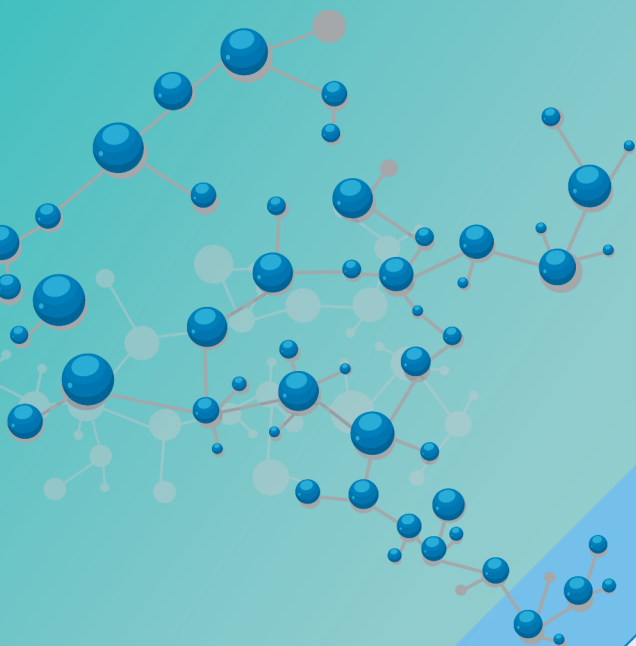


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 2 /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

Т.3, №2, 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)

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)
Дробот 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)
Клярская 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)

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)

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.

Дата выхода в свет: 30.06.2022 Зак. 309

Тираж: 100 экз. Цена свободная

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.3, №2, 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)
Levitani 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)

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 (St.Petersburg, Russia)

SCIENCE EDITOR:

Larisa A. Khaishcheva, 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: 30.06.2022 Order 309
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

Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Трубникова М.А., Арутюнов А.Г.	
ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК	7-18
Стаценко М.Е., Туркина С.В., Устинова М.Н., Тумаренко А.В., Свириденко О.Ю., Свириденко А.О.	
ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ	19-24
Ребров А.П.	
БОЛЬ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ.....	25-31
Маляревская О.В., Намитоков А.М., Кручинова С.В., Космачева Е.Д.	
ИНГИБИТОРЫ PCSK9: РОЛЬ В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ	32-40

Оригинальные исследования

Федотов П.А., Симоненко М.А., Сазонова Ю.В., Борцова М.А., Костомаров А.Н., Федорова М.А., Баутин А.Е., Николаев Г.В., Гордеев М.Л., Карпенко М.А., Первунина Т.М., Ситникова М.Ю.	
ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА.....	41-54
Лихачев-Мищенко О.В., Гарина И.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В.	
ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ, РЕГИСТРИРУЕМЫХ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА, НА ЧАСТОТУ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ СОБЫТИЙ	55-62
Ждамарова О.И., Елисеева Л.Н., Урбан П.И.	
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИОСМИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА ПОЧЕК	63-70
Невзорова В.А., Присеко Л.Г., Ахмедова Э.Б., Лемтюгова Э.К., Борисенко Е.А.	
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КУРЕНИЯ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ЛИЦ УСЛОВНО-ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ЭТАПА ЭССЕ-РФ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ)	71-79
Кароли Н.А., Канаева Т.В., Грашкина М.В., Ребров А.П.	
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	80-85
Ахмедов В.А., Гавриленко Д.А.	
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ СРЕДИ СПОРТСМЕНОВ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОНЛАЙН-ОПРОСА)	86-92
Балязина Е.В., Кадян Н.Г., Балязин В.А.	
ДОЛИХОЭКТАЗИЯ АРТЕРИЙ МОЗЖЕЧКА – ОСНОВА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА КЛАССИЧЕСКОЙ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ НЕВРАЛГИИ У ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ.	93-99

Клинические случаи

Тарловская Е.И., Соловьева Е.В., Попова Н.А., Власова Т.В., Горбунова М.Л., Идабаева Н.В., Почукалина Ю.А.	
ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА	100-106
Воробьев С.В., Иванова А.А., Рассказова М.А., Слюсаренко Д.А., Петровская Е.Ю., Кузьменко Н.А.	
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	107-115

Мнение эксперта

Волкова Н.И., Волков А.В.	
ФОРМА И СОДЕРЖАНИЕ «БОЛЕЗНИ»	116-121

Лекции

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикова Е.В., Дегтерева Е.В.	
ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)	122-133

Медицина и право

Агансон Г.И., Петренко А.В.	
РЕЦЕПЦИЯ РИМСКОГО ПРАВА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАВОВОЙ НАУКИ РОССИИ.	134-136

CONTENTS:

Review

Bashkinov R. A., Batluk T. I., Melnikov E. S., Trubnikova M. A., Arutyunov A. G.

INFLUENCE OF METABOLIC DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF RENAL PATHOLOGY.....7-18

Statsenko M. E., Turkina S. V., Ustinova M. N., Tumarenko A. V., Sviridenko O. Yu., Sviridenko A. O.

HYPERURICEMIA AS A PREDICTOR OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....19-24

Rebrov A. P.

PAIN, NSAIDS, AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A DIFFICULT RELATIONSHIP.....25-31

Malyarevskaya O. V., Namitkov A. M., Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D.

PCSK9 INHIBITORS: ROLE IN REDUCING CARDIOVASCULAR DISEASES.....32-40

Origins

Fedotov P. A., Simonenko M. A., Sazonova Y. V., Bortsova M. A., Kostomarov A. N., Fedorova M. A., Bautin A. E., Nikolaev G. V.,

Gordeev M. L., Karpenko M. A., Pervunina T. M., Sitnikova M. Y.

MORTALITY RISK FACTORS IN PATIENTS WHO ARE IN HEART TRANSPLANTATION WAITING LIST.....41-54

Likhachev-Mishchenko O. V., Garina I. A., Khaisheva L. A., Shlyk S. V.

EVALUATION OF THE IMPACT OF ASYMPTOMATIC SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS ON THE INCIDENCE

OF SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS.....55-62

Zhdamarova O. I., Eliseeva L. N., Urban P. I.

ADDITIONAL EFFECTS OF DIOSMIN IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH

IMPAIRED RENAL VENOUS BLOOD FLOW.....63-70

Nevzorova V. A., Priseko L. G., Akhmedova E. B., Lemtyugova E. K., Borisenko E. A.

THE PREVALENCE OF SMOKING AMONG THE POPULATION OF RESIDENTS OF PRIMORSKY KRAI (ACCORDING

TO THE REGIONAL STAGE OF THE ESSAY-RF IN PRIMORSKY KRAI).....71-79

Karoli N. A., Kanatva T. V., Grashkina M. V., Rebrov A. P.

ANTIBACTERIAL THERAPY FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN OUTPATIENTS CARE.....80-85

Akhmedov V. A., Gavrilenko D. A.

PREVALENCE AND MECHANISMS OF ABDOMINAL PAIN DEVELOPMENT AMONG ATHLETES DURING EXERCISE

(RESULTS OF AN ONLINE SURVEY).....86-92

Balyazina E. V., Kadyan N. G., Balyazin V. A.

DOLICHOECTASIA OF CEREBELLAR ARTERIES IS THE BASIS OF NEUROVASCULAR CONFLICT AS AN ETIOLOGICAL

FACTOR OF CLASSICAL TRIGEMINAL NEURALGIA IN RESIDENTS OF THE ROSTOV REGION.....93-99

Clinical cases

Tarlovskaya E. I., Solovyova E. V., Popova N. A., Vlasova T. V., Gorbunova M. L., Idabaeva N. V., Pochukalina Yu. A.

A CLINICAL CASE OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA (ADP).....100-106

Vorobyov S. V., Ivanova A. A., Rasskazova M. A., Slyusarenko D. A., Petrovskaya E. Y., Kuzmenko N. A.

A CLINICAL CASE OF FAVORABLE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH

TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....107-115

Expert opinion

Volkova N. I., Volkov A. V.

FORM AND CONTENT OF «DISEASE».....116-121

Lectures

Shatohin Yu. V., Snezhko I. V., Ryabikina E. V., Degtereva E. V.

THE SIGNIFICANCE OF URINE STUDY IN THE DIAGNOSTICS OF DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM (LECTURE FOR

PRACTITIONING DOCTORS).....122-133

Medicine and law

Aganson G. I., Petrenko A. V.

THE ROLE OF THE RECEPTION OF ROMAN LAW IN MEDICAL LEGAL SCIENCE OF RUSSIA.....134-136

Глубокоуважаемые коллеги!

В очередном номере журнала Вашему вниманию предлагается ряд обзоров, посвященных актуальным проблемам практического здравоохранения. В обзоре Башкинова Р.А. с соавторами представлены современные данные о влиянии нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, избыточной массы тела и ожирения на формирование патологии почек. Патогенетические механизмы данных взаимодействий остаются не до конца изученными и являются предметом большого количества экспериментальных и клинических исследований. Проблеме хронической болезни почек посвящен и обзор Реброва А.П. (г. Саратов), в котором обсуждаются такие вопросы, как встречаемость болевого синдрома у пациентов с хронической болезнью почек, частота применения нестероидных противовоспалительных препаратов, описаны возможные риски неблагоприятного влияния этих препаратов на состояние почек. Заслуживает внимания обзор группы авторов из Волгоградского государственного медицинского университета (Стаценко М.Е. с соавторами), в котором представлена комплексная оценка значимости гиперурикемии в развитии неалкогольной жировой болезни печени, описаны результаты многочисленных исследований, позволяющие судить об увеличении социального и экономического бремени заболевания под влиянием гиперурикемии. Учитывая актуальность проблемы дислипидемии, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, надеемся, что большой интерес у читателей вызовет обзор современных взглядов на роль ингибиторов PCSK9 в снижении сердечно-сосудистого риска, место этой группы препаратов в клинических рекомендациях Европейского и Российского кардиологических обществ (Маляревская О.В. с соавторами, г. Краснодар).



Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным вопросам болезнь-модифицирующей терапии и трансплантации сердца у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, оценке прогностического влияния нарушений ритма сердца во время проведения хронического гемодиализа на частоту серьезных нежелательных событий, распространенности курения и его связи с факторами кардиоваскулярного риска, по данным регионального этапа ЭССЕ-РФ в Приморском крае, антибактериальной терапии на амбулаторном этапе в реальной практике у пациентов с COVID-19, изучению эффектов диосмина в лечении артериальной гипертензии у пациентов с нарушением венозного кровотока почек. Интересными представляются результаты онлайн-опроса, позволившие судить о распространенности и механизмах развития абдоминальной боли среди спортсменов во время физических упражнений (Ахмедов В.А., Гавриленко Д.А., г. Омск). Надеемся, что внимание читателей привлекут результаты исследования, посвященного долинхозктазии артерий мозжечка как этиологическому фактору классической тригеминальной невралгии (Балязина Е.В. с соавторами, г. Ростов-на-Дону).

Традиционно в номер включены статьи с описанием сложных клинических случаев. В одном из клинических случаев, представленном Парловской Е.И. с соавторами (г. Нижний Новгород),

подробно описаны ошибки диагностики и проблемы ведения пациента с алкогольным поражением сердца. Второй клинический разбор демонстрирует случай благоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени у больного с сахарным диабетом 2 типа (Воробьев С.В. с соавторами, г. Ростов-на-Дону).

Чрезвычайно интересной представляется статья Волковой Н.И. и Волкова А.В. (г. Ростов-на-Дону) о форме и содержании «болезни», в которой описан новый метод сущностного определения нозологического вида заболеваний, дана классификация процессов, составляющих форму заболевания, предложена методика его описания в графической форме.

Одной из сложных задач клинической практики является своевременная диагностика заболеваний системы крови. В лекции для практикующих врачей, подготовленной проф. Шатохиным Ю.В. с соавторами (г. Ростов-на-Дону), обозначена роль исследования мочи в диагностике заболеваний системы крови, показано, что грамотная интерпретация анализа мочи в сочетании с клинической картиной — путь к успешной постановке диагноза.

Безусловно, внимание врачей привлечет статья Агансона Т.И. и Петренко А.В. (г. Ростов-на-Дону), посвященная рецепции Римского права и ее значению в совершенствовании медицинской правовой науки в России.

Желаем приятного чтения и успехов в работе!

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

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Р. А. Башкинов^{1,2}, Т. И. Батлук^{1,3}, Е. С. Мельников^{1,2}, М. А. Трубникова^{1,4}, А. Г. Арутюнов¹¹«Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия⁴ООО «Фрезениус Медикал Кеа Кубань», г. Сочи, Россия

Большой вклад в развитие патологии почек, в том числе и в прогрессирование хронической болезни почек, вносят факторы риска, связанные с нарушением метаболических процессов. К ним относятся нарушения углеводного обмена (предиабет, сахарный диабет), дислипидемии, избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, гиперурикемия. Своевременное выявление этих факторов и их коррекция могут иметь решающее значение для пациента в контексте почечного повреждения. В обзоре представлены данные о влиянии нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, избыточной массы тела и ожирения на формирование патологии почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, избыточная масса тела, гиперурикемия, дислипидемия, предиабет, сахарный диабет

Для цитирования: Башкинов Р. А., Батлук Т. И., Мельников Е. С., Трубникова М. А., Арутюнов А. Г. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.

Контактное лицо: Арутюнов Александр Григорьевич, agarutyunov@mail.ru

INFLUENCE OF METABOLIC DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF RENAL PATHOLOGY

R. A. Bashkinov^{1,2}, T. I. Batluk^{1,3}, E. S. Melnikov^{1,2}, M. A. Trubnikova^{1,4}, A. G. Arutyunov¹¹«Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia²«North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia³«Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow⁴LLC «Fresenius Medical Care Kuban», Sochi, Russia

A large contribution to the development of kidney pathology, including the progression of chronic kidney disease, is made by risk factors associated, among other things, with impaired metabolic processes. These include disorders of carbohydrate metabolism (prediabetes, diabetes mellitus), dyslipidemia, overweight, obesity, metabolic syndrome, hyperuricemia. Timely identification of these factors and their correction can be crucial for the patient in the context of kidney damage. The review presents data on the impact of disorders of carbohydrate, lipid and purine metabolism, overweight and obesity on the formation of kidney pathology.

Keywords: chronic kidney disease, overweight, hyperuricemia, dyslipidemia, prediabetes, diabetes mellitus

For citation: Bashkinov R. A., Batluk T. I., Melnikov E. S., Trubnikova M. A., Arutyunov A. G. Influence of metabolic disorders on the development of renal pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.

Corresponding author: Alexander G. Arutyunov, agarutyunov@mail.ru

Введение

Патология почек является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Её важность определяется как значимым влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов, так и чрезвычайно высокой распространённостью и серьёзным вызовом для системы здравоохранения. Признаки повреждения почек и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляются как минимум у каждого десятого представителя общей популяции, а распространённость хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), ожирение и метаболический синдром (МС). Известно, что в формировании патологии почек выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) [1]. К модифицируемым ФР, помимо прочих, относятся нарушения метаболических процессов, такие как СД, дислипидемии (ДЛП), гиперурикемия (ГУ) и ожирение [1–5]. Отдельное место в структуре выявления поражения почек занимают пациенты с перенесённой коронавирусной инфекцией, в том числе ранее не имеющие признаков ХБП [6,7].

В последние годы наблюдается увеличение распространённости метаболических нарушений во многих странах мира, в связи с улучшением качества и продолжительности жизни, а также особенностями питания и образа жизни (ОЖ) в индустриально и экономически развитых областях. Выявление этиологических факторов имеет большое значение в ведении пациента с патологией почек. Необходимость идентификации конкретных причин обусловлена различными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования. В то же время терапевтическое воздействие на выявленные факторы способно существенно замедлить патологический процесс и как можно дольше сохранять нормальную функцию органа [1, 8–13].

Целью данной работы являлось изучение влияния нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, а также ожирения на формирование патологии почек.

Поражение почек при нарушениях углеводного обмена

Предиабет — это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (нарушения гликемии натощак (НГН) и нарушения толерантности к глюкозе

(НТГ)) [14]. «Американское Диабетическое Общество» (ADA) в качестве одного из критериев диагностики предиабета рекомендует использовать значение повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от 5,7% до 6,4% [15]. Среди пациентов с предиабетом ежегодно у 5–10% происходит прогрессирование до полноценного СД [16]. Gerstein Н. С. и соавт. [17] в метаанализе показали, что среднегодовые показатели заболеваемости СД 2 типа для изолированного НТГ (порядка 4–6% пациентов) и НГН (порядка 6–9% пациентов) были ниже, чем у лиц, имеющих оба состояния (порядка 15–19% пациентов). В исследовании по профилактике диабета в Китае 20-летняя заболеваемость СД была выше (>90%) среди пациентов с НТГ [18]. В других крупных исследованиях, посвящённых оценке перехода от предиабета к СД 2 типа были получены сопоставимые результаты: среднегодовая заболеваемость составила 11% в исследовании «Программы профилактики диабета» (DPP), 6% среди участников с НГН в многоэтническом исследовании атеросклероза в США (MESA), 9% среди участников с НГН и 7% среди участников с HbA1c 5,7–6,4% в японском популяционном исследовании. Данные вышеуказанных научных работ демонстрируют, что риск развития СД у пациентов с НТГ и/или НГН в целом аналогичен риску, связанному с повышением HbA1c [19–22]. По данным группы экспертов ADA, до 70% пациентов с предиабетом, в конечном итоге, будут иметь СД 2 типа.

Повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови считается одним из самых часто встречаемых факторов поражения почек. Так, диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития терминальной стадии ХБП во всех регионах мира. Гипергликемическая среда приводит к изменениям клеточного метаболизма почек и замедляет поступление промежуточных продуктов глюкозы, жирных кислот (ЖК) и аминокислот в ткани органа, что сопровождается изменением функции белков дыхательной цепи, в конечном итоге приводящем к её разобщению. По одной из теорий, клетки, которые не способны полностью регулировать транспорт глюкозы в условиях внеклеточной гипергликемии, подвергаются увеличению её внутриклеточной концентрации [23]. В таком случае её окисление происходит в цитоплазме путем гликолиза, однако для полноценного энергообеспечения более предпочтительным является путь митохондриального окислительного фосфорилирования. В состоянии гипергликемии метаболизм глюкозы переключается на путь фруктозо-6-фосфата и гексозамина. При таком варианте фруктозо-

6-фосфат отклоняется от гликолиза, чтобы обеспечить субстрат для ограничивающего скорость фермента глутамин (фруктозо-6-фосфатаминотрансферазы). Более того, окисление глюкозы при СД увеличивается и полиоловым путем. Семейство ферментов альдокеторедуктазы может использовать широкий спектр карбонильных соединений в качестве своих субстратов и восстанавливать их до соответствующих сахарных спиртов (полиолов) с помощью никотинамидадениндинуклеотид-фосфата. Раннее увеличение метаболического потока по всем этим путям и предполагает их потенциальную повреждающую роль [24]. Гипергликемия также увеличивает неферментативную реакцию глюкозы и других гликирующихся соединений, полученных как из глюкозы, так и из-за повышенного окисления ЖК. Данные процессы приводят к образованию конечных продуктов гликирования в различных клетках-мишенях, включая клетки почек [25]. Увеличение количества активных форм кислорода (АФК) и образование супероксида дисфункциональными митохондриями при СД рассматривается как первичное инициирующее событие в развитии осложнений при данной патологии [26–27]. В митохондриях есть два основных участка, где может происходить утечка электронов с образованием супероксида, а именно НАДН-дегидрогеназа [28]. Ограничение образования АФК и антиоксидантов оказалось эффективным методом в снижении развития диабетического поражения почек на различных животных моделях [29]. Таким образом, мониторинг функции почек является стратегической задачей, необходимой для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни у пациентов с гипергликемией [18].

В литературе имеются данные, что некоторые ранние нефропатические изменения могут присутствовать на этапе предиабета [30]. Распространенность ХБП, характеризующейся альбуминурией и/или снижением СКФ увеличивается по мере снижения толерантности к глюкозе и НГН. В исследовании Saudek C.D. и соавт. [31], в котором приняло участие взрослое население США без СД, распространенность ХБП С3а стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) увеличивалась с 1,2% при уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) (4,9–5,3 ммоль/л) до 4% у пациентов с ГПН > 5,6 ммоль/л. В исследовании NHANES 1999–2006 гг. [14] было установлено, что 17,7% пациентов с ХБП имели предиабет. Распространенность ХБП у лиц с предиабетом без артериальной гипертензии (АГ) и других сопутствующих состояний, способных привести к поражению почек, составила при-

близительно 10%. Таким образом, более чем у половины лиц с предиабетом и признаками ХБП наблюдалось снижение функции почек, а у 20% из них имела место микро- или макроальбуминурия. При этом в исследовании CRIC [32], где принял участие 3701 человек, из которых 847 имели предиабет, 945 — нормогликемию и 1909 — СД 2 типа, оценивалось влияние данных состояний на развитие терминальной стадии ХБП, 50% снижение базовой СКФ или удвоение отношения белка мочи к креатинину, комбинированный сердечно-сосудистый исход застойной сердечной недостаточности, развитие инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения, а также смертность от всех причин. Было показано, что у пациентов с предиабетом не было обнаружено связи с повышенным риском снижения СКФ и/или развития терминальной стадии ХБП, однако имелась ассоциация с повышенным риском прогрессирования протеинурии, неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и тенденцией к увеличению смертности от всех причин.

Таким образом, гипергликемия является не только самостоятельным ФР нарушения функции почек, но и значимой причиной прогрессирования ранее существующей патологии органа. Это следует учитывать при проведении дополнительного обследования пациентов с предиабетом и СД на предмет профилактики и/или ранней диагностики поражения почек, которая должна включать в себя не только оценку СКФ, но и скрининг на макро/микроальбуминурию. Данные меры необходимы для проведения своевременной коррекции нарушений углеводного обмена путём немедикаментозных (модификация ОЖ: регулярные физические нагрузки, соблюдение лечебной диеты, снижение массы тела) и медикаментозных методов лечения.

Поражение почек при нарушениях липидного обмена

ДЛП — состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов в крови превышают нормальные значения. ДЛП могут быть как наследственного (первичные), так и приобретённого (вторичные) генеза [33]. Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз и ХБП (а именно снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Классификация ДЛП основана на том, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за рамки нормальных значений: хиломикроны, общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды промежу-

точной плотности, липопротеиды очень низкой плотности. [34]. Известно, что циркулирующие в крови липиды накапливаются, преимущественно в виде ТГ и свободных ЖК в липидных каплях (ЛК) внутриклеточно. Избыток ЛК приводит к нарушению работы эндоплазматического ретикулума и митохондрий, что способствует апоптозу клеток, активации воспалительного ответа и повреждению ткани и органа, в котором произошло эктопическое отложение липидов и липопротеидов [35, 36]. В 1982 г. Moorhead J. F. и соавт. [37] впервые выдвинули теорию липидной нефротоксичности, согласно которой при гломерулярных и тубулярных поражениях почек циркулирующие ЛПНП связываются с гликозаминогликанами базальной мембраны клубочков и увеличивают её проницаемость, усугубляя тубуло-интерстициальное повреждение. Последующие исследования продемонстрировали липотоксичное влияние на различные клетки почки (мезангиальные клетки, подоциты клубочков, эпителий канальцев, эндотелиальные клетки) как у людей с наличием ФР по заболеванию почек, так и у лиц с их отсутствием [38–42]. Важное значение при рассмотрении эффектов липотоксичности имеет не только локализация избытка липидов и липопротеидов, но и их вид. Имеются данные о непосредственной связи уровня ЛПВП с возникновением и прогрессированием ХБП. Известно, что ЛПВП обладают антиатерогенным, антитромботическим, противовоспалительным эффектами. При этом изменение структуры и функции ЛПВП, которые возникают при нефротическом синдроме, усугубляют повреждения клеток проксимальных канальцев почек, что приводит к гломерулосклерозу и прогрессированию почечной недостаточности [42, 43].

Так, в исследовании ADVANCE [44] в течение 5 лет наблюдали за 11 140 пациентами с СД 2 типа без ранее установленной ХБП. По данным работы, было выявлено, что уровень ЛПВП в сыворотке крови $<1,1$ ммоль/л связан с более высоким риском повреждения почек. Bove V. и соавт. [45] в течение 9 лет наблюдали за 1 943 682 мужчинами для изучения связи уровня ЛПВП с риском развития и прогрессирования ХБП или наступлением терминальной стадии ХБП, включая потребность в диализе или трансплантации почки. Было выявлено, что уровень ЛПВП $<0,78$ ммоль/л был связан с удвоением уровня креатинина в сыворотке, снижением расчётной СКФ (рСКФ) на 30% и более и наступлением терминальной стадии ХБП. Согласно данным корейского исследования KNOW-CKD [46] с участием 2168 пациентов была выявлена нелинейная U-образная за-

висимость между уровнем ЛПВП с повышенным риском прогрессирования ХБП. Так, риск поражения почек был значительно выше у лиц с ЛПВП $<0,78$ ммоль/л и $\geq 1,55$ ммоль/л. Также известно, что на патологию почек влияет концентрация ЛПНП в сыворотке крови. В работе Tonelli M. и соавт. [47] с участием 7762 пациентов был выявлен более высокий риск развития ИМ при уровне ЛПНП $>4,9$ ммоль/л, в сочетании с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². Более того, было продемонстрировано, что частота ИМ у участников с рСКФ 15–59,9 мл/мин/1,73м² и уровнями ЛПНП $<2,6$ ммоль/л была выше, чем у лиц с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м², в сочетании с ЛПНП $>4,9$ ммоль/л.

Таким образом, можно утверждать, что ДЛП является самостоятельным модифицируемым ФР развития ХБП, а также ухудшения прогноза для лиц с ранее установленной ХБП, особенно в сочетании с СД или сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [48, 11]. С целью своевременного выявления пациентов групп риска и назначения адекватной терапии рекомендуется проводить скрининг на ХБП у всех лиц с обнаруженной ДЛП и анализ липидного профиля у пациентов с ХБП, вне зависимости от её этиологии и наличия сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с уже диагностированным атеросклеротическим поражением одного и более сосудистых русел [49].

Поражение почек при нарушениях пуринового обмена

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом пуринового обмена [50]. ГУ — нарастание уровня МК в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л у мужчин и женщин после менопаузы и выше 360 мкмоль/л у женщин до менопаузы. Регуляция уровня уратов в крови является результатом эндогенного синтеза, экскреции и реабсорбции [51]. В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению встречаемости ГУ [52–54]. По данным на 2014 г., её частота среди взрослого населения Российской Федерации составляет 16,8% [55]. Почки играют важнейшую роль в поддержании баланса МК, поскольку ГУ в 90% случаев обусловлена гипоекскрецией и только в 10% случаев — гиперпродукцией. При этом с мочой выводится около 2/3 вырабатываемой ежедневно МК, а оставшаяся 1/3 экскретируется через желудочно-кишечный тракт [56]. В проксимальном канальце нефрона происходят генетически зависимые процессы секреции и реабсорбции уратов, в физиологических условиях находящиеся в состоянии равновесия. Се-

креция опосредуются такими транспортными системами, как SLC22A6 и SLC22A8, SLC22A12 (URAT1), SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 и ABCG2. В процессе реабсорбции участвуют урат-анионные транспортеры URAT1, SLC22A13, SLC22A11, и переносчик глюкозы SLC2A9 (GLUT-9) [57]. Таким образом, нарушение процессов экскреции при патологии почек приводит ко вторичной задержке уратов в организме. С другой стороны, экспериментально показано, что в нормальной почке ГУ индуцирует гломерулярную гипертрофию и гипертензию, афферентный артериоларный склероз и макрофагальную инфильтрацию, на основании чего был сделан вывод о МК не только как маркере, но и как факторе повреждения почек [58].

Влияние повышенного уровня МК на формирование патологии почек исследовалась ещё в 1960-х гг., когда считалось, что данная взаимосвязь является одним из осложнений подагры и объяснялась наличием кристаллов уратов в почках, что привело к широкому использованию термина «подагрическая нефропатия» [59]. На протяжении длительного времени известно, что повышение уровня МК в сыворотке крови умеренно и независимо связано с риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [60]. В настоящее время считается, что ГУ может приводить к повреждению почек за счёт кристаллозависимых и кристалло-независимых патологических путей [5]. При этом наличие «микрорекристаллической нефропатии» не связано с выявлением кристаллов моноурата натрия (МУН) в мочевом осадке, что демонстрирует независимость этих патофизиологических механизмов [61]. Кристаллозависимый путь включает депонирование кристаллов МУН в области интерстиция или канальцев почек, что в дальнейшем приводит к хроническому воспалительному процессу и канальцевому повреждению [5]. С другой стороны, растворимая внутриклеточная МК может вызывать повреждение почек через кристаллонезависимый процесс [62]. Данный механизм сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижением биодоступности эндотелиального оксида азота и индукцией окислительного стресса, вследствие чего повышается как системное, так и внутриклубочковое давление, в сочетании с афферентной артериоларной вазоконстрикцией и нарушением почечного кровотока [63,64]. Более того, при данном процессе отмечается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, которая приводит к артериолопатии, нарушающей ауторегуляцию, а также воздействие на канальцы, вклю-

чая эпителиально-мезенхимальные и воспалительные изменения [65,66]. Значимая роль в повреждении почек отводится ферменту ксантиноксидаза (КСО), принимающему участие в метаболизме пуриновых оснований. Активность КСО связана с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми исходами независимо от уровня МК в сыворотке крови [5,67]. Ещё одним вариантом поражения почек является «острая уратная нефропатия». Данный патологический процесс встречается на фоне «синдрома лизиса опухоли», индуцированного лучевой или химиотерапией, получаемой по поводу миело- и лимфопролиферативных заболеваний [56].

Большим количеством исследований показано, что ГУ является сильным независимым фактором риска развития ХБП [68–71], при этом риск поражения почек значимо увеличивается, когда концентрация МК в сыворотке крови >420 мкмоль/л [72]. В литературе имеются данные, демонстрирующие, что устойчивая ГУ является ФР, который вызывает или усугубляет фиброз почек при прогрессирующей ХБП [73], а также почечную недостаточность [74]. Более того, показано, что ГУ является предиктором развития не только ХБП, но и острого повреждения почек (ОПП) [75]. Некоторыми исследователями предпринимаются попытки использования МК как одного из наиболее перспективных ранних маркеров ОПП [56,76]. Наряду с этим было показано, что смертность у пациентов с хроническими заболеваниями почек коррелирует с уровнем МК в сыворотке крови [76,77].

Для подтверждения взаимосвязей ГУ и поражения почек было проведено большое количество эпидемиологических, клинических и рандомизированных исследований. Так, одно из самых крупных исследований, включающих более трех миллионов пациентов, показало, что ГУ была связана со снижением рСКФ, альбуминурией, ХБП и почечной недостаточностью [78]. В исследовании популяции пациентов из Российской Федерации, имеющих остеоартрит с бессимптомной ГУ, было показано, что распространенность ХБП 1–4 стадий составляла 48,75%, а МКБ — 15,5% [79]. Некоторые из исследований, демонстрирующих негативный эффект повышенной МК сыворотке крови, представлены в таблице 1.

Все рассматриваемые выше факты получили отражение в тексте «Национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХБП» Ассоциации нефрологов России. Всем пациентам с ХБП рекомендуется исследование и мониторинг уровня МК в крови, которое при необходимости должно быть дополнено

Таблица 1

Результаты некоторых исследований по взаимосвязи гиперурикемии и нарушения функции почек

Автор, год исследования	Дизайн исследования	Результат
Xia X. и соавт, 2016 [76]	24 исследования с участием 25 453 пациентов с ХБП	ГУ достоверно связана с риском смертности у пациентов с ХБП. Повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности на 8%.
Luo Q. и соавт, 2019 [80]	11 исследований с участием 27 081 пациента с ХБП	Более высокие уровни МК связаны со значительно повышенным риском смертности от ССЗ у пациентов с ХБП. Повышение уровня МК на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности от ССЗ на 12%.
Wu N. и соавт, 2021 [81]	30 исследований с участием 577 334 пациентов	Более высокие уровни МК были связаны с более высоким риском возникновения ХБП.
Xu X. и соавт, 2017 [82]	18 исследований с участием 75 200 пациентов	Повышенный уровень МК свидетельствовал о повышенном риске ОПП.
Yang H. и соавт, 2021 [83]	28 исследований с участием 18 224 пациентов	Повышение уровня МК у пациентов, перенёвших трансплантацию почки, было связано со снижением рСКФ, повышению риска реакции против трансплантата и смерти после трансплантации.
Zhang K. и соавт, 2022 [84]	14 исследований с участием 11 548 пациентов	ГУ была связана с увеличением частоты случаев почечной недостаточности у пациентов IgA-нефропатией.

Примечание: ГУ — гиперурикемия; МК — мочевая кислота; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОПП — острое повреждение почек.

исследованием уровня МК в моче и расчётом её суточной экскреции, для выявления и дифференциальной диагностики ГУ, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии. Группой экспертов сделан акцент на то, что уровень МК является модифицируемым прогностическим фактором при ХБП в связи с наличием доказанной связи между ГУ и повышением смертности [1]

Поражение почек при избыточной массе тела

Ожирение расценивается специалистами как эпидемия, распространённость которой непрерывно растёт [85,86]. Известно, что увеличение массы тела ассоциировано не только с высоким риском СД, ССЗ, но и с патологией почек. Механизм развития заболеваний почек при ожирении активно изучается. Предполагается, что патологический процесс является многофакторным, в основе которого находится высокая эндокринная активность адипоцитов, которые способны синтезировать адипокины, такие как адипонектин, лептин, резистин, цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли-α и другие. Повышенная выработка данных функционально активных молекул в совокупности с инсулинорезистентностью может приводить к воспалительным реакциям, сложным метаболическим нарушениям и оказывать прямое или косвенное повреждающее действие на органы-мишени, в том числе и на почки [87–91]. Клубочковая гиперфильтрация, приводящая к снижению СКФ, является характерным изменением функции почек при ожирении [92]. Более того, гемодинамические нарушения вследствие АГ могут быть причиной гломеруломегалии и гломерулосклероза [93]. Избыток жировой ткани, особенно при висцеральном ожирении, приводит к компрессии почек и повышению внутрипочечного давления. Ещё одним возможным патофизиологическим механизмом является липотоксичность, которая включает внутриклеточное накопление свободных ЖК и ТГ, что способствует прогрессированию почечного повреждения [94].

В литературе имеются данные, которые описывают влияние ожирения на развитие различной патологии почек, в частности ХБП.

В исследовании REGARDS [95], включающего 21 840 пациентов, было показано, что лица с избыточной массой тела (ИМТ), ожирением и МС имеют более высокий риск развития терминальной стадии ХБП. В когорте 6852 жителей Китая среди лиц как с МС, так и без него наблюдалось увеличение заболеваемости ХБП от нормального индекса массы тела к ожирению. Отмечено, что ИМТ и ожирение являются ФР ХБП независимо от наличия МС [96]. В исследовании CARDIA [97] у лиц в возрасте 28–40 лет определялось соотношение альбумина и креатинина в разовой порции мочи. За 15 лет наблюдения у 3,3% пациентов развивалась эпизодическая микроальбуминурия, которая была связана в том числе с наличием ожирения. Herrington W. G. и соавт. [98] сообщили, что среди 1 405 016 лиц в возрасте 20–79 лет более высокий индекс массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$) был связан с увеличением риска ХБП 4–5 стадии как для пациентов с наличием СД 2 типа, ССЗ, так и без них. Снижение индекса массы тела на каждую единицу приводило к соответствующему снижению риска формирования патологии почек. В метаанализе, включающем 247 наблюдательных исследований [99], было выявлено, что по сравнению с пациентами с нормальной массой тела у лиц с ИМТ чаще развивалась патология почек, а пациенты с ожирением были подвержены ещё большему риску. Более того, женщины имели худший прогноз, чем лица мужского пола. Также отмечалось, что ожирение неблагоприятно влияло на прогрессирование ранее существовавшей патологии почек. В метаанализе, включившем 630 677 участников [100] и со средним периодом наблюдения 6,8 лет, было выявлено, что ожирение увеличивает риск снижения СКФ и развития альбуминурии. В другом метаанализе, обобщающем наблюдательные исследования с общим количеством участников 181 505 [101], было показано, что лица с ожирением без МС имели повышенный риск развития ХБП. При этом пациенты с МС подвергались большему риску. Интересен вопрос и о взаимодействии метаболически здорового ожирения (с наличием двух и менее компонентов МС) и нарушения функции почек. Некоторые исследователи приходили к выводу, что ХБП в контексте этого фенотипа ожирения развивалась не чаще, чем в общей популяции [102]. Другие работы показывали, что здоровый метаболический профиль не защищает лиц с ожирением от развития ХБП [103–105].

Интересными представляются наблюдения, в которых ожирение рассматривалось как фактор, связанный с развитием онкологических

заболеваний. По данным Arnold M. и соавт. [106], 17% случаев онкологии почки у мужчин и 26% у женщин были связаны с ИМТ. В метаанализе 221 исследования [107] установлено, что среди всех злокачественных новообразований онкологические заболевания почек занимают третье место по степени риска, связанного с ожирением.

Многочисленные работы подтверждают гипотезу о том, что увеличение массы тела является фактором риска развития ХБП [108]. Park J. и соавт. [109] сообщают о наличии парадоксальной связи ожирения и ХБП терминальной стадии, когда ожирение выступает как протективный механизм, повышающий выживаемость стабильных пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Несмотря на то, что вопрос вклада ожирения в развитие патологии почек является предметом множества исследований, на данный момент имеется большое количество доказательств, демонстрирующих важность контроля массы тела для осуществления эффективной нефропротекции.

Заключение

Патология метаболизма углеводов, липидов, пуриновых оснований и ожирение имеют доказанные взаимосвязи с нарушением функции почек. При этом молекулярные и патогенетические механизмы данных взаимодействий остаются не до конца изученными и являются предметом большого количества экспериментальных и клинических исследований. Влияние модификации ОЖ, различных лечебных диет, гиполипидемической, пероральной сахароснижающей и уратснижающей терапии на функциональное состояние почек также требует дальнейшего более детального изучения для рационального применения у пациентов с ХБП.

У каждого пациента с наличием или подозрением на заболевания почек рекомендуется проводить расширенную диагностику, включающую определение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, МК и липидного спектра в сыворотке крови, а также антропометрию для определения модифицируемых ФР нарушения функции органа. Коррекция данных метаболических нарушений является приоритетной задачей в первичной профилактике и замедлении прогрессирования уже имеющейся патологии почек.

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. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3013. DOI: 10.1097/MD.0000000000003013.
3. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):66-76. DOI: 10.1007/s12020-016-1014-6.
4. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301. DOI: 10.1136/bmj.k5301.
5. Piani F, Johnson RJ. Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int*. 2021;99(1):31-33. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.015.
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 АКТИВ SARS-CoV-2». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив* 2022;94(1):32-47. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320
8. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
9. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):251-62. DOI: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00005.
10. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):761-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2230. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2012;172(14):1095.
11. Alizadeh S, Esmaeili H, Alizadeh M, Daneshzad E, Sharifi L, Radfar H, et al. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):427-437. DOI: 10.20945/2359-3997000000149.
12. Schwasinger-Schmidt TE, Elhomsy G, Paull-Forney BG. Impact of a Community-Based Weight Loss Program on Renal Function. *Cureus*. 2020;12(5):e8101. DOI: 10.7759/cureus.8101
13. Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):6-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17
14. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER3rd, Saran R, Yee J, et al.; CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673-82. DOI: 10.2215/CJN.07891109.
15. Evron JM, Herman WH, McEwen LN. Changes in Screening Practices for Prediabetes and Diabetes Since the Recommendation for Hemoglobin A1c Testing. *Diabetes Care* 2019;42:576-584. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2323. DOI:10.2337/dc20-e09.
16. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med*. 2007;24(2):200-207. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02068.x
17. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.05.004.
18. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
19. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4. Erratum in: *Lancet*. 2009;374(9707):2054.
20. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):140-146. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.025.
21. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60472-8.
22. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665-73. DOI: 10.2337/dc09-1939.
23. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerzyk A, George P, Baker EK, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58(5):1229-36. DOI: 10.2337/db08-1666.
24. Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las Heras J, Bacha F, Lee S, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes Care*. 2012;35(3):605-11. DOI: 10.2337/DC11-1577.

25. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1123-37. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63909-0.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813–820. DOI: 10.1038/414813a.
27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
28. Forbes JM, Ke BX, Nguyen TV, Henstridge DC, Penfold SA, Laskowski A, et al. Deficiency in mitochondrial complex I activity due to Ndufs6 gene trap insertion induces renal disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(4):331-43. DOI: 10.1089/ars.2012.4719.
29. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2006;55(1):225–233. DOI: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0894.
30. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3885-9. DOI: 10.1210/jc.2006-2175.
31. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2447-53. DOI: 10.1210/jc.2007-2174.
32. Neves JS, Correa S, Baeta Baptista R, Bigotte Vieira M, Waikar SS, Mc Causland FR. Association of Prediabetes With CKD Progression and Adverse Cardiovascular Outcomes: An Analysis of the CRIC Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1772-e1780. DOI: 10.1210/clinem/dgaa017.
33. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр.* 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
34. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонova Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(2):6-29. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
35. Walther TC, Chung J, Farese RV Jr. Lipid Droplet Biogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:491-510. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060608.
36. Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int.* 2016;90(5):997-1011. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.013.
37. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet.* 1982;2(8311):1309-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)91513-6.
38. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-997. DOI: 10.2215/CJN.11761116. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1528.
39. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):637-46. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.035.
40. de Vries AP, Ruggerenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al.; ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):417-26. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8.
41. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, Larsson E, Huusko J, Nilsson I, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. *Nature.* 2010;464(7290):917-21. DOI: 10.1038/nature08945.
42. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(7):2632. DOI: 10.3390/ijms21072632.
43. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90(1):41-52. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
44. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2201-6. DOI: 10.2337/dc12-0306.
45. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int.* 2016;89(4):886-96. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034.
46. Nam KH, Chang TI, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al.; KNOW-CKD (KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease) Investigators. Association Between Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011162. DOI: 10.1161/JAHA.118.011162.
47. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):979-86. DOI: 10.1681/ASN.2012080870.
48. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
49. Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4808. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4808
50. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501-12. DOI: 10.12659/msm.899852.
51. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179-188. DOI: 10.1007/s11926-012-0240-z.
52. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. DOI: 10.1002/art.40807.
53. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):694-700. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201254.
54. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:762820. DOI: 10.1155/2015/762820.

55. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):153–159. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
56. Skocznyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczyk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312-323. DOI: 10.5114/reum.2020.100140.
57. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):610-621. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144.
58. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sánchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid—a uremic toxin? *Blood Purif*. 2006;24(1):67-70. DOI: 10.1159/000089440.
59. Lee TH, Chen JJ, Wu CY, Yang CW, Yang HY. Hyperuricemia and Progression of Chronic Kidney Disease: A Review from Physiology and Pathogenesis to the Role of Urate-Lowering Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1674. DOI: 10.3390/diagnostics11091674.
60. Kim S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Lee SJ, Shin H, et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
61. Bardin T, Nguyen QD, Tran KM, Le NH, Do MD, Richette P, et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int*. 2021;99(1):218-226. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.024.
62. Sánchez-Lozada LG. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol*. 2018;192:17-24. DOI: 10.1159/000484274.
63. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(4):F1134-41. DOI: 10.1152/ajprenal.00104.2008.
64. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6. DOI: 10.1161/hy1101.092839.
65. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(5):F471-80. DOI: 10.1152/ajprenal.00560.2012.
66. Verzola D, Ratto E, Villaggio B, Parodi EL, Pontremoli R, Garibotto G, et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PLoS One*. 2014;9(12):e115210. DOI: 10.1371/journal.pone.0115210.
67. Kim YJ, Oh SH, Ahn JS, Yook JM, Kim CD, Park SH, et al. The Crucial Role of Xanthine Oxidase in CKD Progression Associated with Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7444. DOI: 10.3390/ijms21207444.
68. Zhou F, Yu G, Wang G, Liu Y, Zhang L, Wang W, et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(7):871-879. DOI: 10.1007/s10157-019-01705-w.
69. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170393. DOI: 10.1371/journal.pone.0170393.
70. Ye M, Hu K, Jin J, Wu D, Hu P, He Q. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):190. DOI: 10.1186/s12882-018-0982-6.
71. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. 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.
72. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-2413. DOI: 10.1681/ASN.2008010080.
73. Liu N, Wang L, Yang T, Xiong C, Xu L, Shi Y, et al. EGF Receptor Inhibition Alleviates Hyperuricemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2716-29. DOI: 10.1681/ASN.2014080793.
74. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
75. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:382918. DOI: 10.1155/2015/382918.
76. Xia X, Luo Q, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(9):1326-1341. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.009.
77. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, Ting IW, Yeh HC, Kuo CC. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):231-241. DOI: 10.1093/ndt/gfx297.
78. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, Singh JA. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211016661. DOI: 10.1177/1759720X211016661.
79. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю., Петрова М.С., Инамова О.В. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *РМЖ*. 2021;29(6):56-62. eLIBRARY ID: 46433904
80. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-1143-7.
81. 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.
82. Xu X, Hu J, Song N, Chen R, Zhang T, Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):27. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1.
83. Yang H, Chen Q, Huang A, Yu X, Chen G, Hu X, et al. The Impact of hyperuricemia on long-term clinical outcomes of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:292-307. DOI: 10.18433/jpps31620.
84. Zhang K, Tang L, Jiang SS, Wang YF, Meng Y, Wang MD, et al. Is hyperuricemia an independent prognostic factor for IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Ren Fail*. 2022;44(1):70-80. DOI: 10.1080/0886022X.2021.2019589.

85. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
86. *Obesity: missing the 2025 global targets. Trends, Costs and Country Reports*. World Obesity Federation. London, 2020.
87. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(24):2959-71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh387.
88. Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):93–104. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104.
89. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int*. 2009;76(2):145-8. DOI: 10.1038/ki.2009.137.
90. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH Jr, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension*. 2007;50(4):708-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095257.
91. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:175-183. DOI: 10.1159/000095328.
92. Kopple JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):66-71. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.10.009.
93. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2594-7. DOI: 10.1093/ndt/gfi201.
94. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1560-6. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834.
95. Panwar B, Hanks LJ, Tanner RM, Muntner P, Kramer H, McClellan WM, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;87(6):1216-22. DOI: 10.1038/ki.2014.384.
96. Cao X, Zhou J, Yuan H, Wu L, Chen Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort. *BMC Nephrol*. 2015;16:85. DOI: 10.1186/s12882-015-0083-8.
97. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):267-75. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.363.
98. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173515. DOI: 10.1371/journal.pone.0173515.
99. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73(1):19-33. DOI: 10.1038/sj.ki.5002586.
100. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017;91(5):1224-1235. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.013.
101. Zhang J, Jiang H, Chen J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(22):35619-35629. DOI: 10.18632/oncotarget.10915.
102. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):578-83. DOI: 10.2215/CJN.08980914.
103. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Hwang JY, Kim EH, Park JY, et al. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney Int*. 2015;88(4):843-50. DOI: 10.1038/ki.2015.183.
104. Lin L, Peng K, Du R, Huang X, Lu J, Xu Y, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):634-641. DOI: 10.1002/oby.21768.
105. Nam KH, Yun HR, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2778-2791. DOI: 10.1111/dom.13458.
106. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4.
107. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
108. Pinto KRD, Feckingham CM, Hirakata VN. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(4):e10022. DOI: 10.1590/1414-431X202010022.
109. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):415-25. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.

Информация об авторах

Башкинов Роман Андреевич, Медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9344-1304; bashkinov-roman@mail.ru.

Батлук Татьяна Ивановна, к.м.н.; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-0210-2321; tatianabatluk92@gmail.com.

Мельников Евгений Сергеевич, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8521-6542; melnikovzhenya@mail.ru.

Трубникова Марина Александровна, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; врач-нефролог ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», г. Сочи, Россия.

Арутюнов Александр Григорьевич, д.м.н.; вице-президент «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-1180-3549; agarutyunov@mail.ru

Information about the authors

Roman A. Bashkinov, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; postgraduate of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care n. a. E. E. Eichwald, «North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9344-1304; bashkinov-roman@mail.ru.

Tatiana I. Batluk, PhD; Assistant of Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russia; medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-0210-2321, tatianabatluk92@gmail.com.

Evgeny S. Melnikov, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; postgraduate of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care n. a. E. E. Eichwald, «North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8521-6542; melnikovzhenya@mail.ru.

Marina A. Trubnikova, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; nephrologist of LLC «Fresenius Medical Care Kuban», Sochi, Russia.

Alexander G. Arutyunov, MD, Vice President of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1180-3549; agarutyunov@mail.ru.andex.ru

Получено / Received: 15.05.2022

Принято к печати / Accepted: 09.06.2022

ГИПЕРУРИКЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. Н. Устинова, А. В. Тумаренко, О. Ю. Свириденко, А. О. Свириденко

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой широко распространённое среди взрослого населения заболевание и, являясь компонентом метаболического синдрома (МС), часто ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Многими авторами в научных исследованиях обнаружено, что гиперурикемия (ГУ) может рассматриваться как предиктор неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также других заболеваний, связанных с метаболическим синдромом (МС).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гиперурикемия, метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Стаценко М. Е., Туркина С. В., Устинова М. Н., Тумаренко А. В., Свириденко О. Ю., Свириденко А. О. Гиперурикемия как предиктор неалкогольной жировой болезни печени. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):19-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24.

Контактное лицо: Маргарита Николаевна Устинова, ustinovavolgmed@yandex.ru

HYPERURICEMIA AS A PREDICTOR OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

М. Е. Statsenko, S. V. Turkina, M. N. Ustinova, A. V. Tumarenko, O. Yu. Sviridenko, A. O. Sviridenko

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently a widespread disease among the adult population and, being a component of the metabolic syndrome (MS), is often associated with obesity, insulin resistance (IR), type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular diseases (CVD). Many authors in scientific studies have found that hyperuricemia (HU) can be considered as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as other diseases associated with metabolic syndrome (MS).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hyperuricemia, metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, cardiovascular diseases

For citation: Statsenko M. E., Turkina S. V., Ustinova M. N., Tumarenko A. V., Sviridenko O. Yu., Sviridenko A. O. Hyperuricemia as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):19-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-19-24.

