, естественных для этого формата по сравнению с прежним, «очным» режимом, избежать не удалось (снижение эмоционального фона, спортивной составляющей из-за большей возбудимости поиска правильных ответов и т.п.), мероприятие состоялось и было высоко оценено участниками. К тому же задания конкурсов в 2020–2021 учебном году были актуализированы в соответствии с новыми реалиями и вызовами, сформированными пандемической ситуацией. Таким образом, педагогическая технология должна обладать способностью к развитию и совершенствованию в соответствии с меняющимися условиями медицинского образования.

Анализируя составные части образовательного процесса на практическом занятии по госпитальной терапии, можно сделать вывод, что традиционный формат обучения «у постели больного» предоставляет студенту и преподавателю неопределимые преимущества полноценного контакта с пациентом и возможность поэтапного решения реальной клинической ситуации с отработкой всех основных действий практической работы врача. Все недостатки и ограничения дистанционного формата обусловлены именно отсутствием такой возможности. Однако следует признать, что, помимо невозможности беседы с реальным больным и его физикального обследования, все остальные этапы врачебной работы (формулировка и обоснование диагностического заключения на основе представленной информации, планирование дополнительного обследования и обсуждение его результатов, назначение лечения) могут быть реализованы. В условиях перепрофилирования коечного фонда, существенного ограничения доступа студентов к пациентам с патологией внутренних органов в первый год пандемии указанные навыки формировались без непосредственного контакта с пациентом, при моделировании реальной клинической ситуации в дистанционном режиме.

Осознанное восприятие студентами целей обучения, необходимости приобретения определенных компетенций по окончании обучения влияет на качество образовательных результатов [4]. Для изучения оценки качества обучения по мнению обучающихся проведе-

но анонимное анкетирование 170 обучающихся (70 студентов 5 курса и 100 студентов 6 курса лечебного факультета). Опрос проведен с использованием Гугл-форм. Студентам предлагалось ответить на вопросы о качестве учебного материала, размещённого на образовательной платформе/портале СГМУ, роли и значении практических занятий в очном и дистанционном формате, оценить собственную готовность к практической работе. В ответах на вопросы использован принцип своеобразной «визуально-аналоговой шкалы», когда студент может оценить свои представления по заданному вопросу по 10-балльной системе, от 0 до 10, при этом градация оценки разъясняется в пояснении к вопросу (0 соответствует минимальному значению показателя, 10 — максимальному).

Ценность материалов образовательного портала для теоретической подготовки подавляющее большинство опрошенных студентов 5 и 6 курсов оценили от 8 баллов и выше, при этом 36% выставили максимальный балл. Высокую оценку получили и практические занятия, проводимые в дистанционном формате: основная часть опрошенных оценила их ценность в собственной теоретической подготовке свыше 7 баллов, и 51% студентов поставило максимальный балл. Многие студенты также высоко оценили и вклад дистанционных занятий в практическую подготовку (75% оценок от 7 баллов и выше), осознавая ограничения такого формата. Студенты 6 курса, имеющие возможность за два года сравнить очный и заочный режимы преподавания госпитальной терапии, все же отдают предпочтение очному обучению, как в теоретическом, так и в практическом аспекте.

На кафедре успешно реализуется балльно-рейтинговая система оценки успеваемости, позволяющая, в частности, систематически работающим и дисциплинированным студентам получать автоматическую аттестацию по дисциплине. Заинтересованные студенты в полном объеме воспользовались ее преимуществами, особенно в той части, когда постоянная систематическая работа на занятии вознаграждается возможностью автоматической аттестации по дисциплине. Не случайно 58% опрошенных обучающихся считают рейтинг фактором не только объективной оценки успеваемости, но и мотивации к изучению дисциплины.