Corresponding author: Margarita N. Ustinova, ustinovavolgmed@yandex.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространённым хроническим заболеванием печени (до 20–30% в общей популяции среди взрослого населения, в западных странах до 46%, а в азиатских странах от 5% до 42%). НАЖБП включает стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) с фиброзом или без него, цирроз печени как исход НАСГ, гепатокарциному (ГЦК) и определяется при наличии стеатоза более, чем в 5% гепатоцитов, по результа-

там гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. [1]

Как компонент метаболического синдрома (МС) НАЖБП тесно связана с ожирением, инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2 типа (СД2), сердечно-сосудистыми заболеваниями, а гиперурикемия (ГУ), когда мочевая кислота (МК) в сыворотке крови >7,0 мг/дл

у мужчин и $>5,7$ мг/дл у женщин, является независимым фактором, определяющим эти заболевания.[2,3]

Ранее многочисленные исследования предполагали, что уровень МК увеличивается при развитии хронических метаболических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания [4,5], СД2 [6] и МС [7, 8, 9].

Взаимосвязь между ГУ и НАЖБП была впервые описана в 2002 г., а затем подтверждена поперечными исследованиями [10–14] и несколькими когортными исследованиями [15–17], в которых установлено, что ГУ является независимым фактором риска для НАЖБП.

В ряде китайских поперечных исследований 2014–2015 гг. была выявлена взаимосвязь между МК и НАЖБП у субъектов, не страдающих ожирением, и подтверждено предположение о том, что высокие уровни МК являются независимым фактором риска развития НАЖБП у лиц, не страдающих ожирением [18,19,20].

Помимо того, что уровни МК повышаются из-за факторов, вызывающих НАЖБП, ГУ сама является доказанной причиной НАЖБП независимо от ожирения или резистентности к инсулину [21].

В ряде исследований 2013–2015 гг. было установлено, что уровни МК в сыворотке крови являются результатом изменений, связанных с обменом липидов и глюкозы [22,23].

В 2018 г. было доказано, что уровни МК коррелируют с началом и прогрессированием НАЖБП [24–34]. Также доказано, что уровень МК в сыворотке крови и распространённость НАЖБП резко возрастают с прогрессированием ожирения. Хотя заболеваемость НАЖБП и ГУ связана с индексом массы тела (ИМТ), до сих пор остается неясно, как влияет МК на заболеваемость НАЖБП, связанную с ИМТ. Снижение массы тела и ИМТ может оказывать значительное влияние на уровень МК, а экскреция уратов почками предполагает, что изменение массы тела играет определенную роль в регуляции уровня МК. Увеличение сывороточной МК может повышать артериальное давление, уровни триглицеридов и инсулина, и это может привести к возникновению НАЖБП [24].

Китайское исследование, включавшее 5638 человек, было направлено на расшифровку биомаркеров и механизмов развития стеатоза при ГУ. Четыре группы субъектов, прошедших скрининг состояния здоровья в 2012–2013 гг., в том числе здоровые субъекты, субъекты с ГУ, субъекты с ГУ в сочетании с НАЖБП (ГУ+НАЖБП) и субъекты с ГУ изначально, а затем с ГУ+НАЖБП через год (ГУ→ГУ+НАЖБП), были набраны и изучены в этом исследовании. Метаболические профили сыворотки всех испытуемых анали-

зировали с помощью жидкостной хроматографии с четырёхкратной времяпролетной масс-спектрометрией. Были сопоставлены метаболические данные субъектов с ГУ и ГУ+НАЖБП, и были предсказаны биомаркеры для прогрессирования от ГУ до ГУ+НАЖБП. Результаты показали, что прогрессирование НАЖБП было связано с нарушениями метаболизма фосфолипазы, деградацией пуриновых нуклеотидов и активацией X-рецепторов печени/ретиновых X-рецепторов, что характеризовалось повышением уровня фосфатидной кислоты, эфира холестерина и снижением уровня инозина. Данные метаболические изменения могут быть ответственны за развитие стеатоза при ГУ. Это исследование определило новую парадигму для лучшего понимания и дальнейшего предотвращения прогрессирования НАЖБП [25].

Несколько исследований 2018–2020 гг. подтвердили предположение о том, что не только более высокий уровень МК исходно, но и увеличение МК с течением времени являются факторами риска развития НАЖБП [26,27].

В завершившемся в 2021 г. китайском проспективном когортном исследовании 16839 лиц при корректировке демографических и сыровороточных характеристик коэффициенты линейной корреляции между ожирением и МК составили 20,26 [95% доверительный интервал (ДИ): 15,74, 24,77], 13,31 (95% ДИ: 6,63, 19,99) и 22,21 (95% ДИ: 16,41, 28,02) в общей популяции, в женской и мужской группах соответственно. Отношение шансов составило 2,49 (95% ДИ: 1,61, 3,87) в общей популяции, 5,71 (95% ДИ: 2,25, 14,45) в женской группе и 1,99 (95% ДИ: 1,15, 3,45) в мужской группе для корреляции между ожирением и возникновением НАЖБП. Медиационный анализ выявил, что МК способствовала 10,03%, 0,58% и 12,54% развития НАЖБП, связанного с ожирением, в общей популяции у женщин и мужчин соответственно.[28]

Некоторыми исследователями обнаружена отрицательная корреляция между возрастом и ГУ у мужчин с НАЖБП, а у женщин ГУ чаще выявлялась в возрасте менопаузы и без значимой корреляции между уровнем МК и возрастом пациентов с НАЖБП. Эстроген может снижать уровень МК, способствуя её выведению, а тестостерон повышает уровень МК в сыворотке крови [29,30].

В итальянском исследовании 2011 г. с биопсией печени ГУ оказалась независимо связана с тяжестью стеатоза, лобулярным воспалением и показателями активности НАЖБП [31]. В 2017 г. выявлено, что ГУ независимо связана с тяжестью неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), потреблением фруктозы с пищей и концентрацией МК в сыворотке, а потребление фруктозы неза-

висимо связано с высокими концентрациями МК в сыворотке [32].

Метаанализ пяти обсервационных исследований с участием 777 пациентов с НАЖБП определил, что пациенты с НАЖБП, у которых была ГУ, имели выраженный НАСГ значительно чаще, чем пациенты без ГУ с объединённым отношением шансов 2,17 (95% доверительный интервал: 1,51–3,12).

Авторы делают вывод, что у пациентов с НАЖБП гиперурикемия связана с более высокой степенью гистологического повреждения печени [33].

В некоторых исследованиях была обнаружена отрицательная корреляция между уровнями МК в сыворотке и стадией фиброза печени при НАЖБП [34,35]. Метаанализ определил, что ГУ не связана с фиброзом у пациентов с НАЖБП [36].

Недавний многофакторный регрессионный анализ показал, что ГУ была связана с тяжестью стеатоза печени и повышением АЛТ, но не с выраженным фиброзом. Ассоциация была дополнительно исследована в различных группах ИМТ. ГУ была связана с более высокими шансами выраженного стеатоза печени и повышенным уровнем АЛТ только у пациентов с НАЖБП с ожирением, но не у пациентов без ожирения. Больные с ГУ имели более высокие шансы фиброза у лиц с ожирением, в сравнении с лицами без ожирения. Кроме того, наблюдалось аддитивное взаимодействие между ГУ и ожирением с вероятностью выраженного стеатоза печени и фиброза [37].

Следовательно, изучение взаимозависимости уровня МК и фиброзом требует дополнительных исследований для уточнения характера взаимосвязи ГУ со стадиями НАЖБП.

Ожирение является установленным фактором риска возникновения и развития НАЖБП. В последнее время ряд исследований показал, что индекс ИМТ является важным фактором в исследованиях МК и метаболических заболеваний. Основываясь на данных двух крупных проспективных когортных исследований, можно сделать заключение, что МК не оказывает причинно-следственного влияния на риск ИБС и АД. Этот вывод не согласуется с предыдущими исследованиями из-за смешанной роли ИМТ [38]. Европейские исследования показывают, что исходный уровень МК независимо определяет возникновение повышенного АД и повышенного уровня глюкозы натощак в группе с избыточной массой тела, но не в группе с нормальной массой тела, а также указывает на то, что ГУ может лечиться по-разному в группе с нормальной массой тела и в группе с избыточной массой тела [39]. Корейское исследование демонстрирует, что уровень МК связан с повышенным риском МС у людей без ожирения, но не у людей с ожирением [40]. Не-

смотря на различие результатов исследований взаимосвязи ИМТ и МС, все эти авторы едины во мнении о том, что важно учитывать статус ожирения для исследования связи между ГУ и тяжестью НАЖБП, особенно при фиброзе печени.

Ещё в исследованиях 2012–2015 гг. было установлено, что стимуляция аденозинмонофосфата (АМФ) дезаминазы способствует накоплению жира и резистентности к инсулину и важным фактором в этом процессе является МК как продукт АМФ дезаминазы [41–45].

Сывороточная МК является конечным продуктом метаболизма пуринов в организме человека и образуется из гипоксантина после двойного ферментативного катализа в печени ксантиноксидазой (КО), активной формы ксантиноксидоредуктазы (КОР).

Фундаментальные и клинические исследования выявили важную роль ГУ и КОР не только при подагре, но и при других заболеваниях. МК является не просто инертным конечным продуктом метаболизма пуринов у человека, но обладает потенциальным антиоксидантным, прооксидантным и провоспалительным действием. Локальные уровни МК зависят от активности КОР, которая достаточно высока в печени, кишечнике, лёгких, почках, сердце, мозге, с самыми высокими уровнями в кишечнике, печени [46,47].

Вариабельность экспрессии КОР у мужчин может быть на 20% выше, чем у женщин. Хотя базальная экспрессия КОР у людей низкая, но гипоксия, ишемия-реперфузия, IL-1, IL-6, а также лечение кортикостероидами могут увеличить окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию.

Установлено, что КОР способствует воспалительной дифференцировке, активации каспазы-1, высвобождению IL-1 β и экспрессии хемокинов в эндотелиальных клетках [48].

Многие авторы выявили, что эндотелиальная дисфункция и воспалительные и окислительные изменения являются важнейшими факторами, принимающими участие в развитии НАЖБП. Установлено, что ГУ увеличивает накопление триглицеридов в клетках печени, что опосредуется внутриклеточным и митохондриальным окислительным стрессом. Окислительный стресс связан с ингибированием аконитазы в цикле Кребса, это приводит к накоплению цитрата и дальнейшему увеличению синтеза жира [45, 10].

Также установлено, что ИР вызывает гиперинсулинемию, приводящую к увеличению реабсорбции уратов в почках за счёт стимуляции уратно-анионного обмена и снижению экскреции МК из клеток почечных канальцев за счёт инсулина, а увеличение МК оказывает провоспалительное действие на адипоциты, стимулирует пролиферацию клеток [49,50].

Учитывая провоспалительный эффект МК, в настоящее время предлагается применять МК и связанные с ней индексы в качестве расширенного спектра лабораторных маркеров МС и НАЖБП. Например, соотношение МК и холестерина ЛПВП рассматривается в качестве нового воспалительного и метаболического маркера, так как он обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с другими критериями МС [51,52].

Доказано, что ГУ выше при МС, обладая большей чувствительностью и специфичностью, чем любые другие критерии МС и НАЖБП [53,54,55,56].

Некоторые авторы полагают, что отношение МК к холестерину ЛПВП может быть предиктором стеатоза печени [55,56].

Кроме того, в 2020 г. было установлено, что индекс МК/креатинин сыворотки крови является надёжным маркером для прогнози-

рования НАЖБП, так как повышенный уровень этого индекса был связан с НАЖБП [57].

Таким образом, проведённые последние многочисленные исследования с разработкой новых индексов позволяют более комплексно оценить значимость ГУ как фактора риска в развитии НАЖБП. По-прежнему недостаточно исследований корреляции между уровнем МК в сыворотке крови, КОР, ИМТ и стадийностью поражения печени при НАЖБП, что требует дополнительных исследований в этом направлении. Выяснение взаимосвязи между ожирением, МК, КОР и НАЖБП остается важным направлением, поскольку ГУ имеет тенденцию к увеличению социального и экономического бремени НАЖБП вместе с другими ассоциированными с МС заболеваниями.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. Epidemiology of fatty liver: an update. *World J Gastroenterol*. (2014) 20:9050–4. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9050
2. Liu Y, Liu C, Shi X, Lin M, Yan B, Zeng X, et al. Correlations of non-alcoholic fatty liver disease and serum uric acid with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults. *J Diabetes*. (2017) 9:586–95. DOI: 10.1111/1753-0407.12441
3. Li LX, Dong XH, Li MF, Zhang R, Li TT, Shen J, et al. Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2015;33(3):482–90; discussion 490. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000417
4. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. (2016) 213:4–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.110
5. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. (2013) 25:210–6. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
6. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. (2014) 6:42–7. DOI: 10.1111/1753-0407.12079
7. Choi H, Kim HC, Song BM, Park JH, Lee JM, Yoon DL, et al. Serum uric acid concentration and metabolic syndrome among elderly Koreans: the Korean Urban Rural Elderly (KURE) study. *Arch Gerontol Geriatr*. (2016) 64:51–8. DOI: 10.1016/j.archger.2016.01.005
8. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum uric acid levels and risk of Metabolic Syndrome: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Clin Endocrinol Metab*. (2015) 100:4198–207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527
9. Richette P, Perez-Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk. *Curr Med Res Opin*. (2013) 29:9–15. DOI: 10.1185/03007995.2013.790801
10. Ryu S, Chang Y, Kim SG, Cho J, Guallar E. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*. 2011;60(6):860–6. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.08.005
11. Cai W, Song JM, Zhang B, Sun YP, Yao H, Zhang YX. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and relationship with serum uric acid level in Uyghur population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:393628. DOI: 10.1155/2014/393628.
12. Petta S, Camma C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):757–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.
13. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, Chiu CT, Ko YS, Hwang JS, et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2010;39(6):466–71. DOI: 10.3109/03009741003742797.
14. Vos MB, Colvin R, Belt P, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):90–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e32818229da1a.
15. Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic Fatty liver disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2010;5(7):e11578. DOI: 10.1371/journal.pone.0011578.
16. Lee JW, Cho YK, Ryan M, Kim H, Lee SW, Chang E, et al. Serum uric acid as a predictor for the development of nonalcoholic Fatty liver disease in apparently healthy subjects: a 5-year retrospective cohort study. *Gut Liver*. 2010;4(3):378–83. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.378.
17. Xie Y, Wang M, Zhang Y, Zhang S, Tan A, Gao Y, et al. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic Chinese men. *PLoS One*. 2013;8(7):e67152. doi: 10.1371/journal.pone.0067152
18. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):745–52. DOI: 10.1097/00004836-200609000-00016.

19. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN, Chen Y. Relationship between serum uric acid levels and hepatic steatosis in non-obese postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17(6):692–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.926323
20. Cho HC. Prevalence and Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Korean Population. *Gut Liver*. 2016;10(1):117–25. DOI: 10.5009/gnl14444
21. Nakatsu Y, Seno Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Katasako A, et al. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;309(1):G42–51. DOI: 10.1152/ajpgi.00443.2014.
22. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.
23. Gao X, Fan JG. Diagnosis and Management of non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Related Metabolic Disorders: Consensus Statement From the Study Group of Liver and Metabolism, Chinese Society of Endocrinology. *J Diabetes* (2013) 5:406–15. DOI: 10.1111/1753-0407.12056
24. Gu Z, Li D, He H, Wang J, Hu X, Zhang P, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist-to-Height Ratio for Prediction of Multiple Metabolic Risk Factors in Chinese Elderly Population. *Sci Rep* (2018) 8:385. DOI: 10.1038/s41598-017-18854-1.
25. Tan Y, Liu X, Zhou K, He X, Lu C, He B, et al. The Potential Biomarkers to Identify the Development of Steatosis in Hyperuricemia. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149043. DOI: 10.1371/journal.pone.0149043.
26. Jensen T, Niwa K, Hisatome I, Kanbay M, Andres-Hernando A, Roncal-Jimenez CA, et al. Increased Serum Uric Acid over five years is a Risk Factor for Developing Fatty Liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):11735. DOI: 10.1038/s41598-018-30267-2.
27. Di Bonito P, Valerio G, Licenziati MR, Miraglia Del Giudice E, Baroni MG, Morandi A, et al. High uric acid, reduced glomerular filtration rate and non-alcoholic fatty liver in young people with obesity. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(4):461–468. DOI: 10.1007/s40618-019-01130-6.
28. Zhang Q, Ma X, Xing J, Shi H, Yang R, Jiao Y, et al. Serum Uric Acid Is a Mediator of the Association Between Obesity and Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:657856. DOI: 10.3389/fendo.2021.657856.
29. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, Ariyoshi Y, Mahmood S, Araki M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J*. 2013;60(12):1321–7. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0203.
30. Fukai S, Akishita M, Miyao M, Ishida K, Toba K, Ouchi Y. Age-related changes in plasma androgen levels and their association with cardiovascular risk factors in male Japanese office workers. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(1):32–9. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2009.00552.x.
31. Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):757–66. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04788.x.
32. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017;66(5):1031–1036. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.025.
33. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031–1035. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000931.
34. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Imajo K, Hyogo H, Fujii H, et al. Uric acid levels decrease with fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*. 2014;47(12):1138–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.04.026.
35. Huang JF, Yeh ML, Yu ML, Huang CF, Dai CY, Hsieh MY, et al. Hyperuricemia Inversely Correlates with Disease Severity in Taiwanese Nonalcoholic Steatohepatitis Patients. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139796. DOI: 10.1371/journal.pone.0139796.
36. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is not associated with severity of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(6):694–697. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000865.
37. Zhou M, Yang N, Xing X, Chang D, Li J, Deng J, et al. Obesity interacts with hyperuricemia on the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):43. DOI: 10.1186/s12876-021-01615-w.
38. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262.
39. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:85. DOI: 10.1186/s12872-016-0265-8.
40. Yu TY, Jee JH, Bae JC, Jin SM, Baek JH, Lee MK, et al. Serum uric acid: A strong and independent predictor of metabolic syndrome after adjusting for body composition. *Metabolism*. 2016;65(4):432–40. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.003.
41. Lanaspas MA, Cicerchi C, Garcia G, Li N, Roncal-Jimenez CA, Rivard CJ, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7(11):e48801. DOI: 10.1371/journal.pone.0048801.
42. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, Garcia G, Roncal-Jimenez CA, Tanabe K, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J*. 2014;28(8):3339–50. DOI: 10.1096/fj.13-243634.
43. Lanaspas MA, Epperson LE, Li N, Cicerchi C, Garcia GE, Roncal-Jimenez CA, et al. Opposing activity changes in AMP deaminase and AMP-activated protein kinase in the hibernating ground squirrel. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123509. DOI: 10.1371/journal.pone.0123509.
44. Lanaspas MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem*. 2012;287(48):40732–44. DOI: 10.1074/jbc.M112.399899.
45. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, Park JW, Jo I, Oh ES, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Lab Invest*. 2014;94(10):1114–25. DOI: 10.1038/labinvest.2014.98.
46. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006;58(1):87–114. DOI: 10.1124/pr.58.1.6.

47. Cicoira M, Zanolli L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2002;143(6):1107-11. DOI: 10.1067/mhj.2002.122122.
48. Gibbins S, Elkins ND, Fitzgerald H, Tiao J, Weyman ME, Shiao G, et al. Xanthine oxidoreductase promotes the inflammatory state of mononuclear phagocytes through effects on chemokine expression, peroxisome proliferator-activated receptor- γ sumoylation, and HIF-1 α . *J Biol Chem*. 2011;286(2):961-75. DOI: 10.1074/jbc.M110.150847.
49. Iu Z, Que S, Zhou L, Zheng S. Dose-response Relationship of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Liver Disease Incidence: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Sci Rep*. 2015;5:14325. DOI: 10.1038/srep14325.
50. Yuan H, Yu C, Li X, Sun L, Zhu X, Zhao C, et al. Serum Uric Acid Levels and Risk of Metabolic Syndrome: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4198-207. DOI: 10.1210/jc.2015-2527.
51. Kocak MZ, Aktas G, Erkus E, Sincer I, Atak B, Duman T. Serum uric acid to HDL-cholesterol ratio is a strong predictor of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019;65(1):9-15. DOI: 10.1590/1806-9282.65.1.9.
52. Zhang YN, Wang QQ, Chen YS, Shen C, Xu CF. Association between Serum Uric Acid to HDL-Cholesterol Ratio and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Chinese Adults. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5953461. DOI: 10.1155/2020/5953461.
53. Calcaterra V, Brambilla P, Maffè GC, Klersy C, Albertini R, Introzzi F, et al. Metabolic syndrome in Turner syndrome and relation between body composition and clinical, genetic, and ultrasonographic characteristics. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(3):159-64. DOI: 10.1089/met.2013.0075.
54. Wang N, Rao JJ, Dong H, Qi JP. [The application of proton magnetic resonance spectroscopy and computerized tomography in evaluating nonalcoholic fatty liver disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008;16(7):528-31. (In Chinese). PMID: 18647533.
55. Krishan S. Correlation between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(2 Suppl 1):S77-81. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.01.034.
56. Kosekli MA, Kurtkulagii O, Kahveci G, Duman TT, Tel BMA, Bilgin S, et al. The association between serum uric acid to high density lipoprotein-cholesterol ratio and non-alcoholic fatty liver disease: the abund study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021;67(4):549-554. DOI: 10.1590/1806-9282.20201005.
57. Seo YB, Han AL. Association of the Serum Uric Acid-to-Creatinine Ratio with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Diagnosed by Computed Tomography. *Metab Syndr Relat Disord*. 2021;19(2):70-75. DOI: 10.1089/met.2020.0086.

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия, mestatsenko@rambler.ru, ORCID 0000-0002-3306-0312.

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-8844-2465, turkinasv@rambler.ru.

Устинова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-7161-038.

Тумаренко Александр Владимирович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-5947-7992, al.volga2017@yandex.ru.

Свириденко Олег Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0003-1564-0599, sviridenko_53@mail.ru.

Свириденко Антон Олегович, ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-1077-5489, sviridenko.antVOKB@yandex.ru.

Information about the authors

Statsenko Mikhail Evgenievich, Dr. Sci. (Med.), prof, professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. mestatsenko@rambler.ru, ORCID 0000-0002-3306-0312

Turkina Svetlana Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-8844-2465, turkinasv@rambler.ru

Ustinova Margarita Nikolaevna, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ustinovavolgmed@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7161-0381

Tumarenko Alexandr Vladimirovich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-5947-7992, al.volga2017@yandex.ru

Sviridenko Oleg Yuryevich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0003-1564-0599, sviridenko_53@mail.ru

Sviridenko Anton Olegovich, assistant of professor of internal diseases department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-1077-5489, sviridenko.antVOKB@yandex.ru

Получено / Received: 12.05.2022

Принято к печати / Accepted: 13.06.2022

© Ребров А.П., 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-2-25-31

БОЛЬ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: НЕПРОСТЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ

А. П. Ребров

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

В статье представлены данные о частоте встречаемости болевого синдрома у пациентов с хронической болезнью почек разных стадий и о частоте применения пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования боли, изложены основные причины развития острой и хронической боли. Представлены итоги обсуждения возможных рисков неблагоприятного влияния НПВП на состояние почек. Нередко пациенты не знают о наличии у них ХБП и принимают НПВП самостоятельно, а врачи недооценивают состояние почек при назначении препаратов для купирования боли.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные препараты, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность

Для цитирования: Ребров А. П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-25-31.

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

PAIN, NSAIDS, AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A DIFFICULT RELATIONSHIP

A.P. Rebrov

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

The article presents data on the incidence of pain in patients with chronic kidney disease of various stages, the main causes of acute and chronic pain, the frequency of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) by patients for pain relief. The article discusses the possible risks of an adverse effect of NSAIDs on kidney health. Unfortunately, often patients do not know about their CKD and take NSAIDs on their own, and doctors underestimate the condition of the kidneys when prescribing drugs to relieve pain.

Keywords: pain, NSAIDs, chronic kidney disease, chronic renal failure

For citation: Rebrov A.P. Pain, nsaid, and chronic kidney disease: a difficult relationship. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-25-31.

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

Введение

В реальной ежедневной клинической практике существует несколько проблем, связанных с болью, применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и риском развития нежелательных явлений. Боль (острая и хроническая) чрезвычайно часто встречается у лиц разного возраста и является одной из основных причин обращения за медицинской помо-

щью в амбулаторной практике. Боль не только оказывает существенное влияние на качество жизни людей, но и сокращает продолжительность жизни пациентов, особенно при наличии нескольких заболеваний. Боль необходимо купировать, причём в максимально короткие сроки, не допуская перехода острой боли в хроническую, а при развитии хронической боли — попытаться справиться максимально эффективно. Одним из наиболее эффективных классов для ку-

пирования боли, особенно воспалительного характера, являются НПВП. Однако их применение может быть сопряжено с рисками развития сердечно-сосудистых осложнений, нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и печени, поражения почек. Это вторая проблема — безопасность применения НПВП, особенно у пациентов с различными заболеваниями, включая патологию почек. А одним из часто встречающихся заболеваний в популяции является хроническая болезнь почек (ХБП), особенно у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, у пожилых лиц и т.д.

Итак, в реальной практике складывается непростая ситуация, в которой необходимо купировать боль у пациентов с различными стадиями ХБП. Решение этой задачи осложняется тем, что, с одной стороны, большое количество пациентов не знает о наличии у них ХБП, с другой — пациенты нередко самостоятельно принимают НПВП, не зная о рисках развития нежелательных явлений. К сожалению, и врачи порой недооценивают состояние почек при назначении препаратов для купирования боли.

Обсуждению этих вопросов посвящена данная статья. В статье не будут обсуждаться аспекты применения опиоидов для купирования боли, особенно у пациентов с ХБП, так как это требует специального рассмотрения в связи с особенностями применения препаратов и их негативным влиянием на почки.

Боль у пациентов с хронической болезнью почек

Согласно Национальному опросу о состоянии здоровья 2012 г., 126,1 млн взрослых в США (около 50% взрослого населения) сообщили о той или иной боли в течение предыдущих 3 месяцев исследования, 25,3 миллиона ежедневно страдали от хронической боли и 23,4 миллиона заявили о наличии сильной боли [1]. Сообщается, что, как и в общей популяции, распространённость боли у пациентов с ХБП находится в диапазоне от 40 до 60% у пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), 60–70% — у пациентов на додиализной стадии ХБП и до 100% — у госпитализированных пациентов с ХБП. Среди разных причин болевых синдромов скелетно-мышечная боль составляет 60–70% как в общей популяции, так и в популяции пациентов с ХБП [2].

Известно, что почти 40% пациентов обращаются к врачам первичной медико-санитарной помощи из-за легкой или умерен-

ной острой боли [3]. Около 70% вмешательств в отделения неотложной помощи связаны с жалобами на боль. При этом 24% населения в целом в случае дискомфорта или боли предпочитают самолечение с использованием различных препаратов, в том числе НПВП, которые доступны без рецепта.

НПВП являются краеугольным камнем в лечении у пациентов с воспалительной болью, острой болью (например, головной болью, послеоперационной болью и ортопедическими переломами) или хронической болью (например, ревматоидным артритом, остеоартритом и подагрой) [4]. Примерно 70% людей старше 65 лет принимают НПВП не реже одного раза в неделю, а половина из них принимает не менее 7 доз в неделю. И традиционные НПВП, и ингибиторы циклооксигеназы-2 обладают большей эффективностью по сравнению с ацетаминофеном, но также имеют значительный риск серьезных нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек.

Боль — один из наиболее частых симптомов, которые испытывают пациенты с заболеванием почек [5]. Так, более 70% пациентов с ХБП сообщают о беспокоящей их боли. Сегодня уже известно, что боль ассоциируется с более низким качеством жизни, большим количеством симптомов и повышенным риском развития заболевания почек, его прогрессирования и смертности [5]. Таким образом, обезболивание является жизненно важным компонентом комплексной помощи пациентам с ХБП.

При этом заболеваемость ХБП продолжает расти во всем мире, несмотря на комплексную помощь и своевременное направление к специалистам [6]. Недавнее исследование показало, что более 50% пациентов с ХБП испытывали хроническую боль, вместе с тем только 10% пациентов без ХБП сообщали о хронической боли [6]. Головная боль и скелетно-мышечная боль являются наиболее частыми причинами боли при ХБП. Большинство пациентов с ХБП испытывает боль от умеренной до интенсивной [6].

Причина хронической боли у пациентов с ХБП многофакторна. Такие сопутствующие заболевания, как остеоартрит, ишемическая болезнь сосудов нижних конечностей, многочисленные болезненные синдромы, уникальные для ХБП, такие как кальцифилаксия и почечная остео дистрофия, способствуют более высокой распространенности хронической боли у пациентов с ХБП.

Боль является важным симптомом у пациентов с ХБП [7] и оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов. В исследованиях показано, что качество жизни является предиктором

смертности у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе [8].

Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек

НПВП используются во всём мире из-за их обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия [9]. НПВП относятся к классу лекарств, которые чаще всего назначают по всему миру, и на их долю приходится примерно 5–10% всех лекарств, назначаемых ежегодно. По очевидным причинам пожилые люди часто применяют НПВП [9], хотя у них с высокой вероятностью может быть ХБП, о которой пациенты не знают. У пожилых пациентов по объективным причинам проводится полипрагмазия, что существенно повышает риск развития неблагоприятных эффектов от приема НПВП, особенно при неконтролируемом приеме большого количества препаратов. Такие факторы, как пожилой возраст и сопутствующие заболевания, которые сами по себе уже приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации, увеличивают риск нефротоксичности, связанной с НПВП.

Итак, боль часто встречается у пациентов со всеми стадиями ХБП, но варианты безопасного лечения до настоящего времени четко не определены. В литературе представлено описание негативного воздействия НПВП на почки. В то же время имеются указания на возможность ограниченного использования НПВП для лечения эпизодической боли при ХБП, но не рекомендуется их длительное применение [10]. Имеются указания на относительную почечную безопасность НПВП при некоторых хронических заболеваниях, что способствует полемике относительно их использования при ХБП [11]. В результате рекомендации избегать применения НПВП были оспорены даже на 3-5 стадиях ХБП [11].

В когортном исследовании хронической почечной недостаточности (CRIC) показано, что 24% участников исследования сообщили об использовании НПВП при входе в исследование или, по крайней мере, при одном последующем посещении [12]. При этом неожиданно для исследователей была установлена скромная взаимосвязь между использованием НПВП и неблагоприятными исходами.

Врачи давно сообщают о связи между различными анальгетиками и заболеванием почек. «Анальгетическая нефропатия» характеризуется папиллярным некрозом, хроническим интерстициальным нефритом и прогрессирующим снижением СКФ [12]. В качестве основной причины отмечается фенацетин, за ним следует аспирин и НПВП. Добавление кофеина в обезболивающие также может усугубить повреждение почек. Од-

нако эпидемиологические исследования анальгетиков и почечной недостаточности показали неоднозначные результаты: исследования не продемонстрировали никакого риска снижения СКФ среди умеренных пользователей аспирина, ацетаминофена или НПВП [13,14]. В нескольких исследованиях случай-контроль обнаружено, что значительное потребление ацетаминофена, аспирина и НПВП связано с повышенным риском развития почечной недостаточности [15,16]. В одном из исследований с участием взрослых пациентов с ХБП и сопоставимой контрольной группы было показано, что парацетамол (а не аспирин) больше связан с поражением почек. В другом исследовании пациентов с продвинутой стадией ХБП, не требующей ЗПТ, отмечено, что кумулятивное воздействие ацетаминофена и аспирина связано с риском развития и прогрессирования ХБП [17]. Однако в исследовании с участием пациентов с ревматоидным артритом, принимающих ингибиторы ЦОГ-2, не выявлено негативных эффектов от этих препаратов, за исключением поздних стадий ХБП [11].

В исследованиях выявлена более высокая частота (9–36%) использования НПВП при ХБП, чем можно было бы ожидать, учитывая рекомендацию в отношении их использования [10,17–19]. Установлено, что примерно 20% диализных пациентов постоянно использовали НПВП в течение нескольких лет, предшествующих началу почечной заместительной терапии [19,20].

Руководства по международной практике рекомендуют полностью избегать назначения НПВП пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² и избегать длительного применения у пациентов со СКФ <60 мл/мин/1,73 м² [21]. Использование НПВП может быть связано с ухудшением функции почек посредством различных механизмов, включая изменение внутриклубочковой гемодинамики, нефротический синдром, гломерулонефрит, хронический интерстициальный нефрит, почечный папиллярный некроз, гиперкалиемию и повреждение подоцитов [21–24]. Это может привести к почечной недостаточности и ухудшить степень почечной дисфункции у пациентов с ХБП вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) [24].

Основным механизмом действия НПВП является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), препятствующее превращению арахидоновой кислоты в простагландины E₂, простаглицлины и тромбоксаны E₂ [23]. В почках простагландины действуют как вазодилаторы, усиливая почечную перфузию. Эта вазодилатация является контррегуляцией механизмов таких систем как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая нервная система, что завершается компенсацией для обеспечения адекватного притока к органу. НПВП подавляют этот

механизм и могут привести к острому повреждению почек (ОПП). Высокие дозы НПВП являются причиной возникновения ОПП, особенно у пожилых людей. Основная форма ОПП со стороны НПВП — гемодинамически опосредованная. Второй формой НПВП-индуцированного ОПП является острый интерстициальный нефрит, который может проявляться в виде нефротической протеинурии. Длительное применение НПВП может привести к хронической болезни почек (ХБП). У пациентов без почечных заболеваний, молодых и без сопутствующих заболеваний НПВП не так опасны, однако из-за его дозозависимого эффекта следует соблюдать осторожность при хроническом применении, так как это увеличивает риск развития нефротоксичности [23].

Ещё одна проблема заключается в информированности пациентов о наличии у них ХБП, о рисках, связанных с приемом НПВП при наличии сниженной функции почек. При этом НПВП неблагоприятно взаимодействуют с некоторыми обычно назначаемыми лекарствами, включая петлевые диуретики и ингибиторы РААС. Это называется «тройным ударом», ведущим к снижению эффективности наряду с повышенным риском почечной недостаточности. Хотя эпидемиологические исследования связывают использование НПВП с прогрессированием ХБП, риски НПВП у пациентов с ХБП хоть и поддерживаются консенсусом, однако требуют дополнительных исследований и более строгих доказательств [7,22,23].

Что происходит в реальной клинической практике? Как часто НПВП принимают пациенты с ХБП? Имеется ли такая проблема в действительности?

Заслуживают внимания результаты исследования с участием 350 пациентов с пре-ТПН, среди которых распространённость использования НПВП составила 65,7%. Отмечено постепенное увеличение использования НПВП на разных стадиях ХБП: распространённость 2,6% — при второй стадии, 9,1% — при стадии 3а, 27% — при стадии 3б и 61,3% — при стадии 4 [25]. Имеются сообщения об использовании НПВП от 8,9 до 69,2% [26]. Различия в использовании НПВП во многих исследованиях можно объяснить различиями в правилах приобретения НПВП и их доступности в разных странах с отсутствием ограничений в употреблении лекарств, которые позволяют пациентам самостоятельно купировать боль [26–28]. Более того, скрытый характер ХБП и незнание возможных нежелательных явлений от приема НПВП предрасполагают к поздней диагностике с ненадлежащим использованием лекарств [26–28]. Широкое использование НПВП может указывать и на то, что врачи иногда недооценивают состояние почек у пациентов при назначении этих препаратов, особенно у пациентов из группы высоко-

го риска, или пытаются улучшить качество жизни при некоторых сопутствующих состояниях, требующих использования НПВП, несмотря на неизбежный риск.

В ряде исследований указывается, что головная боль является наиболее частой причиной использования НПВП, а также генерализованная боль и боль в суставах [29–32]. Пациенты с почечной недостаточностью могут испытывать боль в результате нескольких состояний и патофизиологических механизмов. Остеодистрофия, остеоартрит, кальцифилаксия и периферическая невропатия могут развиваться как следствие прогрессирующего течения ХБП. Боль также связана с сопутствующими заболеваниями, такими как заболевание периферических сосудов, сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая невропатия, остеопороз/остеопения и воспалительные/иммунологические заболевания [29–32]. Их потребность в анальгезии представляет собой серьёзную проблему для клиницистов и требует особого внимания, чтобы добиться облегчения боли, не вызывая токсичности [33].

Известно, что НПВП подавляют терапевтический эффект ингибиторов РААС и диуретиков. Так, в исследовании в Египте отмечено, что многие пациенты с ХБП, принимавшие НПВП, также получали ингибиторы РААС (23%), диуретики (8,3%) или оба препарата (6,1%) [25]. До 40% пациентов с ХБП использовали НПВП дважды в неделю, 20,4% пациентов — три раза в неделю, а 22% пациентов — каждый день [25]. Значительное количество пациентов применяли НПВП в течение более 3-х лет или от 1 года до 3 лет (46,1% и 41,7% соответственно). Только 12,2% пациентов с ХБП принимали НПВП менее 1 года [25]. В исследовании в Польше 12,2% больных ХБП (стадии 1–4) использовали НПВП несколько раз в неделю, 14,8% — несколько раз в месяц и 7,7% — каждый день [3]. В Южной Италии более трети (35,6%) пациентов с ХБП получали НПВП в течение периода более 90 дней и почти 16,5% — более 6 месяцев [2]. В США было показано, что 65% пациентов с ХБП (стадии 1 или 2) и 64,4% пациентов с ХБП (стадии 3 или 4) длительно принимали НПВП (1 год и более) [20].

Знание пациентом о наличии ХБП, принципах вторичной профилактики, возможных нежелательных явлениях на фоне приема НПВП снижает риск приема препаратов этой группы или существенно ограничивает продолжительность их приёма. Так, в исследовании в США было показано, что среди людей с ХБП стадии 3а скорректированная вероятность использования НПВП составляла 10,7% (95% ДИ, 7,6–13,8) среди лиц, не знающих о ХБП, по сравнению с 2,2% (ДИ 95%, 0,3–4,7) среди лиц, знающих о ХБП (коэффициент риска 4,8; $p < 0,001$). Среди людей с ХБП стадии 3б вероятность приема НПВП составляла 7,0% (95% ДИ, 2,6–

11,4) среди лиц, не знающих о ХБП, по сравнению с 5,4% (ДИ 95%, 0,3–10,5) среди лиц, знающих о ХБП (отношение рисков 1,3; $p=0,65$). Наконец, среди людей с ХБП 4–5 стадий вероятность использования НПВП составила 16,5% (95% ДИ, 4,0–29,0) среди лиц, не знающих о ХБП, по сравнению с 0,8% (95% ДИ, -0,9–2,5) среди пациентов, знающих о ХБП (коэффициент риска 19,6; $p=0,01$) [31].

Нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек 4–5 стадий

Боль часто встречается как у пациентов с преддиализной стадией ХБП, так и у пациентов, которым требуется ЗПТ. Неоптимальный контроль боли связан с низким качеством жизни, депрессией и, возможно, долгосрочным выживанием. Тем не менее, адекватный медикаментозный контроль боли остается проблемой из-за осложнений, вызванных лекарствами. Лечение боли ещё более усложняется в популяции пациентов с ХБП и диализом, где клиренс лекарств изменяется из-за поражения почек и нарушений электролитов и жидкости. Клиницисты должны владеть базовыми знаниями о лечении боли в зависимости от стадии ХБП, а также о фармакокинетике назначаемых анальгетиков, чтобы избежать серьезных неблагоприятных осложнений, злоупотреблений и зависимости [21].

При лечении боли у пациентов с ХБП и ТПН аналогично используется трехступенчатый лестничный подход ВОЗ, хотя и с учетом измененной фармакокинетики лекарственного средства и различных физиологических аспектов, связанных со сниженной функцией почек [21,33].

Повышенное содержание лекарственного средства и связанные с этим побочные эффекты могут возникать из-за снижения почечного клиренса и накопления токсичного исходного соединения и/или его метаболита или повышения уровня свободного лекарственного средства из-за снижения связывания с белками, что обусловлено гипопроteinемией/гипоальбуминемией и/или ацидезией [34]. Также необходимо учитывать выведение лекарств с помощью различных режимов диализа.

Пациенты, находящиеся на диализе, — это люди с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, инсульта. В одном из исследований было продемонстрировано, что инсульт часто встречается у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на гемодиализе [35]. Установлено, что применение НПВП связано с повышением риска инсульта на 31% после поправки на сопутствующие факторы. При этом отмечен больший риск инсульта при парентеральном введении НПВП

по сравнению с применением НПВП в пероральной форме [35]. Авторы исследования считают, что парентеральное введение НПВП приводит к большему риску инсульта (особенно ишемического), чем пероральное применение препаратов, так как парентеральные НПВП могут оказывать негативное влияние на гемодинамику, скорее всего, из-за быстрого поступления высокой концентрации НПВП в церебральные сосуды. Пациенты, получающие ЗПТ, представляют группу высокого риска развития инсульта, следовательно, применение НПВП должно проводиться с особой осторожностью [35,36].

Заключение

В настоящее время данные литературы свидетельствуют о высокой частоте встречаемости острой и хронической боли у пациентов с наличием различных стадий ХБП. Боль не только оказывает существенное влияние на качество жизни, но и значительно сокращает продолжительность жизни пациентов, особенно при наличии различных заболеваний. Боль необходимо купировать, причем в максимально короткие сроки, не допуская перехода острой боли в хроническую. Одним из наиболее эффективных классов препаратов для купирования боли, особенно воспалительного характера, являются НПВП. Однако применение НПВП может быть сопряжено с рисками поражения почек, ухудшения их состояния при наличии ХБП. В настоящее время установлено, что пациенты с ХБП часто, длительно и достаточно регулярно применяют НПВП, что обусловлено высокой частотой встречаемости у них болевого синдрома. К сожалению, часть пациентов не знает о наличии у них нарушений функции почек, к тому же пациенты нередко самостоятельно принимают НПВП, не учитывая риск развития нежелательных явлений.

Какие выводы можно сделать из имеющихся данных? Прежде всего необходимо сосредоточить усилия на первичной профилактике развития ХБП и своевременной, максимально ранней диагностике ХБП. При выявлении или наличии у пациентов ХБП необходимо проводить обучение пациентов с обсуждением возможных негативных последствий приёма наиболее часто используемых в амбулаторной практике препаратов, включая НПВП, а также тактики купирования боли с минимальным риском ухудшения функции почек. Это, безусловно, непростая задача, но её решение позволит уменьшить риски прогрессирования ХБП.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16(8):769-80. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.05.002
2. Davison SN, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial*. 2014;27(2):188-204. DOI: 10.1111/sdi.12196
3. Heleniak Z, Cieplińska M, Szychliński T, Rychter D, Jagodzińska K, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017;30(6):781-786. DOI: 10.1007/s40620-016-0352-z
4. Wagner LA, Tata AL, Fink JC. Patient safety issues in CKD: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):159-169. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.02.343
5. Han Y, Balkrishnan R, Hirth RA, Hutton DW, He K, et al. Assessment of Prescription Analgesic Use in Older Adults With and Without Chronic Kidney Disease and Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2016839. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16839
6. Hsu HJ, Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Hung MJ, et al. The association between chronic musculoskeletal pain and clinical outcome in chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *Ren Fail*. 2019;41(1):257-266. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1596817. Erratum in: *Ren Fail*. 2020;42(1):304.
7. Zhan M, Doerfler RM, Xie D, Chen J, Chen HY, et al. Association of Opioids and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs With Outcomes in CKD: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):184-193. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.010
8. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*. 2003;64(1):339-49. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00072.x
9. Abdu N, Mosazghi A, Teweldemedhin S, Asfaha L, Teshale M, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs): Usage and co-prescription with other potentially interacting drugs in elderly: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0238868. DOI: 10.1371/journal.pone.0238868
10. National Kidney Foundation. *Pain Medicine and Your Kidneys*. Available at: <https://www.kidney.org/sites/default/files/01-10-7201.pdf>. Accessed February 5, 2019.
11. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):718-23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204078
12. Zhan M, St Peter WL, Doerfler RM, Woods CM, Blumenthal JB, et al. Patterns of NSAIDs Use and Their Association with Other Analgesic Use in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1778-1786. DOI: 10.2215/CJN.12311216
13. Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer MJ, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. *JAMA*. 2001;286(3):315-21. DOI: 10.1001/jama.286.3.315
14. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Rexrode KM, Buring JE, Stampfer MJ, et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(2):234-44. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00647-4
15. Pommer W, Bronder E, Greiser E, Helmert U, Jesdinsky HJ, Klimpel A, et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol*. 1989;9(5):403-12. DOI: 10.1159/000168002
16. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1675-9. DOI: 10.1056/NEJM19941223312502
17. Ford CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1801-8. DOI: 10.1056/NEJMoa010323
18. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med*. 2007;120(3):280.e1-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
19. Hull S, Mathur R, Dreyer G, Yaqoob MM. Evaluating ethnic differences in the prescription of NSAIDs for chronic kidney disease: a cross-sectional survey of patients in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014;64(624):e448-55. DOI: 10.3399/bjgp14X680557
20. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu CY, Hedgeman E, Robinson B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med*. 2011;9(5):423-30. DOI: 10.1370/afm.1302
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-50.
22. Lefebvre C, Hindie J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clin Kidney J*. 2020;13(1):63-71. DOI: 10.1093/ckj/sfz054
23. Davison SN. Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(6):917-931. DOI: 10.2215/CJN.05180418
24. Patel K, Diamantidis C, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Gardner J, et al. Influence of creatinine versus glomerular filtration rate on non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012;36(1):19-26. DOI: 10.1159/000339439
25. Abd ElHafeez S, Hegazy R, Naga Y, Wahdan I, Sallam S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study. *J Egypt Public Health Assoc*. 2019;94(1):8. DOI: 10.1186/s42506-018-0005-2
26. Kristensen SL, Fosbøl EL, Kamper AL, Køber L, Hommel K, Lamberts M, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs prior to chronic renal replacement therapy initiation: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(4):428-34. DOI: 10.1002/pds.3227
27. Wyne A, Rai R, Cuerden M, Clark WF, Suri RS. Opioid and benzodiazepine use in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):326-33. DOI: 10.2215/CJN.04770610
28. Novick TK, Surapaneni A, Shin JI, Ballew SH, Alexander GC, Inker LA, et al. Prevalence of Opioid, Gabapentinoid, and NSAID Use in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(12):1886-1888. DOI: 10.2215/CJN.08530718
29. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):493-505. DOI: 10.7326/M16-2459

30. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Med Clin North Am.* 2017;101(5):987-1004. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.04.012
31. Kurani S, Jeffery MM, Thorsteinsdottir B, Hickson LJ, Barreto EF, Haag J, et al. Use of Potentially Nephrotoxic Medications by U.S. Adults with Chronic Kidney Disease: NHANES, 2011-2016. *J Gen Intern Med.* 2020;35(4):1092-1101. DOI: 10.1007/s11606-019-05557-8
32. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, Barua M, Martin D, Austin PC, et al. Frequency and Associations of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use Among Patients With a Musculoskeletal Disorder and Hypertension, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1516-1525. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4273
33. Pham PC, Khaing K, Sievers TM, Pham PM, Miller JM, Pham SV, et al. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2017;10(5):688-697. DOI: 10.1093/ckj/sfx080
34. Kamarzarian A, Pham PMT, Pham PTT, et al. Pharmacology In: Pham P-C, Pham P-T (eds). *Nephrology and Hypertension Board Review.* Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2016.
35. Lai KM, Chen TL, Chang CC, Chen HH, Lee YW. Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol.* 2019;11:429-441. DOI: 10.2147/CLEP.S204322
36. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124-130. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107

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: 06.12.2021

Принято к печати / Accepted: 01.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40

ИНГИБИТОРЫ PCSK9: РОЛЬ В СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

О. В. Маляревская, А. М. Намитоков, С. В. Кручинова, Е. Д. Космачева

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского»,
Краснодар, Россия

В данном обзоре будет представлен разбор механизмов влияния PCSK9 на липидный обмен и его роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, оценка эффективности и безопасности ингибиторов PCSK9, место ингибиторов PCSK9 в клинических рекомендациях Европейского, Российского кардиологического общества и Американской коллегии сердца.

Ключевые слова: PCSK9, эволокумаб, алирокумаб, рецептор-ЛПНП, липопротеин(а)

Для цитирования: Маляревская О. В., Намитоков А. М., Кручинова С. В., Космачева Е. Д. Ингибиторы PCSK9: роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40.

Контактное лицо: Маляревская Ольга Владимировна, olga.malyarevskaya@mail.ru

PCSK9 INHIBITORS: ROLE IN REDUCING CARDIOVASCULAR DISEASES

O. V. Malyarevskaya, A. M. Namitokov, S. V. Kruchinova, E. D. Kosmacheva

S.V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

This review will present an analysis of the mechanisms of PCSK9 influence on lipid metabolism and its role in the development of cardiovascular pathology, an assessment of the effectiveness and safety of PCSK9 inhibitors, the place of PCSK9 inhibitors in the clinical recommendations of the European, Russian Cardiological Society and the American College of the Heart.

Keywords: PCSK9, evolocumab, alirocumab, LDL receptor, lipoprotein(a)

For citation: Malyarevskaya O. V., Namitokov A. M., Kruchinova S. V., Kosmacheva E. D. PCSK9 inhibitors: role in reducing cardiovascular diseases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-32-40.

Corresponding author: Olga V. Malyarevskaya, olga.malyarevskaya@mail.ru

Введение

Дислипидемия является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые занимают ведущее место по смертности и инвалидности во всем мире[1]. Клинические исследования, направленные на снижение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), показывают последовательную связь между снижением уровня ЛПНП и уменьшением ССЗ¹ [2,3,4,5,6,7,8,9]. Первой линией лечения дислипидемий яв-

ляются статины, которые снижают как уровень ЛПНП (на 30–40%), так и частоту сердечно-сосудистых событий при стандартных режимах дозирования. Однако в клинической практике примерно каждый четвертый пациент с гиперлипидемией не достигает целевых значений ЛПНП, ОХ на монотерапии статинами в максимальных дозировках, а также в комбинации с другим гиполипидемическим препаратом — эзетимибом.

Более глубокое понимание регуляции уровня ЛПНП привело к разработке таргетной терапии для снижения уровня ЛПНП с помощью новых механизмов, которые в настоящий момент активно внедряются в терапию дислипидемий.

¹ Cheung A. The CARE trial: Statins in coronary artery disease [Classics Series]. Available at: <https://www.2minutemedicine.com/the-care-trial-statins-in-coronary-artery-disease-classics-series/> Accessed on: April 30, 2022

Роль PCSK9 в метаболизме липидов и развитии сердечно-сосудистой патологии

Пропроотеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — растворимая протеаза, которая была открыта в 2003 г. канадским ученым Seidah N. G. [10]. PCSK9 является частью семейства секреторных сериновых протеиназ, называемых пропротеиновыми конвертазами (PCs). Первоначально была названа «конвертаза-1, регулирующая апоптоз нейронов (NARC-1)» [11].

Основным источником PCSK9 являются гепатоциты, секретирующие его в кровоток. Однако и другие клетки организма могут продуцировать и секретировать PCSK9, например, клетки кишечника [12], поджелудочной железы [13], жировой ткани, почек и мозга. Известно, что биологические циклы циркуляции PCSK9 соответствуют суточным ритмам человека: концентрация протеазы повышается поздно ночью и снижается ближе к вечеру. Также уровень PCSK9 зависит от пола: женщины имеют более высокий показатель протеаз по сравнению с мужчинами [14], что позволяет предположить, что эстрогены участвуют в экспрессии и секреции PCSK9. Помимо пола, возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровень общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови, а также артериальное давление также влияют на концентрацию PCSK9 [10,15,16].

Наиболее известной и клинически значимой функцией PCSK9 является его воздействие на рецептор липопротеина низкой плотности (р-ЛПНП), с которым он связывается, способствуя его лизосомальной деградации. PCSK9 вырабатывается в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и имеет молекулярную массу 120 кДа. В ER протеаза секретируется как неактивный белок, который позже подвергается посттрансляционным изменениям с образованием зрелого белка массой 62 кДа [11,17].

PreProPCSK9 состоит из пяти сегментов [18]:

- 1) сигнальный пептид (аминокислоты 1–30);
- 2) N-концевой продомен (аминокислоты 31–152) [19];
- 3) PreProPCSK9 — каталитический домен, содержащий активные центры (аминокислоты 153–404);
- 4) C-концевой домен также известный как «шарнир» области (аминокислоты 405–454);
- 5) C-концевой CyScys-his-rich домен (аминокислоты 455–692) — небольшой пептид, который служит связующим звеном [20].

C-концевой домен далее может быть разделен на три модуля, а именно M1, M2 и M3. Известно, что M2-модуль играет решающую роль во внеклеточном связывании PCSK9-ЛПНП [11,21].

В норме ЛПНП связывается с р-ЛПНП на поверхности гепатоцита, опосредуя его клиренс эн-

доцитозом внутрь клетки. В присутствии PCSK9 р-ЛПНП подвергается деградации, что приводит к снижению рециркуляции рецептора и, следовательно, к повышению уровня ЛПНП в плазме крови. Эта лизосомальная деградация р-ЛПНП PCSK9 происходит по двум различным путям — внеклеточному и внутриклеточному [18].

Внеклеточное связывание PCSK9 с клеточной поверхностью р-ЛПНП является широко изученным процессом деградации р-ЛПНП: PreProPCSK9 — каталитический домен зрелого циркулирующего PCSK9 связывается с доменом эпидермального фактора роста А (EGF-A) р-ЛПНП, который непосредственно связывается с ЛПНП. Образованный комплекс PCSK9-р-ЛПНП+ЛПНП подвергается эндоцитозу через покрытые клатрином ямки и поглощается эндосомами или лизосомами в клетках, что приводит к разрушению как р-ЛПНП, так и PCSK9. Связывание PCSK9-р-ЛПНП зависит от концентрации кальция, изменения pH, поскольку кислотный pH эндосомы увеличивает сродство PCSK9 к р-ЛПНП [22,23].

Внутриклеточный путь взаимодействия PCSK9 с р-ЛПНП заключается в связывании каталитического домена PreProPCSK9 с EGF-A предшественником р-ЛПНП в ER, далее этот комплекс транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит трансформирование комплекса в зрелый PCSK9 и непосредственно сам р-ЛПНП с помощью образования дополнительного солевого мостика [24]. Далее комплекс PCSK9 + р-ЛПНП высвобождается на поверхность гепатоцита, но деградирующая активность этого комплекса не критична для транспортировки ЛПНП из плазмы крови [22,25,23].

Образование комплекса PCSK9 с р-ЛПНП, играет важную роль в гомеостазе холестерина. Разрушение р-ЛПНП в результате связывания с PCSK9 и, следовательно, снижение количества рецептора на поверхности гепатоцита приводит к гиперлипидемии, которая связана с многочисленными сердечно-сосудистыми осложнениями [26].

Подтверждением важной роли PCSK9 в развитии гиперхолестеринемии и ССЗ является наличие наследственных мутаций PCSK9 по двум типам: gain-of-function (GOF) PCSK9, выявленные в 2005–2006 гг., в результате которых увеличивается экспрессия протеаз в плазму, повышая количество деградируемых р-ЛПНП, а также loss-of-function (LOF) PCSK9, которые препятствуют секреции протеазы в кровоток, тем самым обеспечивая защиту от сердечно-сосудистых осложнений [27,28,25].

Воздействие на PCSK9 с помощью моноклональных антител (mAb), а также малой интерферирующей РНК (siRNA) [29] стало дополнитель-

ной и перспективной терапией для лечения гиперлипидемии и регуляции уровня ЛПНП [30].

Ингибиторы PCSK9, эффективность и безопасность

Ингибирование PCSK9 является относительно новой стратегией в коррекции дислипидемий и предотвращении ССЗ. На данный момент существуют два mAb, нацеленных на PCSK9, — эволокумаб и алирокумаб, которые получили одобрение для лечения гиперхолестеринемии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [31,32].

Эволокумаб

REPATNA, Amgen, Inc — человеческий моноклональный иммуноглобулин G2 (IgG2), который специфически связывается с PCSK9. Выпускается в виде раствора для инъекций в предварительно заполненном шприце-ручке 140 мг, вводится подкожно в брюшную стенку, бедро, плечо в дозе 140 мг каждые 2 недели (Q2W) или 420 мг раз в месяц (QM). Доза 420 мг вводится последовательно с интервалом 30 минут три предварительно заполненных шприц-ручек.

Эволокумаб был одобрен в Европейском Союзе (ЕС) в июле 2015 г. для применения в комбинации со статинами или с другими гиполипидемическими препаратами или в качестве монотерапии, у взрослых с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, которые не могут достичь целевых показателей ЛПНП [33].

Эволокумаб также был одобрен для использования в ЕС у взрослых и подростков в возрасте ≥ 12 лет с гомозиготной гиперхолестеринемией в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами [22].

В США эволокумаб был одобрен в августе 2015 г. для применения в группах с максимально переносимыми дозами статинов у взрослых с гетерозиготной гиперхолестеринемией или у пациентов с очень высоким риском ССЗ, которым требуется дополнительное снижение уровня ЛПНП, в качестве комбинации с другими препаратами, снижающими уровень ЛПНП (статины, эзетимиб, аферезом) [22].

Программа клинических исследований эволокумаба — PROFICIO, включающая более 35 тыс. пациентов.

III фазы исследований можно разделить на три группы:

- ЛПНП и параметры других компонентов липидного спектра;

- атеросклероз коронарных артерий (КА);
- риски ССЗ при вторичной профилактике.

В ходе исследования *LAPLACE* — 2 пациенты были рандомизированы в группы: эволокумаб (140 мг п/к Q2W) + статины и монотерапия статинами в максимальных дозировках, также группа статины + плацебо, отдельной группой была комбинация плацебо с эзетимибом (5%). В исследование включили 2067 пациента. Длительность — 12 недель. Итог: эволокумаб в комбинации со статинами дополнительно снижал ЛПНП на 66–75% по сравнению с монотерапией статинами либо комбинацией статины+эзетимиб. 94% пациентов, получавших комбинированную терапию с эволокумабом, достигали уровня ЛПНП < 1.8 ммоль/л [34].

В исследование *GAUSS* — 2 включали пациентов с непереносимостью статинов, которые были рандомизированы в группы: эволокумаб (140 мг п/к Q2W) или эзетимиб 10 мг per os, плацебо+эзетимиб. Участвовало 307 пациента. Длительность — 12 недель. Итог: назначение эволокумаба приводит к снижению уровня ЛПНП на 56%, в то время как монотерапия эзетимибом — только на 19% [35].

В исследование *RUTHERFORD* — 2 были включены пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с подобранной гиполипидемической терапией (статины+эзетимиб/статины) + эволокумаб или плацебо. Длительность — 12 недель. Итог: добавление эволокумаба дополнительно снижает уровень ЛПНП на 60%, аров — до 59%, ТГ — до 30%, Lp(a) — до 36%, а также повышает уровень ЛПВП до 10% по сравнению с плацебо. 67% пациентов, получавших эволокумаб достигли целевого уровня ЛПНП < 1.8 ммоль/л [36].

Пациенты, включенные в исследование *OSLER-1* в течение года были рандомизированы на группы, получающие стандартную гиполипидемическую терапию или эволокумаб 420 мг Q4W. После 1-го года пациенты могли перейти на эволокумаб + гиполипидемическая терапия еще в течение 4 лет. 1255 пациента. Длительность — 5 лет. Итог: эволокумаб в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами устойчиво снижал средний уровень ЛПНП на 56–59% примерно через 4 года после рандомизации. Назначение эволокумаба на протяжении всего исследования показало эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата без обнаружения нейтрализующих антител [33,37].

В ходе исследования *GLAGOV* изучалось влияние эволокумаба на параметры регресса атеросклеротического поражения коронарных артерий. В начале и в конце исследования всем пациентам выполняли внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Пациенты получали базисную терапию статинами/

(статины+эзетимиб) + эволокумаб или плацебо. 968 пациента. Длительность — 76 недель. Итог: на фоне применения эволокумаба зафиксировано снижение относительного объема атеросклеротической бляшки на 1%, (общего объема) на 4,9 мм [38].

В исследовании *FOURIER* проводилось изучение сердечно-сосудистых исходов применения эволокумаба у пациентов с высоким риском ССЗ (ПИМ, ОНМК ишемической природы, симптоматический периферический атеросклероз в анамнезе) с ЛПНП >1.8 ммоль/л на фоне адекватной гиполипидемической терапии. Активная группа: пациенты, получавшие эволокумаб (140 мг п/к Q2W или 420 мг QM) + гиполипидемическая терапия. Группа контроля: пациенты, получавшие плацебо 1 раз в 2 нед. или 1 раз в мес. + гиполипидемическая терапия. Участвовало 27 500 пациента. Длительность — 2,2 года. В результате исследования были подтверждены высокая эффективность эволокумаба в снижении ЛПНП на 59% от исходных показателей, положительное влияние эволокумаба на исходы ССС (первая конечная точка — снижение СС событий на 15%, вторичная (ключевая) точка — на 20%, к концу исследования — снижение на 33%) [39].

Заслуживает внимания подисследование *EBBINGHAUS* в рамках исследования *FOURIER*, в ходе которого была проведена оценка влияния эволокумаба на нейрокогнитивные функции. Участвовало 1204 пациента. Длительность — 19 мес. В рандомизированном исследовании с участием пациентов, получавших эволокумаб или плацебо в дополнение к терапии статинами, не наблюдалось значимых различий между группами в когнитивных функциях в течение всего периода исследования [40].

Алирокумаб

PRALUENT, Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals, Inc. — это человеческое моноклональное антитело IgG1, которое связывается с PCSK9. Выпускается в виде раствора для п/к введения 75 мг/мл в предварительно заполненной шприц-ручке; раствор для п/к введения 150 мг/мл в предварительно заполненной шприц-ручке. Препарат вводят подкожно в брюшную стенку, бедро, плечо в дозе 75 мг, 150 мг, при назначении дозировки 300 мг препарат вводится в виде двух инъекций в разные места 150 мг [41].

В 2012 г. запущена исследовательская программа *ODYSSEY*, в которую вошло свыше 22 тыс. пациентов. Программа состоит из 14 клинических исследований, оценивающих эффективность алирокумаба, влияние его на прогноз

ССЗ как в монотерапии, так и в сочетании с другими гиполипидемическими препаратами.

В исследовании *ODYSSEY MONO* пациенты с первичной гиперхолестеринемией были рандомизированы на группы: алирокумаб 75/150 мг Q2W или эзетимибом 10 мг/сут. у пациентов, не принимавших статины минимум 4 недели. 103 пациента. Длительность — 24 недели. Итог: к 24-й неделе эффективность алирокумаба достоверно выше на 37%, чем у эзетимиба. У 58% пациентов из группы алирокумаба и у 3% из группы эзетимиба удалось достичь целевого уровня ЛПНП [42].

Пациенты, включенные в исследование *ODYSSEY COMBO I*, имели высокий сердечно-сосудистый риск с субоптимально контролируемой гиперхолестеринемией. В сравнительном аспекте оценивалась эффективность двух схем лечения:

1) комбинация алирокумаба (75 мг Q2W) в качестве дополнительной терапии к максимально переносимым дозам статинов;

2) комбинация статинов и плацебо Q2W.

Дозу алирокумаба увеличивали до 150 мг Q2W (также 1 мл) на 12-й неделе, если на 8-й неделе уровень ЛПНП составлял $\geq 1,8$ ммоль/л. Участвовало 316 пациентов. Длительность — 52 недели. Итог: на 24-й неделе снижение ЛПНП достигло на 48.2% от исходных значений у группы, получающей алирокумаб [43].

В исследовании *ODYSSEY COMBO II* проводили сравнение эффективности и безопасности алирокумаба, с эзетимибом в качестве дополнительной терапии к максимально переносимой дозе статинов у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с неадекватно контролируемой гиперхолестеринемией. Алирокумаб в дозе 75 мг Q2W (плюс пероральное плацебо) или пероральным эзетимибом в дозе 10 мг ежедневно (плюс подкожное плацебо) на фоне терапии статинами. Было включено 720 пациента. Длительность — 102 недели. Итог: на 24-й неделе среднее снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным уровнем составило 50.6% для алирокумаба против 20,7% для эзетимиба. 77,0% пациентов с алирокумабом и 45,6% пациентов с эзетимибом достигли уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Средний достигнутый уровень ХС ЛПНП на 24-й неделе составил 1,3 ммоль/л при применении алирокумаба и 2,1 ммоль/л при применении эзетимиба и сохранялся до 52-й недели [44].

В ходе исследования *ODYSSEY FH I* проводилась оценка лечения алирокумабом 75 мг (возможно повышение титра до 150 мг) Q2W по сравнению с плацебо Q2W на максимально переносимой терапии статинами среди участников с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Участвовало 735 пациента. Длительность — 52

недели. Итог: от исходного уровня до 24 недель изменение уровня ЛПНП составило на 48,8% для алирокумаба по сравнению с 9,1% для плацебо. Доза алирокумаба была повышена у 43,4% участников. Это снижение сохранялось до 52 недель [45].

Результаты исследования *ODYSSEY FH II* показали, что от исходного уровня до 24 недель изменение уровня ХС ЛПНП составило на 48,7% для алирокумаба по сравнению с 2,8% для плацебо. Доза алирокумаба была повышена у 38,6% участников. Это снижение сохранялось до 52 недель [45].

Целью исследования *ODYSSEY HIGH FH* было изучение безопасности и эффективности алирокумаба по сравнению с плацебо у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH), получавших максимальные переносимые дозы статинов. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 либо самостоятельно назначенным алирокумабом 150 мг подкожно Q2W, либо соответствующим плацебо. 107 пациента. Длительность — 52 недели. Итог: алирокумаб достоверно снижал ЛПНП через 24 недели по сравнению с плацебо через 24 недели; процентное снижение от исходного уровня составило 45,7% против 6,6%. Пациенты в группе аликумаба чаще достигали целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л 57% против 11% [46].

В исследовании *ODYSSEY CHOICE I* участвовали пациенты с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которые были рандомизированы на группы: алирокумаб в дозах 75 или 150 мг Q2W или 300 мг каждые 4 недели (Q4W) / плацебо у пациентов, получавших либо максимально переносимые дозы статинов, либо другую гиполипидемическую терапию. Длительность — 48 недель. Среднее снижение уровня ЛПНП от исходного уровня до 21–24 недели также было значительно выше при применении алирокумаба 300 мг Q4W по сравнению с плацебо у пациентов, не получавших (–56,9% против –1,6%) и получавших статины (–65,8% против –0,8%) [47].

В рамках исследования *ODYSSEY CHOICE II* оценивалось применение алирокумаба 150 мг Q4W (потенциальное увеличение до 150 мг Q2W) у пациентов с гиперхолестеринемией с непереносимостью статинов. Длительность — 24 недели. Алирокумаб продемонстрировал среднее снижение уровня ХС ЛПНП на 56,4% по сравнению с плацебо, достигнут целевой уровень ЛПНП у 63,9% пациентов, у 50% пациентов требовали увеличения дозы для достижения целевого уровня ЛПНП. Обеспечение постепенного снижения среднего уровня ХС ЛПНП на 20%. Побочные явления в целом были одинаковыми в исследуемых группах, за исключением реакций в месте инъекции [48].

В исследовании *ODYSSEY LONG TERM* участвовали пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или высоким сердечно-сосудистым риском на максимально переносимой терапии статинами. Пациенты были рандомизированы на самостоятельное введение алирокумаба 150 мг Q2W по сравнению с плацебо Q2W. 2341 пациент. Длительность — 52 недели. Итог: на 24-й неделе исследования снижение ЛПНП составило 61% для алирокумаба по сравнению с 0,8% для плацебо. От исходного уровня до 78 недель снижение ЛПНП составило –52% для алирокумаба по сравнению с 3,6% для плацебо. Нежелательные явления, приводящие к прекращению приема препарата, имели место в 7,2% случаев в группе алирокумаба против 5,8% в группе плацебо. Сердечно-сосудистые события: смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия, требующая госпитализации на 78 недель (ретроспективный анализ): алирокумаб 1,7% и плацебо 3,3% [49].

Цель исследования *ODYSSEY ALTERNATIVE* — в изучении безопасности и эффективности ингибитора PCSK9 алирокумаба в сравнении с эзетимибом у пациентов с непереносимостью статинов и показаниями к применению статинов с показателем ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л (очень высокий риск) или $\geq 2,5$ ммоль/л (умеренный/высокий риск). Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 алирокумаб 75 мг подкожно Q2W, эзетимиб 10 мг ежедневно либо аторвастатин 20 мг ежедневно. 314 пациентов. Длительность — 24 недели. Итог: к концу 24-й недели алирокумаб достоверно снижал уровень ЛПНП по сравнению с эзетимибом; % снижение составило 45% против 14,6%. Также наблюдалось значительное снижение апоВ (36,3% против 11,2%), и Лп(а) (25,9% против 7,3%). Мышечные побочные эффекты были ниже в группе алирокумаба (32,5%) по сравнению с группой эзетимиба (41,1%, $p = 0,096$) и аторвастатина (46%, $p = 0,042$). По анализу безопасности, ишемическая ревазуляризация (2,4% против 0,8% против 1,6%) и нефатальный инфаркт миокарда (0,8% против 0%) были численно выше в группе алирокумаба [50].

В исследовании *ODYSSEY OUTCOMES* добавление алирокумаба 75 мг Q2W, либо плацебо к максимально переносимым дозам статинов у пациентов, перенёвших ОКС от 1 до 12 месяцев назад. Включено 18 294 пациента. Длительность — 5 лет. Итог: в группе алирокумаба средний уровень ЛПНП через 48 месяцев после рандомизации составлял 1,7 ммоль/л, в группе плацебо — 2,7 ммоль/л. Первичное конечное событие произошло у 903 пациентов (9,5%) в группе алирокумаба и у 1052 пациентов (11,1%) в группе плацебо. Алирокумаб снижал общее количество не-

фатальных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков — 0,87; 95%, доверительный интервал — 0,82–0,93) и летальность (отношение рисков — 0,83; 95%, доверительный интервал — 0,71–0,97) при наличии сильной связи между риском нефатальных событий и летальных исходов [51].

Цель исследования *ODYSSEY ESCAPE* — оценить эффективность лечения алирокумабом 150 мг Q2W по сравнению с плацебо у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, выполняющие процедуру афереза. 62 пациента, длительность — 18 недель. Итог: у пациентов, получавших алирокумаб, потребность в аферезе снизилась на 75% по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Аферез был прекращен у 63% пациентов [52].

В исследование *ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA* вошли данные о влиянии алирокумаба (75 мг Q2W с возможным увеличением до 150 мг Q2W на 12-й неделе) по сравнению со стандартной гиполипидемической терапией (статины, эзетимиб, фенофибрат или отсутствие дополнительной гиполипидемической терапии) на показатели ОХ, ЛПНП, липопротеина высокой плотности (ЛПВП), ТГ с исходным уровнем ТГ ≥ 200 мг/дЛ и ЛПВП <40 мг/дЛ. 413 пациентов. Длительность — 24 недели. Итог: алирокумаб значительно снизил ХС до 35,0%, апоВ — 34,7%, ЛПНП — 47,3% и Lp(a) — 29,9%. Максимальный уровень снижения ТГ был в группе комбинации алирокумаба и фенофибрата. Алирокумаб увеличил ЛПВП по сравнению с обычным лечением на 7,9%. Кроме того, не наблюдалось клинически значимого влияния алирокумаба на изменение гликемических показателей или применение антигипергликемических средств [53].

Место ингибиторов PCSK9 в клинических рекомендациях по лечению дислипидемий

В рамках рекомендаций Российского кардиологического общества по лечению стабильной ишемической болезни сердца от 2020 г., острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST от 2020 г., острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST от 2020 г. первой линией гиполипидемической терапии являются статины вне зависимости от исходного уровня ЛПНП в крови, рекомендуемый уровень ЛПНП $<1,4$ ммоль/л, при недостижении целевого уровня на максимальных дозировках статинов необходимо к терапии добавить эзетимиб. Ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной терапии в сочетании со статинами и эзетимибом или при непереносимости статинов (УУР I; УДД С). Если на фоне терапии статинов в максимальных дозировках уровень ЛПНП остае-

ся $>2,5$ ммоль/л, можно рассмотреть добавление алирокумаба или эволокумаба без предварительного применения эзетимиба (УУР I; УДД С). В рекомендациях по семейной гиперхолестеринемии от 2018 г. целевым уровнем ЛПНП у пациентов, не имеющих в анамнезе ССЗ, является $<2,5$ ммоль/л и $<1,5$ ммоль/л при наличии ССЗ, назначение ингибитора PCSK9 рекомендуется при максимально подобранного гиполипидемической терапии с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (УУР I; УДД С). Назначение ингибитора PCSK9 у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией старше 12 лет, не получавших аферез липопротеидов, а также в соответствии с графиком афереза, необходимо в случае недостижения целевого уровня ЛПНП на максимально подобранной гиполипидемической терапии (УУР I; УДД С) [54].

В рамках рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению дислипидемий от 2019 г. назначение ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высоким риском, но без СГХС, если на фоне приема максимальных доз статинов в сочетании с эзетимибом недостигнуты целевые показатели ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и $<1,4$ ммоль/л. (УУР IIb; УДД С).

У пациентов с семейной гиперхолестеринемией назначение гиполипидемической терапии необходимо сразу после постановки диагноза, целевыми цифрами снижения ЛПНП на $>50\%$ от исходных показателей и уровень ЛПНП $>1,8$ ммоль/л. Ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной линии терапии к максимальным переносимым дозам статинов и эзетимиба (КР I; УД С).

У пациентов с непереносимостью статинов, ингибитор PCSK9 может быть назначен к эзетимибу (КР IIb; УД С) [55].

По данным Guidelines Американской коллегии кардиологов от 2018 г., добавление ингибиторов PCSK9 также является дополнительной терапией при недостижении целевых значений ЛПНП $<1,8$ ммоль/л у пациентов с очень высоким риском ССЗ, принимающих максимальные дозировки статинов и эзетимиб или комбинацию эзетимиба с ингибиторами PCSK9 при непереносимости статинов (КР IIa; УД А) [56].

Выводы

Открытие PCSK9 способствовало развитию новой эры возможностей влияния на обмен холестерина и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Фундаментальные биологические открытия дали начало гораздо более четкому представлению о метаболизме липидов в организме. В результате разбора эффектов, оказыва-

емых PCSK9, появились препараты в форме моноклональных антител, которые могут его ингибировать.

Данные исследовательских программ ODYSSEY для алирокумаба, PROFICIO — для эволокумаба показали, что данные mAb могут служить успешной альтернативой дорогостоящим экстракорпоральным методам лечения гиперхолестеринемии, также они эффективны в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими гиполипидемическими препаратами у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, с семейной гиперхолестеринемией, снижая уровень ЛПНП, способствуют регрессу и стабилизации атеросклеротической бляшки, улучшают прогноз ССЗ. Побочные эффекты, осложнения и отдаленные результаты, образование нейтрализующих антител на фоне долгосрочного лечения человеческими моноклональными антителами эволокумабом и алирокумабом пока неизвестны. Клинически значимые различия в фармакодинамических эффектах на ЛПНП не наблюдались у взрослых пациентов с легкой/умеренной печёночной недостаточности, нарушения функции почек, массы тела, расы, пола или возраста.

В клинических рекомендациях Российского и Европейского кардиологического общества, а также в рекомендациях Американской коллегии сердца ингибиторы PCSK9 являются препаратами дополнительной гиполипидемической терапии при недостижении целевых показателей ЛПНП у пациентов высокого риска <1.8 ммоль/л и очень высокого риска <1.4 ммоль/л, снижении ЛПНП >50% от исходных значений на максимальной терапии статинами и эзетимибом, а также при непереносимости статинов.

Распоряжением правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 г.» пунктом С10АХ алирокумаб и эволо-

кумаб внесены в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов, перечень обновлен 1 января 2021 г.²

Алирокумаб и эволокумаб, согласно Распоряжению Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р, пункт С10АХ, входят в перечень препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии в медицинских организациях согласно приложению №2³.

С учётом перспективы того, что ингибиторы PCSK9 радикально изменяют подходы к профилактике и лечению ССЗ, необходима согласованная работа всех сторон (учёные, клиницисты, руководящие комитеты, группы защиты пациентов) для того, чтобы обеспечить надлежащую оценку, одобрение, распределение и внедрение терапии, нацеленной на PCSK9.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

² Распоряжение Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. № 2738-р Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи 11 декабря 2018

³ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год» с изменениями внесенными распоряжением Правительства РФ от 3 ноября 2020 г. № 3073-р вступающими в силу с 1 января 2021 года

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. Kashef MA, Giugliano G. Legacy effect of statins: 20-year follow up of the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Glob Cardiol Sci Pract*. 2016;2016(4):e201635. DOI: 10.21542/gcsp.2016.35.
3. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071-80. DOI: 10.1001/jama.291.9.1071.
4. Gibson CM, Pride YB, Hochberg CP, Sloan S, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(24):2290-5. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.010.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.
6. Elam M, Lovato L, Ginsberg H. The ACCORD-Lipid study: implications for treatment of dyslipidemia in Type 2 diabetes mellitus. *Clin Lipidol*. 2011;6(1):9-20. DOI: 10.2217/clp.10.84.

7. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):645-654; discussion 653-4. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.054.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383-9. PMID: 7968073.
9. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)--can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol*. 2006;97(2A):33A-41A. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.11.014.
10. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M. PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res*. 2014;114(6):1022-36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301621.
11. Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: A Multi-Faceted Protein That Is Involved in Cardiovascular Biology. *Biomedicines*. 2021;9(7):793. DOI: 10.3390/biomedicines9070793.
12. Leblond F, Seidah NG, Précourt LP, Delvin E, Dominguez M, Levy E. Regulation of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G805-15. DOI: 10.1152/ajpgi.90424.2008.
13. Langhi C, Le May C, Gmyr V, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Krempf M, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;390(4):1288-93. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.
14. Ferri N, Ruscica M, Coggi D, Bonomi A, Amato M, Frigerio B, et al. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population: The IMPROVE study. *Atherosclerosis*. 2020;309:39-46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.07.014.
15. Kim EJ, Wierzbicki AS. The history of proprotein convertase subtilisin kexin-9 inhibitors and their role in the treatment of cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320924569. DOI: 10.1177/2040622320924569.
16. Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Астраков С.В., Щербак-кова Л.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., и др. Связь про-протеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;(1):20-27. eLIBRARY ID: 39220180
17. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S172-7. DOI: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.
18. Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials. *Circ Res*. 2018;122(10):1420-1438. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311227.
19. Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, et al. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. *Science*. 2002;298(5602):2353-8. DOI: 10.1126/science.1078124.
20. Wiciński M, Żak J, Malinowski B, Popek G, Grześ G. PCSK9 signaling pathways and their potential importance in clinical practice. *EPMA J*. 2017;8(4):391-402. DOI: 10.1007/s13167-017-0106-6.
21. Saavedra YG, Day R, Seidah NG. The M2 module of the Cys-His-rich domain (CHRD) of PCSK9 protein is needed for the extracellular low-density lipoprotein receptor (LDLR) degradation pathway. *J Biol Chem*. 2012;287(52):43492-501. DOI: 10.1074/jbc.M112.394023.
22. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(7):769-779. DOI: 10.1007/s40262-017-0620-7.
23. Mousavi SA, Berge KE, Berg T, Leren TP. Affinity and kinetics of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 binding to low-density lipoprotein receptors on HepG2 cells. *FEBS J*. 2011;278(16):2938-50. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08219.x.
24. Strøm TB, Tveten K, Leren TP. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem J*. 2014;457(1):99-105. DOI: 10.1042/BJ20130930.
25. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2007;32(2):71-7. DOI: 10.1016/j.tibs.2006.12.008.
26. Brown MS, Goldstein JL. Cholesterol feedback: from Schoenheimer's bottle to Scap's MELADL. *J Lipid Res*. 2009;50 Suppl(Suppl):S15-27. DOI: 10.1194/jlr.R800054-JLR200.
27. Poirier S, Hamouda HA, Villeneuve L, Demers A, Mayer G. Trafficking Dynamics of PCSK9-Induced LDLR Degradation: Focus on Human PCSK9 Mutations and C-Terminal Domain. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157230. DOI: 10.1371/journal.pone.0157230.
28. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):514-23. DOI: 10.1086/507488.
29. Bernards R. Exploring the uses of RNAi--gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2391-3. DOI: 10.1056/NEJMp068242.
30. Chan JC, Piper DE, Cao Q, Liu D, King C, Wang W, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(24):9820-5. DOI: 10.1073/pnas.0903849106.
31. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(1):7-32. DOI: 10.1002/jcph.766.
32. Lepor NE, Kereiakes DJ. The PCSK9 Inhibitors: A Novel Therapeutic Target Enters Clinical Practice. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(9):483-9. PMID: 26834934; PMCID: PMC4719137.
33. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Kassahun H, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598-607. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747.
34. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(18):1870-82. DOI: 10.1001/jama.2014.4030.
35. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2541-2548. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.019.
36. Hassan M, Yacoub M. GAUSS-2, RUTHERFORD-2, LAPLACE-2, DESCARTES, and TESLA Part B: PCSK9 inhibitors gain momentum. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014;2014(4):360-6. DOI: 10.5339/gcsp.2014.49.

37. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, Langslet G, Wiviott SD, Ruzza A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2132-2146. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1024.
38. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-2384. DOI: 10.1001/jama.2016.16951.
39. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
40. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-643. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131.
41. European Medicines Agency Science Medicines Health. *Assessment report. Praluent*. 2015.
42. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol*. 2015;11(1):27-37. DOI: 10.2217/fca.14.82.
43. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169(6):906-915.e13. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.004.
44. Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(19):1186-94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv028.
45. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36(43):2996-3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv370.
46. Bhatt DL. *ODYSSEY HIGH FH*. American College of Cardiology; 2014.
47. Roth EM, Kastelein JJP, Cannon CP, Farnier M, McKenney JM, DiCioccio AT, et al. Pharmacodynamic relationship between PCSK9, alirocumab, and LDL-C lowering in the ODYSSEY CHOICE I trial. *J Clin Lipidol*. 2020;14(5):707-719. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.009.
48. Stroes E, Guyton JR, Lepor N, Civeira F, Gaudet D, Watts GF, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e003421. DOI: 10.1161/JAHA.116.003421.
49. Kastelein JP, Bavry AA, Eagle KA. *ODYSSEY LONG TERM*. American College of Cardiology; 2015.
50. Kumbhani DJ, Bhatt DL. *ODYSSEY ALTERNATIVE*: 17.11.2014. American College of Cardiology; 2014.
51. Szarek M, White HD, Schwartz GG, Alings M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):387-396. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.039.
52. Bavry AA, Bhatt DL. *ODYSSEY ESCAPE*. American College of Cardiology; 2016.
53. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tinahones FJ, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):14. DOI: 10.1186/s12933-020-0991-1.
54. *Клинические рекомендации «Семейная гиперхолестеринемия»*. Москва; 2018.
55. Mach F, Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
56. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-3209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002.

Информация об авторах

Ольга Владимировна Маляревская, кардиолог кардиологического отделения №1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1522-1466.

Алим Муратович Намитоков, к. м. н., заведующий отделением экстренной кардиологии №2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-5866-506X.

София Владимировна Кручинова, кардиолог кардиологического отделения №1, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-7538-0437.

Елена Дмитриевна Космачева, д. м. н., проф., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С. В. Очаповского», Краснодар, Россия. ORCID 0000-0001-8600-0199

Information about the authors

Olga V. Malyarevskaya, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 1, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1522-1466.

Alim M. Namitokov, PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology № 2, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-5866-506X.

Sofia V. Kruchinova, cardiologist of the Department of Emergency Cardiology № 1, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-7538-0437.

Elena D. Kosmacheva, M.D, Deputy Chief Physician for Medical Care, S. V. Ochapovsky Scientific institution – Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0001-8600-0199

Получено / Received: 13.02.2022

Принято к печати / Accepted: 25.05.2022

ФАКТОРЫ РИСКА СМЕРТИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

П. А. Федотов, М. А. Симоненко, Ю. В. Сазонова, М. А. Борцова, А. Н. Костомаров, М. А. Федорова, А. Е. Баутин, Г. В. Николаев, М. Л. Гордеев, М. А. Карпенко, Т. М. Первунина, М. Ю. Ситникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить выживаемость пациентов, вошедших в лист ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период 2010–2018 гг. и выявить факторы риска смерти больных в ЛОТС. **Материалы и методы:** одноцентровое ретроспективное исследование 151 пациента из ЛОТС с терминальной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IVФК. **Результаты:** выявлена динамика снижения смертности в ЛОТС. По результатам построения дискриминантной функции были выделены 4 фактора, прогнозирующие выживаемость больных в ЛОТС: текущая терапия ИАПФ/АРА, бета-адреноблокаторами (бета-АБ) снижает риски негативного исхода, UNOS статус 1 и ХСН IV ФК (NYHA) повышают эти риски. Модель обладает достаточной разрешающей способностью, но не способна прогнозировать исход при наличии острой декомпенсации ХСН. **Заключение:** смертность пациентов, находящихся в ЛОТС в 2010–2018 гг. в Центре, снизилась, что ассоциируется с активным использованием кардиохирургических методов лечения в качестве моста к трансплантации и максимальной медикаментозной терапией, включающей ИАПФ/АРА и бета-АБ у пациентов, получающих инотропную поддержку (UNOS 1B). Наибольший риск смертности отмечен при ХСН 4 ФК, 1 статусе UNOS.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, трансплантация сердца, лист ожидания трансплантации сердца

Для цитирования: Федотов П. А., Симоненко М. А., Сазонова Ю. В., Борцова М. А., Костомаров А. Н., Федорова М. А., Баутин А. Е., Николаев Г. В., Гордеев М. Л., Карпенко М. А., Первунина Т. М., Ситникова М. Ю. Факторы риска смерти больных, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):41-54. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-41-54.

Контактное лицо: Федотов Петр Алексеевич, drheart@mail.ru

MORTALITY RISK FACTORS IN PATIENTS WHO ARE IN HEART TRANSPLANTATION WAITING LIST

P. A. Fedotov, M. A. Simonenko, Y. V. Sazonova, M. A. Bortsova, A. N. Kostomarov, M. A. Fedorova, A. E. Bautin, G. V. Nikolaev, M. L. Gordeev, M. A. Karpenko, T. M. Pervunina, M. Y. Sitnikova

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Objective: to estimate the survival of patients in the heart transplantation waiting list (HTx WL) at Almazov National Medical Research Centre (V.A. Almazov NMRC), Saint-Petersburg, Russia, from 2010 to 2018 and to define factors for death among these patients. **Materials and methods:** it was a single-centre retrospective study involving 151 patients with end-stage chronic heart failure (CHF) classes III-IV (NYHA) in the HTx WL. **Results:** the dynamic of decreasing mortality was revealed. Based on the results of constructing the discriminant function, four factors predicting the survival of patients in the HTx WL, namely, ACE inhibitors/ARBs, beta-blockers, status 1 of UNOS, CHF NYHA class IV, were pointed out. The model has sufficient resolving power but is not capable of predicting the outcome in the presence of acute decompensation of CHF. **Conclusion:** mortality in the HTx WL for the period 2010-2018 decreased that was associated with an active implementation of cardiac surgical methods as a «bridge» to transplant and optimal medical therapy, including ACE inhibitors/ARBs and beta-blockers in patients supported with inotropes (UNOS 1B). The greatest risk of mortality was found in CHF class IV and status 1 by UNOS.

Keywords: heart failure, heart transplantation, heart transplantation waiting list

For citation: Fedotov P. A., Simonenko M. A., Sazonova Y. V., Bortsova M. A., Kostomarov A. N., Fedorova M. A., Bautin A. E., Nikolaev G. V., Gordeev M. L., Karpenko M. A., Pervunina T. M., Sitnikova M. Y. Mortality risk factors in patients who are in heart transplantation waiting list. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):41-54. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-41-54.

Corresponding author: Petr A. Fedotov, drheart@mail.ru

Введение

В настоящее время в Российской Федерации число больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во взрослой популяции предположительно составляет 7% человек, из них 6 млн пациентов страдает ХСН III-IV ФК [1] и потенциально имеет показания к трансплантации сердца. Однолетняя смертность больных с ХСН высокого функционального класса, даже в условиях лечения в специализированном стационаре, достигает 12%, а трёхлетняя смертность — 19,7% [1, 2].

Единственным эффективным методом лечения терминальной стадии ХСН в настоящее время является трансплантация сердца (ТС) [3]. По данным регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT), в мире выполняется более 5000 ТС в год [4]. Смертность в листе ожидания трансплантации сердца (ЛОТС) составляет 5–15% в год [5,6,7]. В Российской Федерации число пациентов в ЛОТС с 2012 по 2016 гг. возросло с 339 до 497 пациентов, а их смертность в ЛОТС составляла в 2013 г. — 12%, в 2016 г. — 7,4% [8,9].

Целью исследования — характеристика и оценка факторов, ассоциированных с выживаемостью у пациентов, вошедших в ЛОТС в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в период 2010–2018 гг.

Материал и методы

Дизайн исследования, конечные точки. Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование, продолжавшееся 8 лет. В качестве первичной конечной точки для использовали выживаемость актуарных пациентов из ЛОТС. В качестве времени выживания использовались дни, проведенные в ЛОТС до момента выхода из ЛО (из-за трансплантации, смерти или улучшения состояния).

Сбор данных и популяция. Анализировали данные регистра больных из ЛОТС ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период 2010–2018 гг., включившего 181 пациента (62% мужчин) в возрасте от 10 до 65 лет III-IV ФК ХСН ишемического и неишемического генеза с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $20 \pm 5\%$ (Симпсон). Из анализа были исключены 15 пациентов (из них 13

мужчин), продолжающих ожидать ТС, 5 отказавшихся от ТС после включения в ЛОТС (все мужчины) и выведенные из ЛОТС ($n=10$, из них 9 мужчин) в связи с появлением противопоказаний к ТС (ОНМК — 3 пациента, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) $>35 \text{ кг/м}^2$ — 2 пациента, с тромбэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и лёгочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) >5 ед. Вуда — 1 пациент, 3 пациента с низкой комплаентностью, 1 пациент с дебютом меланомы кожи). Таким образом, в окончательный анализ вошел 151 пациент, из них 5 детей (девочки, 10–16 лет).

Данная работа рассматривает группу пациентов, отличавшихся комплаентностью, что является необходимым условием для включения в ЛОТС; оно выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Статистический анализ и определение соответствия

Статистический анализ был проведён с использованием программного обеспечения «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., USA). Результаты представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения от среднего ($M \pm sd$) для нормального распределения или значением медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) для распределения, не отвечающего нормам нормального распределения. Эффект сдвига и достоверность различий (p) оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела-Уолиса и Манна-Уитни для независимых выборок, Фридмана и Вилкоксона — для зависимых выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Сравнение частот бинарного признака проводили по таблицам сопряжённости с оценкой точного критерия Фишера («Фишера p ») в несвязанных группах и оценкой критерия МакНемера («МакНемера p ») в связанных группах. Кривые Каплана-Мейера были рассчитаны для анализа различий в выживаемости между I и II группами.

В рамках общей модели дискриминантного анализа набора из отличающихся в группах показателей была применена пошаговая (с включением) процедура построения дискриминантной функции (ДФ).

Результаты Характеристика пациентов

Общие клинико-инструментальные характеристики больных включали возраст $47,4 \pm 12,8$ лет,

мужчин было 113 (75%), ИМТ $24,5 \pm 4,5 \text{ кг/м}^2$, ФВЛж (Simpson) $20,8 \pm 7,9\%$, КДОЛж $266 \pm 110 \text{ мл}$, TAPSE $1,3 \pm 0,5 \text{ см}$, среднее давление в легочной артерии $32 \pm 13 \text{ мм рт. ст.}$, легочное сосудистое сопротивление $3,5 \pm 1,5 \text{ ед. Вуда}$. Этиологией ХСН были ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 61 (41%) пациента, дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — у 66 (45%), РКМП — у 2 (1%), ГКМП — у 2 (1%), перенесённый миокардит — 4 (3%), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) — 3 (2%), другие КМП — 13 (7%). В период с 2010 по июль 2018 гг. из 151 пациента, включённого в ЛОТС, 41 (27,2%) умер.

Длительность нахождения в ЛОТС составила 96 (от 31 до 192) дней. Более 1 года в листе ожидания находилось 13 больных, из них 10 были трансплантированы, трое умерли. Один пациент ожидал ТС 769 дней. Больные были разделены на две группы: первая группа — выжившие в ЛОТС ($n=110$), куда вошли 96 пациентов, которым провели ТС, и пациенты с улучшением ХСН ($n=14$), вторая группа — больные, умершие за время пребывания в ЛОТС ($n=41$). Причины смерти пациентов были следующими:

1) Прогрессирование ХСН. 20 пациентов (49%), длительность нахождения в ЛОТС до смерти 39 [15;147] дней (диапазон 4–454 дней); прогрессирование ХСН встречалось значимо чаще, чем другие причины (Критерий Фишера p , двусторонний: $p=0,005$);

2) Инфекционные осложнения. 8 пациентов (19%), длительность нахождения в ЛОТС до смерти 50 [3;143] дней (диапазон 3–480 дней);

3) Внезапная сердечная смерть. 7 пациентов (17%), длительность нахождения в ЛОТС до смерти 55 [15;178] дней (диапазон 2–379 дней);

4) ТЭЛА. 6 пациентов (15%), длительность нахождения в ЛОТС до смерти 35 [29;91] дней (диапазон 7–120 дней).

Длительность пребывания в ЛОТС в группе умерших пациентов по сравнению с выжившими была в три раза меньше ($37,0$ [15,0;120,0] дней и $115,5$ [48,0;223,0] дней соответственно, $p=0,004$), а у 17 (41%) пациентов смерть от момента включения в ЛОТС наступила в срок до 1 месяца.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и большинству клинико-инструментальных показателей (смотри табл. 1). Значимым отличием умерших пациентов были меньшая частота ИБС ($p=0,03$), большая частота ТЭЛА ($p=0,038$), больший процент пациентов с ХСН IVФК (NYHA) ($p=0,0001$), инотроп-зависимых пациентов — UNOS 1Б ($p=0,00001$); этому соответствовал меньший уровень систолического АД ($p=0,00002$) и диастолического АД ($p=0,001$), больший размер КДРлж ($p=0,02$), КСРлж ($p=0,01$), КСО ($p=0,037$) (табл. 1).

При анализе корреляционных связей выявленных показателей со смертью в ЛОТС при исклю-

чении факторов с внутренним взаимодействием установлены 3 независимых предиктора (рис. 1): класс UNOS ($r=-0,45$, $p<0,00001$, $r=0,21$), наличие ИБС ($r=-0,24$, $p<0,006$, $r=0,06$) и больший КСРлж ($r=0,23$, $p<0,008$, $r=0,06$). У пациентов, умерших в течение первого месяца пребывания в ЛОТС, по сравнению с пациентами, скончавшимися в более отдалённые сроки, выявлена большая выраженность митральной регургитации: МН 3[2;3] степени и 2[2;3] степени, соответственно; $p=0,036$.

Изменение характеристик пациентов в ЛОТС с 2010 по 2018 гг.

Выявлено снижение смертности в ЛОТС с 2010 к 2018 гг. (минимальная смертность в 2015г. — 8% (3 пациента из 39) (рис. 1).

Для анализа причин снижения летальности мы сформировали три подгруппы в зависимости от периода включения в ЛОТС: вошедшие в ЛОТС в 2010–2011 гг. (период набора клинического опыта, жёсткие критерии отбора в ЛОТС), в 2012–2014 гг. (период расширения критериев включения в ЛОТС) и в 2015–2018 гг. (период дальнейшей оптимизации лечения терминальной стадии ХСН в ЛОТС); больные в этих подгруппах были сопоставимы по полу, антропометрическим, эхокардиографическим и клиническим (диагноз, АД, ЧСС, VO2peak) показателям. Однако по сравнению с 2010–2011 гг. возросло число пациентов, перенёвших ранее стернотомию, имеющих лёгочную гипертензию и со значимой сопутствующей патологией. С 2010–2011 гг. к 2012–2014 гг. и 2015–2018 гг. значимо возросла частота применения хирургических и электрофизиологических методов лечения ХСН (ИКД, СРТ-Д, РЧА АВ-соединения, имплантация МПК, паллиативная РТСА) (табл. 2).

В 2015–2018 гг. по сравнению с 2010–2011 гг. смертность пациентов значимо снизилась (Cox's F-Test: $p=0,04$) (рис. 3), однако вне зависимости от периода у 50% умерших пациентов время до смерти составило менее 30 дней от момента включения в ЛОТС.