В новом курсе функциональной диагностики (преподается в течение двух лет) реализованы преимущества дистанционных технологий: высокое качество иллюстративного материала, возможность детализации при рас-

смотрении электрокардиограммы, подробного и повторного разбора трудных для интерпретации аспектов и т.п. Отрицательные черты занятий в дистанционном формате (трудности объективного контроля степени вовлеченности и знаний) вполне преодолимы, так как проведение зачетного занятия по функциональной диагностике не требует обязательного контакта с пациентами и доступа в стационар. Свыше 60% опрошенных оценили уровень собственных знаний и умений, приобретенных по этой дисциплине, от 8 до 10 баллов по 10-балльной шкале. Возможно, это не вполне соответствует действительности и отражает, скорее, эмоциональное позитивное ощущение студентов от курса, но следует отметить такую высокую самооценку как мотивирующий момент для дальнейшего более углубленного изучения дисциплины.

На вопрос о самооценке готовности к практической работе большинство выпускников и студентов 5-го курса ответили, что вполне уверены в себе. Свыше 67% оценили собственную готовность к практической работе по окончании вуза как высокую (от 8 баллов и выше).

Заключение

Безусловно, выводы, сделанные о качестве преподавания на основе мнения студентов, имеют существенные ограничения. Объективную оценку качества преподавания может дать государственная комиссия при приёме итоговой аттестации, профессиональное сообщество в процессе аккредитации, работодатель. Тем не менее, оценка обучающихся необходима, в той или иной степени может служить основой для внесения корректив в организацию и содержание педагогического процесса. Самый важный вывод, сделанный нами в процессе изучения литературы и собственного опыта преподавания, заключается в том, что не следует противопоставлять очную и дистанционную формы обучения, а использовать преимущества дистанционных технологий в качестве дополнения к традиционным при безусловном приоритете последних в подготовке будущих врачей. Необходима интеграция современных технологий в учебный процесс. Необходимо развивать и совершенствовать дистанционные формы обучения, но только как дополнение к базовым технологиям преподавания дисциплины «у постели больного».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романова М.М., Зуйкова А.А., Берлева С.Ю. Особенности компетентностного подхода при преподавании поликлинической терапии в медицинском ВУЗе. *Научное обозрение. Педагогические науки*. 2018;(6):41-45. eLIBRARY ID: 36881559.
2. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Проблемно-модульное обучение в медицинском вузе с элементами конструктивной педагогики. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2014;3(17):53-58. eLIBRARY ID: 22702662
3. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Сулима М.В. Дистанционные технологии обучения в медицинском вузе. *Амурский медицинский журнал*. 2018;1-2(20-21):140-144. eLIBRARY ID: 35028492.
4. Российское высшее образование: уроки пандемии и меры по развитию системы. Под ред. Суханова Е.А. Томск: *Национальный исследовательский Томский государственный университет*, 2020.
5. Алексеева А.Ю., Балкизов З.З. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: проблемы и пути решения. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2020;11(2):8-24. DOI: 10.24411/2220-8453-2020-12001
6. Амлаев К.Р., Кошель В.И., Ходжаян А.Б., Койчуева С.М., Агранович Н.В., Ветрова И.Н., и др. Медицинский ВУЗ в условиях пандемии COVID-19: новые вызовы и выученные уроки. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2020;11(3):176-185. DOI: 10.24411/22208453-2020-13015.
7. Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д., Сафарова К.Н., Ребров А.П. Олимпиада по терапии как образовательная технология и элемент воспитательного процесса в медицинском вузе. *Терапия*. 2018;7-8:12-18. DOI: 10.18565/therapy.2018.7-8.12-17

Информация об авторах

Пономарева Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0001-6187-7525. E-mail: ponomareva_elena1@mail.ru

Дорогойкина Ксения Дмитриевна, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0003-1765-2737. E-mail: axxinuya@mail.ru

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: aprebrov@yandex.ru

Information about the authors

Elena Yu. Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0001-6187-7525. E-mail: ponomareva_elena1@mail.ru

Ksenia D. Dorogoikina, assistant lecture, Department of Hospital Therapy of General Medicine Faculty, V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0003-1765-2737. E-mail: axxinuya@mail.ru

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the chair of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovskyy Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: aprebrov@yandex.ru

Получено / Received: 11.01.2022

Принято к печати / Accepted: 01.02.2022