Во все временные периоды между живыми и умершими в ЛОТС было различие ($p<0,01$) по тяжести статуса UNOS, однако среди не умерших в ЛОТС пациентов различий в тяжести по UNOS в эти периоды не было. В группе умерших пациентов по сравнению с выжившими частота использования допамина была выше во все периоды ($p<0,002$), в 2015–2018 гг. они достоверно чаще получали добутамин ($p<0,0001$) и адреналин/норадреналин ($p=0,01$) (табл. 3). В 2015–2018 гг. в этой группе выявлена меньшая частота применения бета-адреноблокаторов ($p=0,04$) и большая — внутривенного фуросемида ($p<0,0001$). В 2010–2011 гг. и 2015–2018 гг. в этой же группе реже ($p<0,0001$) назначали ИАПФ/АРА, но в 2015–2018 гг. в груп-

Таблица 1

Сравнительная характеристика живых и умерших пациентов из ЛОТС

Показатель		Группа	Выжившие Группа 1 n=110	Умершие Группа 2 n=41	Р
Возраст, лет (Me[LQ;UQ])			51 [37;56]	50 [40;56]	0,86
Мужчины, n (%)			83 (75%)	30 (73%)	0,83
ИБС, n (%)			49 (45%)	12 (29%)	0,03
ДКМП, n (%)			43 (39%)	23 (56%)	0,04
РКМП, n (%)			2 (2%)	0	на
ГКМП, n (%)			1 (1%)	1 (2,4%)	на
Миокардит, n (%)			3 (3%)	1 (2,4%)	на
Другие КМП, n (%)			12 (11%)	4 (10%)	0,93
ФК ХСН, n (%)	III ФК		87 (79%)	17 (42%)	0,0001
	IV ФК		23 (21%)	24 (58%)	
UNOS, n (%)	статус 2		83 (75%)	11 (27%)	<0,0001
	статус 1		27 (25%)	30 (73%)	
МПК (Berlin Heart «EXCOR», ЭКМО)			4 (4%)	3 (7%)	на
ФП персистирующая форма, n (%)			22 (20%)	11 (27%)	0,38
Сопутствующая патология, n (%)			92 (84%)	35 (85%)	0,99
Ожирение, n (%)			20 (18%)	3 (7%)	0,13
ЛГ, n (%)			25 (23%)	14 (34%)	0,21
Стернотомия в анамнезе, n (%)			16 (15%)	3 (7%)	0,28
СД 2 типа, n (%)			19 (17%)	1 (2%)	на
ТЭЛА, n (%)			37 (34%)	21 (51%)	0,038
ХБП С3а, n (%)			4 (4%)	4 (10%)	0,21
ХОБЛ, n (%)			11 (10%)	8 (20%)	0,16
ОНМК, n (%)			16 (15%)	5 (12%)	0,79
Инфекционные осложнения, n (%)			5 (5%)	6 (15%)	0,07
Полиморбидность, n (%)			42 (38%)	18 (44%)	0,58
ИКД, n (%)			20 (18%)	6 (15%)	0,81
СРТ-Д, n (%)			16 (15%)	5 (12%)	0,79
Хирургическое лечение в период ЛОТС (ИКД/СРТ-Д, РЧА АВС, РТСА, МПК), n (%)			49 (45%)	17 (41%)	0,85
ИМТ, кг/м ² . Me[LQ;UQ]			24 [22;28]	23 [21;27]	0,63
ЧСС, ударов в минуту. Me[LQ;UQ]			80 [72;90]	81 [71;97]	0,39
АДс мм рт.ст. Me[LQ;UQ]			110 [100;120]	90 [90;105]	<0,0001
АДд мм рт.ст. Me[LQ;UQ]			70 [62;75]	60 [60;70]	0,0006
VO _{2 peak} , мл/мин/кг. Me[LQ;UQ]			11,9 [10,2;14,8]	10,8 [8,9;13,3]	0,11
ФВлж %. Me[LQ;UQ]			20 [16;24]	20 [14;22]	0,36
КДРлж, мм. Me[LQ;UQ]			64 [48;71]	70 [60;77]	0,02
КСРлж, мм. Me[LQ;UQ]			55 [33;62]	61 [52;69]	0,01
КДОлж, мл. Me[LQ;UQ]			243 [187;311]	256 [181;336]	0,54
КСОлж, мл. Me[LQ;UQ]			156 [58;205]	186 [134;271]	0,037
УОлж, мл. Me[LQ;UQ]			57 [43;72]	54 [33;70]	0,18
TAPSE, см. Me[LQ;UQ]			1,3 [1,1;1,6]	1,1 [0,8;1,5]	0,056

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Группа	Выжившие Группа 1 n=110	Умершие Группа 2 n=41	p
ДЛА ср исх., мм рт.ст. Me[LQ;UQ]		30 [23;36]	31 [25;38]	0,53
ДЛА ср рев., мм рт.ст. Me[LQ;UQ]		31 [25;38]	30,0 [29;38]	0,41
ЛСС исх., мм рт.ст. Me[LQ;UQ]		3,2 [2,3;4,2]	3,0 [2,5;4,0]	0,96
ЛСС рев., ед. Вуда. Me[LQ;UQ]		2,6 [1,8;3,0]	2,9 [2,6;3,2]	0,17
МР, степень. Me[LQ;UQ]		2 [2;3]	2 [2;3]	0,36
ТР, степень. Me[LQ;UQ]		2 [1;3]	2 [1;3]	0,12
Терапия (учитывается препарат даже при временном его назначении в период нахождения в ЛОТС)				
Спиронолактон, n (%)		110 (100%)	41 (100%)	1,0
Торасемид, n (%)		108 (98%)	36 (88%)	0,01
Фуросемид в/в, n (%)		38 (35%)	33 (80%)	0,0001
Бета-адреноблокаторы, n (%)		107 (97%)	33 (80%)	0,001
иАПФ/АРА, n (%)		91 (83%)	11 (27%)	0,0001
Добутамин, n (%)		16 (15%)	19 (46%)	0,0001
Допамин, n (%)		34 (31%)	35 (85%)	0,0001
Эпизод терапии адреналином/норадреналином, n (%)		7 (6%)	5 (12%)	0,31
Дигоксин, n (%)		6 (5%)	5 (12%)	0,17

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная КМП, РКМП — рестриктивная КМП, ГКМП — гипертрофическая КМП, ХСН III ФК — функциональный класс (NYHA) хронической сердечной недостаточности; UNOS — United Network for Organ Sharing: Status 1A, 1B, 2; ФП — фибрилляция предсердий, ИМТ — индекс массы тела, ЛГ — лёгочная гипертензия, СД2 — сахарный диабет 2 тип, ТЭЛА — тромбэмболия легочной артерии, ХБП С3а — степень хронической болезни почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИКД — кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д — ресинхронизирующее устройство с функцией дефибриллятора, РЧА АВС — радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения, РТСА — чрескожная транскатетерная ангиопластика со стентированием, МПК — механическая поддержка кровообращения (Berlin Heart «EXCOR» / ЭКМО), ЧСС — частота сердечных сокращений, АДс — артериальное давление систолическое/диастолическое, $VO_{2\text{пек}}$ — пиковое поглощение кислорода, МДВ — должных величин, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, КДР — конечно-систолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, УО — ударный объём; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; рЛА — давление в лёгочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛСС — лёгочно-сосудистое сопротивление, МР — митральная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

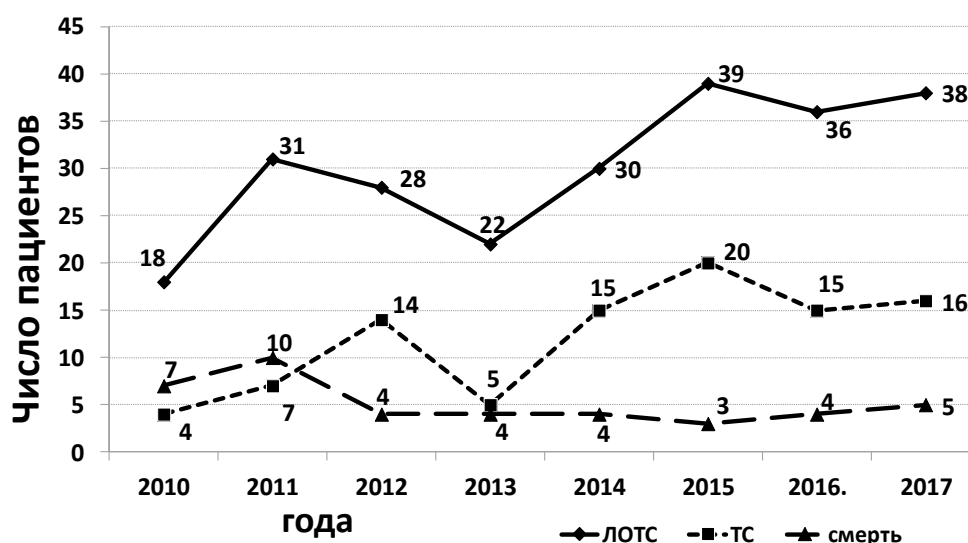


Рисунок 1. Динамика числа пациентов в ЛОТС, количества умерших и трансплантированных в период с 2010 по 2018 гг.

Примечание: ЛОТС — лист ожидания трансплантации сердца, ТС — трансплантация сердца.

Таблица 2

Встречаемость сопутствующих состояний у больных, включённых в ЛОТС в разные годы

	2010–2011 гг. (n=40)	2012–2014 гг. (n=49)	2015–2018 гг. (n=62)	p
	1	2	3	
Легочная гипертензия (ЛСС >3,0 ед. Вуд после теста на реверсию)	10	40	50	1 и 2 p=0,0001 1 и 3 p=0,0001
Стернотомия в анамнезе	1	12	19	1 и 2 p=0,005 1 и 3 p=0,0003
Комбинация сопутствующих заболеваний	14	37	58	1 и 2 p=0,0002 2 и 3 p=0,01 1 и 3 p=0,00001
Хирургическое лечение ХСН, n (%)	8 (20%)	27 (55%)	31 (50%)	1 и 2 p=0,001 1 и 3 p=0,003

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

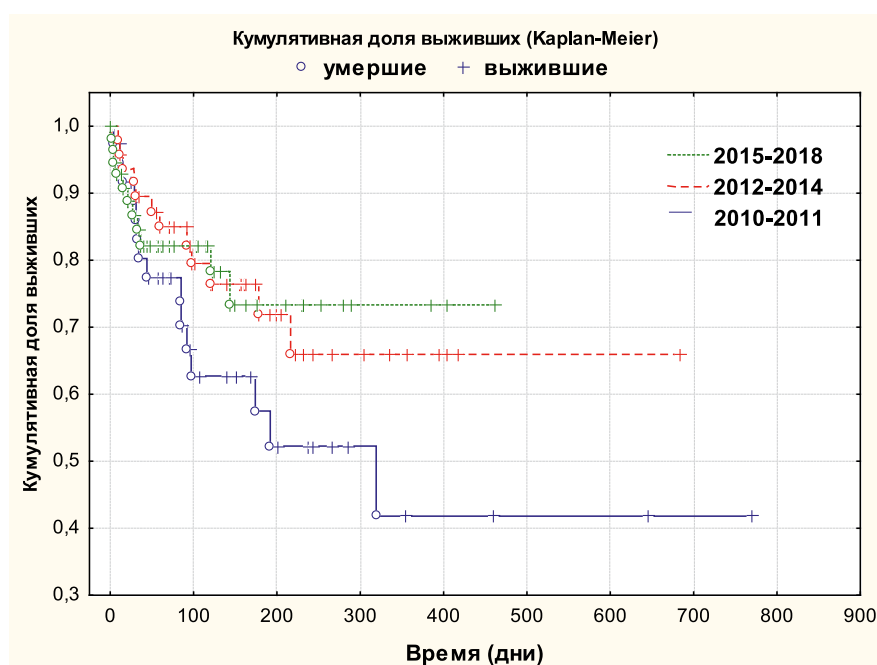


Рисунок 2. Выживаемость Kaplan-Meier пациентов в ЛОТС в зависимости от периода включения в ЛОТС.

пе выживших ИАПФ/АРА применяли уже чаще, чем в 2010–2011 гг. (p=0,03). У пациентов status 1B UNOS, получавших ИАПФ/АРА до начала инотропной поддержки или бета-АБ на фоне инотропной поддержки в период ожидания ТС, выживаемость была выше по сравнению с пациентами, не получавшими такую терапию (p=0,0007 и p=0,009 соответственно) (рис. 3).

Логистическая регрессия

С целью определения возможности прогнозирования выживаемости в ЛОТС по клинично-инструментальным параметрам

(«жив»/«скончался») был выполнен (модель 1) регрессионный анализ (логит-регрессия). В качестве предикторов смертности в ЛОТС были взяты ФК ХСН, классы UNOS, систолическое и диастолическое АД, ТЭЛА в анамнезе, КСРлж, КСОлж, в/в терапия фуросемидом, бета-блокаторами, иАПФ/АРА до инотропной поддержки, добутамин, допамин. При пошаговом включении в модель перечисленных показателей выявлены только три показателя (UNOS1B, иАПФ/АРА, КСРлж), обладающие статистической значимостью для прогноза. Данная модель характеризуется статистической значимостью (p<0,0001), высоким уровнем чувствительности (99%) и специфичности (82%), высокой прогностической

Таблица 3

Встречаемость сопутствующих состояний у больных, включённых в ЛОТС в разные годы

	2010–2011 гг. n=40		2012–2014 гг. n=49		2015–2018 гг. n=62		p
	Выжившие n=23	Умершие n=17	Выжившие n=38	Умершие n=11	Выжившие n=49	Умершие n=13	
	1	2	3	4	5	6	
Время до выхода из ЛОТС, Ме [LQ;UQ] (дней)	140 [64;267]	44 [29;97]	156 [76;232]	55 [22;108]	76 [28;163]	29 [7;143]	p > 0,05
UNOS 1A	2 (9%)	2 (12%)	1 (3%)	2 (18%)	2 (4%)	1 (8%)	na
UNOS 1B	6 (26%)	11 (65%)	12 (32%)	7 (64%)	6 (12%)	8 (62%)	1 и 2 p=0,02 5 и 6 p=0,0007
UNOS 2	15 (65%)	4 (23%)	25 (66%)	2 (18%)	41 (84%)	4 (31%)	1 и 2 p=0,01 3 и 4 p=0,007 5 и 6 p=0,0005
Дигоксин, n (%)	2 (9%)	2 (12%)	1 (3%)	1 (9%)	3 (6%)	2 (15%)	na
Допамин, n (%)	8 (35%)	16 (94%)	14 (37%)	10 (91%)	12 (24%)	11 (85%)	1 и 2 p=0,0002 3 и 4 p=0,002 5 и 6 p=0,0001
Добутамин, n (%)	4 (17%)	8 (47%)	8 (21%)	4 (36%)	4 (8%)	8 (62%)	5 и 6 p=0,0001
Эпизод адреналина/норадреналина, n (%)	3 (13%)	0	2 (5%)	1 (9%)	2 (4%)	4 (31%)	5 и 6 p=0,01
Спиринолактон, n (%)	23 (100%)	17 (100%)	38 (100%)	11 (100%)	49 (100%)	13 (100%)	p=1,0
Торасемид, n (%)	23 (100%)	14 (82%)	38 (100%)	10 (91%)	47 (96%)	12 (92%)	p > 0,07
Фуросемид в/в, n (%)	12 (52%)	14 (88%)	15 (39%)	9 (82%)	11 (22%)	12 (92%)	5 и 6 p=0,00001 1 и 5 p=0,02
Бета-адреноблокаторы, n (%)	22 (96%)	12 (71%)	36 (95%)	10 (91%)	49 (100%)	11 (85%)	5 и 6 p=0,04
иАПФ/АРА, n (%)	17 (74%)	2 (12%)	28 (74%)	5 (45%)	46 (94%)	4 (31%)	1 и 2 p=0,0001 5 и 6 p=0,00001 1 и 5 p=0,026
Кардиохирургическое лечение, n (%)	4 (17%)	4 (24%)	22 (58%)	5 (45%)	23 (47%)	8 (62%)	na

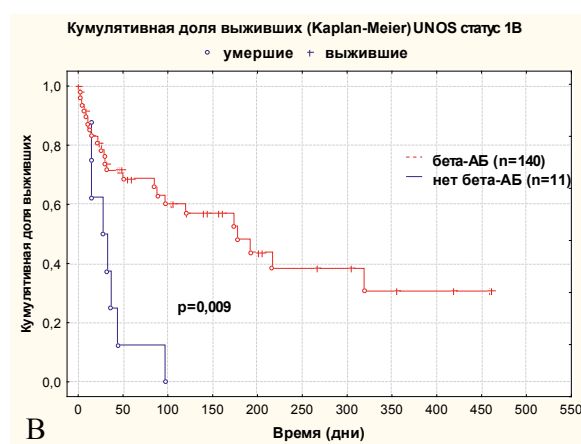
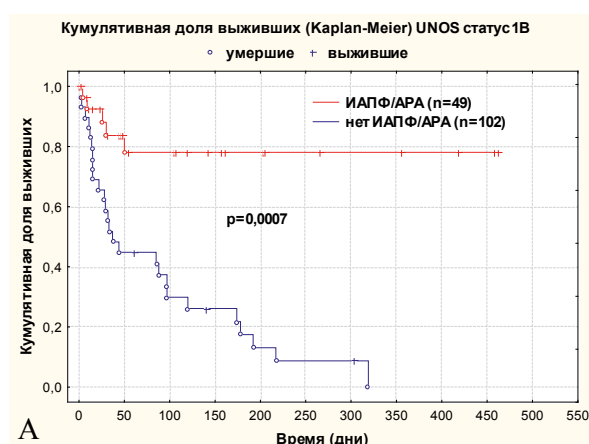


Рисунок 3. Выживаемость пациентов, имеющих статус UNOS 1B, в зависимости от применения А — иАПФ/АРА до начала инотропной поддержки, В — бета-адреноблокаторов на фоне инотропной поддержки.

ценностью положительного (97%) и отрицательного результата (60%). Предсказательная мощность модели составляет 97,74%.

Пациенты с ХСН в ЛОТС являются очень гетерогенной группой, и различаются по генезу ХСН, тяжести заболевания, наличию сопутствующей патологией и другим показателям. Данная модель прогнозирования, основанная на 3 показателях, является началом для будущих исследований в исследованной нами популяции при накоплении числа наблюдений и дополнительных показателей. С целью найти модель с большими показателями, а также визуализации способности модели к прогнозированию исхода у пациентов в ЛОТС был выполнен дискриминантный анализ.

Дискриминантный анализ

В рамках общей модели дискриминантного анализа 21 показателя [UNOS статус 1, терапия допа-

мином, добутамином, бета-блокаторами, иАПФ/АРА, торасемидом (перорально), фуросемидом (внутривенно), период включения в ЛОТС (2010–2011, 2012–2014, 2015–2018), число ТС в год включения и выхода из ЛОТС, длительность пребывания в ЛОТС до исхода, АДс, АДд, этиология СН (ИБС, ДКМП), ХСН ФК при включении в ЛОТС, КДР, КСР, КСО, ТЭЛА, хирургическое лечение в ЛОТС] была применена пошаговая (с включением) процедура построения дискриминантной функции (ДФ), в результате модель включила четыре дихотомических признака (табл. 5, рис. 4).

Отношение шансов на основе классификационной матрицы составляет 72,3 с 95% доверительным интервалом [21,5; 243,4].

При построении ДФ выявлено 11 инверсий в группе выживших пациентов и 4 инверсии в группе умерших пациентов. В группу «умерших», согласно ДФ, пациентов вошло 4 реально выживших пациента. Всем им в критический период была выполнена успешная ТС или

Модель 1

Модель: Логистическая регрессия (logit) N of 0's: 100 1's: 33 Зависимые переменные: группа (1 — выжившие, 2 — умершие) Loss: Max likelihood (MS-err. scaled to 1) Final loss: 23,763241521 Хи-квадрат (df=3)=101,50 p<0,00001 Odds ratio: 445,50 Perc. correct: 94,74%				
	Const.B0	UNOS 1B	иАПФ/ АРА	КСРлж
Estimate	-4,263211	2,040992	-6,289832	0,1140094
Standard Error	1,749866	0,8004157	1,351363	0,03579219
t(129)	-2,436308	2,549914	-4,654434	3,185316
p-level	0,016	0,011	0,0000079	0,0018
-95%CL	-7,725364	0,4573494	-8,963537	0,0431937
+95%CL	-0,8010592	3,624634	-3,616126	0,1848252
Wald's Chi-square	5,935596	6,502063	21,66376	10,14624
p-level	0,014	0,011	0,0000033	0,0014
Odds ratio (unit ch)	0,01407702	7,698238	0,001855073	1,120763
-95%CL	0,0004414863	1,579881	0,0001279928	1,04414
+95%CL	0,4488533	37,51097	0,02688663	1,203008
Odds ratio (range)		7,698238	0,001855073	2923,86
-95%CL		1,579881	0,0001279928	20,56435
+95%CL		37,51097	0,02688663	415717,4

Примечание: КСРлж — конечный систолический размер левого желудочка, иАПФ/АРА — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина

Таблица 4

Таблица сопряженности логистической модели

	Предсказание — выжившие	Предсказание — умершие	Процент верного предсказания
Выжившие	99	1	99,0
Умершие	6	27	81,82

имплантация бивентрикулярной МПК. Среди умерших пациентов, классифицированных ДФ как «живые», выявлена общая закономерность: вне зависимости от длительности нахождения в ЛОТС, у них развивалась острая декомпенсация терминальной СН, но ни ТС, ни МПК не были применены.

Обсуждение

В Российской Федерации, как и во всем мире, будет расти число пациентов, нуждающихся в ТС [9], и, соответственно, число пациентов, ожидающих донора. Выявление обратных

причин смерти в этой крайне прогностически неблагоприятной группе больных может способствовать улучшению их выживаемости. Снижение абсолютного риска смерти больных, находящихся в ЛОТС, с 2010–2011 гг. к 2012–2014 гг. и к 2015–2018 гг. в нашей выборке составило 20 и 24% соответственно.

Смертность пациентов в ЛОТС зависит прежде всего от их тяжести и длительности ожидания ТС [7,10]. Этому соответствуют и наши данные: смертность пациентов, имевших status UNOS 1B, была значимо выше по сравнению с пациентами status UNOS 2. Однако отличий в зависимости от длительности пребывания в ЛОТС не было, а у 17 (41%) больных, имевших

Таблица 5

Линейные коэффициенты и факторные нагрузки переменных на дискриминантную функцию.

Переменные	Коэффициенты ДФ	Факторные нагрузки на ДФ
Терапия иАПФ / АРА	-3,221	-0,969
Терапия Бета-АБ	-0,533	-0,464
UNOS status 1	0,689	-0,370
IV ФК ХСН	0,284	-0,341
Константа	3,281	-

Примечание: ДФ — дискриминантная функция; иАПФ/ АРА — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагонисты рецепторов к ангиотензину II в терапии до начала инотропной поддержки; БАБ — бета-адреноблокаторы, продолжающиеся на фоне инотропной поддержки, UNOS статус 1 — статус 1 по классификации United Network for Organ Sharing; ХСН IV ФК — функциональный класс ХСН IV (NYHA).

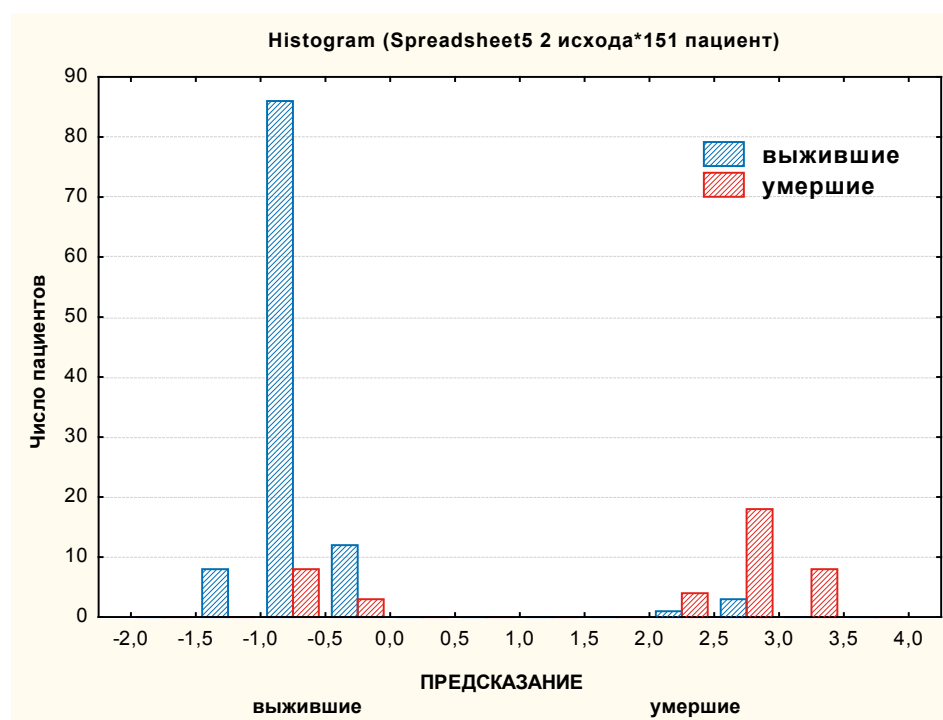


Рисунок 4. Совместная гистограмма значений дискриминантной функции для групп умерших и живых пациентов.

большую степень митральной регургитации (МР), смерть наступила до 1 месяца от момента включения в ЛОТС. МР вследствие дилатации ЛЖ обуславливает его объёмную перегрузку и его дальнейшее ремоделирование [11,12]. По данным В. Н. Trichon и соавт., при СНнФВ МР вне зависимости от генеза СН является независимым предиктором смертности, а наличие МР 3–4 степени ещё в большей степени увеличивает эти риски [13]. Выполнение пластики МК таким пациентам путём стернотомии противопоказано, чрессосудистый доступ в этот период был недоступен.

Невозможность выполнения ТС в короткие сроки привела к внедрению в клиническую практику систем механической поддержки кровообращения, и в 2016 г. уже у 42% пациентов из ЛОТС имплантировали систему МПК (ISHLT [14]). Среди наших пациентов частота использования МПК была низкой и составила всего 9,9% (15 из 151 пациента). Таким образом, в первый месяц после включения в ЛОТС высокая летальность пациентов ассоциировалась с большей тяжестью пациента, более выраженной митральной регургитацией, отсутствием возможности ТС в короткие сроки или имплантации систем механической поддержки кровообращения. Эти результаты подтверждают исследованиями Washington Hospital Center, выполнившими анализ 48 000 пациентов из ЛОТС в период с 1990 по 2005 гг., в котором выживаемость пациентов статуса 1 UNOS зависела от возможности срочной ТС или МПК, а отсутствие данной помощи обуславливало высокую и раннюю смертность [15].

Во многих работах, посвящённых прогнозу пациентов с декомпенсацией ХСН, к основным структурно-функциональным показателями сердца, связанным с прогнозом, относят ФВлж, КДРлж и КСРлж [16,17,18]. В нашей работе различий по величине ФВлж между умершими и выжившими пациентами не было, но у умерших пациентов по сравнению с выжившими имелась большая дилатация левых камер сердца (КДР, КСР и КСО ЛЖ), что согласуется с общим представлением об отрицательном эффекте дилатации левых камер сердца на исход любого заболевания сердца [19,20], что закономерно для пациентов с СНнФВ, преобладавших в нашей выборке.

Наличие ИБС у пациентов с ХСН в ЛОТС ассоциировалось с лучшим прогнозом у больных из нашей выборки. Это расходится с представлением о том, что ишемический генез ХСН, особенно при наличии в анамнезе ИМ, является неблагоприятным предиктором смерти [17,21,22]. Мы этот факт объясняем возросшей частотой паллиативной реваскуляриза-

ции миокарда и имплантацией ИКД пациентам ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ России, где с 2010–2011 гг. по 2012–2018 гг. с 20% до 50% возросла частота использования кардиохирургических методов лечения у пациентов из ЛОТС.

С 2013 г. в нашем центре увеличилось число пациентов с сопутствующей патологией или отягощённым фоновым состоянием (табл. 3). Так в 2012–2014 гг. по сравнению с 2010–2011 гг. возросло число пациентов с ЛСС >3,0 ед. Вуда, сохраняющейся после теста на реверсию ($p=0,0001$), с наличием стернотомии в анамнезе ($p=0,005$) и с комбинированной сопутствующей патологией ($p=0,0002$). В период 2015–2018 гг. сохранилась динамика возрастания пациентов с легочной гипертензией ($p=0,0001$), сочетанной патологией (0,00001), а также возросло число пациентов с ХБП С3а стадией ($p=0,04$). Это отражает расширение критериев отбора больных на ТС [23] и мировую тенденцию возрастания числа пациентов с коморбидной патологией в листе ожидания ТС [14,4]. Несмотря на повышение риска сердечнососудистых событий в условиях коморбидности у больных ХСН [24,25,26,27], основным предиктором смерти остается 1 статус UNOS [7,15]. Соответственно, в группе больных с UNOS status 2 из нашей выборки смертность была ниже. Более того, несмотря на возрастание числа больных с коморбидной патологией, усугубляющей прогноз, регистрируется постепенное снижение летальности в ЛОТС. Одним из факторов, трагически влияющих на прогноз, является острая декомпенсация терминальной СН.

Высокая смертность наших пациентов в 2010–2011 гг. была связана с ещё недостаточным тогда числом ТС и МПК и соотносилась с данным UNOS о высокой смертности в ЛОТС в период 1990–1994 гг. [15], когда применение МПК у пациентов в ЛОТС составляло около 9%, смертность в ЛОТС у пациентов UNOS status 1 — 25%, а UNOS status 2 — 20%. По результатам дискриминантного анализа наших данных, увеличение числа ТС не было решающим фактором в снижении смертности в ЛОТС. Возможно, это связано с отсутствием сокращения сроков ожидания ТС и небольшой выборкой пациентов.

Использование в терапии добутина, допамина, в/в фуросемида было более высоким в группе умерших пациентов, что отражает тяжесть их состояния и статус UNOS. При этом частота терапии бета-АБ, иАПФ/АРА была выше в группе выживших пациентов независимо от статуса UNOS.

В эпоху отсутствия рутинного использования МПК в качестве «моста к ТС» все уси-

лия были направлены на дальнейшую оптимизацию медикаментозной терапии ХСН в ЛОТС. Улучшение прогноза пациентов с СНнФВ, получающих терапию ИАПФ/АРА или бета-АБ, является аксиомой [28], поэтому попытки оптимизации дозовых уровней болезнью-модифицирующей терапии даже на этапе пребывания в ЛОТС, входит в протоколы оказания помощи в НМИЦ им. В. А. Алмазова. Ранее С. Samrana et al. установили, что терапия бета-АБ в ЛОТС была оптимизирована у 32% пациентов, АРА — у 7,5% пациентов, спиронолактоном — у 42%, диуретиками — у 35% пациентов [29]. Применение болезнью-модифицирующей терапии представляется обоснованным методом улучшения прогноза даже на этапе терминальной СН [28,30], однако эффективность этих препаратов у пациентов, находящихся в статусе 1В UNOS, изучена мало. Активная оптимизация медикаментозной терапии позволила достигнуть значимого повышения выживаемости пациентов, имеющих status 1В UNOS, по сравнению с пациентами, не получавшими ИАПФ/АРА или бета-АБ ($p=0,0007$ и $p=0,009$ соответственно). При построении дискриминантной функции наличие в схеме терапии ИАПФ или АРА в любой из периодов нахождения в ЛОТС являлось самым значимым фактором для отнесения пациента к группе выживших из нашей выборки.

Очевидно, что большое количество инверсий делает построенную ДФ ненадёжной для определения прогноза. Причиной этому могут быть «случайные», то есть не учтённые в исследовании факторы, например, причины острой декомпенсации терминальной СН, наличие предшествовавшей вакцинации от пневмококковой инфекции, гриппа, факторы, способствующие более длительному пребыванию некоторых пациентов в ЛОТС, и другие. Другой причиной может служить изменение прогностической значимости факторов риска при переходе пациента из стабильного состояния в декомпенсированное и наоборот [31,32]. Это создаёт трудность долгосрочного прогнозирования при остром изменении статуса пациента. Изучение влияния подоб-

ных факторов на исход требует проведения специального дополнительного исследования.

Выводы:

1) Смертность в ЛОТС за период 2010–2018 гг. в Центре снизилась, что ассоциировалось с более активным использованием кардиохирургических методов лечения в качестве «моста» к трансплантации и максимальной медикаментозной терапией, включающей ИАПФ/АРА и бета-АБ у пациентов, получающих инотропную поддержку (UNOS 1В).

2) Наличие коморбидности, ИБС не являлось факторами риска смерти больных, находящихся в ЛОТС.

3) Смертность в ЛОТС значимо возрастала при большей выраженности ХСН: 4 ФК (NYHA), 1 статусе UNOS (при применении добутамина, допамина, в/в фуросемида) и развитии острой декомпенсации терминальной СН.

4) Наибольшая смертность пациентов приходилась на 1-й месяц после включения в ЛОТС, и ассоциировалась с тяжестью относительной митральной недостаточности, отсутствием возможности ургентной ТС и МПК.

Финансирование. Выполнена работа в рамках государственного задания: №41-2022 (номер ЕГИСУ: 122012600245-1) «Разработка нового подхода оценки течения и прогноза пациентов с ХСН при трансплантации сердца на основе анализа микрочастиц и свободноциркулирующей ДНК».

Ограничения и конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование включило небольшое число пациентов ($n=151$). В течение 8 лет изменялась доступность хирургических методов лечения (РТСА, ИКД, МПК), расширились критерии отбора больных для ТС в отношении сопутствующей патологии. Данная работа рассматривает группу пациентов из листа ожидания трансплантации сердца, имевших хорошую комплаентность. В анализ не включены лабораторные показатели пациентов, отсутствует полная информация о коронарной ангиографии у части умерших пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность»*. 2020.
2. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Куулар А.А., Галенко В.Л., и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry – RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018; 58(S10): 9-19. DOI: 10.18087/cardio.2483
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker AD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):951-64. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.006.

5. *Newsletter Transplant International figures on donation and transplantation 2016, 2017*. 22(1):1-70. ISSN 2171-4118
6. *NEWSLETTER TRANSPLANT International figures on donation and transplantation 2014*. 2015; 20:1-64.
7. Trivedi JR, Schumer E, Black M, Massey HT, Cheng A, Slaughter MS. Risk Factors of Waiting List Mortality for Patients Awaiting Heart Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(4):S214. DOI: 10.1016/j.healun.2016.01.602.
8. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том IV. Под ред. Готье С.В. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2013.
9. *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VIII. Под ред. Готье С.В. М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2017.
10. Khush K, Zaroff J, Nguyen J, Goldstein B. Longer waiting time increases mortality in heart transplantation: an instrumental variable analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:S71. DOI: 10.1016/j.healun.2015.01.182.
11. Spinale FG, Ishihara K, Zile M, DeFryte G, Crawford FA, Carabello BA. Structural basis for changes in left ventricular function and geometry because of chronic mitral regurgitation and after correction of volume overload. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1147–57. PMID: 8246553.
12. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1231-1248. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.009.
13. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):538–543. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03301-5.
14. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1037-1046. DOI: 10.1016/j.healun.2017.07.019.
15. Lietz K, Miller LW. Improved Survival of Patients With End-Stage Heart Failure Listed for Heart Transplantation. Analysis of Organ Procurement and Transplantation Network/U.S. United Network of Organ Sharing Data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1282–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.099.
16. Oh C, Chang HJ, Sung JM, Kim JY, Yang W, Shim J, et al. Prognostic Estimation of Advanced Heart Failure With Low Left Ventricular Ejection Fraction and Wide QRS Interval. *Korean Circ J*. 2012;42(10):659-67. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.10.659.
17. Koseki Y, Watanabe J, Shinozaki T, Sakuma M, Komaru T, Fukuchi M, et al. Characteristics and 1-Year Prognosis of Medically Treated Patients With Chronic Heart Failure in Japan Chronic Heart Failure Analysis Registry in Tohoku District (CHART). *Circulation Journal*. 2003;67:431–436. DOI: 10.1253/circj.67.431.
18. Volpe M, Francia P, Tocci G, Rubattu S, Cangianiello S, Elena Rao MA, et al. Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: a 15-year prospective follow-up study. *Clin Cardiol*. 2010;33(11):700-7. DOI: 10.1002/clc.20813.
19. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, Moriguchi JD, Fonarow GC, Child JS, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 1993;72(9):672-6. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90883-e.
20. Gupta A, Sharma P, Bahl A. Left ventricular size as a predictor of outcome in patients of non-ischemic dilated cardiomyopathy with severe left ventricular systolic dysfunction. *Int J Cardiol*. 2016;221:310-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.090.
21. Abtahi DM, Kpaeyeh JA, Gold MR. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death: A Multi-racial Perspective. *Int J Heart Rhythm*. 2016;1:24-32. DOI: 10.4103/2352-4197.191479.
22. Hsieh EM, Rogers JG, McNamara DM, Taylor DO, Starling RC, Blackstone EH, et al. Does Survival on the Heart Transplant Waiting List Depend on the Underlying Heart Disease? *JACC Heart Fail*. 2016;4(9):689-97. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.010.
23. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.023.
24. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*. 1996;77(11):1017-20. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89163-1. PMID: 8644628.
25. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005.
26. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):292-8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp001.
27. Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, Fuzat M, Kraus WE, Piña IL, et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Am Heart J*. 2013;165(2):193-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.10.029.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
29. Campana C, Alessandrino G, Striuli L, Agnesina L, Dequarti MC, Ghio S, et al. The tailored medical therapy in patients with advanced heart failure referred for cardiac transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1999-2000. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.044.
30. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):544-58. DOI: 10.1002/ehf.289.

31. Прокопова Л.В., Ситникова М.Ю., Дорофейков В.В., Ле-
лявина Т.А., Кашуба С.М. Место нерутинных биомар-
керов СН-НФВ в оценке одногодичной выживаемости:
куда ведет дорога от «доступного прогноза»? *Журнал
Сердечная Недостаточность*. 2016;17(2):82-90. DOI:
10.18087/rhfj.2016.2.2193

32. Прокопова Л.В., Кашуба С.М., Галенко В.Л., Федотова П.А.,
Смирнов Б.И., Ситникова М.Ю. Роль простых клинико-
лабораторных показателей в одногодичном прогнози-
ровании течения СН-НФВ в эпоху высокотехнологичных
методов помощи: исследование «доступный прогноз».
Сердечная недостаточность. 2015;16(3):137-144. DOI:
10.18087/rhfj.2015.3.2088/

Информация об авторах

Федотов Петр Алексеевич, к.м.н., заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недоста-
точности, доцент кафедры Кардиологии ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Рос-
сия; ORCID 0000-0002-7452-1971; drheart@mail.ru.

Симоненко Мария Андреевна, научный сотрудник НИЛ
кардиопульмонального тестирования, врач-кардиолог-
трансплантолог КДЦ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-
0003-3228-1188; dr.maria.simonenko@gmail.com.

Сазонова Юлия Вячеславовна, врач-кардиолог-
трансплантолог кардиологического отделения №8, млад-
ший научный сотрудник НИЛ торакальной хирургии, ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. yulia.via.
sazonova@gmail.com. ORCID 0000-0002-7825-3513.

Борцова Мария Александровна, заведующая кардио-
логическим отделением №8, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-
зова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID
0000-0002-9694-7850; marja_@mail.ru.

Костомаров Артём Николаевич, младший научный
сотрудник НИЛ высокотехнологичных методов лечения
сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологи-
ческого отделения №6, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-
0001-5857-0469; art-kostomarov@yandex.ru.

Федорова Мария Александровна, младший научный
сотрудник НИЛ высокотехнологичных методов лечения
сердечной недостаточности, врач-кардиолог кардиологи-
ческого отделения №8, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-
0003-3291-6884; skada-14@mail.ru.

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий
НИЛ анестезиологии и реаниматологии, профессор кафе-
дры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Рос-
сия; ORCID 0000-0001-5031-7637; bautin@mail.ru.

Николаев Герман Викторович, к.м.н., заведующий
НИЛ торакальной хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алма-
зова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID
0000-0003-3235-4850; g_nikolaev@list.ru.

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, заве-
дующий научно-исследовательским отделом кардиотора-
кальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических бо-
лезней, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава Рос-
сии, Санкт-Петербург, Россия; ORCID 0000-0001-5362-3226;
mlgordeev@mail.ru.

Карпенко Михаил Алексеевич, председатель научно-
клинического совета, зав. генерального директора по научно-
лечебной работе, д.м.н., профессор, «НМИЦ им. В. А. Алма-
зова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID
0000-0001-5398-5665; karpenko@almazovcentre.ru.

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Ин-
ститута перинатологии и педиатрии «НМИЦ им. В. А. Алма-
зова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID
000-0001-9948-7303; pervunina_tm@almazovcentre.ru.

Information about the authors

Petr A. Fedotov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research
Institute of High-Tech Methods of Heart Failure Treatment,
Associate Professor of the Department of Cardiology, V.A.
Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg,
Russia; ORCID 0000-0002-7452-1971; drheart@mail.ru.

Mariya A. Simonenko, Researcher of the Cardiopulmonary
Testing Institute, Cardiologist-transplantologist of the CDC, V.A.
Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg,
Russia; ORCID 0000-0003-3228-1188; dr.maria.simonenko@
gmail.com.

Yuliya V. Sazonova, cardiologist-transplantologist of the
Cardiology Department No. 8, junior researcher of the Research
Institute of Thoracic Surgery, V.A. Almazov National Medical
Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; yulia.via.sazonova@
gmail.com . ORCID 0000-0002-7825-3513.

Mariya A. Borcova, Head of Cardiology Department No.
8, V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-
Petersburg, Russia; ORCID 0000-0002-9694-7850; marja_@
mail.ru.

Artyom N. Kostomarov, Junior Researcher of the Research
Institute of High-Tech Methods of Treatment of Heart Failure,
cardiologist of the Cardiology Department No. 6, V.A. Almazov
National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;
ORCID 0000-0001-5857-0469; art-kostomarov@yandex.ru.

Mariya A. Fedorova, Junior Researcher of the Research
Institute of High-Tech Methods of Treatment of Heart Failure,
Cardiologist of the Cardiology Department No. 8, V.A. Almazov
National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;
ORCID 0000-0003-3291-6884; skada-14@mail.ru.

Andrej E. Bautin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of
the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Professor
of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, V.A.
Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg,
Russia; ORCID 0000-0001-5031-7637; bautin@mail.ru.

German V. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research
Institute of Thoracic Surgery, V.A. Almazov National Medical
Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; ORCID 0000-0003-
3235-4850; g_nikolaev@list.ru.

Mihail L. Gordeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the
Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the
Department of Surgical Diseases, V.A. Almazov National Medical
Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; ORCID 0000-0001-
5362-3226; mlgordeev@mail.ru.

Mihail A. Karpenko, Chairman of the Scientific and Clinical
Council, Head of the General Director for Scientific and Therapeutic
Work, MD, Professor, V.A. Almazov National Medical Research
Centre, Saint-Petersburg, Russia; ORCID 0000-0001-5398-5665;
karpenko@almazovcentre.ru.

Tat'yana M. Pervunina, Dr. Sci. (Med.), Director of the Institute
of Perinatology and Pediatrics V.A. Almazov National Medical
Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; ORCID 000-0001-9948-
7303; pervunina_tm@almazovcentre.ru.

Ситникова Мария Юрьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и руководитель НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры Факультетской терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ORCID 0000-0002-0139-5177; drsitnikova@mail.ru.

Mariya Y. Sitnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher and Head of the Heart Failure Research Institute, Professor of the Faculty Therapy Department, V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia; ORCID 0000-0002-0139-5177; drsitnikova@mail.ru.

Получено / Received: 16.05.2022

Принято к печати / Accepted: 14.06.2022

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БЕССИМПТОМНЫХ НАДЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

О. В. Лихачев-Мищенко¹, И. А. Гарина², Л. А. Хаишева², С. В. Шлык²

¹ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить взаимосвязь аритмических событий, таких как суправентрикулярные аритмии и бессимптомные аритмии, и их долгосрочную связь с неблагоприятными событиями среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа. **Материалы и методы:** проведено исследование с участием 87 пациентов, проходивших процедуру хронического гемодиализа с 10-летним периодом наблюдения. На этапе включения у всех пациентов был зарегистрирован синусовый ритм. Всего приняло участие 87 пациентов (47 мужчины и 40 женщин; средний возраст — $56,3 \pm 16,1$ лет). Всем пациентам было проведено холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ после каждой процедуры гемодиализа, 6 раз подряд, также оценивались показатели, полученные при проведении эхокардиографического исследования. **Результаты:** после оценки полученных результатов и статистической обработки данных было выявлено, что у 71,2% пациентов была артериальная гипертензия, у 30,6% — сахарный диабет 2 типа. За время проведения ХМ суправентрикулярные аритмии были выявлены у 43 пациентов (49,4%); данные аритмии носили кратковременный, бессимптомный характер и купировались самостоятельно. Также оценивался возраст (отношение рисков [ОР], 1,07 в год; 95% доверительный интервал [95% ДИ], от 1,02 до 1,09) и увеличение правого предсердия (отношение рисков [ОР] 4,31; 95% ДИ от 1,33 до 14,12), которые показали прямую связь с суправентрикулярной аритмией в многомерном анализе. За 48 месяцев умерло 67 пациентов, основной причиной смерти которых явились сердечно-сосудистые заболевания (58,4%). В модели Кокса переменными, связанными со смертностью от всех причин, брали С-реактивный белок (ОР, 1,03 на 1 мг/л; достоверность 95% интервал от 1,00 до 1,08), возраст (ОР, 1,07 в год; доверительный интервал 95%, от 1,00 до 1,08), наджелудочковые аритмии (ОР 3,42; доверительный интервал 95% от 1,34 до 7,91). У пациентов с суправентрикулярной аритмией был выявлен достоверно более высокий риск нефатальных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков 4,41; доверительный интервал 95%, 2,18–8,89). **Заключение:** продемонстрирована прямая связь между наличием суправентрикулярных аритмий во время проведения хронического гемодиализа и симптоматической ФП, которая разовьётся у данных пациентов в будущем. Основными, связанными со смертностью у пациентов на диализе утяжеляющими факторами, были наджелудочковые аритмии, пожилой возраст, повышенный С-реактивный белок.

Ключевые слова: аритмии, гемодиализ, холтеровское мониторирование, фибрилляция предсердий, смертность

Для цитирования: Лихачев-Мищенко О. В., Гарина И. А., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Оценка влияния бессимптомных наджелудочковых аритмий на частоту возникновения серьезных нежелательных последствий у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):55–62. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-55-62.

Контактное лицо: Лихачев-Мищенко Олег Валерьевич, gelo2007@bk.ru

EVALUATION OF THE IMPACT OF ASYMPTOMATIC SUPRAVENTRICULAR ARRHYTHMIAS ON THE INCIDENCE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

O. V. Likhachev-Mishchenko¹, I. A. Garina², L. A. Khaisheva², S. V. Shlyk²

¹GBU RO ROKB, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: To assess the relationship of arrhythmic events such as supraventricular arrhythmias and asymptomatic arrhythmias and their long-term association with adverse events among patients undergoing chronic hemodialysis. **Materials and methods:** a study was conducted involving 87 patients undergoing chronic hemodialysis with a 10-year follow-up period. At the inclusion stage, sinus rhythm was registered in all patients. A total of 87 patients (47 men and 40 women; mean age 56.3 ± 16.1 years) took part. All patients underwent Holter monitoring (HM) of the ECG after each hemodialysis procedure, 6 times in a row, and the indicators obtained during the echocardiographic study were also evaluated. **Results:** after evaluating the results obtained and statistically processing the data, it was found that 71.2% of patients had arterial hypertension, 30.6% had type 2 diabetes mellitus. During HM, supraventricular arrhythmias were detected in 43 patients (49.4%); these arrhythmias were short-term, asymptomatic and stopped on their own. Age (hazard ratio [HR], 1.07 per year; 95% confidence interval [95% CI], 1.02 to 1.09) and right atrial enlargement (hazard ratio [HR] 4.31; 95 % CI 1.33 to 14.12), which showed a direct association with supraventricular arrhythmia in multivariate analysis. During 48 months, 67 patients died, the main cause of death of which was cardiovascular disease (58.4%). In the Cox model, the variables associated with all-cause mortality were C-reactive protein (RR, 1.03 per 1 mg/l; 95% confidence interval from 1.00 to 1.08), age (RR, 1.07 per year; 95% CI, 1.00 to 1.08), supraventricular arrhythmias (RR 3.42; 95% CI, 1.34 to 7.91). Patients with supraventricular arrhythmia had a significantly higher risk of non-fatal cardiovascular events (hazard ratio, 4.41; 95% confidence interval, 2.18–8.89). **Conclusion:** a direct relationship has been demonstrated between the presence of supraventricular arrhythmias during chronic hemodialysis and symptomatic AF, which will develop in these patients in the future. The main aggravating factors associated with mortality in patients on dialysis were supraventricular arrhythmias, advanced age, and elevated C-reactive protein.

Keywords: arrhythmias, hemodialysis, Holter monitoring, atrial fibrillation, mortality

For citation: Likhachev-Mishchenko O. V., Garina I. A., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. Evaluation of the impact of asymptomatic supraventricular arrhythmias on the incidence of serious adverse events in patients on chronic hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):55-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-55-62.

Corresponding author: Oleg V. Likhachev-Mishchenko, gelo2007@bk.ru

Введение

В настоящее время смертность у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, достаточно высока и основной причиной являются сердечно-сосудистые заболевания. По данным регистра пациентов с почечной патологией США, полученных из баз данных, внезапная сердечная смерть являлась причиной 60% случаев смерти таких пациентов, а жизнеугрожающие аритмии составляют 25% от общей смертности [1].

Пациенты на гемодиализе имеют повышенный риск развития суправентрикулярных аритмий, нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (ФП). ФП у данной когорты пациентов достигает 27–32% [14,15]. Аритмии и их распространённость у пациентов с ХБП (хроническая болезнь почек) 5 ст., проходящих диализ, становятся всё более значимой патологией, влияющей на долгосрочный прогноз продолжительности жизни, но основные механизмы и их связь с внезапной сердечной смертью (ВСС) до конца не изучены [16].

На фоне ХПН появляется ряд факторов, способствующих возникновению повышенного риска для развития этого состояния, а процедура гемодиализа также может влиять на возникновение и поддержание суправентрикулярных аритмий [2]. На наш взгляд, в медицинской литературе проблеме возникновения СВА у данной группы пациентов уделяется недостаточное внимание. Чаще в исследованиях, изучающих нарушения ритма сердца у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа, включены гетероген-

ные выборки, относительно методологии постановки диагноза аритмии, чем обусловлена вариабельность распространенности СВА у диализных [3].

В общей популяции ФП встречается у 3% [12], данные пациенты имеют большую общую смертность по сравнению с пациентами без НРС (нарушений ритма сердца) [4]. У пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе с постоянной формой ФП, наблюдается аналогичный прогноз [5]. Важно отметить, что в настоящее время в медицинской литературе недостаточно освещена прогностическая роль бессимптомных интрадиализных СВА у пациентов, находящихся на диализной терапии. Взаимосвязь бессимптомной ФП и риска развития тромбоэмболических осложнений, в том числе таких грозных, как инсульт, среди пациентов общей популяции доказана [13], а актуальность суправентрикулярных аритмий для пациентов на гемодиализе не имеет доказательств [6].

Цель исследования — изучить распространённость бессимптомных аритмий и интрадиализных суправентрикулярных аритмий, а также их отсроченную связь с неблагоприятными событиями у группы пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.

Материалы и методы

Нами проведено исследование в соответствии с руководящими принципами «GCP» [7]. Подписание письменного информированного

согласия было обязательным критерием включения для участия пациента. Проведение исследования было одобрено Локальным независимым этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете. Длительность наблюдения — 10 лет или до достижения конечной точки исследования, которой являлась смерть по любой причине. На момент включения в исследование у пациентов был зарегистрирован синусовый ритм и продолжительность хронического гемодиализа составляла не менее 6 месяцев.

Критерии не включения являлись приём антиаритмической терапии, имплантация ЭКС (электрокардиостимулятора), пересадка сердца в анамнезе, терминальная стадия злокачественного новообразования, остаточная почечная функция, неадекватная доза диализа, а также наличие центрального венозного катетера.

Набор групп и последующее наблюдение на всём протяжении проведения исследования включал обязательное участие кардиолога. Кардиолог оценивал общее состояние, ЭКГ, выполненную в 12 отведениях для оценки исходного ритма сердца пациента, цветную доплеровскую трансторакальную эхокардиограмму, а также холтеровское мониторирование ЭКГ, которое было проведено после 6 последовательных процедур гемодиализа.

Начало записи холтеровского мониторирования было до старта сессии гемодиализа, завершение — после окончания процедуры. Критерием установки диагноза СВА было наличие объединённых трёх или более последовательных наджелудочковых экстрасистол, а также фибрилляция или трепетание предсердий. ХМ ЭКГ проводилось при помощи аппаратов Cardiomonитор ПО — ХМ ЭКГ (PADSY, Германия). Во время анализа результатов ХМ ЭКГ оценивали частоту и количество эпизодов наджелудочковых нарушений ритма, продолжительность скрытой ишемии, а также вариабельность сердечного ритма. Главной целью после оценки показателей холтеровского мониторирования было выявить количество пациентов, у которых появились клинически значимыми аритмии на фоне проведения гемодиализа.

Также всем включённым в исследование пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование. ЭхоКГ было проведено после сеанса диализа в середине недели в их «сухом» весе для того, чтобы избежать увеличения веса при оценке работы сердца. К показателям, включённым в анализ, относились фракция выброса левого желудочка, индекс массы левого желудочка, размеры предсердий.

Исследования проводилось на аппаратах экспертного класса Philips с использованием конвексного датчика врачом функциональной диагностики и были записаны для последующего просмотра и проверки.

Всем пациентам были измерены (в дальнейшем — проанализированы) такие параметры, как пол, возраст, индекс массы тела, факторы сердечно-сосудистого риска, этиология почечной недостаточности, длительность проведения хронического гемодиализа, наличие в анамнезе пароксизмальной ФП, а также показатели лабораторных методов исследования крови: сывороточные значения гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ), креатинина, фосфора, кальция, альбумина, триглицеридов, холестерина. Лабораторные показатели определялись на этапе проведения скринингового визита пациентов с использованием стандартных методов. Более сокращённый контроль лабораторных показателей был выполнен во время начала сеанса гемодиализа и при проведении холтеровского мониторирования. В эти периоды были оценены показатели сывороточного натрия, кальция, калий, магния и бикарбоната.

Пациенты находились на высокопоточном гемодиализе с кратностью три раза в неделю в качестве сосудистого доступа использовалась артериовенозная фистула. Уровень потока диализата составлял 500 мл/мин. и постоянным поддержанием температуры между 35,5 °C и 36°C. В качестве буфера был использован бикарбонат, электролитный состав был для всех пациентов идентичным (калий — 1,5 мг/л; натрий — 140 мг/л; магний — 1 мг/л; бикарбонат — 36 мг/л; ацетат — 4 мг/л; кальций — 3 мг/л; глюкоза — 150 мг/дл). Длительность каждого сеанса диализа составляла 240 минут с поправкой на «Kt /V Daugirdas.1.3». Проводилась регистрация увеличения веса между сеансами диализа, изменения толерантности к физическим нагрузкам, оценивались произошедшие нежелательные явления, как серьезные, так и несерьезные, во время сеансов диализа.

Статистическая обработка данных

Проанализированы полученные данные были с помощью теста Колмогорова-Смирнова для проверки нормальности распределения. Результаты описываются как средние значения $\pm$ стандартное отклонение для нормально распределённых значений и медианы и межквартильные диапазоны. Сравнение между группами проводилось с использованием t-теста или критерия Манна-Уитни в соответствии с данными распределения. Для исследования значимых факторов, связанных с наджелу-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты, n=87	Группа без СВА, n=44	Группа с СВА, n=43	P
Возраст, лет	56,3 ± 16,1	53,4±16,2	62,1±14,3	0.001
Пол, м/ж	47/40	23/21	24/19	0.53
Длительность диализа, месяцев	37 [14-104]	31 [19-97]	37 [14-113]	0.84
Гипертензия, %	71.2	74.7	67.3	0.52
Диабет, %	30.6	39.1	20.7	0.14
ХСН, %	44.7	42.1	45.9	0.72
Дислипидемии, %	30.9	29.2	33.1	0.71
ИМТ, кг/м ²	22.9 ± 3	26±5	21±4	0.43
Инсульт, %	8.9	8.2	7.3	0.96
Задокumentированные ФП, %	10.4	2.5	18.4	0.02
Фракция выброса, %	61.3±12.0	64.2±13.1	56.7±14.3	0.08
Диастолическая дисфункция, %	51.8	54.2	47.6	0.72
Дилатация левого желудочка, %	22.6	15.8	26.4	0.24
Увеличенное левое предсердие, %	75.8	78.7	73.6	0.69
Увеличенное правое предсердие, %	30.7	18.2	46.3	0.02
Легочная гипертензия, %	17.5	15.9	20.6	0.52

дочковыми аритмиями, были использованы анализ медиации (критерий Собеля) и множественный регрессионный анализ. Были построены модели пропорциональных рисков Кокса для оценки взаимосвязей между смертностью и наиболее значимыми клиническими переменными. Анализ выживаемости проведен по Каплану-Мейеру, для сравнения кривых был использован логранговый критерий. Модель 1 была с учетом пола, возраста, длительности нахождения на хроническом диализе, сахарного диабета, индекса массы левого желудочка, фракции выброса левого желудочка, застойной сердечной недостаточности, размеров предсердий, уровня С-реактивного белка, гемоглобина, а также холестерина и альбумина. Модель 2 была применена к таким же параметрам, что и в модели 1, с добавлением наличия суправентрикулярных аритмий. В унивариативном анализе включенные переменные были статистически значимыми. Статистически значимым считали значение $p < 0,05$. Все статистические анализы были выполнены с использованием SPSS 20.0 (IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс).

Результаты

Изначально для участия в исследовании было отобрано 108 пациентов, находящихся на хрониче-

ском гемодиализе. 95 человек соответствовали критериям включения. Восемь из них были исключены в соответствии с критериями исключения (центральный венозный катетер [1], антиаритмическое лечение [2], терминальная стадия злокачественного процесса [2], постоянный кардиостимулятор [1], госпитализация в отделение [2]). Из оставшихся 87 пациентов было 47 мужчины и 40 женщин. Все они были включены в наше исследование (табл. 1). Главной этиологией ТПН была диабетическая нефропатия (22%). Средняя длительность диализа составила 36 месяцев (межквартильный диапазон 14–105 месяцев). Из 87 пациентов 66,7% имели гипертрофию левого желудочка, 76,2% имели расширение левого предсердия. Согласно целям исследования, все пациенты были разделены на две группы: группа пациентов с СВА (43 человека) и группа пациентов без СВА (44 человека). Клинико-инструментальные данные представлены в таблице 1.

Данные в таблице представлены в виде средних $\pm$ SD (медиана [25%–75%]), значениях или процентах.

При анализировании результатов ХМ ЭКГ, записываемой во время проведения процедуры гемодиализа, было выявлено 84 эпизода аритмий у 49 пациентов (56,3%), а кратность возникно-

Таблица 2

Отношение рисков для сердечно-сосудистой и общей смертности

Отношение рисков для общей смертности				
	Модель 1		Модель 2	
Показатель	ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
Возраст, лет	1.05 (1.01 – 1.09)	0.01	1.04 (1.00 – 1.08)	0.04
С-реактивный белок мг/л	1.04 (1.00 – 1.08)	0.03	1.04 (1.00 – 1.08)	0.02
Наличие СВА			3.21 (1.29 – 7.96)	0.01
Отношение рисков для сердечно-сосудистой смертности				
	Модель 1		Модель 2	
Показатель	ОР (95% ДИ)	Р	ОР (95% ДИ)	Р
Возраст, лет	1.05 (0.99 – 1.11)	0.07	1.03 (0.97 – 1.09)	0.30
С-реактивный белок мг/л	1.01 (1.00 – 1.02)	0.02	1.00 (0.99 – 1.02)	0.18
Наличие СВА			4.99 (1.21 – 20.47)	0.01

Примечание: Модель 1. Модель Кокса применена к полу, возрасту, хронической сердечной недостаточности, сахарному диабету, длительности проведения гемодиализа, фракции выброса, массе миокарда левого желудочка, увеличению размеров предсердий, С-реактивному белку, гемоглобину, холестерину, альбумину. Модель 2. Модель Кокса применена к параметрам, использованным в модели 1 плюс наличие суправентрикулярных аритмий. ОР, отношение рисков. ДИ 95%, доверительный интервал 95%.

вения аритмий составила 186 на 1000 процедур. Чаще всего возникали СВА, их было зарегистрировано 82 эпизода у 43 пациентов (49,4%) по сравнению с 17 эпизодами желудочковых аритмий у 15 пациентов (17,2%). Определялась средняя продолжительность суправентрикулярных аритмий, и она составила 2,4 секунды (межквартильный интервал — 1,2–5,4 секунды), из всех зарегистрированных приступов аритмий только 10 приступов имели устойчивый характер (шесть фибрилляции предсердий и четыре трепетания предсердий). Самой часто выявленной аритмией была предсердная тахикардия (57 эпизодов у 38 пациентов), за ней следовало трепетание предсердий (9 эпизодов у семи пациентов) и ФП (6 эпизодов у восьми пациентов). Важно отметить, что возникшие при проведении исследования аритмии носили бессимптомный характер и самопроизвольно разрешались.

Также наше внимание привлёк тот факт, что все пациенты с СВА были старше по возрасту и в анамнезе у них присутствовали эпизоды пароксизмальной ФП, а уровень с-реактивного белка в плазме крови был выше, чем у тех пациентов у кого, СВА не отмечалось. Единственным эхокардиографическим открытием, полученным нами в ходе оценки показателей ультразвукового исследования, было увеличение правого предсердия, связанное с СВА (табл. 1). Достоверных различий в уровне концентраций калия в сыворотке крови у пациентов перед прохождением процедуры диализа с и без СВА ($5,4 \pm 0,8$ и $5,4 \pm 0,6$ мэкв/л соответственно; $p = 0,87$) получено не было. Логистический регрессионный анализ по-

казал, что только возраст (отношение рисков [ОР] — 1,07 в год; 95% доверительный интервал [95% ДИ], от 1,02 до 1,09) и увеличение правого предсердия (отношение рисков [ОР] — 4,31; 95% ДИ от 1,33 до 14,12) были независимо связаны с наличием СВА. Увеличение частоты СВА наблюдали в ходе сеанса гемодиализа, к завершающему часу процедуры получили 47%. Частота приступов суправентрикулярных аритмий не различалась в зависимости от дня недели.

Средняя длительность в общей группе составила 40 месяцев (межквартильный интервал — 18–72 месяца), по плану наблюдение составило 10 лет. 67 пациентов за время наблюдения умерли. Основной причиной, приведшей к фатальным исходам, были сердечно-сосудистые заболевания (58,4%), на втором месте по частоте были инфекционные процессы (33%). Анализируя параметры гемодиализа и эхокардиографических данных пациентов, мы не обнаружили достоверных различий. В регрессионном анализе Кокса (модель 1) возраст и показатели С-реактивного белка в плазме крови были связаны с общей смертностью, однако с поправкой на СВА (модель 2) мы получили другие результаты (табл. 2). Выявили максимальную связь со смертностью СВА по сравнению с остальными факторами, хотя возраст и уровень СРБ также влияли на уровень летальности. Была выявлена прямая связь между выживаемостью пациентов и СВА. Средняя выживаемость обследуемых пациентов составила 70 месяцев для пациентов без СВА и 30 месяцев для пациентов с СВА. Достоверно выше смертность от всех причин была в группе

пациентов с аритмиями (логарифмический ранг = 12,49; $p = 0,001$). Между продолжительностью аритмий и смертностью достоверной и значимой связи выявлено не было. Среди пациентов с СВА сердечно-сосудистая смертность была выше, чем у пациентов без СВА (логарифмический ранг = 7,41; $p = 0,01$). Самым сильным фактором, связанным с сердечно-сосудистой смертностью после коррективки для определенных переменных, также оставалось наличие СВА у исследуемой когорты пациентов. Наиболее частой причиной смерти в группе СВА была внезапная смерть (36,8% против 15,2% в группе без СВА; $p = 0,01$). Среди обследованных пациентов пять пациентов с СВА (14,2%) и два пациента без СВА (15,2%) умерли от инсульта ($p = 0,91$).

Мы также анализировали возникновение нефатальных сердечно-сосудистых событий. Таковых за время наблюдения было зарегистрировано 92 у 55 пациентов (63,2%). Самыми частыми в группе пациентов с СВА были симптомные аритмии, застойная сердечная недостаточность, заболевания периферических сосудов. При статистической обработке получили в модели Кокса связь СВА с более высоким риском развития нефатальных сердечно-сосудистых событий с поправкой на наиболее значимые клинические переменные (коэффициент опасности — 4,31; 95% ДИ от 2,14 до 8,89). За время проведения исследования 16 пациентам был выставлен диагноз пароксизмальной фибрилляции предсердий. В дальнейшем у 12 из них пароксизмальная ФП перешла в перманентную форму фибрилляции предсердий. При оценке скорректированной модели Кокса получили, что СВА на этапе скрининга пациентов являлась основным независимым предиктором развития в последующем симптоматической ФП (коэффициент опасности — 16,89; 95% ДИ от 2,44 до 147,31).

Обсуждение

При оценке полученных данных непрерывного холтеровского мониторирования было выявлено, что все зарегистрированные эпизоды СВА, хоть и были обнаружены в большом количестве во время проведения диализа, но имели кратковременный, бессимптомный характер и купировались самостоятельно. Аритмии были выявлены у 52,8% пациентов. Наши результаты не имеют сравнения с другими ранее проводимыми исследованиями из-за различных диагностических процедур во время исследования когорты диализных пациентов, разнородной методологии, а также различных определений суправентрикулярных аритмий [2,3]. Если в аналогичных исследованиях основная группа пациентов была с хронической ФП или с симптомами арит-

мий, то мы брали пациентов основной аритмией которых являлась бессимптомная, суправентрикулярная тахикардия. Аритмии, выявленные у наших пациентов, можно диагностировать только с помощью непрерывных методов мониторинга ЭКГ.

Учитывая, что у пациентов со структурным заболеванием сердца аритмологическое сообщество выявило четкую взаимосвязь между неустойчивой суправентрикулярной тахикардией и фибрилляцией предсердий, мы старались включить пациентов, имеющих данные изменения в структуре сердца. Принимая во внимание доказанный Vincenti и соавторами тот факт, что у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе приступообразным эпизодам ФП, предшествовало выраженное увеличение предсердных экстрасистол [8]. Мы внимательно изучили результаты ХМ ЭКГ наших пациентов и нашли прочные взаимосвязи между СВА и симптоматической ФП. Наш вывод соответствует естественной истории исследования данной аритмии [9]. Так как мы использовали непрерывное холтеровское мониторирование ЭКГ для выявления СВА, мы смогли выделить группу риска, ведь при других исследованиях данный результат было бы невозможно определить. Данная когорта пациентов была подвержена пароксизмальной и постоянной форме фибрилляции предсердий.

Мы получили универсальную находку: пациенты, у которых развилась СВА на фоне имеющейся ФП, были старше как в общей популяции населения, так и в популяции пациентов, проходящих системный хронический гемодиализ [3,4,8]. Единственным эхокардиографическим открытием, полученным нами в ходе оценки показателей ультразвукового исследования, было увеличение правого предсердия, которое дифференцировало пациентов с СВА от пациентов без нарушений ритма сердца. В настоящее время мало внимания уделяется взаимосвязи между диаметром правого предсердия и развивающимся предсердным нарушениям ритма у пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа. Асар и соавторы [10] проводили исследование с участием 183 пациентов и получили результаты, аналогичные нашим, в которых показали связь возраста и расширения правого предсердия как единственных факторов, связанных с СВА (Атар и соавт. [11]). В их исследовании, как и в нашем, участвующие пациенты в обоих случаях были на длительном хроническом гемодиализе. Пациенты в обоих исследованиях имели артериовенозные фистулы в виде сосудистого доступа. У большинства пациентов артериовенозные фистулы были расположены в проксимальной части руки, где, как известно, более мощный кровоток, вызывающий хроническую перегрузку объемом, напрямую связанную с ремоделированием предсердий. В развитии ФП на первый план вышли расширения правого предсердия и его ремоделиро-

вание, что даёт возможность использовать этот показатель в качестве предиктора развития рецидива ФП после кардиоверсии и радиочастотной абляции устьев легочных вен [7,11]. Сейчас всё больше авторов уделяет внимание долгосрочной прогностической роли суправентрикулярных аритмий у пациентов, проходящих процедуру гемодиализа [17]. Доказан и тот факт, что продолжительность жизни выше у пациентов с синусовым ритмом, а риск фатального события выше в группе пациентов с ФП [3,6]. Bansal и соавт. [5] в течение четырёх лет наблюдали за 256 пациентами и сделали выводы, что возраст и наличие нарушения ритма сердца по типу ФП были напрямую связаны с увеличением смертности. Наши результаты тоже показали данную связь. Изучен проведённый метаанализ Benjamin и соавт. [4], в котором авторы сгруппировали вместе известные в настоящее время основные исследования по СВА у пациентов, проходящих процедуру системного гемодиализа. В большинстве из них было получено, что прогноз среди пациентов с СВА более неблагоприятен. В цитированных выше исследованиях пациентам выставлялся диагноз ФП на основании результатов двенадцатиканального ЭКГ, а также клинических записей, полученных во время госпитализации пациентов. О проведении непрерывной регистрации ЭКГ в этих исследованиях не говорилось. Значит, выявление бессимптомных эпизодов аритмий не могло быть зарегистрировано, субклинические аритмии не могли быть оценены. Использование постоянного мониторинга ЭКГ дало возможность получить важные данные о роли бессимптомных аритмий при криптогенном инсульте [11]. Но взаимосвязь субклинической СВА с клиническими исходами всё ещё не изучена в данной когорте пациентов.

Наше исследование показало, что даже при наличии бессимптомного появления СВА были свя-

заны с долгосрочным неблагоприятным прогнозом и увеличением смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее частой причиной смерти у пациентов имеющих суправентрикулярные аритмии, была внезапная смерть. Мы выявили, что 89,5% пациентов с посмертным диагнозом ВСС имели СВА во время проведения гемодиализа. Асар и соавт. [10] ранее продемонстрировали, что нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий у пациентов, проходящих длительный гемодиализ, связаны с более высоким риском внезапной смерти. Несмотря на то, что наличие связи между СВА и внезапной смертью противоречиво различные исследования показали, что оба нарушения патогенетически связаны [11]. Наличие бессимптомных СВА, скорее всего, могут быть использованы как предиктор и, вероятно, представляют собой ранний и недооцененный симптом, связанный с повышенным риском смерти. Эти результаты необходимо подтвердить на других диализных популяциях.

Заключение

В ходе проведённого исследования было установлено, что среди пациентов, проходящих процедуру системного гемодиализа, имеется широкое распространение СВА. Выявлена тесная связь между наличием у пациентов наджелудочковых нарушений ритма и увеличением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий в данной когорте больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1 Suppl):A7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001.
2. Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: A review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol.* 2018;41(10):1395-1402. DOI: 10.1002/clc.23085.
3. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(13):1452-1464. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.057.
4. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, Bárány P, Xu H, Evans M, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(9):1314-1320. DOI: 10.2215/CJN.04060318.
5. Bansal N, Fan D, Hsu CY, Ordonez JD, Go AS. Incident atrial fibrillation and risk of death in adults with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):e001303. DOI: 10.1161/JAHA.114.001303.
6. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2467-77. DOI: 10.1056/NEJMoa1311376.
7. Dixon JR Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice guideline. *Qual Assur.* 1998;6(2):65-74. DOI: 10.1080/105294199277860.
8. Vincenti A, Passini E, Fabbrini P, Luise MC, Severi S, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation: hypotheses on onset mechanisms based on clinical data and computational analysis. *Europace.* 2014;16(3):396-404. DOI: 10.1093/europace/eut346.
9. Brigadeau F, Lacroix D. Histoire naturelle et risques évolutifs de la fibrillation atriale [Natural history and outcomes of atrial fibrillation]. *Rev Prat.* 2013;63(2):193-7. (In French). PMID: 23513777.
10. Acar G, Akçay A, Doğan E, Işık IO, Sökmen A, Sökmen G, et al. The prevalence and predictors of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2010;38(1):8-13. PMID: 20215836.

11. Atar I, Konaş D, Açikel S, Külah E, Atar A, Bozbaş N, et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol.* 2006;106(1):47-51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.12.048.
12. Мельников Н.П., Яшин С.М. Фибрилляция предсердий у пациентов с хронической болезнью почек. *Вестник аритмологии.* 2019;26(4):47-52. DOI: 10.35336/VA-2019-3-47-52
13. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J.* 2018;39(24):2314-2325. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy060.
14. Медведева Е.А., Шилыева Н.В., Исхаков Э.Н., Шукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(1):136-141. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-136-141
15. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллеуальде С.В., и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(8):7-37. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37
16. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогноз, профилактика и лечение. *Российский архив внутренних болезней.* 2019;9(2):93-106. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106
17. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in End Stage Renal Disease: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Can J Cardiol.* 2019;35(9):1228-1240. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.005.

Информация об авторах

Лихачев-Мищенко Олег Валерьевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия.

Гарина Ирина Андреевна, к. м. н., ассистент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Хаишева Лариса Анатольевна, д. м. н., профессор кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д. м. н., проф., ректор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Oleg V. Lihachev-Mishchenko, the doctor is a cardiovascular surgeon of the department of surgical treatment of cardiac arrhythmias, GBU RO ROKB, Rostov-on-Don, Russia

Irina A. Garina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Larisa A. Haisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Sergej V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Получено / Received: 27.05.2022

Принято к печати / Accepted: 20.06.2022

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИОСМИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ВЕНОЗНОГО КРОВотоКА ПОЧЕК

О. И. Ждамарова¹, Л. Н. Елисеева¹, П. И. Урбан²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

²ООО «Сити-Клиник», Краснодар, Россия

Цель: изучение влияния диосмина в комплексной антигипертензивной терапии на функцию почек у пациентов с АГ и нарушением венозного кровотока почек. **Материалы и методы:** наблюдали 147 пациентов с АГ в возрасте $40,86 \pm 8,27$ лет с признаками двухстороннего нарушения венозного кровотока в почках, которые в зависимости от объема терапии разделены на 2 группы и 2 подгруппы. Группу сравнения составили 57 больных АГ с неизмененным венозным кровотоком в обеих почках. **Результаты:** установлено, что при наличии нарушения венозного кровотока в почечных венах использование дополнительного назначения диосмина позволяет сохранить или улучшить фильтрационную способность почек. Требуется проведение дополнительных наблюдений за пациентами с нарушением венозного кровотока в почках для оценки эффективности антигипертензивной терапии отдельными препаратами с применением и без веноактивных средств. **Заключение:** дополнительное включение диосмина в комплексную антигипертензивную терапию пациентов с артериальной гипертензией и нарушением венозного кровотока почек позволяет сохранить и улучшить функцию почек с нормализацией СКФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, венозный кровоток почек, функция почек, диосмин

Для цитирования: Ждамарова О. И., Елисеева Л. Н., Урбан П. И. Дополнительные эффекты диосмина в лечении артериальной гипертензии у пациентов с нарушением венозного кровотока почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):63-70. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-63-70.

Контактное лицо: Елисеева Людмила Николаевна, Yeliseyeva@mail.ru

ADDITIONAL EFFECTS OF DIOSMIN IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL VENOUS BLOOD FLOW

O. I. Zhdamarova¹, L. N. Eliseeva¹, P. I. Urban²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²«Cyti-Clinics», Krasnodar, Russia

Objective: to estimate of the effect of diosmin in complex antihypertensive therapy on renal function in patients with hypertension and impaired renal venous blood flow. **Materials and methods:** we observed 147 patients with hypertension aged 40.86 ± 8.27 with signs of bilateral impairment of venous blood flow in the kidneys, which, depending on the amount of therapy, were divided into 2 groups and 2 subgroups. The comparison group consisted of 57 AH patients with unchanged venous blood flow in both kidneys. **Results:** in the presence of impaired venous blood flow in the renal veins, the use of additional administration of diosmin allows maintaining or improving the filtration capacity of the kidneys. Additional monitoring of patients with impaired venous blood flow in the kidneys is required to assess the effectiveness of antihypertensive therapy with individual drugs with and without venoactive agents. **Conclusion:** the additional inclusion of diosmin in the complex antihypertensive therapy of patients with arterial hypertension and impaired venous blood flow to the kidneys can preserve and improve kidney function with normalization of GFR.

Keywords: arterial hypertension, venous blood flow of the kidneys, kidney function, diosmin

For citation: Zhdamarova O. I., Eliseeva L. N., Urban P. I. Additional effects of diosmin in the treatment of arterial hypertension in patients with impaired renal venous blood flow. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):63-70. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-63-70.

Corresponding author: Lyudmila N. Eliseeva, Yeliseyeva@mail.ru

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний артериальной гипертензии [АГ] отводится особое место не только как самостоятельному заболеванию со своими тяжёлыми, а часто и фатальными осложнениями, но и как фактору риска развития и прогрессирования других кардиоваскулярных заболеваний [1,2].

Высокая распространённость АГ (до 40–45% населения планеты) определяет неизбежность вариативности патогенетических форм АГ в соответствии с коморбидными состояниями и преобладанием тех или иных механизмов развития АГ [3]. Указанные факты определяют возможность преимущественной эффективности определённых групп антигипертензивных препаратов.

Накопленные к настоящему времени исследования АГ основаны на изучении преимущественно значений артериального звена кровообращения в реализации патогенетических механизмов формирования и прогрессирования этой патологии. При этом анализ эффектов медикаментозной терапии АГ также демонстрирует преобладание исследований и акцентуации влияния лекарственных препаратов именно на артериальное звено системы кровообращения [1]. Вместе с тем, венозная система не может не участвовать в реализации развития АГ и действия антигипертензивных препаратов. Ещё в 1964 г. Derrick J. R. et al в экспериментальном исследовании на собаках показали, что уменьшение просвета почечных вен на 60–80% приводит через 4 месяца к стойкому повышенному артериальному давлению (АД) на 36%. Морфологическим результатом сужения почечной вены стали развитие фиброза, тубулярная дегенерация, ишемия гломерул и утолщение стенок артериол, характерные для развития хронической АГ [4]. Дополнительные объяснения влияния нарушения венозного оттока из почек представлены в экспериментальной работе Doty J. M., Saggi B. H., Sugerman H. J. et al. (1999) [5], в которой установлено, что повышение давления в почечной вене на 30 мм рт. ст. в течение двух часов вызывает снижение кровотока в почечной артерии и падение клубочковой фильтрации (с 26 до 8 мл/мин.) по сравнению с контролем, что запускает выброс в кровоток альдостерона, активацию ренина и увеличение экскреции альбумина с мочой. Интересно, что восстановление венозного оттока частично или полностью нивелировало указанные сдвиги. Имеются также клинические исследования о влиянии иАПФ на венозное звено [6]. В предшествующих наших исследованиях [7,8] также установлено наличие значимой ассоциации нарушений венозного оттока из почек с выраженностью

резистивных нарушений в артериальном звене почечного кровообращения.

Однако работ, характеризующих возможность коррекции нарушений венозного оттока с помощью веноактивных препаратов в условиях АГ недостаточно, что и явилось основой нашего исследования.

Цель исследования — изучить влияние диосмина (изолированно или в комплексной антигипертензивной терапии) на функцию почек у пациентов с артериальной гипертензией и нарушением венозного кровотока почек.

Материалы и методы

Дизайн исследования включал три этапа.

1 этап — стандартное обследование подписавших информированное согласие пациентов с АГ с дополнительным исследованием особенностей артериального и венозного кровотока почек с использованием авторской методики¹.

Всем пациентам проведено исследование уровня креатинина крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Ультразвуковое исследование почек, доплерографическое исследование ренального артериального и венозного кровотока осуществлялось многократным датчиком конвексного формата на ультразвуковом сканере ACCUVIX A30 в положении больного на боку. Для количественной характеристики артериального ренального кровотока оценивались максимальная V_{max} (систолическая) и минимальная V_{min} (конечная диастолическая) скорости в магистральной почечной артерии (ПА); расчёт индексов резистентности (RI) осуществляли с использованием программного обеспечения аппарата по общепринятой формуле. Кровоток в магистральных почечных венах (МПВ) регистрировали вблизи ворот почки при задержке дыхания на спокойном неглубоком выдохе. Разницу (dV_{ven}) между максимальной (V_{ven max}) и минимальной (V_{ven min}) скоростью венозного кровотока в МПВ, превышающую 20 см/сек., расценивали как нарушение почечного венозного кровотока.

Традиционные морфометрические показатели сердца определяли с помощью Эхо-КГ (ACCUVIX A30): оценивали конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ мм), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), массу миокарда (ММЛЖ гр), индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ гр/м²). Метаболические параметры включали индекс массы тела (ИМТ) по Кетле,

¹ Елисеева Л. Н. (RU), Ждамарова О.И. (RU), Тонян А.Г. (RU). Патент на изобретение № 2373856 «Способ оценки венозного кровотока по магистральным почечным венам». RU БИПМ. – 2009;33(Пч):420.

определение общего холестерина (ОХ ммоль/л) и триглицеридов (ТГ ммоль/л).

Традиционно исследовали ЭКГ в 12 отведениях, 75% больных выполнено СМАД.

2 этап — скрининг обследованных пациентов и отбор респондентов для клинического наблюдения:

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 28–68 лет, страдающие АГ 1–2 стадии и 1–2 степенью повышения АД с двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока по результатам доплерографического исследования магистральных сосудов почек, подписавших информированное согласие на динамическое наблюдение. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, нарушениями ритма сердца, пороками сердца, урологической патологией, хроническими заболеваниями в стадии обострения, онкологическими заболеваниями

В исследование включено 147 больных АГ с двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока из них 67 мужчин и 80 женщин в возрасте $40,86 \pm 8,27$ (от 28 до 68 лет). Среди всех обследованных 69 человек получали постоянную антигипертензивную терапию, они составили первую группу наблюдения. 78 человек с АГ 1 стадии и непостоянным повышением АД до 1 ст., не получающие АГТ, вошли во вторую группу. В каждой группе выделили подгруппу «А» — пациенты без установленной патологии венозного русла; 1-А подгруппа объединила 34 человека (получающих АГТ) и 2-А подгруппа включила 41 человека. В подгруппы Б вошли пациенты, имеющие сопутствующую патологию вен (варикозная болезнь нижних конечностей, варикоцеле, геморрой). 1Б подгруппа (получающие АГТ) объединила 35 человек, 2Б подгруппа — 37 человек (без АГТ). Диагноз внепочечной патологии вен фиксировался по результатам предшествующего обследования флебологом, урологом, хирургом (учитывались только пациенты с патологией вен без обострения и трофических нарушений).

Больным 1Б и 2Б подгрупп был назначен 2-хмесячный курс диосмина (600 мг в сутки). При этом больные 1А и 2А группы продолжили традиционную АГТ, которая проводилась до включения в исследование не менее 3-х месяцев и не менялась в процессе наблюдения. Всем пациентам также были даны рекомендации по коррекции существующих или потенциальных факторов риска развития АГ.

В группу сравнения включено 57 пациентов (26 женщин, 31 мужчина) в возрасте $43,35 \pm 6,39$ лет с АГ 1–2 стадии 1–2 степенью повышения АД, у которых при доплерографии ренальных сосудов в магистральных венах обеих почек регистрировался нормальный кровоток.

3 этап — оценка особенностей клинических проявлений АГ и динамики фильтрационной

функции почек через $16,0 \pm 2,5$ недели наблюдения (включая и период курсового лечения диосмином у пациентов 1Б и 2Б групп) повторно исследовался уровень креатинина крови с расчетом СКФ. Оценивалась динамика скорости клубочковой фильтрации за период наблюдения с пересчетом на 1 месяц.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета лицензионных статистических программ STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., USA). Данные обрабатывали методами вариационной статистики. Все данные представлены в виде $M \pm SD$, статистическая значимость различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров у обследованных пациентов приведена в табл. 1.

Пациенты первой группы были сопоставимы по возрасту и ИМТ с группой контроля, а пациенты второй группы, имеющие начальные проявления АГ, были ожидаемо моложе и имели более низкие показатели ИМТ как по отношению к группе сравнения, так и по отношению к первой группе наблюдения. У пациентов второй группы выявлены достоверно меньшие размеры КДР, ММЛЖ и иММЛЖ, а также выше скорость клубочковой фильтрации по отношению к группе сравнения и первой группе. В группе сравнения ожирением страдали 32 человека (56,1%), в первой группе — 26 чел. (37%), во второй группе — 13 чел. (16,6%).

Изменения показателей артериального ренального кровотока в целом у наблюдаемых больных были типичны для пациентов с АГ и соответствовали нашим предшествующим исследованиям [8].

Индексы резистентности в артериях почек в первой и второй группах были достоверно выше, чем в группе сравнения. Также в группах наблюдения имелись отличия в показателях венозного кровотока почек: более низкие показатели минимальной скорости и выше разность между максимальной и минимальной скоростью в магистральных венах почек, что характерно для нарушения почечного венозного кровотока.

Исходные показатели СКФ в подгруппах 1А и 1Б были сопоставимы с группой сравнения, а в подгруппах 2А и 2Б СКФ была достоверно выше по отношению к группе сравнения. Через $16,0 \pm 2,5$ недели наблюдения СКФ в группах изменилась разнонаправленно, для нивелирования возможного влияния сроков исследования

Таблица 1

Клиническая характеристика и показатели Эхо-КГ у пациентов групп наблюдения и контроля

	Группа сравнения АГТ Нормальный кровоток в МПВ (n=57)	1 группа АГТ Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=69)	2 группа без АГТ Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=78)
Возраст (лет)	43,35 ± 6,39	43,46 ± 8,3	38,55 ± 7,56 ^{§@}
ИМТ (кг/м ²)	29,9 ± 4,2	28,54 ± 5,24	26,1 ± 4,24 ^{§@}
Креатинин (мкмоль/л)	88,8 ± 11,19	84,48 ± 13,47*	81,42 ± 13,09 [@]
СКФ (СКД-ЕП) мл/ мин/1,73м ²	84,13 ± 10,26	85,2 ± 13,88	91,48 ± 13,35 ^{§@}
КДР ЛЖ мм	47,5 ± 3,24	47,8 ± 3,55	47,02 ± 2,8
ММЛЖ гр	211,02 ± 51,29	204,74 ± 56,7	174,35 ± 37,35 ^{§@}
иММЛЖ гр/м ²	103,72 ± 20,5	104,43 ± 22,33	91,85 ± 14,07 ^{§@}
ОТС	0,43 ± 0,05	0,418 ± 0,05	0,38 ± 0,03 ^{§@}

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (М) ± стандартное отклонение (SD). Статистическая значимость различий: (p<0,05): * — между первой группой и группой контроля, [§] — между второй группой и группой контроля, [@] — между первой и второй группами. АГТ — антигипертензивная терапия. ИМТ (кг/м²) — индекс массы тела по Кетле. СКФ (СКД-ЕП) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕП; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка. МПВ — кровоток в магистральных почечных венах.

Таблица 2

Показатели ренального кровотока у пациентов первой, второй групп и группы контроля

Показатели	Группа сравнения АГТ Нормальный кровоток в МПВ (n=57)		1 группа АГТ Двухстороннее нарушение кро- вотока в МПВ (n=69)		2 группа без АГТ Двухстороннее нарушение кро- вотока в МПВ (n=78)	
	Правая почка	Левая почка	Правая почка	Левая почка	Правая почка	Левая почка
Vmax (см/сек.)	74,56±12,46	74,67±12,95	72,28±11,04	72,75±12,37	75,87±11,88 [@]	73,87±10,13
Vmin (см/сек.)	26,07±4,99	25,38±3,89	23,83±3,86*	23,66±3,89*	25,9±4,36 [@]	24,85±3,76 [@]
RI	0,645±0,03	0,653±0,03	0,67±0,02*	0,674±0,02*	0,659±0,02 ^{§@}	0,664±0,01 ^{§@}
Vven max (см/сек.)	28,46±7,26	28,36±5,94	31,04±7,23*	30,55±6,77*	30,04±6,01	30,22±7,12 [§]
Vven min (см/сек.)	15±8,39	12,54±6,398	4,5± 4,8*	3,2±4,68*	3,95±4 [§]	3,05±4,73 [§]
dVven (см/сек.)	13,46±4,46	15,88±3,8	26,54±5,45*	27,35±5,4*	26,09±4,59 [§]	27,17±6,26 [§]

Примечание: данные представлены в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий — (p<0,05): * — между первой группой и группой контроля, [§] — между второй группой и группой контроля, [@] — между первой и второй группами. АГТ — антигипертензивная терапия, Vmax (см/сек.) — максимальная скорость кровотока в МПА; Vmin (см/сек.) — минимальная скорость кровотока в МПА; RI — индексы резистентности в артериях почек; Vven max (см/сек.) — максимальная скорость кровотока в МПВ; Vven min (см/сек.) — минимальная скорость кровотока в МПВ; dVven (см/сек.) — разница Vven max и Vven min.

СКФ проанализировали с пересчетом на 1 месяц наблюдения.

В целом, по группе сравнения у больных АГ с нормальным венозным кровотоком почек на фоне традиционной АГТ СКФ снизилась на 0,3% в месяц, причем у 66,7% пациентов отмечена тенденция к ухудшению фильтрационной способности почек, а у 33,3% — тенденция к её улучшению.

В 1А подгруппе у больных АГ с двухсторонним нарушением почечного венозного кровотока на фоне традиционной АГТ скорость клубочковой фильтрации имела тенденцию к снижению — на 0,88% в месяц, из них у 82,9% больных СКФ снизилась, а у 17,1% — минимально повысилась.

В подгруппе 2А, у больных без АГТ среднее снижение СКФ оказалось наибольшим и составило 1%, у одного больного СКФ не изменилась,

Таблица 3

Исходные показатели Эхо-КГ, уровня креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации в группах

	Группа сравнения АГТ Нормальный кровоток в МПВ (n=57)	1А группа АГТ Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=35)	1Б группа АГТ + диосмин Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=34)	2А группа (без АГТ) Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=37)	2Б группа Диосмин (без АГТ) Двухстороннее нарушение кровотока в МПВ (n=41)
Возраст (лет)	43,35 ± 6,39	43,31 ± 7,97	43,62 ± 8,76	37,5 ± 6,39 [§]	39,49 ± 8,44 [®]
ИМТ (кг/м ²)	29,9 ± 4,2	28,0 ± 4,84*	29,1 ± 5,63	25,41 ± 4,2 [§]	26,7 ± 4,23 [®]
Креатинин мкмоль/л	88,8 ± 11,19	83,27 ± 12,92*	85,68 ± 14,08	81,27 ± 11,6 [§]	81,6 ± 14,46 [®]
СКФ (СКД-ЕРІ)	84,13 ± 10,26	86,18 ± 13,5	84,24 ± 14,39	92,47 ± 13,8 [§]	90,56 ± 13,02 [®]
КДР ЛЖ	47,5 ± 3,24	47,66 ± 3,7	47,6 ± 3,44	47,06 ± 3,06	46,99 ± 2,56
ММЛЖ	211,02 ± 51,29	203,74 ± 53,16	205,79 ± 61	174,3 ± 38,5 [§]	174,37 ± 36,7 [®]
иММЛЖ	103,72 ± 20,5	104,34 ± 19,73	104,52 ± 25,1	92,4 ± 15,27 [§]	91,28 ± 12,96 [®]
ОТС	0,43 ± 0,05	0,42 ± 0,04	0,415 ± 0,05	0,39 ± 0,04 [§]	0,39 ± 0,03 [®]

Примечание: данные представлены в виде (M±SD) среднего значения и стандартного отклонения. Статистическая значимость различий: (p<0,05): * — между 1А группой и группой контроля, [§] — между 2А группой и группой контроля, [®] — между 2Б группой и группой контроля.

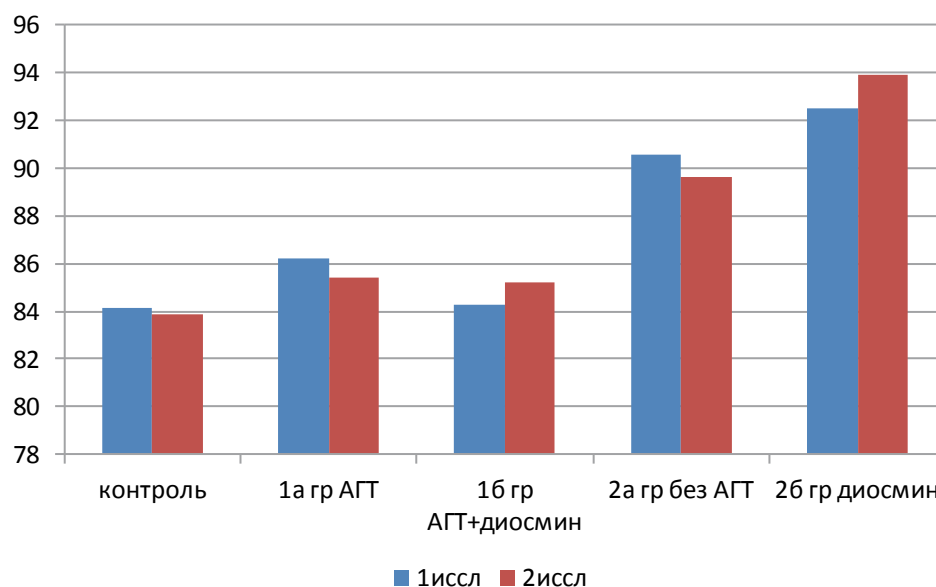


Рисунок 1. Среднемесячная динамика скорости клубочковой фильтрации в группах наблюдения и группе контроля.

а у остальных (97,3%) отмечена тенденция к снижению СКФ.

В целом, в подгруппе 1Б у пациентов, получивших курс диосмина на фоне АГТ, СКФ улучшилась на 1,14% в месяц. У 14,7% человек СКФ минимально снизилась, у 8,8% — осталась без изменений, а у 47% отмечена тенденция к улучшению фильтрационной функции почек.

В подгруппе 2Б у пациентов, получивших курс

диосмина, СКФ в среднем выросла на 1,6% в месяц, причем у 1 человека СКФ не изменилась, а у остальных (97,6%) отмечена тенденция к росту СКФ.

Обсуждение

«Артериальная гипертензия ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-

сосудистых осложнений и прогрессирующим нарушением функции почек» — заключение, которое в настоящее время рассматривается как постулат, не требующий дополнительных доказательств [9].

По данным китайских ученых, наблюдавшим в течение 9 лет более 500 тысяч пациентов в возрасте от 30 до 79 лет, повышение АД на каждые 10 мм рт. ст. было связано с 30%-ным ростом риска ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Риск геморрагического инсульта при артериальной гипертензии был в 2 раза выше в возрасте 40–49 лет, чем у больных 70–79 лет, повышенное систолическое АД положительно коррелировало с хронической болезнью почек и сахарным диабетом [10]. Почки предлагается рассматривать как ведущий орган-мишень, ограничивающий продолжительность жизни. Исследования показали, что в течение ближайших пяти лет у пациентов АГ при наличии лёгкой почечной дисфункции (при СКФ 45–59 мл/мин./1,73м²) риск сердечно-сосудистых событий возрастает на 65% [11]. Поэтому замедление скорости прогрессирования нарушений функции почек — перспективная задача здравоохранения. Нарушение функции почек при многих острых и хронических (в том числе и сердечно-сосудистых) заболеваниях традиционно связывают с прerenальными причинами, такими как снижение сердечного выброса, поражение артериального русла, приводящими к гипоперфузии почки и снижению скорости клубочковой фильтрации. Однако в последние годы накапливается все больше данных о возможной связи дисфункции почек с повышением давления в венозной системе, например, при сердечной недостаточности и гипervолемии, а передача повышенного давления в почечную венозную систему становится ключевым механизмом в возникновении и прогрессировании повреждения почек [12,13,14]. По данным ряда авторов, при повышении центрального венозного давления более 6 мм рт. ст. резко снижается СКФ [15]. Почечная венозная гипертензия и связанная с этим артериальная гипертензия могут быть обусловлены не только уровнем давления в нижней полой вене, но и компрессией самих почечных вен [16,17,18,19].

В нашем предшествующем исследовании мы разработали способ оценки нарушений кровотока по магистральным венам почек (9) и обнаружили, что у больных АГ двухсторонние нарушения почечного венозного кровотока регистрируются в 7,5–8 раз чаще, чем у лиц с нормальным уровнем артериального давления [8].

Представляет интерес вопрос о возможности коррекции венозного кровотока почек под влиянием веноактивных препаратов и обратимости нарушений функции органа.

АГ нередко сочетается с патологией периферического венозного русла (в виде ХВН, варикозной болезни, геморроя, варикоцеле, расширения вен малого таза), что сопровождается с ростом риска смерти от ССЗ и других причин [20,21]. Для этих больных имеются показания к назначению препаратов, влияющих на состояние венозной стенки, причем наиболее изученным и эффективным из данной группы препаратов является диосмин [22,23,24,25,26]. На фоне терапии диосмином достоверно уменьшается выраженность симптомов ХВН нижних конечностей и улучшается качество жизни у больных ССЗ [27]. В отдельных экспериментальных работах отмечено нефропротективное действие диосмина [28].

Выполненное нами наблюдательное исследование у пациентов с АГ показало, что отсутствие антигипертензивной терапии при нестойком повышении АД определяет вероятность прогрессивного снижения функции почек даже в кратковременных наблюдениях. Приверженность к традиционной антигипертензивной терапии может корректировать формирование почечной дисфункции включая пациентов с нарушением венозного кровотока в почках. Однако при наличии доступного для широкой клинической практики выявления нарушения венозного кровотока в почечных венах использование дополнительного назначения диосмина позволяет сохранить или улучшить фильтрационную способность почек. Понимая небольшой объём и краткость наблюдения за пациентами в нашем исследовании, мы хотели бы привлечь внимание медицинской общественности о возможном дополнительном эффекте веноактивного препарата диосмина у пациентов с АГ и нарушением венозного кровотока в почках.

Выводы

Предварительные результаты исследования динамики скорости клубочковой фильтрации показали, что у больных артериальной гипертензией даже на начальных этапах заболевания в отсутствие антигипертензивной терапии имеется отчётливая тенденция к ухудшению фильтрационной функции почек.

Проводимая антигипертензивная терапия позволяет замедлить эти процессы.

Особенно отчетливо нефропротективное действие антигипертензивной терапии проявляется в случаях исходно нормального почечного венозного кровотока.

При наличии двухстороннего нарушения оттока по магистральным венам почек обна-

деживающие результаты показало курсовое лечение препаратами, содержащими диосмин, который и при сочетании с проводимой антигипертензивной терапией, и в её отсутствие на ранних этапах заболевания позволяет улучшить почечную фильтрацию.

Двустороннее нарушение венозного кровотока в почках, по-видимому, может быть до-

полнительным самостоятельным показанием для применения препаратов, содержащих диосмин.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Dorobantu M, Tautu OF, Dimulescu D, Sinescu C, Gusbeth-Tatomir P, Arsenescu-Georgescu C et al. Perspectives on hypertension's prevalence, treatment and control in a high cardiovascular risk East European country: data from the SEPHEAR III survey. *J Hypertens*. 2018;36(3):690-700. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001572.
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулина И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5-66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66
4. Derrick JR, Van Rae, Blocker TG. Constriction of the renal vein—a new concept in renal hypertension. *Ann Surg*. 1964;160(4):589-95. DOI: 10.1097/0000658-196410000-00004.
5. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, Blocher CR, Pin R, Fakhry I, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*. 1999;47(6):1000-3. DOI: 10.1097/00005373-199912000-00002.
6. Михеева О.М., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Consilium Medicum*. 2013;15(10):24-29. eLIBRARY ID: 21014263
7. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Хуако М.Ш.. Сравнительная характеристика доплерографических показателей кровотока в магистральных почечных артериях и венах при антигипертензивной терапии ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 120 (6);48-51. eLIBRARY ID: 15484661
8. Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И. Допплерографические показатели артериального и венозного кровотока в почках при гипертонической болезни. *Российские Медицинские Вестники*. 2013;XVIII(3):63-69. eLIBRARY ID: 20220588
9. Tapia-Conyer R, Alegre-Díaz J, Gnatiuc L, Wade R, Ramirez-Reyes R, Herrington WG et al. Association of Blood Pressure With Cause-Specific Mortality in Mexican Adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2018141. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.18141.
10. Lacey B, Lewington S, Clarke R, Kong XL, Chen Y, Guo Y, et al. China Kadoorie Biobank collaborative group. Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. 2018;6(6):e641-e649. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30217-1.
11. Gu X, Fang X, Ji X, Tang Z, Wang C, Guan S et al. Kidney dysfunction is associated with risk of cardiovascular events in middle-aged and elderly population with hypertension: A 5-year community-based cohort study in China. *ClinNephrol*. 2020;93(3):130-139. DOI: 10.5414/CN109712.
12. Di Nicolò P. The dark side of the kidney in cardio-renal syndrome: renal venous hypertension and congestive kidney failure. *Heart Fail Rev*. 2018;23(2):291-302. DOI: 10.1007/s10741-018-9673-4.
13. Deferrari G, Cipriani A, La Porta E. Renal dysfunction in cardiovascular diseases and its consequences. *J Nephrol*. 2021;34(1):137-153. DOI: 10.1007/s40620-020-00842-w.
14. Husain-Syed F, Gröne HJ, Assmus B, Bauer P, Gall H, Seeger W et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):183-203. DOI: 10.1002/ehf2.13118.
15. Husain-Syed F, Birk HW, Tello K, Richter MJ, Ronco C, McCullough PA et al. Alterations in Doppler-derived renal venous stasis index during recompensation of right heart failure and fluid overload in a patient with pulmonary hypertension. *RevCardiovascMed*. 2019;20(4):263-266. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.04.564.
16. Wang RF, Zhou CZ, Fu YQ, Lv WF. Nutcracker syndrome accompanied by hypertension: a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2021;49(1):300060520985733. DOI: 10.1177/0300060520985733.
17. Azhar AB, Zeb NT, Shah S, Khalid A. Nutcracker Syndrome with Hypertension: A Case Report. *Cureus*. 2019;11(5):e4781. DOI: 10.7759/cureus.4781.
18. Park SJ, Kim SM, Won JH, Lim HS. A case of secondary hypertension associated with the nutcracker phenomenon. *Korean Circ J*. 2014;44(6):434-6. DOI: 10.4070/kcj.2014.44.6.434.
19. Hadei SK, Badr S, Amirzargar MA. Refractory hypertension and pelvic pain associated with nutcracker phenomenon. *Radiol Case Rep*. 2020;15(5):519-522. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.01.040.
20. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J*. 2021;ehab495. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab495. Epub ahead of print. PMID: 34387673.
21. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, Soldatovic I, Katsiki N, Isenovic E, et al. Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology*. 2015;66(6):539-44. DOI: 10.1177/0003319714541988.
22. Zheng Y, Zhang R, Shi W, Li L, Liu H, Chen Z, et al. Metabolism and pharmacological activities of the natural health-benefiting compound diosmin. *FoodFunct*. 2020;11(10):8472-8492. DOI: 10.1039/d0fo01598a
23. Rodnyansky DV, Fokin AA. Diosminsoderzhashchie flebotropnye lekarstvennye preparaty pri varikoznoé ékzeme [Diosmin-containing phlebotropic drugs in varicose eczema]. *Angiol Sosud Khir*. 2019;25(3):88-92. (In Russ.) DOI: 10.33529/ANGIO2019303.
24. Zubarev AR, Krivosheeva NV, Demidova aK, Rychkova IV. [Ultrasound elastography in assessing efficacy of treatment for lower limb varicose veins with a phlebotropic drug containing a micronized purified flavonoid fraction]. *Angiol Sosud Khir*. 2014;20(2):90-6. (In Russian). PMID: 24961330.

25. Kalinin RE, Suchkov IA, Kamaev AA, Zvyagina VI, Krylov AA. Endoteliotropnye éffekty venotoniziruiushchikh preparatov pri lechenii bol'nykh s varikoznoï bolezni'iu [Endotheliotropic effects of venotonic drugs in treatment of patients with varicose veins]. *Angiol Sosud Khir.* 2018;24(4):72-74. (In Russian). PMID: 30531772.
26. Feldo M, Wójciak-Kosior M, Sowa I, Kocki J, Bogucki J, Zubilewicz T, et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. *Molecules.* 2019;24(18):3316. DOI: 10.3390/molecules24183316.
27. Serra R, Ielapi N, Bitonti A, Candido S, Fregola S, Gallo A, et al. Efficacy of a Low-Dose Diosmin Therapy on Improving Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(3):999. DOI: 10.3390/nu13030999.
28. El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Diosmin and crocin alleviate nephropathy in metabolic syndrome rat model: Effect on oxidative stress and low grade inflammation. *Biomed Pharmacother.* 2018;102:930-937. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.162.

Информация об авторах

Ждамарова Ольга Ильинична, к. м. н., старший лаборант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. E-mail: zhdamarova01@mail.ru. ORCID 0000-0002-5071-703X.

Елисеева Людмила Николаевна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. e-mail: Yeliseyeva@mail.ru. ORCID 0000-0002-5275-3261.

Урбан Полина Ивановна, к. м. н., врач-кардиолог ООО «Сити-Клиник», Краснодар, Россия.

Information about the authors

Ol'ga I. Zhdamarova, Cand. Sci. (Med.), Senior laboratory assistant of the Department of Faculty Therapy of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: zhdamarova01@mail.ru. ORCID 0000-0002-5071-703X.

Lyudmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia., e-mail: Yeliseyeva@mail.ru. ORCID 0000-0002-5275-3261.

Polina I. Urban, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, LLC «City Clinic», Krasnodar, Russia

Получено / Received: 11.05.2022

Принято к печати / Accepted: 09.06.2022

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ КУРЕНИЯ И ЕГО СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ЛИЦ УСЛОВНО-ЗДОРОВОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ПО ДАННЫМ РЕГИОНАЛЬНОГО ЭТАПА ЭССЕ-РФ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ)

В. А. Невзорова, Л. Г. Присеко, Э. Б. Ахмедова, Э. К. Лемтюгова, Е. А. Борисенко

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Владивосток, Россия

Цель: проанализировать распространённость курения в популяции условно-здоровых жителей Приморского края, включённых в региональный этап исследования ЭССЕ-РФ, и установить его связь с традиционными факторами кардиоваскулярного риска. **Материалы и методы:** в работе использована база данных исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) по Приморскому краю. В исследуемой популяции анализировались возраст, пол, факт курения, индекс пачка/лет (ИПЛ), индекс массы тела (ИМТ), уровни систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), липидный спектр (общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), липопротеины невысокой плотности (ЛПнеВП), триглицериды (ТГ)), уровень мочевой кислоты (МК). Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы StatTech v. 2.7.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). **Результаты:** изучены предикторы развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в группах курящих ($n=327$) и некурящих ($n=1160$) лиц. В общей группе курящих лиц установлено повышение уровня МК. При подразделении группы курящих на подгруппы в зависимости от интенсивности курения (I-A с низкой-средней степенью никотиновой зависимости при $ИПЛ \leq 10$, и I-B с высокой степенью никотиновой зависимости при $ИПЛ > 10$) определены более высокие значения САД, ДАД, ЧСС, ТГ, МК и более низкие значения ЛПВП между группами I-B и некурящими лицами. Проведённый корреляционный анализ показал наличие прямой зависимости между интенсивностью курения и показателями САД, ДАД, ЧСС, ТГ и обратной — с уровнем ЛПВП. Использование метода парной линейной регрессии с условием увеличения ИПЛ на 1 у интенсивно курящих лиц показало незначительное влияние на рост САД, ДАД, МК, ТГ и ЛПВП. Очевидно, высокая степень никотиновой зависимости *per se* является фактором, тесно связанным с повышением уровня САД, ДАД, ЧСС, содержания МК, ТГ и снижением ЛПВП. При его ещё большем увеличении изменение предикторов ХНИЗ происходит менее заметно и может находиться под влиянием иных позиций, свидетельствуя о необходимости полного прекращения курения на этапе наличия факторов риска. **Заключение:** принимая во внимание установленные взаимосвязи, необходимо усиливать профилактически-ориентированные мероприятия и мотивирование населения к полному отказу от курения, а также следует осуществлять контроль основных и дополнительных значимых предикторов в рамках амбулаторно-поликлинического наблюдения.

Ключевые слова: курение, факторы риска, кардиоваскулярный риск, хронические неинфекционные заболевания, прогнозирование, профилактика

Для цитирования: Невзорова В. А., Присеко Л. Г., Ахмедова Э. Б., Лемтюгова Э. К., Борисенко Е. А. Распространённость курения и его связь с факторами кардиоваскулярного риска у лиц условно-здоровой популяции (по данным регионального этапа ЭССЕ-РФ в Приморском крае). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):71-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-71-79.

Контактное лицо: Присеко Людмила Григорьевна, ludmilka.95.95@yandex.ru

THE PREVALENCE OF SMOKING AMONG THE POPULATION OF RESIDENTS OF PRIMORSKY KRAI (ACCORDING TO THE REGIONAL STAGE OF THE ESSAY-RF IN PRIMORSKY KRAI)

V. A. Nevzorova, L. G. Priseko, E. B. Akhmedova, E. K. Lemtyugova, E. A. Borisenko

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Objective: to analyze the prevalence of smoking in the population of conditionally healthy residents of Primorsky Krai included in the regional stage of the ESSAY-RF study and establish its relationship with traditional cardiovascular risk factors. **Materials and methods:** the work uses the database of the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of the Russian Federation» (ESSAY-RF) in Primorsky Krai. In the study population, age, gender, smoking fact, pack/years index (PYI), body mass index (BMI), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) levels, heart rate (HR), lipid spectrum (total cholesterol (TC), low lipoproteins (LDL) and high-density lipoproteins (HDL), non-high-density lipoproteins (non-HDL), triglycerides (TG)), uric acid level (UA) were analyzed. Statistical data processing was carried out using the StatTech v. 2.7.1 program (developed by Stattech LLC, Russia). **Results:** predictors of the development of chronic non-communicable diseases (CNCD) in groups of smokers (n=327) and non-smokers (n=1160) were studied. In the general group of smokers, an increase in the level of UA was found. When dividing the group of smokers into subgroups depending on the intensity of smoking (I-A with a low-medium degree of nicotine dependence at PYI<10, and I-B with a high degree of nicotine dependence at PYI>10), higher values of SBP, DBP, HR, TG, UA and lower values of HDL between groups I-B and non-smokers. The conducted correlation analysis showed the presence of a direct relationship between the intensity of smoking and the indicators of SBP, DBP, HR, TG and the reverse — with the level of HDL. The use of the method of paired linear regression with the condition of an increase in PYI by 1 in intensely smoking individuals showed a slight effect on the growth of SBP, DBP, UA, TG and HDL. Obviously, a high degree of nicotine dependence per se is a factor closely associated with an increase in the level of SBP, DBP, HR, UA, TG content and a decrease in HDL. With its even greater increase, the change in the predictors of CNCD occurs less noticeably and may be influenced by other positions, indicating the need for complete cessation of smoking at the stage of the presence of risk factors. **Conclusion:** taking into account the established relationships, it is necessary to strengthen preventive-oriented measures and motivating the population to completely give up smoking, and it is also necessary to monitor the main and additional significant predictors in the framework of outpatient follow-up.

Keywords: smoking, risk factors, cardiovascular risk, chronic non-communicable diseases, prognosis, prevention

For citation: Nevzorova V. A., Priseko L. G., Akhmedova E. B., Lemtyugova E. K., Borisenko E. A. The prevalence of smoking among the population of residents of Primorsky krai (according to the regional stage of the ESSAY-RF in Primorsky Krai). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):71-79. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-71-79.

Corresponding author: Ludmila G. Priseko, ludmilka.95.95@yandex.ru

Введение

Курение рассматривается в качестве одного из самых значимых предикторов развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), лидирующих в структуре смертности современного общества. В XX в. никотин-ассоциированные (НА) заболевания явились причиной смерти более 100 миллионов человек и даже в современной эпидемической ситуации прослежена связь между курением и смертью более 5,4 миллионов человек ежегодно. Согласно прогнозным исследованиям, к 2030 г. смертность от ХНИЗ, связанных с употреблением табака, может превысить 8 миллионов в год, при этом более 80% из них будет приходиться на развивающиеся страны. В течение XXI в. число смертей, обусловленных НА заболеваниями, может достигнуть около миллиарда случаев [1,2].

В России курение по-прежнему остается значимой проблемой, которая разрушает социально-экономические и духовно-нравственные основы общества, являясь одной из причин сохранения устойчивых показателей смертности взрослого населения и не достижения целевых значений ожидаемой продолжительности жизни, обозначенных в указе президента России Владимира Путина «О национальных целях развития РФ

до 2030 года»¹. Согласно оперативным данным Росстата, в 2021 г. увеличение числа фатальных событий среди взрослого населения, несмотря на пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, обусловлено ростом смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на 11,1% и от болезней органов дыхания (БОД) (без пневмонии) в 2,2 раза по сравнению с 2019 г. В структуре смертности от БСК преобладает ишемическая болезнь сердца, от БОД — хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Оба состояния относятся к НА патологиям, имеющим в том числе общие факторы кардиоваскулярного риска (КВР). Среди пациентов с ХОБЛ без подтверждённых БСК установлено более высокая частота поражения органов-мишеней, потенцирующих высокий КВР фатальных и нефатальных событий. У курильщиков в 2–3 раза чаще развивается артериальная гипертензия (АГ), инфаркт, стенокардия и другие БСК. У коморбидных пациентов с ХОБЛ и АГ наблюдается выраженная дисрегуляция микроциркуляторного русла, вносящая вклад в развитие ткане-

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 18 ноября 2019 N 2732-р «Об утверждении Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотин-содержащей продукции в Российской Федерации на период до 2035 года и дальнейшую перспективу».

вой и клеточной гипоксии и раннего сосудистого повреждения [1,3,4,5].

Исследования демонстрируют, что в Российской Федерации больше всего курящих лиц проживает на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока [6], что наряду с другими причинами может являться одним из мощных факторов депопуляции и сохранения устойчивых показателей смертности населения.

Все варианты доставки никотина, включая применение электронных сигарет, вейпов и кальянов оказывают сходное с традиционными никотин-содержащими изделиями влияние на здоровье человека. Получены доказательства повреждающего воздействия различных вариантов курительных устройств на состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем [7,8]. В октябре 2019 г. FDA (Food and Drug Administration) США одновременно с CDC (Centers for Disease Control and Prevention) США было зарегистрировано новое заболевание EVALI (от англ. e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury) неинфекционное респираторное заболевание с преимущественным поражением мелких воздухоносных путей, связанное с потреблением электронных сигарет и вейпов [9,10].

Курение, как само по себе, так и в сочетании с иными факторами КВР, обладает высоким предиктивным потенциалом развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф и поражения органов-мишеней [11]. Для разработки эффективных профилактических мероприятий по снижению смертности и увеличения продолжительности жизни населения нашей страны с учётом её территориальных и демографических особенностей необходимы точные знания о факторах КВР и их связи с курением как наиболее значимым депопуляционным факторе в различных субъектах РФ.

Цель исследования — проанализировать распространённость курения в популяции условно-здоровых жителей Приморского края, включённых в региональный этап исследование ЭССЕ-РФ и установить его связь с иными традиционными факторами кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы

Для проведения настоящего анализа использована база данных исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) по Приморскому краю.

Критериями включения в данную работу служили корректное заполнение анкетных данных, отсутствие подтвержденных наследственных нарушений липидного обмена, кардиоваскулярных

и онкологических заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек, отсутствие использования гиполипидемической и антигипертензивной терапии. Критерием исключения являлось несоответствие критериям включения.

В исследуемой популяции условно-здоровых лиц анализировались следующие данные: возраст, пол, факт курения, значение индекса пачка/лет (ИПЛ), рассчитанное по формуле (частное от произведения числа сигарет в день и количества лет курения, разделённое на 20), индекс массы тела (ИМТ), значения среднего систолического артериального давления (АД) (среднее САД) и среднего диастолического АД (среднее ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), параметры липидного спектра (общий холестерин (ОХС), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины невысокой плотности (ЛПнеВП) (рассчитанные как разность между ОХС и ЛПВП), триглицериды (ТГ)), а также уровень мочевины (МК). Расчёт и включение в анализ параметра ЛПнеВП обусловлен его наличием в обновлённой шкале определения КВР, SCORE-2, в качестве персонализированного предиктивного инструмента.

Предварительная обработка исследуемых показателей проводилась в программе Microsoft Excel 365 Pro Plus. Последующая статистическая обработка данных осуществлена с помощью программы StatTech v. 2.7.1 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с применением абсолютных значений и процентных долей, количественные показатели — с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Проводился поиск статистически значимых различий, критическое значение уровня которых (p) принималось равным 0,05. Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполнялось с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Проведен корреляционный анализ зависимости исследуемых количественных переменных от интенсивности курения, выявленные зависимости описывались уравнением парной линейной регрессии. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Настоящее исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации и было одобрено локальным независимым междисциплинарным комитетом по этике (протокол № 4 от 26.12.2016 г.) ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Таблица 1

Демографические и лабораторные показатели в обследованных группах

	I группа	II группа	p
<i>Характеристика групп</i>			
Возраст, лет	39 [31-49]	44 [35-54]	<0,001*
Распределение исследуемых по полу (n, %):			<0,001*
- мужчин	179 (54,7)	455 (39,2)	
- женщин	148 (45,3)	705 (60,8)	
<i>Анализ предикторов</i>			
ИМТ, кг/м ²	25,9 [22,9-29,4]	26,6 [23,3-30,4]	0,049*
Среднее САД, мм рт. ст.	130 [120-141]	130 [121-143]	0,632
Среднее ДАД, мм рт.ст.	79 [71-87]	79 [72-87]	0,658
ЧСС, уд./мин.	76 [68-84]	74 [68-82]	0,151
ОХС, ммоль/л	5,37 [4,65-6,09]	5,54 [4,78-6,36]	0,002*
ЛПНП, ммоль/л	3,44 [2,62-4]	3,51 [2,83-4,22]	0,003*
ЛПВП, ммоль/л	1,35 [1,16-1,6]	1,42 [1,22-1,67]	0,059
ЛПнеВП	3,98 [3,11-4,67]	4,08 [3,31-4,87]	0,063
ТГ, ммоль/л	1,04 [0,75-1,65]	1,08 [0,76-1,56]	0,832
МК, мкмоль/л	330 [260-390]	310 [240-380]	0,009*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$. ИПЛ — индекс пачка/лет, ИМТ — индекс массы тела, среднее САД — значение среднего систолического артериального давления, среднее ДАД — значение среднего диастолического АД, ЧСС — частота сердечных сокращений, ОХС — общий холестерин, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПнеВП — липопротеины не высокой плотности, ТГ — триглицериды, МК — уровень мочевого кислоты.

Результаты

В исследование включены 1487 человек (средний возраст 44 [34–53] лет). Среди исследуемых всего 634 представителей мужского пола, что составляет 42,6% от суммарного количества изучаемых лиц. Общая выборка разделена в зависимости от факта курения (наличие/отсутствие): группа I — курящие лица ($n=327$); группа II — некурящие ($n=1160$). Курящие респонденты составили 22,12% из всех исследуемых, включённых в настоящую работу. В группу лиц без курения вошли респонденты, в том числе бросившие курить более одного года ($n=349$). Проведён анализ показателей изучаемых предикторов кардиоваскулярных событий и поиск статистически значимых различий между основной группой (I) и группой сравнения (II). Характеристика групп и результаты анализа ФР представлены в таблице 1.

Согласно представленным данным, лица I группы (курящие) были статистически значимо моложе. Большинство включённых в анализ показателей не различались между группами, это касается медианных значений САД, ДАД, ЛПВП, ЛПнеВП, ТГ. В то же время в I группе получены статистически значимые более низкие показатели ИМТ, уровня ОХС и ЛПНП. Единственным пре-

диктором КВР, показавшим более высокое значение в группе курящих лиц, явилась МК.

Полученные нами результаты заставили более точно проанализировать группу курящих лиц. Исходя из показателя степени никотиновой зависимости (индекса пачка-лет (ИПЛ)), I группа была разделена на две подгруппы: I-A, в которую вошли 153 человека с низкой-средней степенью никотиновой зависимости при $ИПЛ \leq 10$, и I-B, которая представлена лицами в количестве 174 человека с высокой степенью никотиновой зависимости при $ИПЛ > 10$. Результаты обследования после разделения на подгруппы представлены на рис. 1 и в табл. 2.

Согласно представленным данным, I-A группа представлена преимущественно женщинами, составившими 61,4%, что достоверно больше по сравнению с I-B и II группами ($p < 0,001$) и значительно моложе лиц I-B группы и некурящих лиц ($p < 0,001$). В I-B группе преобладают мужчины, а среди некурящих — женщины. Обращает внимание факт статистически значимой разницы в показателях ИПЛ в подгруппах курящих лиц. Иными словами, группа I-B имеет высокий и очень высокий риск развития ХОБЛ².

² Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких МКБ-10: J44. Год утверждения: 2021. ID: КР603 Российское респираторное общество.

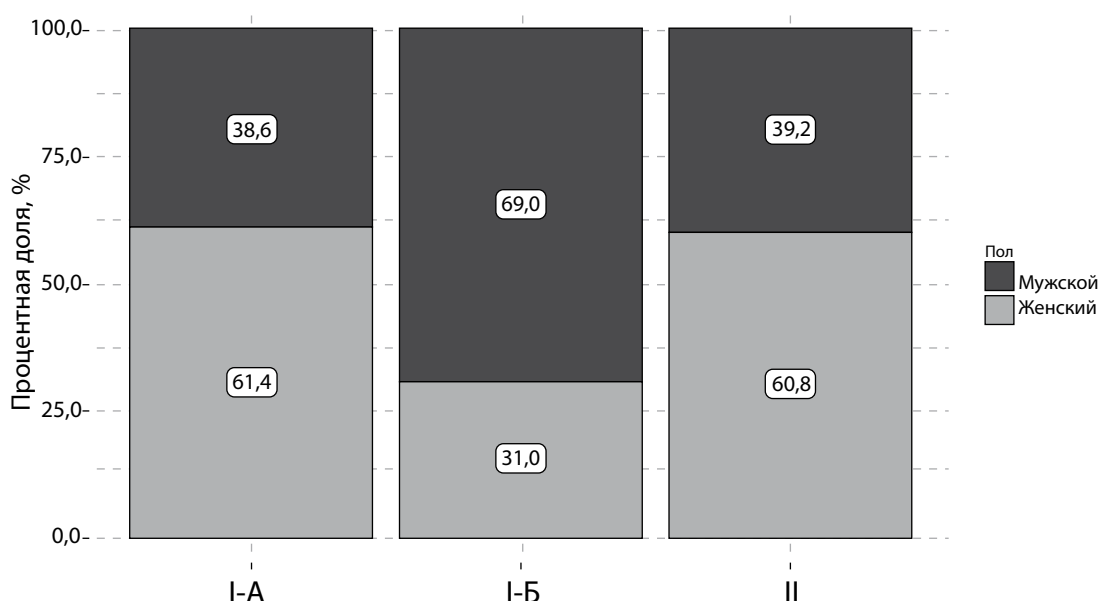


Рисунок 1. Распределение исследуемых по полу в каждой из групп в процентных долях (%).

Таблица 2

Демографические и лабораторные показатели в обследованных подгруппах среди курящих и некурящих лиц

	I-A группа	I-B группа	II группа
Возраст, лет	33 [27-42] ^Δ	45 [37-53]	44 [35-54]
ИПЛ, пачка/лет	5,5 [5-6] ^Δ	20 [14-26]	-
ИМТ, кг/м ²	24 [22-28] ^{Δ*}	27 [24-31]	27 [23-30]
Среднее САД, мм рт. ст.	125 [116-136] ^{Δ*}	134 [125-146] [#]	130 [121-143]
Среднее ДАД, мм рт. ст.	75 [68-83] ^{Δ*}	82 [75-89] [#]	79 [72-86]
ЧСС, уд./мин.	74 [66-84]	77 [69-84] [#]	74 [68-82]
ОХС, ммоль/л	5,1 [4-6] ^{Δ*}	5,6 [5-6]	5,6 [5-6]
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2-4] ^Δ	3,6 [3-4]	3,6 [3-4]
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1-2] ^Δ	1,3 [1-2] [#]	1,4 [1-2]
ЛПнеВП	4 [3-4] ^{Δ*}	4,1 [4-5]	4,1 [3-5]
ТГ, ммоль/л	1,14 [1-1] ^{Δ*}	1,5 [1-2] [#]	1,3 [1-2]
МК, мкмоль/л	330 [260-390] ^Δ	340 [290-400] [#]	310 [240-380]

Примечание: ^Δ — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) между группами I-A и I-B; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) между группами I-A и II; [#] — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) между группами I-B и II.

Группы интенсивно курящих и некурящих сравнимы по возрасту (табл. 2).

После разделения группы курящих на подгруппы данные о состоянии показателей, относимых к факторам риска, значительно изменились. Так, лица, отнесённые к I-A группе, имеют достоверно более низкий ИМТ не только в сравнении с группой некурящих, но и с группой интенсивно курящих. В то время, как I-B группа по показателям ИМТ не отличается от некурящих и, в целом, обе когорты представляют из себя лиц с избыточной

массой тела, которые нуждаются в организации проведения самостоятельных профилактических мероприятий. Несмотря на то, что показатели ИМТ сравнимы между группами, уровень ТГ, рассматриваемый как один маркеров инсулинорезистентности при его избыточном значении, оказался статистически значимо выше именно в группе интенсивно курящих лиц как по сравнению с некурящими, так и с I-A группой.

Как было представлено выше, показатели САД, ДАД и ЧСС не различались между группой куря-

Таблица 3

Установленные статистически значимые различия в группах интенсивно курящих и некурящих лиц

	I-Б группа	II группа	p
Среднее САД, мм рт. ст.	134 [125-146]	130 [121-143]	0,002 [#]
Среднее ДАД, мм рт. ст.	82 [75-89]	79 [72-86]	0,002 [#]
ЧСС, уд./мин.	77 [69-84]	74 [68-82]	0,029 [#]
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1-2]	1,4 [1-2]	<0,001 [#]
ТГ, ммоль/л	1,5 [1-2]	1,3 [1-2]	0,001 [#]
МК, ммоль/л	340 [290-400]	310 [240-380]	<0,001 [#]

Примечание: # — различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа показателей факторов риска с интенсивностью курения по индексу пачка-лет

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Среднее САД	0,228	Слабая	< 0,001 ^{&}
Среднее ДАД	0,195	Слабая	< 0,001 ^{&}
Среднее ЧСС	0,115	Слабая	0,009 ^{&}
ЛПВП	-0,175	Слабая	< 0,001 ^{&}
ТГ	0,133	Слабая	0,002 ^{&}
МК	0,141	Слабая	0,001 ^{&}

Примечание: — различия показателей статистически значимы при p < 0,05.

Таблица 5

Математическое прогнозирование кардиоваскулярного риска у интенсивно курящих лиц при условии увеличения ИПЛ на 1

Показатели	Уравнение парной линейной регрессии	При увеличении ИПЛ на 1 следует ожидать увеличение показателя на
Среднее САД	$Y_{\text{ср САД}} = 0,313 \times X_{\text{ИПЛ}} + 131,779$	0,313
Среднее ДАД	$Y_{\text{ср ДАД}} = 0,14 \times X_{\text{ИПЛ}} + 79,438$	0,14
Среднее ЧСС	$Y_{\text{ср ЧСС}} = 0,112 \times X_{\text{ИПЛ}} + 73,616$	0,112
ЛПВП	$Y_{\text{ЛПВП}} = -0,003 \times X_{\text{ИПЛ}} + 1,419$	0,003
ТГ	$Y_{\text{ТГ}} = 0,007 \times X_{\text{ИПЛ}} + 1,4$	0,007
МК	$Y_{\text{МК}} = 0,322 \times X_{\text{ИПЛ}} + 346,701$	0,322

щих лиц в целом и некурящими субъектами. При выделении подгруппы с интенсивным курением у лиц, включённых в неё, установлены статистически значимо более высокие показатели САД, ДАД и ЧСС. Согласно критериям включения в настоящее исследование, в него не входили лица с установленным диагнозом гипертонической болезни. Однако, согласно полученным результатам, интенсивно курящие лица в большинстве своем могут быть отнесены к субъектам с высоким нормальным АД и нуждаться в обследовании на

предмет либо маскированной АГ, либо истинной АГ. При анализе квартильного диапазона, а именно его значения Q3, видно, что среди лиц I-Б группы встречались субъекты со средним САД и ЧСС выше 140 мм рт. ст. Согласно современным рекомендациям по АГ3 ЧСС>80 уд./мин. в покое следует рассматривать как самостоятельный фактор ри-

³ Клинические рекомендации Минздрава РФ. Артериальная гипертензия у взрослых. МКБ-10: I10, I11, I12, I13, I15. Год утверждения: 2020. ID: КР62. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество».

ска. Средние значения ЧСС не попали в этот диапазон ни в одной из групп, но в группе I-Б при анализе квартильного диапазона выявлены ряд лиц с таким фактором риска, что требует индивидуальной оценки в каждом отдельном случае.

При анализе показателей липидного спектра, наилучшие значения общего ХС, ЛПНП, ЛПВП, ЛПнеВП установлены в I-А группе, что следует связать с более молодым возрастом обследованных (Me=33 года). Именно для этой когорты существуют сложности в оценке КВР как в целом, так и его составляющих, если только они не относятся к особым группам (сахарный диабет 1 типа, семейная гиперхолестеринемия и прочие). Показатели липидного спектра в I-Б группе были сопоставимы со II группой (некурящими лицами) за исключением содержания ЛПВП, уровень которого был статистически значимо ниже в группе интенсивно курящих как по отношению к I-А, так и к некурящим, что может свидетельствовать о снижении антиатерогенного потенциала сыворотки крови при интенсивном курении.

Выявленные различия в содержании МК между курящими лицами в целом и некурящими сохранились при подразделении на подгруппы, показав наибольшие значения у лиц с интенсивным курением (табл. 2).

Для построения возможных зависимостей между курением и представленностью иных факторов КВР статистически значимые различия сгруппированы в табл. 3.

С учётом полученных различий проведен корреляционный анализ наличия или отсутствия зависимостей исследуемых количественных переменных от степени интенсивности курения (по ИПЛ). Его результаты представлены в табл. 4.

Согласно представленным результатам, у лиц проанализированной когорты установлена прямая зависимость между ИПЛ и увеличением САД, ДАД, ЧСС, ТГ, уровня МК и отрицательная со снижением ЛПВП.

Для уточнения вклада курения в КВР у лиц условно-здоровой популяции в возрастном диапазоне 45 [37–53] лет сделана попытка создания математической модели с использованием парной линейной регрессии с условием увеличения ИПЛ на 1. Результаты представлены в табл. 5.

Согласно представленным данным, при интенсивном курении увеличение ИПЛ на 1 влияет на повышение уровня САД на 0,3 мм рт. ст., ДАД — на 0,1 мм рт. ст. и уровня МК — на 0,3 ммоль/л. На прочие показатели, включённые в математическое прогнозирование, увеличение ИПЛ влияет ещё менее заметно. Очевидно, высокая степень никотиновой зависимости *per se* является фактором, тесно связанным с повышением уровня САД, ДАД, ЧСС, содержания МК, ТГ и снижением ЛПВП. При его ещё большем увели-

чении изменение иных факторов КВР происходит менее заметно и может находиться под влиянием иных позиций. Например, оно может быть связано с ростом АГ, ИМТ, окружности талии, присоединением сахарного диабета, хронической болезни почек и других. Очевидно, только полное прекращение курения на этапе наличия факторов риска может оборвать или по крайней мере замедлить продвижение по пути сердечно-сосудистого континуума и развитие иных ХНИЗ.

Обсуждение

Табакокурение является триггером дестабилизации гемодинамических параметров, что подтверждается и в нашей исследуемой популяции: высокие медианные значения средних САД, ДАД, ЧСС и их достоверное увеличение наблюдаются в группе курящих с ИПЛ>10. Интенсивность курения наиболее значимо влияет на повышение САД и ДАД, что может быть выявлено на доклиническом этапе поражения органов-мишеней, и одновременно усиливает КВР при сохранении потребления табачных изделий. Кроме того, отмечены случаи повышения квартильных значений среднего САД до соответствия первой степени АГ, что говорит о необходимости поиска среди интенсивно курящих лиц этого фактора риска. Исследуемые нуждаются в модификации поведенческих привычек, прежде всего в отказе от курения, в том числе с использованием всех рекомендованных подходов, включая медикаментозные вмешательства.

Среди всех исследуемых лиц показателей медианы значений ОХС, ЛПНП демонстрируют превышение допустимого референсного интервала, что говорит об актуализации нивелирования потребления табака, контроля и коррекции предикторов атеросклероз-ассоциированных БСК.

Доказано, что уменьшение фракции ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин вносит весомый вклад в КВР. По результатам проведенного анализа, среднее значение ЛПВП превышало минимальный порог у всех обследованных, однако у лиц с интенсивным курением установлено значимое снижение ЛПВП по сравнению с прочими когортами. Согласно выполненным расчётам, медианные значения ТГ не превышали критический уровень >1,7 ммоль/л, однако квартили находились за пределами допустимого порога у части лиц с высоким риском развития ХОБЛ (при интенсивном курении) и у некурящих субъектов. Несмотря на наличие статистически значимых различий в показателях липидного профиля между изучаемыми группами, достоверный вклад интенсивного курения отмечен только в отношении снижения содер-

жания ЛПВП и повышения ТГ, что подтверждено проведенным корреляционным анализом.

Уровень МК является одним из рутинных методов обследования пациентов с АГ. Вклад повышения уровня МК связан с риском развития БСК при повышении её содержания у мужчин свыше 420 мкмоль/л и 360 мкмоль/л у женщин [14]. В обследованных когортах уровень МК был достоверно выше в группе курящих лиц в целом и особенно при интенсивном курении при ИПЛ > 10 пачка/лет по сравнению с некурящими лицами, что демонстрирует связь курения с риском развития нарушений в состоянии пуринового обмена и необходимость мониторингирования уровня МК у лиц с табачной зависимостью. Результаты проведенного корреляционного анализа и математического прогнозирования подтверждают установленную связь интенсивности курения и повышения уровня МК, что необходимо учесть при прогнозировании риска развития ХНИЗ у курящих лиц.

На наш взгляд, проведенный метод математического прогнозирования с применением линейной регрессии относительно уставленных связей между интенсивностью курения и иными факторами КВР, с условием увеличения ИПЛ на 1, подтвердил необходимость полного прекращения курения у лиц условно-здоровой популяции на этапе наличия факторов риска развития ХНИЗ. Полученные данные подтверждают, что интенсивное курение связано с целым рядом из этих факторов. В то время как ещё большее увеличение интенсивности курения может несколько повлиять на рост САД, ДАД, уровень МК, показатели липидного обмена, но в большей степени изменение этих признаков будет находиться под влиянием каких-либо иных факторов или состояний.

Учитывая выявленные связи предикторов и факта курения в исследуемой популяции

условно-здоровых лиц, необходимо усиливать профилактически-ориентированные мероприятия и мотивирование населения к отказу от курения. Следует осуществлять контроль основных и дополнительных достоверно значимых ФР в рамках амбулаторно-поликлинического наблюдения лиц, подверженных рискам ХНИЗ.

Выводы

Проведена оценка распространённости курения среди популяции жителей Приморского края, включённых в исследование ЭССЕ-РФ. Установлены статистически значимые связи между интенсивным табакокурением и ростом САД, ДАД, ЧСС, уровня ТГ, МК и снижением холестерина ЛПВП.

Для мониторинга риска развития ХНИЗ у лиц с ИПЛ > 10 необходима нацеленность на раннее выявление указанных маркеров с целью возможной адекватной коррекции. Нами планируется продолжение исследования и рассмотрение более широкого спектра предикторов ХНИЗ на примере жителей, проживающих на территории Приморского края, с целью персонификации и углубления профилактических мероприятий.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозирования на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц различных этнических групп» (регистрационный номер 222040500008-5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акимов А.М. Динамика распространенности и интенсивности табакокурения за пять и пятнадцать лет мониторинга популяции среди мужчин средних возрастных групп // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(31):23-29. DOI: 10.24412/2311-1623-2021-31-23-29.
2. Салагай О.О., Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Безрукавникова Л.М., Хотулева А.Г., Анварул Р.А. Влияние курения на формирование профессиональных заболеваний легких у работающих, контактирующих с промышленными аэрозолями. *Общественное здоровье*. 2021;1(3):32-41. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-3-32-41.
3. 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.
4. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного федерального округа. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011;(40)::9-15.

5. Ибрагимов Э.Э., Якубова Э.Ф., Якубова З.А. Оценка влияния курения на висцеральные органы и регуляторные функции организма. *Здоровье населения и среда обитания*. 2018;3(300):51-54. DOI: 10.35627/2219-5238/2018-300-3-51-54.
6. Халтурина Д. А., Замятина Е., Зубкова Т. С. Вклад курения в смертность в России в 2019 году. *Демографическое обозрение*. 2021;8(1):81–105. DOI: 10.17323/demreview.v8i1.12394
7. Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T., Maremanda K.P., Khan N.A., McDonough S.R. et al. Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00182-2019. DOI: 10.1183/23120541.00182-2019.
8. Reinikovaite V., Rodriguez I.E., Karoor V., Rau A., Trinh B.B., Deleyiannis F.W., Taraseviciene-Stewart L. The effects of electronic cigarette vapour on the lung: direct comparison to tobacco smoke. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1701661. DOI: 10.1183/13993003.01661-2017.
9. Siegel DA, Jatlaoui TC, Koumans EH, Kiernan EA, Layer M, Cates JE, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Evaluating and Caring for Patients with Suspected E-cigarette, or Vaping, Product Use Associated Lung Injury - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(41):919-927. DOI: 10.15585/mmwr.mm6841e3.
10. Moritz E.D., Zapata L.B., Lekachvili A., Glidden E., Annor F.B., Werner A.K. et al. Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Group; Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Task Force. Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries - United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(43):985-989. DOI: 10.15585/mmwr.mm6843e1.
11. Ounpuu S., Negassa A., Yusuf S. INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2001;141(5):711-21. DOI: 10.1067/mhj.2001.114974

Информация об авторах

Невзорова Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Дальневосточного федерального округа, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0002-0117-0349. E-mail: nevzorova@inbox.ru.

Присеко Людмила Григорьевна, ассистент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0002-3946-2064. E-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru.

Ахмедова Эльза Башировна, студентка 4 курса лечебного ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия; ORCID: 0000-0001-8862-0199. E-mail: axmedovabashirovna@mail.ru.

Лемтюгова Эмилия Константиновна, студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия; ORCID: 0000-0002-3005-6633. E-mail: emiliya77aa77@mail.ru.

Борисенко Елена Афанасьевна, канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток, Россия. ORCID: 0000-0001-8082-7216. E-mail: borisenko.56@yandex.ru.

Information about the authors

Vera A. Nevzorova, Dr. Sci. (Med.), professor, director of the Institute of therapy and instrumental diagnostics of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-0117-0349. E-mail: nevzorova@inbox.ru.

Lyudmila G. Priseko, postgraduate of the Institute of therapy and instrumental diagnostics of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-3946-2064. E-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru.

El'za B. Akhmedova, student of the 4th year of education of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8862-0199. E-mail: axmedovabashirovna@mail.ru.

Emiliya K. Lemtyugova, student of the 4th year of education of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0002-3005-6633. E-mail: emiliya77aa77@mail.ru.

Elena A. Borisenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Institute of therapy and instrumental diagnostics of the Pacific State Medical University; Vladivostok, Russia. ORCID: 0000-0001-8082-7216. E-mail: borisenko.56@yandex.ru.

Получено / Received: 10.05.2022

Принято к печати / Accepted: 09.06.2022

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Н.А. Кароли, Т.В. Канаева, М.В. Грашкина, А.П. Ребров

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

Цель: оценка частоты и характера назначения на амбулаторном этапе антибактериальных препаратов (АБП) больным с подтвержденным COVID-19. **Материалы и методы:** проведено анкетирование 104 пациентов с подтвержденным COVID-19 и проанализированы данные их медицинских карт. Пациенты получали лечение в различных амбулаторных учреждениях Саратова. **Результаты:** пациенты обращались за медицинской помощью преимущественно на 6–7-е сутки от начала заболевания. У большинства больных (65–62.5%) отмечено лёгкое течение COVID-19, средне-тяжёлое и тяжёлое течение установлено у 28 (26.9%) и 11 (10.6%) пациентов соответственно. АБП самостоятельно начали принимать 87 (83.6%) больных. После посещения врача АБП были дополнительно назначены ещё 6 пациентам. Преимущественно применялись препараты из групп аминопенициллинов (17 пациентов), макролидов (49 пациентов), респираторных фторхинолонов (27 больных) и цефалоспоринов (41 пациент). Комбинации двух или трёх АБП использовали у 46 (44%) больных. Самыми назначаемыми антибиотиками были азитромицин (44 пациента), левофлоксацин (27 больных) и антибиотик для парентерального введения цефтриаксон (41 пациент). **Заключение:** у пациентов с установленным диагнозом COVID-19 выявлено достаточно частое применение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе без подтверждения наличия бактериальной инфекции. Подавляющее большинство больных (83.6%) начинали применять АБП самостоятельно, до обращения за медицинской помощью. При этом 44% пациентов получали комбинации из двух или трёх препаратов. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности назначения АБП пациентам с подтвержденным COVID-19 на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: COVID-19, антибиотики

Для цитирования: Кароли Н.А., Канаева Т.В., Грашкина М.В., Ребров А.П. Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе у пациентов с COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):80-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-80-85.

Контактное лицо: Нина Анатольевна Кароли, nina.karoli.73@gmail.com

ANTIBACTERIAL THERAPY FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN UTPATIENTS CARE

N.A. Karoli, T.V. Kanatva, M.V. Grashkina, A.P. Rebrov

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

Objective: to assess the frequency and nature of prescribing antibiotics to patients with confirmed COVID-19 at the outpatient stage. **Material and methods:** a survey was conducted of 104 patients with confirmed COVID-19 and their medical records were analyzed. Patients received treatment in various outpatient facilities in the city of Saratov. **Results:** most of the patients sought medical help 6-7 days after the onset of the disease. Most patients (65-62.5%) had a mild course of COVID-19, and moderate and severe course was found in 28 (26.9%) and 11 (10.6%) patients, respectively. Before seeking medical help, 87 (83.6%) patients began to receive antibiotics on their own. After visiting the doctor, antibiotics were additionally prescribed to 6 more patients who had not previously taken them. Most often, aminopenicillins (17 patients), macrolides (49 patients), respiratory fluoroquinolones (27 patients) and cephalosporins (41 patients) were used. Combinations of two and sometimes three antibiotics were used in 46 (44%) patients. The most commonly prescribed antibiotics were azithromycin (44 patients), levofloxacin (27 patients), and parenteral antibiotic ceftriaxone (41 patients). **Conclusion:** in patients with an established diagnosis of COVID-19, a fairly frequent use of antibacterial drugs at the outpatient stage was revealed. The overwhelming majority of patients (83.6%) started using ABP on their own, before seeking medical help. Moreover, 44% of patients received combinations of two or three drugs. There are currently no convincing data on the feasibility of such a widespread use of ABP in outpatient practice in the vast majority of patients with diagnosed COVID-19.

Keywords: COVID-19, antibiotics**For citation:** N.A. Karoli, T.V. Kanatva, M.V. Grashkina, A.P. Rebrov Antibacterial therapy for patients with COVID-19 in outpatients care. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):80-85. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-80-85.**Corresponding author:** Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com

Введение

Наиболее актуальной проблемой медицины на сегодняшний день является борьба с COVID-19, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Основными сложностями ведения пациентов с COVID-19 являются отсутствие лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, общепринятых схем лечения, основанных на рандомизированных клинических исследованиях. В связи с быстро распространяющейся инфекцией и экстренностью сложившейся ситуации эксперты и врачи вынуждены искать подходы к лечению пациентов в условиях чрезвычайного дефицита времени. Повсеместно осуществляются попытки применения лекарственных препаратов с предполагаемой эффективностью, проводятся и оперативно («быстрые метаанализы») анализируются данные о результатах клинических исследований, опыте применения, создаются и постоянно обновляются клинические рекомендации.

За последние два года в России отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90% пациентов с целью лечения COVID-19 получают антибактериальные препараты (АБП) не только в стационарах, но и в амбулаторных условиях¹. С чем это связано? Дело в том, что уже в первой версии рекомендаций по лечению пациентов с COVID-19 была обозначена целесообразность применения АБП. Что послужило основанием для таких рекомендаций? В основном теоретические предпосылки того, что при вирусной инфекции существует высокая вероятность присоединения бактериальной патогенной микрофлоры и развития уже бактериального поражения нижних дыхательных путей.

Однако, как показало развитие событий, последующие исследования в разных странах это предположение (гипотеза) не подтвердилось. Так, в метаанализе 24 отдельных исследований было по-

казано, что более 70% стационарных пациентов с COVID-19 получали антибиотики. Однако в целом только у 6,9% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,3–9,5%) бактериальная инфекция была подтверждена [1]. Это несомненно определяет необходимость проведения анализа применения АБП в реальной амбулаторной практике.

Цель исследования — оценка частоты и характера назначения антибиотиков пациентам с подтвержденным COVID-19 в амбулаторной практике.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 104 пациентов с подтвержденным COVID-19 и проанализированы данные их медицинских карт. Пациенты получали лечение в различных амбулаторных учреждениях Саратова. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистическая обработка производилась с использованием программы SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]).

Результаты

Пациенты обращались за медицинской помощью преимущественно на 6–7-е сутки от начала заболевания. Наиболее частыми жалобами пациентов на момент обращения были слабость/недомогание — у 104 (100%) пациентов, миалгии — у 96 (92.3%), нарушения обоняния — у 65 (62.5%), сердцебиение — у 57 (54.8%), боль/чувство сдавления в груди — у 48 (46.1%), сухой кашель — у 46 (44.2%), чувство нехватки воздуха (одышка) — у 31 (29.8%), боль в горле — у 20 (19.2%), насморк — у 18 (17.3%), кашель с мокротой — у 17 (16.3%), диарея — у 11 (10.5%) пациентов. Преобладали больные с субфебрильной лихорадкой (не выше 38°C), повышения температуры не выявлено у 21 больного.

Рентгенологическое исследование (компьютерная томография и/или рентгенография органов грудной полости) было выполнено 27 пациентам, у 21 из них было выявлено поражение лёгких различной степени тяжести. Госпитали-

¹ COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. [COVID-19: Obsuzhdenie spornykh momentov, kasayuschikhsya vyzvannykh virusom izmeneniy v legkikh, i podkhodov k lecheniyu. Informatsionnoe pismo MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. MASRM information letter] URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты (n=104)
Возраст, годы	56.2 [42.7; 71.5]
Женщины, n (%)	58 (55.8)
Артериальная гипертония, n (%)	55 (52.9)
Ожирение, индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	58 (55.8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	6 (5.8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2 (1.9)
Сахарный диабет 1 тип, n (%)	4 (3.8)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	16 (15.4)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	10 (9.6)
Фибрилляция предсердий, n (%)	3 (2.9)
Хроническая болезнь почек, n (%)	11 (10.6)

зировано было 19 больных, из них у 10 было диагностировано поражение лёгких.

У большинства пациентов (62.5%) отмечено лёгкое течение заболевания, среднетяжёлое и тяжёлое течение установлено у 28 (26.9%) и 11 (10,6%) пациентов соответственно. До обращения за медицинской помощью АБП самостоятельно начали принимать 87 (83.6%) больных, при этом 44 пациента принимали два и более антибиотика (последовательно или одновременно). После посещения врача АБП были дополнительно назначены ещё 6 пациентам, ранее их не получавших.

Необходимо отметить, что в большинстве случаев назначение АБП терапевтами основывалось не на клиничко-лабораторных данных, а на самом факте заболевания коронавирусной инфекцией. Чаще всего использовались препараты из группы макролидов (49 больных), цефалоспоринов (41 пациент), респираторных фторхинолонов (27 больных), аминопенициллинов (17 пациентов). Причем препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Комбинации из двух или трех АБП применялись у 46 больных. Встречались самые разнообразные комбинации препаратов (меронем+цефтриаксон+азитромицин, ванкомицин+левофлоксацин) с последующей заменой левофлоксацина на азитромицин.

Самыми используемыми антибиотиками были азитромицин (44 пациента), левофлоксацин (27 больных) и антибиотик для парентерального введения цефтриаксон (41 пациент). Возможным объяснением назначения азитромицина могло бы стать его использование в комбинации с гидроксихлорохином (расчёт на его противовирусное и иммуномодулирующее действие). Однако гидроксихлорохин не был назначен ни одному пациенту. Следует отметить и

применение пациентами самостоятельно без рекомендации врача доксициклина (6 пациентов).

Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [2], тем не менее, существует определенный риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приема препарата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [3]. Аналогичные данные о повышении риска внезапной сердечной смерти были получены и при применении левофлоксацина [4,5]. Несмотря на то, что в исследуемой когорте пациентов было 42 пациента в возрасте старше 60 лет, 20 больных из которых получали азитромицин, контроль ЭКГ ни исходно, ни в процессе терапии, не был проведён ни одному пациенту.

Согласно рекомендациям, назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 целесообразно при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может развиваться на фоне новой коронавирусной инфекции (НКИ). В амбулаторных условиях, тем более при сложившейся ситуации, сложно выполнить исследование прокальцитонина (не был исследован ни у одного больного), однако в медицинской документации ни у одного пациента не было указаний на наличие гнойной мокроты. Тяжёлое поражения легочной ткани (КТЗ-КТ4) наблюдалось у 11 (10.5%) пациентов, лейкоцитоз — у 25% больных, однако сам по себе лейкоцитоз не является абсолютным признаком бактериальной инфекции.

Столь частое назначение АБП повышает риск нежелательных явлений. Так, развитие антибиотик-ассоциированной диареи наблюдались у 23 (22%) пациентов, кандидоза ротовой полости — у 2-х больных, рефрактерной к лечению АБП ангины, развившейся в ближайшее время после перенесенной НКИ, — у 2-х пациентов.

Обсуждение

В 2020 г. население земного шара столкнулось с пандемией НКИ, которая существенно изменила работу системы здравоохранения на территории Российской Федерации. На момент написания статьи COVID-19 выявлено у более 246 млн человек во всем мире (более 8 миллионов в России), а глобальный уровень смертности достиг 5 млн (более 230 тыс. в России).

Амбулаторное применение антибиотиков — это проблема, более характерная для нашей страны, так как публикации зарубежных авторов касаются, в основном, проблемы применения АБП у госпитализированных больных. Одной из причин применения АБП в амбулаторной практике (самостоятельного применения пациентами и назначения врачами), видимо, является трактовка в первые месяцы от начала пандемии характера поражения лёгких при данном заболевании — «пневмония». В дальнейшем было показано, что термин «пневмония» совершенно не отражает патогенетические и морфологические изменения, наблюдающиеся при вирусном поражении лёгких при COVID-19. Необходимо согласиться с мнением экспертов о том, что более правильным будет использование термина «вирусное поражение лёгких» (вирусный пневмонит)². Практический смысл в правильной трактовке терминов заключается в том, что термин «пневмония» определяет необходимость врачей назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Однако до сих пор во Временных рекомендациях по лечению НКИ термин «пневмония», «бронхопневмония» рекомендуется использовать и при формулировке диагноза, и при оформлении патологоанатомических заключений³. Такая тактика привела почти к десятикратному увеличению в нашей стране заболеваемости «внебольничной пневмонией», а в других странах в это же время отмечено сниже-

ние заболеваемости «внебольничной пневмонией». Развитие COVID-19 не является прямым показанием для назначения АБП. Однако пациенты с респираторными симптомами и изменениями в лёгких по данным рентгенологического обследования могут отвечать диагностическим критериям пневмонии. В этом случае необходимо подтвердить наличие бактериальной инфекции.

К развитию вторичной бактериальной инфекции может предрасполагать предшествующая или сопутствующая респираторная вирусная инфекция дыхательных путей. Ранее было продемонстрировано, что грипп может повысить восприимчивость к фатальной бактериальной коинфекции [6]. Однако при НКИ ситуация развивается иначе. В одном из метаанализов (30 исследований с участием 3834 пациентов) продемонстрировано, что сопутствующую бактериальную инфекцию имели только 7% госпитализированных с COVID-19 пациентов (95% ДИ 3–12%) из 2183 больных, которым проводили бактериологические исследования. Самыми распространенными бактериями были *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Haemophilus influenzae*. Таким образом, лишь у небольшой части пациентов с COVID-19 имелась сопутствующая бактериальная инфекция, что значительно меньше, чем во время предыдущих пандемий гриппа. Эти данные свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к назначению АБП при лечении COVID-19 [1, 7, 8].

Безусловно, существуют объективные трудности исключения в амбулаторных условиях бактериальной коинфекции у пациентов с пока неподтвержденной НКИ при первичном обращении пациента. В связи с этим важно оценивать факторы риска, способствующие развитию бактериальной инфекции (например, пациенты с хроническими бактериальными заболеваниями и др.), а также критерии диагностики бактериальной инфекции (например, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, появление гнойной мокроты, повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл) [9]. На амбулаторном этапе этим критериям будут соответствовать единичные пациенты. Также необходимо учитывать, что большинство острых респираторных заболеваний и вне пандемии НКИ являлись вирусными и не требовали в большинстве случаев назначения антибактериальной терапии [10].

Важно отметить, что в большинстве случаев антибактериальную терапию пациенты начинали самостоятельно, некоторые пациенты до посещения врача проводили 3–5-дневный курс антибактериальной терапии. К этому приводит, в том числе, и недостаточная осведомлённость общественности о различиях между вирусной и бактериальной инфекциями, убеждения, что

² COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. [COVID-19: Obsuzhdenie spornykh momentov, kasayushchikhsya vyzvannykh virusom izmeneniy v legkikh, i podkhodov k lecheniyu. Informatsionnoe pismo MASRM. [COVID-19. Discussion of controversial questions related to the changes in the lungs caused by the virus, and approaches to the treatment. MASRM information letter] URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>

³ Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 13 (14.10.2021)] [Prevention, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection. Temporary methodical recommendations]. Version 13 (14.10.2021)]

антибиотики имеют низкий риск побочных эффектов, получение порой «информации» из социальных сетей, что и служит чрезмерному применению антибактериальных препаратов в амбулаторной практике. Это вновь подчеркивает необходимость рецептурного отпуска таких препаратов, как антибиотики. Например, по данным работы Chalitsios CV. Et al. (2020), в Англии показатели рецептурного назначения антибиотиков были относительно стабильными на протяжении всего периода исследования [11]. В этих условиях важное значение приобретает просветительская деятельность среди населения.

Нарастающая резистентность микробной флоры к антибиотикам — серьезная проблема глобального здравоохранения. Ситуация с резистентностью бактерий ухудшилась за последние годы, что в основном связывают с ненадлежащим использованием антибиотиков. Почти половина рецептов на противомикробные препараты в амбулаторных условиях выписывается при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей [12]. Широкое применение антибиотиков при НКИ может способство-

вать росту штаммов антибиотикорезистентных микроорганизмов [13, 14].

Заключение

У пациентов с установленным диагнозом COVID-19 выявлено достаточно частое применение антибактериальных препаратов на амбулаторном этапе без подтверждения наличия бактериальной инфекции. Подавляющее большинство пациентов (83.6%) начинали применять АБП самостоятельно, до обращения за медицинской помощью. При этом 44% пациентов получали комбинации из двух или трёх препаратов. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности такого широкого применения АБП в амбулаторной практике у подавляющего большинства пациентов с диагностированным COVID-19.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
2. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1603-11. DOI: 10.1086/508873.
3. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG., Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(20):1881—90. DOI: 10.1056/nejmoa1003833
4. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014;12(2):121-7. DOI: 10.1370/afm.1601.
5. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):295-303. DOI: 10.1517/14740338.2015.989210.
6. Bakaletz LO. Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:30-35. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
7. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
8. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, Soltani A, Aljanabi HAA, Jeda AS, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097-2111. DOI: 10.1002/iub.2356.
9. Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П. COVID-19 И антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? *Пульмонология.* 2021;6:701-709. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-701-709.
10. Leis JA, Born KB, Theriault G, Ostrow O, Grill A, Johnston K B et al. Using antibiotics wisely for respiratory tract infection in the era of covid-19. *BMJ.* 2020;371:m4125. DOI: 10.1136/bmj.m4125
11. Chalitsios CV, McKeever TM, Langley TE, Shaw DE. Impact of COVID-19 on corticosteroids and antibiotics prescribing in England: an interrupted time series analysis. *J Public Health (Oxf).* 2021;43(3):517-520. DOI: 10.1093/pubmed/fdab017.
12. Хамитов Р.Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(4):214–218. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218 .
13. McCracken M, Garner C, Joshi T. COVID-19 and antibiotic resistance – The calm before the storm... [version 1; not peer reviewed]. *AMRC Open Res.* 2020;2:28 (document). DOI: 10.21955/amrcopenres.1114927
14. Lucien MAB, Canarie MF, Kilgore PE, Jean-Denis G, Fénélon N, Pierre M, et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. *Int J Infect Dis.* 2021;104:250-254. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.087.

Информация об авторах

Нина Анатольевна Кароли, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Канаева Татьяна Владимировна, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Грашкина Мария Владимировна, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Information about the authors

Nina A. Karoli, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>

Tatyana V. Kanaeva, resident of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, E-mail: tatyanakanaeva7795@gmail.com

Maria V. Grashkina, resident of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of hospital therapy department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Получено / Received: 03.02.2022

Принято к печати / Accepted: 08.02.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI 10.21886/2712-8156-2022-3-2-86-92

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ СРЕДИ СПОРТСМЕНОВ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОНЛАЙН-ОПРОСА)

В. А. Ахмедов, Д. А. Гавриленко

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Цель: изучить частоту и интенсивность абдоминальной боли, возникающей у спортсменов-профессионалов и любителей во время занятий спортом на выносливость. **Материалы и методы:** проведено одномоментное исследование методом поперечного среза. Была разработана анкета, которая включала вопросы о тренировочном процессе и о наличии и характере абдоминальной боли. Интенсивность абдоминальной боли оценивалась по 7-бальной шкале. В опросе приняли участие 107 человек в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст — $21,58 \pm 2,86$ лет). Участие в исследовании было предложено студентам Сибирского государственного университета физической культуры и спорта (СибГУФК) и училища олимпийского резерва г. Омска (УОР г. Омска), которые профессионально занимаются видами спорта на выносливость (бег на длинные дистанции, велоспорт и плавание), а также спортсменам-любителям, которые обучаются в Омском государственном медицинском университете (ОмГМУ) (43 (40,19%) мужчины, 64 (59,81%) женщины). Профессионально спортом занимаются 45 (42,68%) человек, а спортсменов-любителей проанкетировано 62 (57,94%). **Результаты:** абдоминальная боль встречалась у 37 (82,22%) спортсменов-профессионалов и у 22 (83,87%) спортсменов-любителей. При сравнении интенсивности боли во время тренировок у спортсменов-профессионалов ($3,75 \pm 2,32$) и любителей ($2,5 \pm 1,42$) выявлено, что интенсивность боли больше у спортсменов-профессионалов ($p=0,004$). 22 (59,46%) профессионала и 34 (65,38%) любителя отмечали локализованный характер боли. Большинство участников анкеты в двух группах указывало на колющий характер боли (21 (56,76%) профессионал, 28 (53,85%) спортсменов-любителей). 26 (70,27%) и 34 (65,38%) респондентов в группах спортсменов профессионалов и любителей соответственно отмечают, что вынуждены были уменьшить интенсивность упражнений. **Заключение:** занятия спортом ассоциированы с развитием абдоминальной боли как среди спортсменов любителей, так и среди профессионалов, что требует снижения интенсивности физической нагрузки. Интенсивность абдоминальной боли выше у спортсменов-профессионалов, занимающихся видами спорта на выносливость. Полученные результаты требуют разработки соответствующих мер по предупреждению развития абдоминальной боли у спортсменов во время физических упражнений.

Ключевые слова: абдоминальная боль, спорт, гастроинтестинальные симптомы, ишемия органов пищеварения, пищевые привычки, высококонцентрированные углеводы

Для цитирования: Ахмедов В. А., Гавриленко Д. А. Распространённость и механизмы развития абдоминальной боли среди спортсменов во время физических упражнений (результаты онлайн-опроса). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):86-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-86-92.

Контактное лицо: Ахмедов Вадим Адильевич, v_akhmedov@mail.ru

PREVALENCE AND MECHANISMS OF ABDOMINAL PAIN DEVELOPMENT AMONG ATHLETES DURING EXERCISE (RESULTS OF AN ONLINE SURVEY)

V. A. Akhmedov, D. A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Objective: to study the frequency and intensity of abdominal pain that occurs in professional and amateur athletes during endurance sports. **Materials and methods:** a single-stage cross-sectional study was carried out. A questionnaire was developed, the questionnaire included questions about the training process and about the presence and nature of abdominal pain. The intensity of abdominal pain have been assessed by a 7-point scale. The survey involved 107 people aged 18 to 29 years (average age 21.58 ± 2.86 years). Participation in the study was offered to students of the Siberian State

University of Physical Culture and Sports (SibGUFC) and the Omsk Olympic Reserve School (UOR Omsk), who are professionally engaged in endurance sports (long-distance running, cycling and swimming), as well as amateur athletes who study at Omsk State Medical University (OmSMU). Among the respondents, 43 (40.19%) were men and 64 (59.81%) were women. 45 (42.68%) people are engaged in professional sports, and 62 (57.94%) amateur athletes were surveyed. **Results:** abdominal pain occurred in 37 (82.22%) professional athletes and 22 (83.87%) amateur athletes. When comparing the intensity of pain during training in professional athletes (3.75 ± 2.32) and amateurs (2.5 ± 1.42), it was revealed that the intensity of pain is greater in professional athletes ($p=0.004$). 22 (59.46%) people among professionals and 34 (65.38%) among amateurs noted the localized nature of pain. The majority of the questionnaire participants in two groups indicated the stabbing nature of pain - 21 (56.76%) professionals, 28 (53.85%) amateur athletes. 26 (70.27%) and 34 (65.38%) respondents in the groups of professional and amateur athletes, respectively, note that they had to reduce the intensity of exercise. **Conclusion:** sports are associated with the development of abdominal pain among both amateur and professional athletes, which requires a reduction in the intensity of physical activity. The intensity of abdominal pain is higher in professional athletes engaged in endurance sports. The results obtained require the development of appropriate measures to prevent the development of abdominal pain in athletes during exercise.

Keywords: abdominal pain, sports, gastrointestinal symptoms, ischemia of the digestive system, eating habits, highly concentrated carbohydrates

For citation: Akhmedov V. A., Gavrilenco D. A. Prevalence and mechanisms of abdominal pain development among athletes during exercise (results of an online survey). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):86-92. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-86-92.

Corresponding author: Vadim A. Akhmedov, v_akhmedov@mail.ru

Введение

Виды спорта на выносливость, такие как бег на длинные дистанции, плавание и велоспорт, в последнее время набирают большую популярность. Накоплено много данных о пользе занятий спортом. Однако очень интенсивные физические упражнения могут быть ассоциированы с развитием гастроинтестинальных симптомов. По различным эпидемиологическим данным, от 30 до 90% бегунов на выносливость сообщают о развитии у себя симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во время интенсивных тренировок [1]. В большинстве случаев имеющиеся гастроинтестинальные симптомы включают абдоминальную боль, спазмы в животе, метеоризм, вздутие живота, диарею и приступы изжоги [2]. Как правило, это побуждает спортсмена снизить физическую нагрузку или вовсе завершить выполнение упражнений. Безусловно, это приводит к нарушению тренировочного процесса [3]. Одним из дискуссионных вопросов спортивной медицины является поиск факторов, которые могут приводить к развитию гастроинтестинальных симптомов, так как это является надежным подспорьем в разработке рационального подхода к терапии и профилактике возникновения симптомов со стороны пищеварительного тракта.

Этиология возникновения вышеуказанных симптомов включает физиологические, механические, пищевые и психологические факторы [4,5]. Основным патофизиологическим механизмом считается гипоперфузия органов ЖКТ во время занятия физическими упражнениями. По данным зарубежных исследований, кровоснабжение органов ЖКТ уменьшается до 80% при максимальных нагрузках [6]. Это обусловле-

но нарастающей потребностью сердца и лёгких в кровоснабжении во время занятий спортом. Как следствие, происходит централизация кровотока [7]. Ишемия органов ЖКТ обуславливает развитие абдоминальной боли, тошноты, рвоты и диареи [8,9]. Но данный факт требует дополнительных доказательств.

Также на фоне гипоперфузии кишечника может нарушаться целостность кишечного барьера, являющаяся динамической защитной системой организма. В ответ на это может развиваться воспаление малой степени активности. В свою очередь это повышает висцеральную гиперчувствительность и приводит к нарушению оси «мозг-кишечник», в результате чего развивается абдоминальная боль [10].

Определённая биомеханика в видах спорта на выносливость также может приводить к развитию симптомов со стороны пищеварительного тракта. В основе данного механизма возникновения нежелательных симптомов лежат повторяющиеся движения, сопровождающиеся сильными ударами и толчками, которые чреваты повреждением слизистой оболочки кишечника [11]. Определённую роль может играть осанка. Так, у велосипедистов, находящихся в аэропозиции на протяжении всего велозабега, присутствует повышенное давление на живот, что обуславливает развитие симптомов со стороны верхних отделов пищеварительного тракта [12].

Питание играет значительную роль в функционировании ЖКТ. Безусловно, пищевые привычки спортсменов могут стать триггерами в развитии гастроинтестинальных симптомов [13]. Это продемонстрировано в исследовании Rehner N. J. et al., в котором обсуждалась связь между принципами питания у спортсменов, участвующих в гонке «Ironman», и возникновением у них жалоб

со стороны пищеварительного тракта во время гонки Установлено, что у спортсменов, употребляющих клетчатку, жиры, белки и концентрированные растворы углеводов во время забега, чаще возникали желудочно-кишечные расстройства [14]. Это наводит на мысль о том, что продукты, которые задерживают опорожнение желудка, могут вызвать перемещение жидкости в просвет кишечника и с большей вероятностью вызывают гастроэнтестинальные симптомы.

Ввиду того, что спорт является высокоэнергетическим занятием, спортсмену необходимо быстрое восстановление энергетического баланса. Основными веществами, способствующими быстрому восполнению энергии, являются углеводы. Употребление углеводов профилактирует гипогликемию, экономит печёночный гликоген и в некоторых случаях препятствует истощению мышечного гликогена [15]. Это побуждает спортсменов потреблять большое количество концентрированных растворов углеводов и гиперосмолярных напитков во время тренировки, что может приводить к симптомам со стороны пищеварительного тракта. Высказываются предположения, что в основе данного феномена лежит задержка воды в просвете кишечника из-за избытка молекул углеводов [14].

Изучение распространённости гастроэнтестинальных симптомов и механизмов их развития является перспективным и важным направлением в области спортивной медицины. Мы решили провести свое собственное исследование.

Цель исследования — изучить частоту и интенсивность абдоминальной боли, которая возникает во время тренировок у спортсменов-любителей и профессионалов, занимающихся видами спорта на выносливость (бег, плавание, велоспорт).

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами было проведено одномоментное исследование методом поперечного среза. Для оценки распространённости и интенсивности абдоминальной боли использовалась русскоязычная версия опросника GSRS [16]. Интенсивность абдоминальной боли оценивалась по 7-бальной шкале (1 — нет боли, 2 балла — очень лёгкая боль, 3 балла — лёгкие проявления, 4 — умеренная боль, 5 — интенсивная боль, 6 — очень интенсивная, 7 — максимальные проявления боли). Дополнительно анкета включала в себя вопросы о тренировочном процессе (о виде спорта, о продолжительности занятий спортом, о кратности в неделю, об интенсивности физических упражнений, о продолжительности тренировок). Обра-

ботка результатов проводилась с использованием статистического пакета StatSoft Statistica v.6.0 и возможностей MS Excel.

В исследовании приняло участие 107 человек в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст — $21,58 \pm 2,86$ лет). Пройти опрос было предложено студентам Сибирского государственного университета физической культуры и спорта (СибГУФК) и училища олимпийского резерва г. Омска (УОР г. Омска), которые профессионально занимаются видами спорта на выносливость (бег на длинные дистанции, велоспорт и плавание), а также спортсменам-любителям, которые обучаются в Омском государственном медицинском университете (ОмГМУ). Среди респондентов 43 (40,19%) — мужчины, 64 (59,81%) — женщины; профессионально спортом занимаются 45 (42,68%) человек, а спортсменов-любителей проанкетировано 62 (57,94%).

Результаты

По результатам опроса было выявлено, что абдоминальная боль встречалась у 37 (82,22%) спортсменов-профессионалов и у 52 (83,87%) спортсменов-любителей (рис. 1).

Статистически значимо ($p=0,004$) среди спортсменов профессионалов интенсивность боли была выше ($3,75 \pm 2,32$) по сравнению со спортсменами любителями ($2,5 \pm 1,42$) (рис. 2).

22 (59,46%) человека среди профессионалов и 34 (65,38%) среди любителей отмечали локализованный характер боли (рис. 3).

Чаще всего спортсмены как профессионалы, так и любители описывали ее как колющая — 59,46% и 65,38% соответственно (рис. 4).

26 (70,27%) и 34 (65,38%) респондентов в группах спортсменов профессионалов и любителей соответственно отмечают, что вынуждены были уменьшить интенсивность упражнений.

Обсуждение

В имеющейся литературе есть сообщения о влиянии пола на частоту встречаемости связанной с занятиями спортом абдоминальной боли. В исследовании ter Steege и соавт. [17], посвящённом желудочно-кишечным жалобам во время бега на длинные дистанции, женщины в четыре раза чаще сообщали о наличии абдоминальной боли. В другом исследовании желудочно-кишечных симптомов во время бега также была показана более высокая распространённость абдоминальной боли среди женщин [18]. Высокий уровень физической подготовки может способствовать снижению частоты возникновения аб-

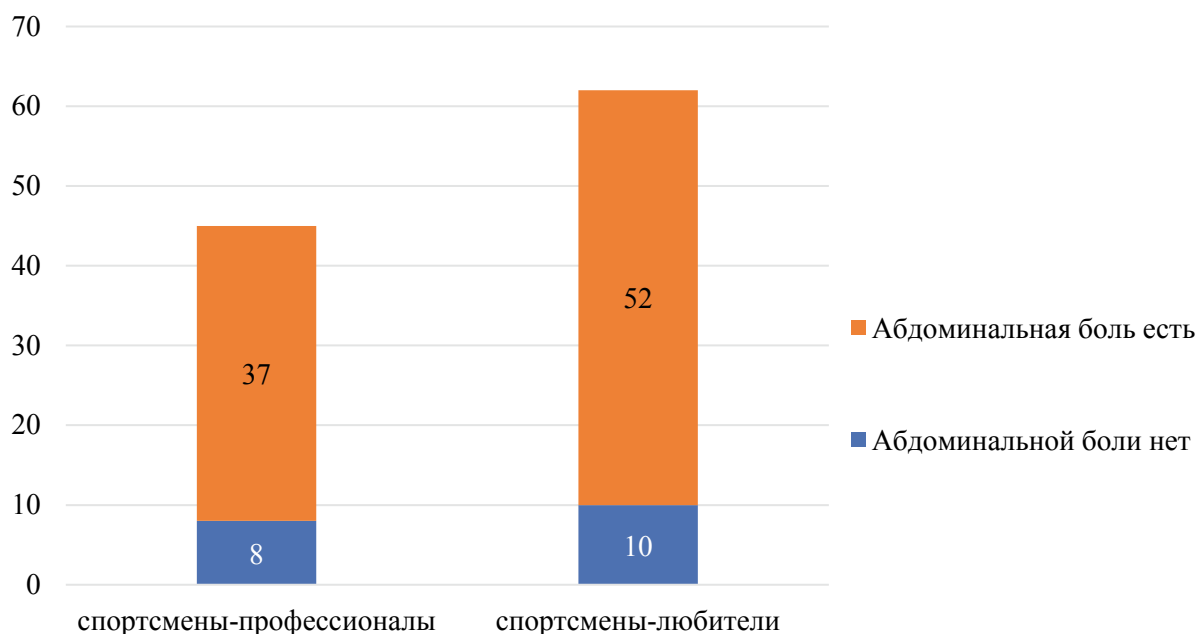


Рисунок 1. Распространенность абдоминальной боли среди спортсменов во время физических упражнений.

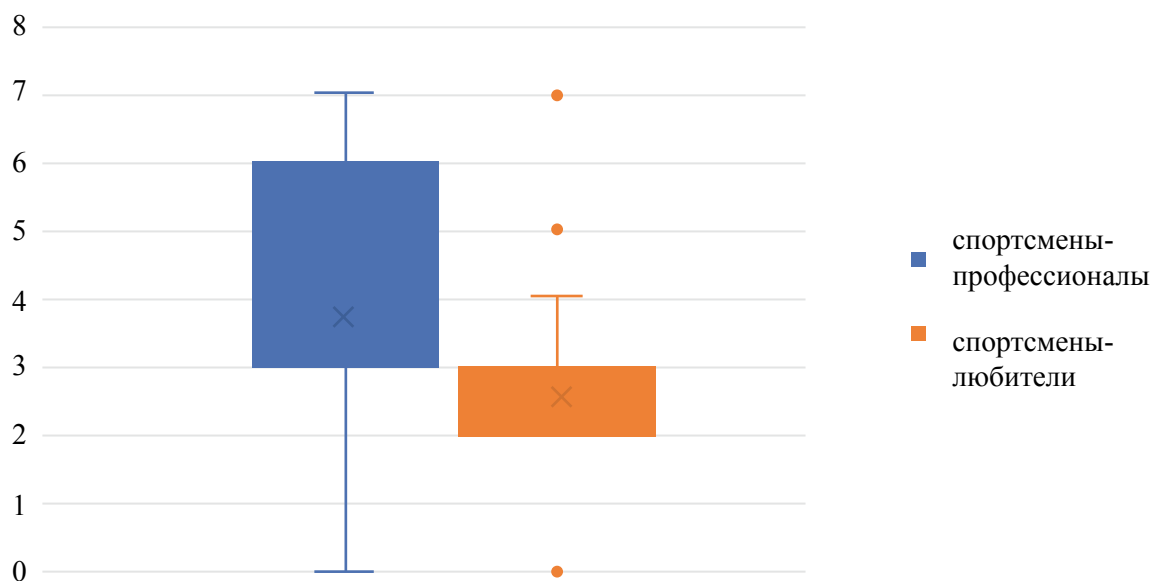


Рисунок 2. Интенсивность абдоминальной боли.

доминальной боли. Вместе с тем данное проявление описано даже у хорошо подготовленных и элитных спортсменов [19]. Влияние типа телосложения и осанки на возникновение абдоминальной боли при занятиях спортом также активно изучалось [20]. Как было установлено, индекс массы не был связан с возникновением боли ни в одном из крупных эпидемиологических исследований, проведенных Morton и соавт. [19]. В исследовании было отмечено, что люди с плохой осанкой оказались более предрасположены к возникновению абдоминальной боли при занятиях спортом. В этом же исследо-

вании было выявлено, что лица с кифозом были более восприимчивы к синдрому абдоминальной боли при занятиях спортом ($p < 0,01$), а степень кифоза и лордоза оказывала влияние на степень тяжести абдоминального болевого синдрома ($p < 0,05$) [20]. Частота появления абдоминальной боли варьируется в зависимости от различных спортивных мероприятий. Длительный бег является наиболее провоцирующим возникновение боли [21]. Исходя из этого абдоминальная боль является наиболее преобладающей в действиях, связанных с повторяющимися движениями туловища, включая вертикальное или

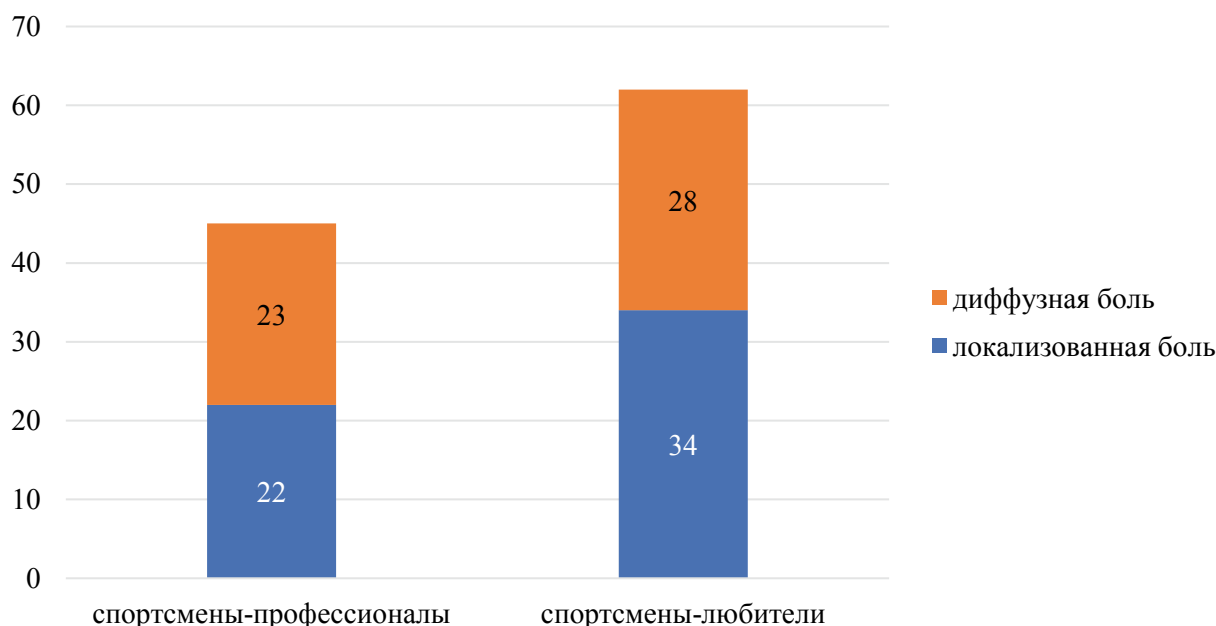


Рисунок 3. Ответ на вопрос «Опишите локализацию боли?»

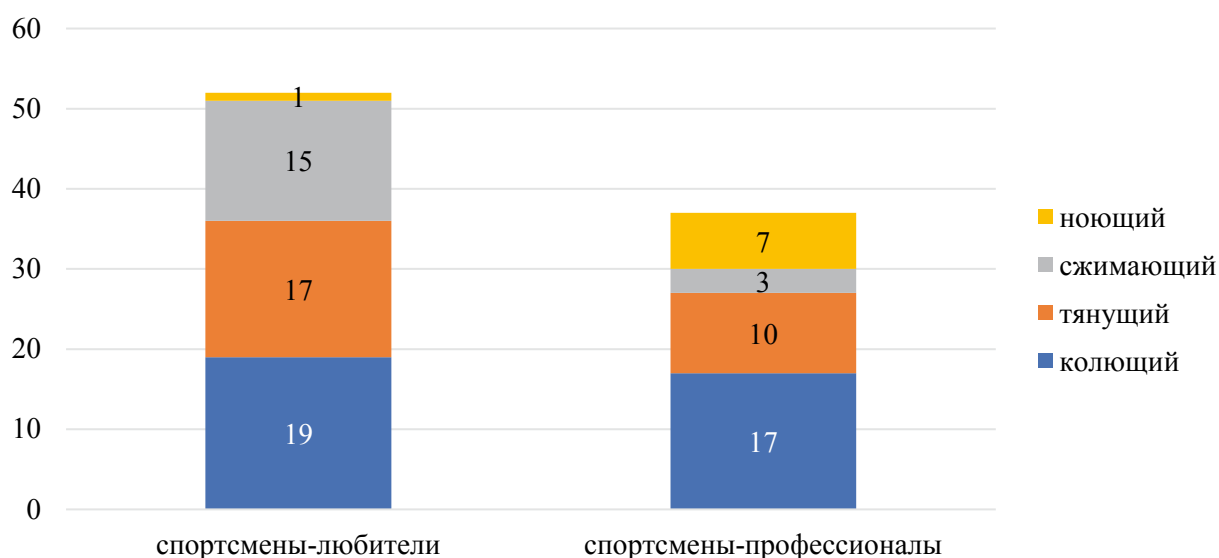


Рисунок 4. Характер абдоминальной боли

продольное перемещение и вращения, особенно когда туловище находится в вытянутом положении [22]. Все эти условия наиболее чётко реализуются при беге, что объясняет высокую распространённость абдоминальной боли в этом виде спорта. Данные нашего исследования согласуются с данными литературы и позволяют объяснить высокую частоту абдоминальной боли как у спортсменов любителей, так и профессионалов при занятии бегом.

Плавание сопровождается вытягиванием туловища и включает в себя повторяющиеся вращения с вытянутым туловищем, что составляет умеренную нагрузку и сопровождается умеренной распространённостью абдоминальной боли.

В имеющемся исследовании было показано, что состав выпиваемой жидкости влияет на частоту возникновения абдоминальной боли и употребление гипертонических растворов являлось наиболее провокационным [23].

Имеется мнение, что возникновение абдоминальной боли во время занятий спортом может быть связано с ишемией кишечника или его растяжением [24].

Данная гипотеза поддерживается тем, что внутренний кровоток снижается до 80 % во время упражнения [25]. Установленные характеристики связанной с занятием спортом абдоминальной болью отличаются от характеристик желудочно-кишечной боли, которая обычно описывается как

медиальная, диффузно-коликовая [26]. Отмечено, что люди при желудочно-кишечном дискомфорте принимают вынужденное положение для облегчения боли в отличие от абдоминальной боли при занятиях спортом, при которой облегчение боли достигается уменьшением движения [27].

Одна из причин формирования абдоминальной боли, связанных с занятиями спортом, может иметь отношение к париетальной брюшине, которая наиболее плотно сращена с брюшной стенкой по белой линии [28]. Натяжение париетальной брюшины увеличивается в положении туловища в вытянутой позе. Как известно, дети и лица молодого возраста имеют пропорционально большую площадь поверхности брюшины, чем взрослые, что может объяснить высокую распространённость синдрома абдоминальной боли у молодых [12]. В нашем исследовании, включавшем лиц молодого возраста, наличие синдрома абдоминальной боли, связанной с занятиями спортом, может быть также связано и с этим компонентом. Известно, что боли, исходящие из париетальной брюшины, быстро устраняются при устранении раздражителя [29], что аналогично наблюдаемому явлению для синдрома абдоминаль-

ной боли, связанной с занятиями спортом, когда боль прекращается при уменьшении активности [30]. Снижение активности у наших пациентов также сопровождалось уменьшением болевого синдрома.

Выводы

Интенсивность абдоминальной боли преобладала у спортсменов-профессионалов, занимающихся видами спорта на выносливость (бег, плавание, велоспорт) по сравнению со спортсменами-любителями.

Частота встречаемости абдоминальной боли была практически одинакова у спортсменов-профессионалов и у спортсменов-любителей.

Возникновение абдоминальной боли сопровождалось тем, что большинству спортсменов пришлось снизить интенсивность физических упражнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brouns F., Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med.* 1993;15(4):242-257. DOI: 10.2165/00007256-199315040-00003
2. de Oliveira E.P., Burini R.C., Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med.* 2014;44 Suppl 1(Suppl 1):S79-S85. DOI: 10.1007/s40279-014-0153-2
3. Hoffman M.D., Fogard K. Factors related to successful completion of a 161-km ultramarathon. *Int J Sports Physiol Perform.* 2011;6(1):25-37. DOI: 10.1123/ijspp.6.1.25
4. Ливзан М. А., Гаус О. В., Турчанинов Д. В., Попелло Д. В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170 (10):12-17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17
5. Ахмедов В. А., Орлов И. Н., Гаус О. В. Современные методы реабилитации пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Терапия.* 2017;3 (13):49-55. eLIBRARY ID: 29290759
6. van Wijck K., Lenaerts K., Grootjans J., Wijnands K.A.P., Poeze M., van Loon L. J. C et al. Physiology and pathophysiology of splanchnic hypoperfusion and intestinal injury during exercise: strategies for evaluation and prevention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(2):G155-G168. DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2012
7. Otte J.A., Oostveen E., Geelkerken R.H., Groeneveld A.B., Kolkman J.J. Exercise induces gastric ischemia in healthy volunteers: a tonometry study. *J Appl Physiol (1985).* 2001;91(2):866-871. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.866
8. de Oliveira E.P., Burini R.C. Food-dependent, exercise-induced gastrointestinal distress. *J Int Soc Sports Nutr.* 2011;8:12. DOI: 10.1186/1550-2783-8-12
9. de Oliveira E.P., Burini R.C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(5):533-538. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283283e6776
10. Гаус, О. В., Ливзан М.А. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(15): 102-111. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
11. Rudzki S.J., Hazard H., Collinson D. Gastrointestinal blood loss in triathletes: its etiology and relationship to sports anaemia. *Aust J Sci Med Sport.* 1995;27(1):3-8. PMID: 7780774
12. Waterman J.J., Kapur R. Upper gastrointestinal issues in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11(2):99-104. DOI: 10.1249/JSR.0b013e328249c311
13. Гаус О. В., Ливзан М. А. СРК: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8): 42-48. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512
14. Rehrer N.J., van Kemenade M., Meester W., Brouns F., Saris W.H. Gastrointestinal complaints in relation to dietary intake in triathletes. *Int J Sport Nutr.* 1992;2(1):48-59. DOI: 10.1123/ijsn.2.1.48
15. Jeukendrup A.E. Oral carbohydrate rinse: placebo or beneficial?. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(4):222-227. DOI: 10.1249/JSR.0b013e32829a6caa
16. Wu X.Y., Han L.H., Zhang J.H., Luo S., Hu J.W., Sun K. The influence of physical activity, sedentary behavior on health-related quality of life among the general population of children and adolescents: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187668. DOI: 10.1371/journal.pone.0187668.
17. ter Steege R.W., Van der Palen J., Kolkman J.J. Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: an internet-based observational study in 1281 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(12):1477-1482. DOI: 10.1080/00365520802321170

18. Peters H.P., Bos M., Seebregts L., Akkermans L. M., van Berge Henegouwen G. P., Bol E., et al. Gastrointestinal symptoms in long-distance runners, cyclists, and triathletes: prevalence, medication, and etiology. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(6):1570-1581. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01147.x
19. Morton D.P., Richards D., Callister R. Epidemiology of exercise-related transient abdominal pain at the Sydney City to Surf community run. *J Sci Med Sport.* 2005;8(2):152-162. DOI: 10.1016/s1440-2440(05)80006-4
20. Morton D.P., Callister R. Influence of posture and body type on the experience of exercise-related transient abdominal pain. *J Sci Med Sport.* 2010;13(5):485-488. DOI: 10.1016/j.jsams.2009.10.487
21. Peters H.P., van Schelven F.W., Verstappen P.A., de Boer R.W., Bol E., Erich W.B. et al. Gastrointestinal problems as a function of carbohydrate supplements and mode of exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(11):1211-1224. PMID: 8289607
22. Morton D.P. Exercise related transient abdominal pain. *Br J Sports Med.* 2003;37(4):287-288. DOI: 10.1136/bjsm.37.4.287
23. Morton D.P., Aragón-Vargas L.F., Callister R. Effect of ingested fluid composition on exercise-related transient abdominal pain. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004;14(2):197-208. DOI: 10.1123/ijsnem.14.2.197
24. Stamford B. A. 'Stitch' in the side. *Physician Sportsmed.* 1985;13(5):187. DOI: 10.1080/00913847.1985.11708799
25. Marttinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients.* 2020;12(10):2936. DOI: 10.3390/nu12102936
26. Sohail M.U., Yassine H.M., Sohail A., Thani A.A.A. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *Rev Diabet Stud.* 2019;15:35-48. DOI: 10.1900/RDS.2019.15.35
27. Edwards K.H., Ahuja K.D., Watson G., Dowling C., Musgrave H., Reyes J. et al. The influence of exercise intensity and exercise mode on gastrointestinal damage. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2021;46(9):1105-1110. DOI: 10.1139/apnm-2020-0883
28. Chantler S., Griffiths A., Matu J., Davison G., Jones B., Deighton K. The Effects of Exercise on Indirect Markers of Gut Damage and Permeability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med.* 2021;51(1):113-124. DOI: 10.1007/s40279-020-01348-y
29. Royes L.F.F. Cross-talk between gut and brain elicited by physical exercise. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165877. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165877
30. Mishra A., Rajappa A., Tipton E., Malandraki G.A. The Recline Exercise: Comparisons with the Head Lift Exercise in Healthy Adults. *Dysphagia.* 2015;30(6):730-737. DOI: 10.1007/s00455-015-9651-0

Информация об авторах

Вадим Адильевич Ахмедов, д. м. н., проф., заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск, Россия, v_akhmedov@mail.ru, ORCID 0000-0002-7603-8481

Дарья Александровна Гавриленко, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск, Россия, ORCID 0000-0001-5245-7190

Information about the authors

Vadim A. Ahmedov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Far Eastern Professional Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, v_akhmedov@mail.ru, ORCID 0000-0002-7603-8481

Darya A. Gavrilenko, student, Omsk State Medical University, Omsk, Russia, ORCID 0000-0001-5245-7190

Получено / Received: 27.04.2022

Принято к печати / Accepted: 03.06.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-93-99

ДОЛИХОЭКТАЗИЯ АРТЕРИЙ МОЗЖЕЧКА — ОСНОВА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА КЛАССИЧЕСКОЙ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ НЕВРАЛГИИ У ЖИТЕЛЕЙ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Е. В. Балязина, Н. Г. Кадян, В. А. Балязин

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

Цель: изучить формирование нейроваскулярных конфликтов двух типов у больных классической невралгией тройничного нерва в зависимости от влияния окружающей среды Ростовской области. **Материалы и методы:** проведено ретроспективное изучение особенностей нейроваскулярного конфликта у 175 пациентов жителей Ростовской области, страдавших классической невралгией тройничного нерва. Диагностика варианта нейроваскулярного конфликта осуществлялась с помощью спиральной компьютерной томографии на аппарате «Philips Ingenuity Core 128». Вариант нейроваскулярного конфликта верифицирован интраоперационно, при выполнении микроваскулярной декомпрессии корешка тройничного нерва. **Результаты:** нейроваскулярный конфликт как первого, так и второго типа у женщин встречается вдвое чаще, чем у мужчин. Развитие спаечного процесса в зоне нейроваскулярного конфликта, ещё более сближающего корешок с травмирующей его артерией, обусловлено длительностью патологического процесса, в течение которого существенную роль играют воспалительные заболевания придаточных пазух носа, кариозные зубы, персистирующая герпесвирусная инфекция. **Выводы:** варианты синтопии корешка тройничного нерва с верхней мозжечковой артерией при нейроваскулярном конфликте не зависят от факторов внешней среды, а частота встречаемости того или иного типа, как и гендерное соотношение, соответствует популяционному.

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, нейроваскулярный конфликт

Для цитирования: Балязина Е. В., Кадян Н. Г., Балязин В. А. Долихоэктазия артерий мозжечка — основа нейроваскулярного конфликта как этиологического фактора классической тригеминальной невралгии у жителей Ростовской области. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):93-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-93-99.

Контактное лицо: Виктор Александрович Балязин, balyazin.victor@yandex.ru

DOLICHOECTASIA OF CEREBELLAR ARTERIES IS THE BASIS OF NEUROVASCULAR CONFLICT AS AN ETIOLOGICAL FACTOR OF CLASSICAL TRIGEMINAL NEURALGIA IN RESIDENTS OF THE ROSTOV REGION

E. V. Balyazina, N. G. Kadyan, V. A. Balyazin

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don Russia

Objective: to study the formation of neurovascular conflicts of two types in patients with classical trigeminal neuralgia, depending on the influence of the environment of the Rostov region. **Materials and methods:** a retrospective study of the features of neurovascular conflict was conducted in 175 patients from the Rostov region who suffered from classical trigeminal neuralgia. The diagnosis of a variant of neurovascular conflict was carried out using spiral computed tomography on the device «Philips Ingenuity Core 128». The variant of neurovascular conflict was verified intraoperatively, when performing microvascular decompression of the trigeminal nerve root. **Results:** neurovascular conflict, both of the first and second types, occurs twice as often in women as in men. The development of the adhesive process in the zone of neurovascular conflict, which brings the root even closer to the artery that injures it, is due to the duration of the pathological process, during which inflammatory diseases of the paranasal sinuses, carious teeth, persistent herpesvirus infection play a significant role. **Conclusions:** variants of the syntopia of the trigeminal nerve root with the superior cerebellar artery in neurovascular conflict do not depend on environmental factors, and the frequency of occurrence of one type or another, as well as the gender ratio, correspond to the population.

Keywords: trigeminal neuralgia, neurovascular conflict

For citation: Balyazina E. V., Kadyan N. G., Balyazin V. A. Dolichoectasia of cerebellar arteries is the basis of neurovascular conflict as an etiological factor of classical trigeminal neuralgia in residents of the Rostov region. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):93-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-293-99.

Corresponding author: Viktor A. Balyazin, balyazin.victor@yandex.ru

Введение

В научной литературе долихоэктазия представлена как удлинение, расширение и извилистость артерии. Из всех интракраниальных артерий долихоэктазия чаще всего наблюдается в вертебро-базилярном бассейне [1]. Ещё в конце прошлого века Hardy F. et al. (1980) [2] обнаружили у 25 из 50 анатомических препаратов лиц, не страдавших невралгией тройничного нерва (НТН), контакт корешка тройничного нерва (КТН) с верхней мозжечковой артерией (ВМА), однако ни в одном из этих случаев не наблюдалось пересечения артерией хотя бы 50% толщины КТН в вертикальном направлении, то есть не наблюдали долихоэктазии артерии. В более поздних анатомических исследованиях на большем материале [3, 4, 5], описан контакт ВМА с КТН у лиц, не страдавших НТН, однако ни в одном случае не наблюдалось долихоэктазии, то есть расположения вершины петли ВМА ниже плоскости расположения корешка тройничного нерва. Стремление визуализировать нейроваскулярный конфликт в дооперационном периоде с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к диаметрально противоположным выводам. Так, одни авторы [6, 7], обнаруживая контакт артерии с КТН как у больных НТН, так и у здоровых лиц, ставят под сомнение возможность диагностировать нейроваскулярный конфликт с помощью даже высокопольного

МРТ. Другие же [8, 9, 10] продолжают совершенствовать возможности расшифровки МРТ для отличия контакта артерии с корешком от конфликта с ним. При этом не уделяется должного внимания анатомическим особенностям контакта артерии с корешком.

Анатомический экскурс

Выполненные нами ранее исследования показали, что у лиц, не страдавших НТН, контакт артерии с корешком имел место в 32% случаев. При этом ни в одном наблюдении не отмечалось выраженной долихоэктазии артерии, то есть её вершина не пересекала плоскость корешка в вертикальном направлении и располагалась в пространстве между КТН и наметом мозжечка (рис. 1а). В других, крайне редких случаях наблюдалась долихоэктазия артерий вертебро-базилярного бассейна, однако и у этих, не страдавших НТН лиц петля ВМА не пересекала плоскость КТН в вертикальном направлении и располагалась в пространстве между корешком и наметом мозжечка (рис. 1 б). Учитывая различную степень долихоэктазии, ранее мы описали два типа нейроваскулярного конфликта [11]. Было отмечено, что при выраженной долихоэктазии вершина петли ВМА располагается значительно ниже плоскости расположения КТН, пересекая её в вертикальном направлении на значи-

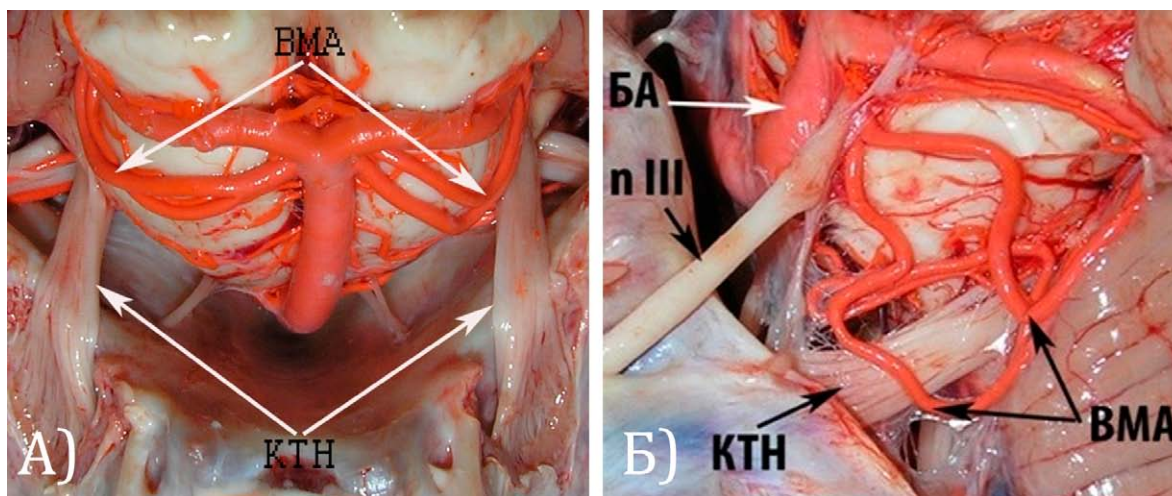


Рисунок 1. Нейроваскулярный контакт у лиц, не страдавших тригеминальной невралгией: а) вершины петель верхних мозжечковых артерий не пересекают плоскость корешка тройничного нерва в вертикальном направлении; б) выраженная долихоэктазия верхней мозжечковой артерии, но вершина её петли не пересекает плоскость корешка тройничного нерва в вертикальном направлении.

тельном расстоянии, чего никогда не наблюдалось у здоровых лиц. В то же время при обнаружении у больного конфликта второго типа возникают сомнения в его причастности к заболеванию, поскольку такой тип может наблюдаться и здоровых лиц. Выявление конфликта первого и второго типов позволяет использовать мульти-спиральной рентгенкомпьютерной ангиографии в режиме 3D, что и было выполнено нами ранее [11, 12]. Сравнивая диагностические находки с результатами хирургического лечения, можно проследить диагностическую значимость долихоэктазии артерий в патогенезе НТН (рис. 2)

Цель исследования — изучение формирования нейроваскулярных конфликтов двух типов у больных классической невралгией тройничного нерва в зависимости от влияния окружающей среды Ростовской области.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное изучение особенностей нейроваскулярного конфликта у 175 пациентов жителей Ростовской области, страдавших классической невралгией тройничного нерва. Диагностика варианта нейроваскулярного конфликта осуществлялась с помощью спиральной компьютерной томографии на аппарате «Philips Ingenuity Core 128».

Применявшиеся методики — нативное сканирование в спиральном режиме, спиральное сканирование с болюсным контрастированием сосудов головного мозга. Толщина среза при болюсном контрастировании — 0,9 мм, инкремент — 0,45, время сканирования — 2,4 сек. Ва-

риант нейроваскулярного конфликта у всех больных верифицирован интраоперационно при выполнении им микроваскулярной декомпрессии КТН. Статистический анализ был выполнен при помощи статистических пакетов «Statistica 10» (StatSoft, Inc.) и «SPSS 23» (IBM SPSS Statistics). Статистически значимыми считали различия при показателе уровня значимости $< 0,05$. Нормальность распределения в выборках определялась с применением критерия Шапиро-Уилка. Оценка различий в группах по количественному признаку проводилась при помощи непараметрического критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (U). Анализ различий частот проводился с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2), для абсолютных частот < 10 применялась поправка Йетса на непрерывность. Сравнение относительных частот проводилось на основании оценки их доверительных интервалов и вычисления уровня значимости. Доверительные интервалы для частот рассчитывались по методу Уилсона с поправкой на непрерывность при помощи онлайн-калькулятора (<http://vassarstats.net/prop1.html>). Определение статистической значимости различий в заболеваемости проводилось при помощи теста Хи-квадрат (χ^2), с расчётом доверительных интервалов.

Результаты

Вариативность установленного нейроваскулярного конфликта представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, у 149 пациентов (85,1%) в формировании нейроваскулярного конфликта была задействована верхняя

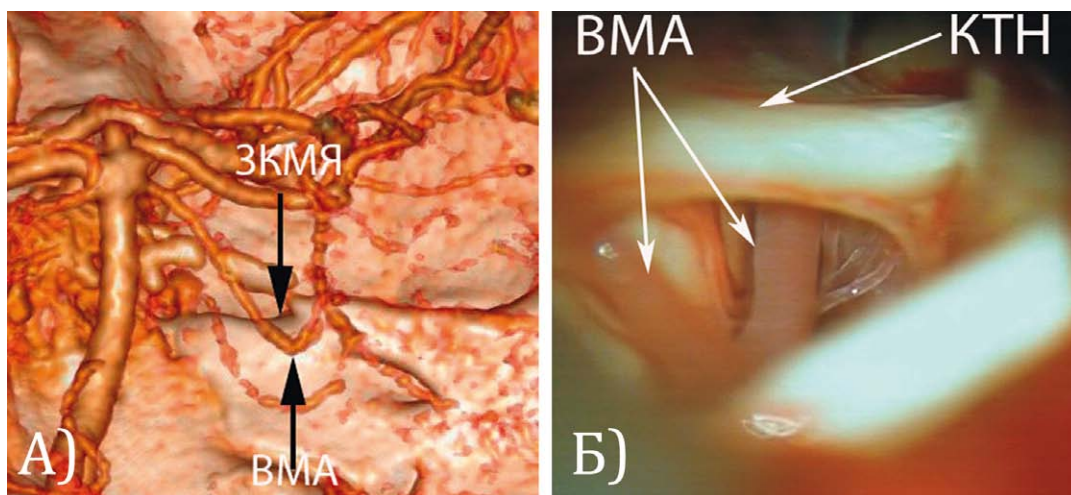


Рисунок 1. Нейроваскулярный конфликт у больного тригеминальной невралгией справа: а) спиральная компьютерная ангиография — петля верхней мозжечковой артерии располагается значительно ниже заднего края мекелевой ямки, на котором расположен корешок тройничного нерва, пересекая его в вертикальном направлении; б) фрагмент операции — петля верхней мозжечковой артерии располагается на значительном расстоянии ниже плоскости расположения корешка тройничного нерва

Таблица 1

Вариативность патоморфологической картины классической НТН у жителей Ростовской области

Вариант установленного нейроваскулярного конфликта	Абс.	Относительное (95% CI)
Конфликт с ВМА (тип 1)	98	56% (48,3-63,4)
Конфликт с ВМА (тип 2)	51	29,1% (22,7-36,7)
Конфликт с НПМА	11	6,3% (3,3-11,3)
Конфликт с ВКВ	5	2,9% (1,1-6,9)
Конфликт с БА	3	1,7% (0,4-5,3)
Артерио-артериальный «сэндвич»	5	2,9% (1,1-6,9)
Артериовенозный «сэндвич»	2	1,1% (0,2-4,5)

Таблица 2

Распределение пациентов с 1 и 2 типом конфликта с ВМА по полу и региону проживания

Тип конфликта с ВМА	Пол	Регион проживания			
		Городское население		Сельское население	
		Абс.	Отн. (95% CI)	Абс.	Отн. (95% CI)
Тип 1	Мужской	18	26,5 (16,8-38,8)	11	36,7 (20,6-56,1)
	Женский	50	73,5 (61,2-83,2)	19	63,3 (43,9-79,5)
Тип 2	Мужской	8	21,6 (10,4-38,7)	2	14,3 (2,5-43,9)
	Женский	29	78,4 (61,3-89,6)	12	85,7 (56,2-97,5)

Таблица 3

Коморбидность пациентов с 1 и 2 типом нейроваскулярного конфликта ВМА

Коморбидный фон	Конфликт с ВМА 1 типа, n=98		Конфликт с ВМА 2 типа, n=51		Отношение шансов, OR (95%CI)
	Абс. число	Отн. частота (95%CI)	Абс. число	Отн. частота (95%CI)	
Артериальная гипертензия	74	75,5% (65,6-83,4)	42	82,4% (68,6-91,1)	0,661 (0,281-1,553)
Атеросклероз	90	91,8% (84,1-96,2)	48	94,1% (82,8-98,5)	0,703 (0,178-2,774)
Прочие ССЗ	59	60,2% (49,8-69,8)	26	51,0% (36,8-65,1)	1,455 (0,736-2,877)
Ожирение	6	6,1% (2,5-13,4)	3	5,9% (1,5-17,2)	1,043 (0,250-4,357)
Сахарный диабет 2 тип	7	7,1% (3,2-14,7)	3	5,9% (1,5-17,2)	1,231 (0,304-4,976)

мозжечковая артерия (ВМА), и лишь у 26 пациентов (14,9%) в патологический процесс были вовлечены другие сосуды: нижняя передняя мозжечковая артерия (НПМА), верхняя каменистая вена (ВКВ), базилярная артерия (БА) и другие вариации в виде артерио-артериального и артериовенозного «сэндвича». Также было отмечено, что нейроваскулярный конфликт с ВМА 1 типа встречался у жителей области вдвое чаще, чем 2 типа. Возраст дебюта НТН у пациентов в зависимости от типа конфликта с ВМА значимо не различался ($U=2168,5$; $p=0,3408$) и составил по медиане у 1 типа 55 лет (95%CI 52,2-57,8), у 2 типа — 54,0 лет (95%CI 51,6-58,4).

Пациенты женского пола значимо преобладали над мужским среди пациентов как первого, так и второго типов нейроваскулярного конфликта ($p > 0,00001$). Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с 1 типом конфликта с ВМА составило 29,6% (95%CI 21,0-39,8) и 70,4% (95%CI 60,2-79,0), со 2 типом — 19,6% (95%CI 10,3-33,6) и 80,4% (95%CI 66,5-89,7). Статистических различий в кратности встречаемости 1 типа конфликта среди женщин (более чем в 2 раза выше, чем у мужчин) над 2 типом (в 4 раза выше, чем у мужчин) не выявлено ($p = 0,1877$). Таким образом, наличие нейроваскулярного конфликта как первого, так и второго

типа у женщин встречается как минимум вдвое чаще, чем у мужчин.

Данные о частоте встречаемости 1 и 2 типов конфликта ВМА с корешком тройничного нерва по полу среди городского и сельского населения представлены в таблице 2. Распространенность 1 и 2 типов конфликтов среди городского и сельского населения была примерно одинакова ($p > 0,05$), при этом гендерное распределение внутри каждой из групп соответствовало выборочному. Отсюда следует, что варианты синтопии корешка тройничного нерва с ВМА при нейроваскулярном конфликте не зависят от факторов внешней среды, а частота встречаемости того или иного типа, как и половое соотношение, соответствуют популяционному.

В коморбидном фоне пациентов с 1 и 2 типами конфликта с ВМА, как и в общей выборке, преобладали сердечно-сосудистые заболевания (табл. 3). При оценке доверительных интервалов отношения шансов частоты каждого из сопутствующих заболеваний при различных типах нейроваскулярного конфликта с ВМА значимых статистических различий выявлено не было. Таким образом, влияние артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений сосудистой стенки на формирование нейроваскулярного конфликта при различных вариантах анатомических взаимоотношений нерва и артерии равнозначно.

Практически у трети оперированных пациентов (63 случая) интраоперационная картина была осложнена присутствием спаечного процесса различной степени выраженности: от умеренного до формирования спаечного конгломерата. У пациентов с 1 типом нейроваскулярного конфликта с ВМА спайки имели место в 39 случаях (39,8% (95%CI 30,2-50,2)), со 2 типом – в 16 случаях (31,4% (95%CI 19,5-46,0)). При этом выраженность спаечного процесса, как и частота его встречаемости при различных типах конфликта значимо не отличалась (OR (95%CI) = 1,446 (0,706-2,960)). Причинами развития спаек в зоне нейроваскулярного конфликта может быть, как предшествующий патологический фактор (синуситы, кариозные зубы, персистирующая вирусная инфекция и др.), так и длительность самого конфликта. Присутствие фактора, спровоцировавшего первый приступ классической НТН у пациентов с 1 типом нейроваскулярного конфликта с ВМА установлено в 32 случаях (32,7% (95%CI 23,7-43,0)), со 2 типом конфликта – в 20 случаях (39,2% (95%CI 26,2-53,9)), что значимо не различалось (OR (95%CI) = 0,752 (0,372-1,518)). Установлена прямая зависимость спаечного процесса с длительностью заболевания ($U=2558,5$; $p=0,002594$). Таким образом, чем больше длительность заболевания, тем больше

вероятность наличия спаечного процесса в зоне нейроваскулярного конфликта, при этом анатомическое взаиморасположение корешка тройничного нерва и ВМА, не могут рассматриваться в виде причины возникновения спаечного процесса.

Обсуждение

Классическая НТН встречается у женщин чаще, чем у мужчин, о чём свидетельствуют публикации как отечественных, так и зарубежных авторов [11, 13, 14]. Однако объяснения этому факту противоречивы и неоднозначны. Так, Hardaway F. A. et al. (2017) предполагают, что более частое возникновение НТН у женщин обусловлено меньшим объемом у них задней черепной ямки по сравнению с мужчинами. Однако при этом авторы рекомендуют дальнейшие исследования в поисках объяснения более частой встречаемости НТН у женщин. Другие авторы [1] ставят вопрос о том, является ли долихоэктазия артерий вертебро-базиллярного отдела этиологическим фактором НТН, и рекомендуют дальнейшее изучение этого вопроса. В то же время большинство исследователей подчеркивает большую частоту аномалий сосудов головного мозга у женщин в особенности в постменопаузальном возрасте [14, 15, 16, 17, 18]. Как следует из большинства публикаций, наибольшая частота классической НТН приходится на возраст от 55 до 65 лет, и только японские авторы [14] сообщают о преимущественном возрасте пациентов с НТН от 60 до 79 лет, что можно объяснить более высокой продолжительностью жизни японцев. В опубликованных нами ранее работах показана роль нейроваскулярного конфликта как этиологического фактора классической НТН [11,12]. Как следует из результатов нашего исследования, группой риска по возникновению НТН являются лица с врождённой долихоэктазией артерий вертебробазиллярного бассейна и преимущественно верхней мозжечковой артерией (85%). При выявлении с помощью компьютерной ангиографии в режиме 3D нейроваскулярного конфликта первого типа сомнений в его этиологической значимости НТН не возникает, поскольку такой тип конфликта не наблюдается ни у здоровых лиц, ни у больных НТН с противоположной стороны. Более тонкого подхода требует уточнение конфликта при втором типе взаимоположения корешка тройничного нерва и верхней мозжечковой артерии. В этом отношении примечательна рекомендация [19] о том, что диагностика сосудисто-нервного контакта должна использоваться не для подтверждения диагноза, а, скорее, для облегчения принятия решения о хирур-

гическом лечении. Вызывает удовлетворение сообщение [10] о роли компьютерной ангиографии в диагностике нейроваскулярного конфликта, полностью согласующееся с нашей публикацией по этому вопросу [12].

Выводы

Нейроваскулярный конфликт как первого, так и второго типа у женщин встречается вдвое чаще, чем у мужчин.

Варианты синтопии корешка тройничного нерва с ВМА при нейроваскулярном конфликте не за-

висят от факторов внешней среды, а частота встречаемости того или иного типа, как и гендерное соотношение, соответствует популяционному.

Развитие спаечного процесса в зоне нейроваскулярного конфликта обусловлено длительностью патологического процесса, в течение которого существенную роль играют воспалительные заболевания придаточных пазух носа, кариозные зубы, персистирующая герпесвирусная инфекция.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alemdar M. Vertebrobasilar arter dolikoektazisi ve ağrı; ko-insidans mı, nedensellik mi? [Vertebrobasilar artery dolichoection and pain; coincidence or etiology?]. *Agri*. 2017;29(3):141-146. (In Turkish). DOI: 10.5505/agri.2016.29200.
2. Hardy DG, Peace DA, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the superior cerebellar artery. *Neurosurgery*. 1980;6(1):10-28. DOI: 10.1227/00006123-198001000-00002.
3. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. *Clin Anat*. 1997;10(6):380-8. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:6<380::AID-CA2>3.0.CO;2-T.
4. Балязина Е.В. Топографоанатомические взаимоотношения ствола тройничного нерва с верхней мозжечковой артерией у больных с невралгией тройничного нерва. *Морфология*. 2009;136(5):27-31. eLIBRARY ID: 13001713
5. Балязина Е.В. Демиелинизация корешка — основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2010;15(1):27-31. eLIBRARY ID: 14307977
6. Kress B, Schindler M, Rasche D, Hähnel S, Tronnier V, Sartor K. Trigeminal neuralgia: Wie häufig gibt es einen Gefäß-Nerven-Kontakt bei schmerzfreien Probanden? [Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers?]. *Rofo*. 2006;178(3):313-5. (In German). DOI: 10.1055/s-2005-858959.
7. Peker S, Dinçer A, Necmettin Pamir M. Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals: 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(9):1081-8. DOI: 10.1007/s00701-009-0329-y.
8. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54(7):1173-83. DOI: 10.1111/head.12384.
9. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of Vascular Compression Syndromes. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(1):123-138. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.08.001.
10. Satoh T, Yagi T, Onoda K, Kameda M, Sasaki T, Ichikawa T, Date I. Hemodynamic features of offending vessels at neurovascular contact in patients with trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg*. 2018;1-7. DOI: 10.3171/2018.1.JNS172544. Epub ahead of print. PMID: 29979116.
11. Baliazin VA, Baliazina EV, Aksenov DP. Computed Tomography in the Diagnosis of Classical Trigeminal Neuralgia. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(4):521-527. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000567.
12. Балязина Е.В., Исаханова Т.А., Балязина В.А., Бондарева О.И., Балязин-Парфенов И.В., Кадян Н.Г. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2017;(4):190-197. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-190-197
13. Hardaway FA, Holste K, Ozturk G, Pettersson D, Pollock JM, Burchiel KJ, Raslan AM. Sex-dependent posterior fossa anatomical differences in trigeminal neuralgia patients with and without neurovascular compression: a volumetric MRI age- and sex-matched case-control study. *J Neurosurg*. 2019;132(2):631-638. DOI: 10.3171/2018.9.JNS181768.
14. Mizobuchi Y, Ohtani M, Satomi J, Fushimi K, Matsuda S, Nagahiro S. The Current Status of Microvascular Decompression for the Treatment of Trigeminal Neuralgia in Japan: An Analysis of 1619 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018;58(1):10-16. DOI: 10.2176/nmc.2017-0100.
15. de Carvalho JF, Shoenfeld Y. Aneurysms in primary antiphospholipid syndrome: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):3001-3006. DOI: 10.1007/s10067-020-05564-9.
16. Turan N, Heider RA, Zaharieva D, Ahmad FU, Barrow DL, Pradiella G. Sex Differences in the Formation of Intracranial Aneurysms and Incidence and Outcome of Subarachnoid Hemorrhage: Review of Experimental and Human Studies. *Transl Stroke Res*. 2016;7(1):12-9. DOI: 10.1007/s12975-015-0434-6.
17. Ramesh SS, Christopher R, Indira Devi B, Bhat DI. The vascular protective role of oestradiol: a focus on postmenopausal oestradiol deficiency and aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2019;94(6):1897-1917. DOI: 10.1111/brv.12541.
18. Ros de San Pedro J. Superior Cerebellar Artery Aneurysms Causing Facial Pain: A Comprehensive Review. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2020;18(1):2-11. DOI: 10.1093/ons/ops092.
19. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Leal PRL, Nurmikko T, Obermann M, Cruccu G, Maarbjerg S. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):784-796. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.

Информация об авторах

Балязина Елена Викторовна, доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ebaliazina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9967-4405>

Кадян Нора́йр Грачяевич, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-00033839-7253>

Балязин Виктор Александрович, проф., д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, balyazin.victor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Information about the authors

Elena V. Balyazina, Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with courses of manual therapy and reflexology of the FPC and teaching staff of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ebaliazina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9967-4405>

Norajr G. Kadyan, postgraduate student of the Department of Neurology and Neurosurgery with courses in manual therapy and reflexology of the FPC and teaching staff of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-00033839-7253>

Viktor A. Balyazin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, balyazin.victor@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8381-8876>

Получено / Received: 25.04.2022

Принято к печати / Accepted: 20.05.2022

ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

Е. И. Тарловская¹, Е. В. Соловьёва¹, Н. А. Попова¹, Т. В. Власова¹, М. Л. Горбунова², Н. В. Идабаева³,
Ю. А. Почукалина¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Россия

²Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород, Россия

³ГБУЗ НО «ГКБ 40», Нижний Новгород, Россия

Освещены трудности диагностики и ведения пациентов с алкоголь-индуцированным поражением сердца, особенности клиники алкогольной кардиомиопатии. Избыточное и длительное потребление алкоголя увеличивает риск развития острой и хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца и утяжеляет уже имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания. При этом из-за недостаточной оценки происхождения кардиальных проявлений (пациенты нередко скрывают или преуменьшают факт злоупотребления алкоголем) больные не всегда получают специфическое лечение. Ведение таких пациентов представляет значительные трудности, учитывая в том числе поражение желудочно-кишечного тракта, центральной и периферической нервной системы, оно должно осуществляться совместно с врачами других специальностей.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, алкогольная кардиомиопатия, нарушения ритма, этанол, алкогольная зависимость, антиаритмические средства, полинейропатия

Для цитирования: Тарловская Е.И., Соловьёва Е. В., Попова Н. А., Власова Т. В., Горбунова М. Л., Идабаева Н. В., Почукалина Ю. А. Ошибки диагностики и сложности ведения пациентов с алкогольным поражением сердца. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):100-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-100-106.

Контактное лицо: Соловьёва Елена Витальевна, solovyeva_ev@mail.ru

A CLINICAL CASE OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA (ADP)

E. I. Tarlovskaya¹, E. V. Solovyova¹, N. A. Popova¹, T. V. Vlasova¹, M. L. Gorbunova², N. V. Idabaeva³,
Yu. A. Pochukalina¹

¹Privolzhsky research medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Clinic of modern technologies «Sadko», Nizhny Novgorod, Russia

³GBUZ NO «GKB 40», Nizhny Novgorod, Russia

The difficulties of diagnosis and management of patients with alcohol-induced heart lesions, features of the clinic of alcoholic cardiomyopathy are highlighted. Excessive and prolonged alcohol consumption increases the risk of developing acute and chronic heart failure, cardiac arrhythmias and aggravates existing cardiovascular diseases. At the same time, due to insufficient assessment of the origin of cardiac manifestations (patients often hide or downplay the fact of alcohol abuse), patients do not always receive specific treatment. The management of such patients presents significant difficulties, taking into account, among other things, the defeat of the gastrointestinal tract, central and peripheral nervous system and should be carried out jointly with doctors of other specialties.

Keywords: heart failure, alcoholic cardiomyopathy, rhythm disturbances, ethanol, alcohol dependence, antiarrhythmic drugs, polyneuropathy.

For citation: Tarlovskaya E. I., Solovyova E. V., Popova N. A., Vlasova T. V., Gorbunova M. L., Idabaeva N. V., Pochukalina Yu. A. A clinical case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ADP). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):100-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-100-106.

Corresponding author: Elena V. Solovieva, solovyeva_ev@mail.ru

В России, согласно данным ВОЗ, злоупотребляет алкоголем около 5% населения в возрасте старше 18 лет, что составляет порядка 7,5 млн человек. Несмотря на определенную положительную тенденцию, сформировавшуюся за последние 3–5 лет в отношении алкоголизации населения, данная проблема всё ещё стоит достаточно остро. При этом в России чаще употребляют крепкие спиртные напитки (39%), тогда как в других европейских странах предпочтение отдается пиву и вину. Следует также отметить высокий уровень потребления алкоголя среди женщин в России по сравнению с европейскими странами [1, 2].

Этанол и его активный метаболит ацетальдегид оказывают системное токсическое действие на организм. Сердечно-сосудистая система после печени и желудочно-кишечного тракта является второй наиболее пострадавшей системой от токсичности этанола.

При высокой дозе (более 60 г/сут. для мужчин и 40 г/сут. для женщин) и хроническом потреблении (обычно более 10 лет) возможно развитие алкогольной болезни сердца — группы заболеваний сердца, общим для которых является избирательное повреждение миокарда продуктами метаболизма этанола [3].

Последствиями влияния хронического злоупотребления алкоголем на сердечно-сосудистую систему могут быть дисфункция желудочков и предсердий, аритмии, алкогольная кардиомиопатия, в том числе с проявлениями сердечной недостаточности (СН), артериальная гипертензия (АГ), коронарный и периферический атеросклероз, повышенный риск всех форм инсульта [4].

Основными механизмами кардиопатогенного действия являются влияние на энергоснабжение клетки, прямое токсическое действие этанола и ацетальдегида, нарушение связи между сокращением и возбуждением, повреждение свободными радикалами, нарушение липидного обмена, дисбаланс катехоламинов и ионов. Эти механизмы приводят к развитию СН, которая характеризуется нарушением структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов и их функциональной асимметрией. Длительное употребление алкоголя в больших количествах вызывает неблагоприятные гистологические, клеточные и структурные изменения в миокарде. В патогенезе алкогольной кардиомиопатии (АКМП) могут играть роль иммунологические нарушения и воспаление [5].

При длительном (более 20 лет высокого потребления этанола) при кумулятивных пожизненных дозах, превышающих 20 кг этанола/кг массы тела, что эквивалентно 180 напиткам в месяц, механизмы восстановления сердца ограничены. Развивается диффузный некроз миоцитов, которые замещаются интерстициальным фиброзом и компенсаторной гипертрофией оставшихся миоцитов [3].

Всё это в итоге приводит к дилатации полости левого желудочка (ЛЖ) сердца, снижению его сократительной способности с последующим развитием СН. В развитии АКМП, кроме непосредственного токсического действия этанола и его метаболитов на миокард, значительную роль играют нейроэндокринные нарушения, другие проявления алкогольной болезни (в том числе цирроз печени), генетическая предрасположенность сопутствующие электролитные нарушения (магний, фосфор, калий).

Прекращение потребления алкоголя может улучшить прогноз пациентов. У субъектов, которые продолжают пить в умеренных или высоких дозах (более 60 г этанола в день у мужчин, что эквивалентно четырём стандартным напиткам, и 40 г этанола в день у женщин, что эквивалентно 2,5 стандартным напиткам) развиваются прогрессирующие функциональные и структурные нарушения сердца с повторяющимися эпизодами сердечной недостаточности или рефрактерной застойной недостаточностью, аритмиями, которые обычно и являются причиной летального исхода [3,6].

Нарушения сердечного ритма типичны для пациентов, злоупотребляющих алкоголем, они могут быть одним из проявлений АКМП, усугубляя проявления СН и ухудшая её прогноз. Потенциальные проаритмические эффекты высоких концентраций этанола зависят, в том числе от ранее существовавших структурных и электрофизиологических нарушений (фиброз, дилатация, метаболический ацидоз). Взаимосвязь между хроническим употреблением алкоголя и аритмиями — это сложные взаимодействия между дозой, характером употребления алкоголя, возрастом и полом. [4]

Причинами аритмий являются следующие:

- повышенный выброс норадреналина и его непрерывная циркуляция, вегетативный дисбаланс, снижение вариабельности сердечного ритма, уменьшение чувствительности барорецепторов;
- электролитные нарушения;
- миокардиосклероз с развитием субстрата для аритмий по механизму re-entry;
- электрофизиологические изменения в клетках предсердий и желудочков: замедление внутрипредсердной проводимости, укорочение рефрактерного периода, отрицательное инотропное действие из-за ингибирования Са-каналов.

Электролитные нарушения часто встречаются у хронических алкоголиков как при острой алкогольной интоксикации, так и при алкогольной абстиненции и могут быть обусловлены прямым воздействием алкоголя или же быть вторичными по отношению к алкогольным заболеваниям, поражающим другие органы.

Гипокалиемия и гипомagneзиемия возникают вследствие недоедания, нарушенного всасывания, потерь через желудочно-кишечный тракт (рвота, диарея, алкогольный кетоацидоз) или с мочой, вторичного гиперальдостеронизма (при циррозе печени).

К алкоголь-индуцированным аритмиям относятся синусовая тахикардия (ассоциирована с острым приемом алкоголя, встречается у 25,9% пациентов вследствие вегетативного дисбаланса), фибрилляция и трепетания предсердий (ФП и ТП), пароксизмальная предсердная и атрио-вентрикулярная тахикардия, частая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, внезапная смерть при постоянном употреблении алкоголя в большом количестве. Дефицит Mg сопряжен с удлинением интервала Q-T, желудочковыми нарушениями ритма, в том числе с *torsades de pointes* [7]. Сердечные аритмии могут возникнуть в период абстиненции из-за увеличения симпатической активности сердца и уменьшения вариабельности сердечного ритма.

ФП нередко провоцируется приёмом алкоголя, в том числе первый её пароксизм — «синдром праздничного сердца». Число желудочковых сокращений при ФП/ТП может иметь высокую частоту (180/мин. и выше) вследствие короткого рефрактерного периода правого предсердия. Воздержание от употребления алкоголя значительно снижает частоту эпизодов ФП [4].

У лиц, злоупотребляющих алкоголем (21–35 доз/нед.), по сравнению с умеренным его потреблением (2–6 доз/нед.) повышен риск желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти, в том числе из-за возможного удлинения интервала QT [8].

Желудочковые нарушения ритма возрастают и в период абстиненции. Психоактивные препараты, которые принимают пациенты с алкогольной зависимостью, также могут удлинять интервал QT (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития — «коктейль de la mort!») [8].

К сожалению, на сегодняшний день факт злоупотребления алкоголем как причина поражения сердечно-сосудистой системы выявляется достаточно поздно, что приводит к неадекватному ведению пациентов и ухудшению прогноза. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка В., 57 лет, руководитель подразделения крупного банка, поступила в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, усиливающейся в положении лежа, отёки нижних конечностей, ощущение сердцебиения, «перебоев» в работе сердца, сжимающие боли за грудиной без иррадиации продолжительностью до 30 мин., возника-

ющие как при нагрузке, так и в покое, проходящие самостоятельно, слабость, отсутствие аппетита. Вышеописанные симптомы появились впервые в последние 2 недели с быстрым прогрессированием. К врачу не обращалась. Со слов пациентки, подобное состояние — впервые.

В анамнезе гипертоническая болезнь (ГБ) в течение 7 лет с повышением АД до 170/100 мм рт. ст., регулярно не лечится, иногда принимает капотен. Замужем, 1 роды, менопауза с 53 лет. Последние 3 года получает менопаузальную гормональную терапию по рекомендации гинеколога из-за выраженных приливов. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает.

Объективно. Состояние средней степени тяжести, достаточного питания, ИМТ 26 г/м². Кожные покровы чистые, бледноваты, цианоз губ. В лёгких в нижне-задних отделах с обеих сторон умеренное количество влажных хрипов, частота дыхания — 26 в мин. Границы сердца не расширены. Тоны сердца значительно приглушены, систолический шум на верхушке, фибрилляция предсердий со средним числом сердечных сокращений (ЧСС) — 164 в мин., частые экстрасистолы. АД d=s 100/60 мм рт. ст.

Язык обложен белым налётом. Живот несколько вздут, мягкий, чувствительный в правом подреберье, печень +3 см из-подреберья, край её плотноват. Селезёнка не увеличена. Пастозность нижних конечностей.

Результаты лабораторных исследований: общеклинический анализ крови, коагулограмма и общий анализ мочи (уд. вес 1015–1018) — без особенностей.

Биохимический анализ крови: тропонин I — 0,40 нг/мл (< 0,5; здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы); калий — 3,5 ммоль/л (3,5–5,2); натрий — 143,5 ммоль/л (136–145); общ. Белок — 55,0 г/л (55,0–75,0); альбумин — 23 г/л (25,0–39,0); креатинин — 74,0 мкмоль/л (50–98); мочевины — 6,5 ммоль/л (2,5–6,7); скорость клубочковой фильтрации (формула СКД EPI) — 78 мл/мин.; билирубин общ. — 26,0 мкмоль/л (1,7–21,0); билирубин прямой — 5,0 мкмоль/л (0,0–5,50); АлАТ — 68 мкмоль/л (7–41); ; АсАТ — 48 мкмоль/л (10–38); КФК — 130 МЕ (< 130); глюкоза — 4,73 ммоль/л (3,9–6,1). Т4, ТТГ — N; ХС общ. — 5,8 ммоль/л; ХС ЛПНП — 2,4 ммоль/л; ТГ — 2,5 ммоль/л.

Острофазовые реакции отрицательные (исключался миокардит).

Рентгенография органов грудной клетки: воспалительных и очаговых изменений не выявлено. Плевральные синусы свободны. Лёгочный рисунок усилен, преимущественно в базальных отделах. Корни лёгких несколько расширены. Сердце расположено нормально, размеры не увеличены. Сосудистый пучок не изменен. Аорта без осо-



Рисунок 1. ЭКГ мониторинг больной В. в первые сутки (до восстановления синусового ритма): «пробежка» желудочковой тахикардии с частотой 212 уд./мин.

бенностей. Верхняя полая вена не расширена. Диафрагма без особенностей.

На ЭКГ при поступлении: тахисистолическая форма фибрилляции предсердий с (ЧСС) 124–180 уд./мин., частая политопная желудочковая экстрасистолия. Гипертрофия левых отделов сердца, выраженные диффузные изменения процессов реполяризации желудочков. ЭКГ с прикроватного монитора представлено на рис. 1.

По данным трансторакальной эхокардиографии (выполнено после восстановления синусового ритма, ЧСС — 82 уд./мин.), выявлено увеличение левого предсердия (ЛП) — 4,20 см, индекса конечно-систолического объема ЛП (ИКСО) — 34 мл/м²; умеренная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), задняя стенка ЛЖ (ЗСЛЖ) — 1,2 см; межжелудочковая перегородка (МЖП) — 1,2 см; увеличение индекса массы миокарда ЛЖ- ИММЛЖ — 122 г/м² (N для женщин — до 95 г/м²). Полости ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) не расширены. Конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ — 3,2 см; конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ — 5,2 см; КСО-конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ — 40 мл; КДО-конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ — 122 мл; передне-задний размер ПЖ — 2,6/3,2 см (N из парастеральной позиции — до 3,0 см, из четырехкамерной позиции N — до 3,8 см). Систолическая функция ЛЖ — на нижней границе N-ФВ, фракция выброса ЛЖ — 52% (по Simpson). Систолическая функция ПЖ — на нижней границе N (TAPSE 16 мм (N — более 16 мм), скорость S волны тканевого доплера — 11 см/с (N — более 10 см/с). Зоны гипо- и акинезии (дискинезии) не выявлены. Регургитация на митральном клапане 1 ст., клапан не изменен. Фиброз аорты. Признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)) — 34 мм рт. ст. (недостаточность трикуспидального клапана 1–2 ст., максимальный градиент трикуспидальной регургитации — 19 мм рт. ст., нижняя полая вена не расширена, на вдохе спадение

менее 20%). Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу замедления релаксации (Е/А — 0,70, DT — 250 мс, Е/Е' — 12, скорость латерального Е' — 9,5 см/с).

Диагностическая коронарография: данных о гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий не получено.

В 1-е сутки госпитализации синусовый ритм восстановился после введения амиодарона, препаратов калия, но сохранялась синусовая тахикардия с ЧСС 96 уд./мин. с частыми политопными экстрасистолами. На фоне терапии лечение сердечной недостаточности: иАПФ, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные; состояние пациентки значительно улучшилось: исчезли одышка и периферические отеки, в легких дыхание везикулярное, дых. 16 в 1 мин., тоны сердца ритмичные, ЧСС 68 уд./мин., печень + 1 см из подреберья, появился аппетит.

Холтеровское ЭКГ мониторинг: исследование проводилось в течение 22 часов. За сутки зафиксирован синусовый ритм. Средняя ЧСС — 88 уд./мин., ЧСС минимальная — 56 уд./мин., во время сна, ЧСС максимальная 126 — уд./мин. Желудочковая эктопическая активность представлена 3412 полиморфной желудочковой экстрасистолией (ЖЭС), преимущественно в дневное время. Одиночных — 3308, по типу бигеминии — 51, парных — 36. Пауз не выявлено. Выявлено 3 безболевых эпизода горизонтальной депрессии сегмента ST глубиной до 2 мм, тах продолжительность — 7 мин., возникающих как в покое, так и во время ходьбы.

УЗИ органов брюшной полости: признаки жирового гепатоза.

Диагноз: ИБС: микроциркуляторная стенокардия. Пароксизмальная фибрилляция предсердий. Политопная желудочковая экстрасистолия. СНсФВ IIIФК (ХСН IIB). Гипертоническая болезнь, корригированная. Риск IV.

Вместе с тем, причина СН оставалась неясной: наличие нестойкой артериальной гипертензии, отсутствие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по данным коронароангиографии, исключение иной патологии сердца не могли объяснить её тяжесть при поступлении. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии, ФК ХСН II с рекомендациями постоянного приема иАПФ, бета-блокаторов, антагонистов альдостерона, статинов. В дальнейшем чувствовала себя хорошо, вела активный образ жизни, много путешествовала, в том числе в жаркое время года. Лекарственные препараты не принимала, приступов аритмии не отмечала. Через 1 год вновь была госпитализирована в экстренном порядке в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Кроме прежних жалоб (одышка в покое, сердцебиение, отеки ног, ощущение жжения за грудиной) отмечает выраженное «жжение» и похолодание в области стоп, ощущение «ватных ног», «онемения пальцев», «ползания мурашек», судороги икроножных мышц, неустойчивость при ходьбе, резкое ухудшение памяти, похудание на 7 кг за 0,5 года. При осмотре, по сравнению с предыдущей госпитализацией, обращало внимание резкое снижение мышечной массы верхних и нижних конечностей, выраженный акроцианоз, субиктеричность склер и кожных покровов, значительное увеличение печени +5 см из подреберья, край её плотноват. Вновь зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий с высокой частотой ЧСС — до 180 уд./мин. (купирована в 1-е сутки амиодароном), АД 120/80 мм рт.ст. На 2-й день госпитализации развился гипертонический криз с повышением АД до 240/110 мм рт.ст. с выраженными вегетативными проявлениями: тахикардия до 160 уд./мин., дрожь во всём теле, возбуждение, покраснение лица.

На ЭКГ после восстановления ритма диффузные изменения в виде сглаженных и слабоотрицательных зубцов T.

По данным трансторакальной эхокардиографии, по сравнению с предыдущим обследованием без существенной динамики, ФВ ЛЖ — 51%, полости желудочков не расширены.

Общий анализ крови и мочи без патологии. В биохимических анализах крови по сравнению с предыдущей госпитализацией обнаружены повышение тропонина I — 0,90 нг/мл (< 0,5), гипокалиемия — 3,2 ммоль/л (3,5–5,2 ммоль/л), снижение общего белка — 51,0 г/л (55,0–75,0), альбумин — 21 г/л (25,0–39,0), повышение билирубина общ. — 43,0 мкмоль/л (1,7–21,0), билирубин прямой — 6,0 мкмоль/л (0,0–5,50), более значительное увеличение АлАТ — 78 мкмоль/л (7–41) и АсАТ — 58 мкмоль/л (10–38); повышение гамма-

глутамилтранспептидазы (ГГТ) — 76 Ед/л и глюкозы — 6,4 ммоль/л (3,9–6,1); NT-pro-DNP — 450 пг/мл (< 125).

Проводилась дифференциальная диагностика с острым коронарным синдромом.

Консультация невролога: симметричная полиневропатия (токсическая?).

По-прежнему генез тяжёлой сердечной недостаточности с длительной ремиссией был неясен, однако присоединение неврологической симптоматики (симметричная полинейропатия в отсутствии сахарного диабета и других причин её возникновения) и некоторые особенности поведения больной позволили заподозрить хроническое злоупотребление алкоголем, которое пациентка категорически отрицала. После беседы с мужем выяснилось, что больная в течение 20 лет злоупотребляет алкоголем (ежедневно выпивала 300–500 мл коньяка), госпитализации по поводу выраженной сердечной недостаточности были обусловлены тяжёлыми алкогольными эксцессами (запой).

Вместе с тем традиционное лечение ХСН в сочетании с дезинтоксикацией, препаратами калия, магния, витаминами группы В вновь достаточно быстро привели к уменьшению признаков декомпенсации, в лёгких хрипы отсутствуют, число дыханий — 17 в минуту, тоны сердца ритмичные, сохранялась постоянная тахикардия 88–94 уд./мин. (100 мг метопролола сукцинат), исчезли отеки нижних конечностей. Тропонин нормализовался на 3-и сутки.

От консультации нарколога и психиатра категорически отказалась, была выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями полностью отказаться от приёма алкоголя.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует позднюю диагностику поражения сердечно-сосудистой системы у пациентки с хронической алкогольной интоксикацией.

При первой госпитализации пациентки с выраженными проявлениями сердечной недостаточности (со слов больной, впервые) не было выявлено какого-либо серьёзного заболевания сердца, кроме умеренной гипертрофии левого желудочка, которая могла быть объяснена плохим лечением АГ. Известно, что артериальная гипертензия — одна из наиболее распространённых патологий сердечно-сосудистой системы у больных хронической алкогольной интоксикацией. Достаточно быстрое обратное развитие проявлений сердечной недостаточности и полное их отсутствие в течение 1 года (больная активно работала и много путешествовала в стра-

ны с жарким климатом) характерно для алкогольного поражения сердца. Проводилась дифференциальная диагностика с острым коронарным синдромом. Боли в груди, повышение уровня тропонина во вторую госпитализацию, вероятно, являлись отражением повреждения миокарда из-за токсического действия этанола, наличия тахикардий и сердечной недостаточности, симпатoadренальной активации вследствие предшествующего алкогольного эксцесса. Кратковременные подъёмы тропонина при СН связаны с нарушением сократимости миокарда и коррелируют с тяжестью СН и прогнозом [9].

Несмотря на выраженные проявления сердечной недостаточности, расширения желудочков не отмечалось. При далеко зашедшей АКМП как правило, развивается выраженная дилатация полостей сердца.

У пациентки сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), которая является распространённым, но трудно диагностируемым заболеванием. СНсФВ ассоциирована с коморбидностью, поэтому её симптомы не всегда специфичны, что часто обуславливает длительный диагностический поиск и невозможность лечения основного заболевания и профилактики его осложнений. Ведущими морфофункциональными нарушениями при СНсФВ являются интерстициальный фиброз, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, нарушение микроциркуляции, которые в итоге формируют ремоделирование ЛЖ, его систолическую и диастолическую дисфункцию [10,11].

Подтверждением СНсФВ у больной являются данные ЭхоКГ: увеличение ИКСО ЛП до 34 мл/м², увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) до 122 г/м², наличие диастолической дисфункции по типу замедления релаксации.

Тяжёлые аритмии в период обострения заболевания возникали только при алкогольных эксцессах и в период абстиненции (со слов мужа), отражая повышенное высвобождение катехоламинов и дефицит электролитов (калий крови — 3,2 ммоль/л). Пароксизмы ФП («синдром праздничного сердца») с высоким ЧСС (до 190 уд./мин.) характерны для алкогольного сердца из-за укорочения рефрактерного периода правого предсердия и возникновения эффекта «сверхпроводимости» на желудочки. Такая «сверхпроводимость» возможна также при тиреотоксикозе, синдроме WPW, которые были исключены. Частая полиморфная желудочковая экстрасистолия, включая «пробежки» желудочковой тахикардии (регистрировались при ФП), усугубляла нарушения гемодинамики и являлась риском внезапной смерти. Постоянно существующая синусовая тахикардия отражает вегетативный дисбаланс с преобладанием тону-

са симпатической нервной системы.

В первую госпитализацию тяжёлый гипертонический криз с выраженной вегетативной симптоматикой был проявлением абстинентного синдрома вследствие выброса дофамина («дофаминовый криз»). Известно, что частота и выраженность кризов при алкогольной зависимости очень индивидуальна и может значительно различаться при сходном алкогольном анамнезе и возрасте пациентов [2].

Сама пациентка связывала его с прекращением (по совету гинеколога) менопаузальной гормональной терапии, которую она получала в течение 4-х лет из-за «выраженных приливов, потливости, нарушений сна». Весьма вероятно, что описанные симптомы усугублялись алкогольной интоксикацией.

Своевременную диагностику затрудняло то, что пациентка не находилась под динамическим врачебным наблюдением, скрывала факт злоупотребления алкоголем. Подозрение о происхождении кардиальных симптомов возникли лишь при появлении типичных для алкоголизма неврологических симптомов, отражая алкогольную полиневропатию, а изменение лабораторных показателей, характеризующих функцию печени (АсАТ, АлАТ, ГГТ) относили к застойным явлениям. Между тем, стигмы хронической алкоголизации в виде расширения сосудистого рисунка на лице, гиперемии ладоней («пальмарная эритема») у больной присутствовали.

Таким образом, в результате длительного злоупотребления алкоголем у пациентки присутствуют признаки полиорганного поражения: сердца, периферической нервной системы, печени (жировой гепатоз).

Заключение

Поражение сердечно-сосудистой системы нередко встречается при острой и хронической алкогольной интоксикации и имеет разнообразные клинические проявления, в том числе в виде сердечной недостаточности и аритмий. Риск развития ССЗ и уровень смертности, безусловно, зависят от количества и длительности потребления алкоголя. Однако факт злоупотребления алкоголем как причина выявляется достаточно поздно, что приводит к неадекватному ведению пациентов, высокому риску осложнений и неблагоприятным исходам. Смертность при алкогольном поражении сердца может быть связана с прогрессированием сердечной недостаточности и злокачественными аритмиями.

Воздержание от алкоголя позволяет значительно улучшить прогноз.

Тактику ведения следует разрабатывать совместно командой врачей (кардиолог, терапевт, психиатр, нарколог и специалисты по сопутствующей патологии) с коррекцией всех нарушений, вызванных алкоголем, включая недостаточное питание, нарушения витаминного и

электролитного баланса с учётом индивидуальных особенностей течения заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Day E, Rudd JHF. *Alcohol use disorders and the heart. Addiction.* 2019;114(9):1670-1678. DOI: 10.1111/add.14703.
2. Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Гончаров А.С. Современный взгляд на проблемы патогенеза, диагностики и лечения алкогольной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(11):164-172. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-164-172
3. Fernández-Solà J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients.* 2020;12(2):572. DOI: 10.3390/nu12020572.
4. Sutanto H, Cluitmans MJM, Dobrev D, Volders PGA, Bébarová M, Heijman J. Acute effects of alcohol on cardiac electrophysiology and arrhythmogenesis: Insights from multiscale in silico analyses. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;146:69-83. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.07.007.
5. Piano MR. Alcohol's Effects on the Cardiovascular System. *Alcohol Res.* 2017;38(2):219-241. PMID: 28988575; PMCID: PMC5513687.
6. Пауков В. С., Кириллов Ю. А., Ерохин Ю. А., Чернов И. А. Изменения сердца и сосудов в пато- и морфогенезе алкогольной болезни. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(5):2436. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2436.
7. Kim YG, Han KD, Choi JI, Boo KY, Kim DY, Lee KN, et al. Frequent drinking is a more important risk factor for new-onset atrial fibrillation than binge drinking: a nationwide population-based study. *Europace.* 2020;22(2):216-224. DOI: 10.1093/europace/euz256.
8. Brunner S, Winter R, Werzer C, von Stülpnagel L, Clasen I, Hameder A, et al. Impact of acute ethanol intake on cardiac autonomic regulation. *Sci Rep.* 2021;11(1):13255. DOI: 10.1038/s41598-021-92767-y.
9. Дупляков Д.В., Чаулин А.М. Мутации сердечных тропонинов, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(3):8-17. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-13001.
10. Almeida P, Rodrigues J, Lourenço P, Maciel MJ, Bettencourt P. Left atrial volume index is critical for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018;19(6):304-309. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000651.
11. Драпкина О. М., Джигоева О. Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(2):2454. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2454
12. Шкарин В.В., Горбунова М.Л., Перелая Т.К., Попова Н.А., Власова Т.В., Белькин Ю.А., и др. *Тактика ведения больных с сердечными аритмиями.* Учебное пособие. 2017. eLIBRARY ID: 32417871

Информация об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кафедра терапии и кардиологии, Нижний Новгород, Россия. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Соловьёва Елена Витальевна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кафедра терапии и кардиологии, Нижний Новгород, Россия. E-mail: solovyeva_ev@mail.ru.

Попова Наталия Алексеевна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кафедра терапии и кардиологии, Нижний Новгород, Россия. E-mail: pna70@mail.ru.

Власова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кафедра терапии и кардиологии, Нижний Новгород, Россия. E-mail: taniavlasova@yandex.ru.

Горбунова Марина Леонидовна, к.м.н., доцент, врач кардиолог, Клиника современных технологий «Садко» Нижний Новгород, Россия. E-mail: gorm74@mail.ru.

Идбаева Наталия Валериановна, врач кардиолог, ГБУЗ НО «ГКБ 40» Нижний Новгород. E-mail: Idabaeva_n@mail.ru.

Почукалина Юлия Андреевна, клинический ординатор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», кафедра терапии и кардиологии, Нижний Новгород, Россия. E-mail: Pochukalina97@mail.ru.

Information about the authors

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Volga Research Medical University, Department of Therapy and Cardiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Elena V. Solovieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volga Research Medical University, Department of Therapy and Cardiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: solovyeva_ev@mail.ru.

Natalia A. Popova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volga Research Medical University, Department of Therapy and Cardiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: pna70@mail.ru.

Tatiana V. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Volga Research Medical University, Department of Therapy and Cardiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: taniavlasova@yandex.ru.

Marina L. Gorbunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, cardiologist, Clinic of Modern Technologies «Sadko» Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: gorm74@mail.ru.

Natalia V. Idabaeva, cardiologist, GBUZ NO «GKB 40» Nizhny Novgorod. E-mail: Idabaeva_n@mail.ru.

Yulia A. Pochukalina, Clinical Resident, Volga Research Medical University, Department of Therapy and Cardiology, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: Pochukalina97@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2022

Принято к печати / Accepted: 20.06.2022

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

С. В. Воробьёв, А. А. Иванова, М. А. Рассказова, Д. А. Слюсаренко, Е. Ю. Петровская,
Н. А. Кузьменко

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

Цель: обратить внимание клиницистов (терапевтов, эндокринологов, гастроэнтерологов) на проблему сахарного диабета 2 типа, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени, для эффективной медикаментозной терапии, улучшения качества жизни и достижения комплаенса с данной категорией больных. Сахарный диабет 2 типа является нарушением углеводного обмена, обусловленным резистентностью к инсулину, протекающим с относительной инсулиновой недостаточностью либо без неё. Сахарный диабет 2 типа часто сочетается с определенными заболеваниями, одним из которых является неалкогольная жировая болезнь печени. Это накладывает определенные ограничения в терапии сахарного диабета 2 типа, которые необходимо учитывать при ведении таких больных. Понимание индивидуализированных рисков позволяет врачу сохранять настороженность в отношении данных пациентов. Комбинация эффективной медикаментозной терапии и коррекции образа жизни позволяет достичь значительного прогресса в терапии сахарного диабета 2 типа, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени. Это позволяет улучшить качество жизни пациента и прогноз заболевания, а также избежать различных рисков и осложнений, которые могут привести к таким необратимым последствиям, как трансплантация печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, сахароснижающие препараты, желчные кислоты, инкретины, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Воробьёв С. В., Иванова А. А., Рассказова М. А., Слюсаренко Д. А., Петровская Е. Ю., Кузьменко Н. А. Клинический случай благоприятного течения неалкогольной жировой болезни печени у больного с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(2):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-107-115.

Контактное лицо: Иванова Алина Андреевна, alya.an.ivanova@gmail.ru

A CLINICAL CASE OF A FAVORABLE COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

S. V. Vorobyov, A. A. Ivanova, M. A. Rasskazova, D. A. Slyusarenko, E. Y. Petrovskaya, N. A. Kuzmenko

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

We want to draw the attention of clinical therapists, endocrinologists and gastroenterologists to the problem of effective drug therapy for diabetes mellitus type 2 combined with non-alcoholic fatty liver disease, which can improve the life quality and achieve compliance with this category of patients. Type 2 diabetes mellitus is a carbohydrate metabolism disorder caused by insulin resistance, which may be accompanied by relative insulin deficiency or not. Type 2 diabetes mellitus is often combined with certain diseases, one of which is non-alcoholic fatty liver disease. This imposes certain limitations in the treatment of type 2 diabetes mellitus, which must be taken into account in order to maintain effective clinical management. Understanding the genetically individualized risks allows the doctor to remain wary of these patients and treat them with the appropriate clinical methods. The combination of effective drug therapy and patient's awareness of the necessity for the lifestyle changes makes it possible to achieve significant improvements in the treatment of type 2 diabetes mellitus combined with non-alcoholic fatty liver disease. This treatment allows to improve the patient's life quality and prognosis of the disease as well as to avoid various risks and complications that can lead to irreversible consequences such as the need for liver transplantation.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, antihyperglycemic drugs, bile acids, incretins, essential phospholipids

For citation: Vorobyov S. V., Ivanova A. A., Rasskazova M. A., Slyusarenko D. A., Petrovskaya E. Y., Kuzmenko N. A. A clinical case of favorable course of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-107-115.

Corresponding author: Alina A. Ivanova, alya.an.ivanova@gmail.ru

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – метаболическое нарушение, вызванное комбинацией двух факторов: недостаточной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Секреция и активность инсулина являются важными процессами для гомеостаза глюкозы, следовательно, дефекты на любом из этапов данных процессов приводят к метаболическому дисбалансу, ответственному за развитие СД2 [1].

Глобальное распространение заболеваний образа жизни – низкая двигательная активность и неправильное питание – привели к широкому распространению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАЖБП – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах (без употребления алкоголя более 30 грамм в день у мужчин и 50 грамм у женщин), связанное с инсулинорезистентностью.

При этом необходимо учитывать отсутствие других заболеваний, таких как вирусные гепатиты (HBV, HCV), хронический гепатит, использование гепатотоксичных лекарственных средств, гемохроматоз, болезнь Вильсона и алкоголизм [2]. НАЖБП включает простую жировую инфильтрацию (стеатоз печени) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) или стеатонекроз [4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частой взаимосвязи между СД2 и НАЖБП, включая одну из ее форм – НАСГ [4]. Сочетание СД2 и НАЖБП усиливает тяжесть метаболических нарушений, а также увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [5,6,3]. Выявление случаев НАЖБП, связанного с СД2 или метаболическим синдромом, рекомендовано Американской диабетической ассоциацией. Тем не менее, ни в одних из последних рекомендаций нет описания рутинных методов диагностики выявления НАЖБП. Наиболее часто НАЖБП диагностируется случайно, при проведении лабораторно-инструментальных методов, направленных на уточнение диагноза иного заболевания. Это приводит к тому, что НАЖБП диагностируется на достаточно поздних стадиях, не имеющих эффективных способов лечения [7,8,9].

Наиболее точными способами диагностики НАЖБП являются гистологические и визуализирующие методы. При биохимическом исследовании крови повышение печёчных ферментов могут оставаться в пределах референсных значений, либо быть незначительно выше [10].

СД2 и НАЖБП имеют общий патофизиологический механизм – инсулинорезистентность. Плюрипатологичность данных заболеваний оказывает влияние на их развитие: НАЖБП часто встречается как сопутствующее заболевание при СД2 и нередко становится предиктором развития СД2. СД2 может усугублять течение НАЖБП, способствуя его прогрессированию до НАСГ, в то время как НАЖБП ухудшает течение СД2 и усиливает риск развития диабетических осложнений [11]. НАЖБП является следствием эктопического накопления жира в печени, что сигнализирует о возможности развития жирового поражения сердечно-сосудистой системы [12]. В 2020 г. был представлен мета-анализ, направленный на изучение метаболических факторов риска развития НАЖБП. В данный мета-анализ было включено двенадцать исследований, где СД2 рассматривался в качестве прогностического фактора возникновения НАЖБП. В исследованиях насчитывалось 22,8 млн человек, наблюдаемых в течение десяти лет.

Было выявлено, что люди с такими заболеваниями, как СД2, артериальная гипертензия, экзогенно-конституциональное ожирение, имеют значительно повышенный риск развития НАЖБП. НАЖБП всё чаще признается в качестве компонента метаболического синдрома. Как правило, пациенты с НАЖБП имеют такие сопутствующие заболевания, как ожирение, инсулинорезистентность и/или СД2, дислипидемию, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию, что в свою очередь является факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также НАЖБП часто выявляется у пациентов (более 90%) с тяжёлой формой ожирения, перенёвших бариатрическую операцию [13]. НАЖБП считается мультифакторным заболеванием. Основные этиологические факторы первичной НАЖБП указаны в таблице 1.

Таблица 1

Экзогенные факторы	• Потребление в пищу продуктов, содержащих высокое количество ненасыщенных жиров; • Сниженная физическая активность или её отсутствие; • Абдоминальное ожирение.
Гормональные нарушения и дисбаланс цитокинов	• Вторичная и первичная инсулинорезистентность; • Гиперинсулемия и гипергликемия; • Пониженный синтез адипонектина при висцеральном ожирении; • Селективная лептинрезистентность; • Повышенный синтез фактора некроза альфа, интерлейкина 6 висцеральной жировой тканью.
Генетические факторы	• Генетически индивидуализированный риск развития инсулинорезистентности; • Генетическая регуляция процессов окисления жирных кислот, окислительного равновесия в клетке, транспорта триглицеридов из гепатоцитов; • Гены, экспрессирующие фактор некроза альфа.

С НАЖБП ассоциированы такие заболевания, как экзогенно-конституциональное ожирение, сахарный диабет, инсулинорезистентность, а также сердечно-сосудистая патология. Соответственно, необходимо тщательно анализировать их общие патогенетические точки для подбора успешной терапии и дальнейшего изучения данных патологий [14].

Для понимания значения желчных кислот в формировании патологических процессов необходимо знать её биохимическую структуру и физиологическую роль.

Желчь – это коллоидная система, которая состоит из органических и неорганических компонентов, а также из воды. Желчные кислоты схожи по своим физико-химическим характеристикам – производные холановой кислоты, которые отличаются друг от друга по количеству и расположению гидроксильных групп. Желчные кислоты являются плоскими амфипатичными молекулами, состоящими из гидрофобной и гидрофильной части. Такими же молекулами являются лецитины желчи и холестерин.

Функции желчных кислот определяются гидрофобными и гидрофильными частями. К гидрофобным относятся такие желчные кислоты, как холевая, литохолевая и деоксихолевая. Они реализуют свою функцию преимущественно в желудочно-кишечном тракте, образуя мицеллы с жирными кислотами, стимулируя секрецию панкреатической липазы, эмульгируя жиры и солюбилизируя липиды в кишечнике. К гидрофильным относятся урсodeзоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты. Они снижают кишечную абсорбцию холестерина, снижают синтез холестерина в печени и сти-

мулируют выработку альфа-интерферона гепатоцитами. Гидрофобные желчные кислоты выполняют противоположную функцию: стимулируют синтез холестерина и снижают выработку альфа-интерферона [15, 16].

Выделяют несколько путей синтеза желчных кислот: классический и альтернативный [17]. Классический путь осуществляется под действием фермента, способного ограничивать скорость метаболизма – холестерин-7 α -гидроксилазы. Данный фермент относится к цитохромам P450 митохондрий и кодируется геном CYP7A1. [18] При классическом пути синтеза образуются печеночные желчные кислоты, такие как холевая и хенодезоксихолевая. Дальнейший синтез холевой кислоты происходит в гепатоцитах печени при участии микросомальной 12 α -гидроксилазы стерола, кодируемой геном CYP8B1. При её отсутствии происходит синтез хенодезоксихолевой кислоты. Она отличается от холевой отсутствием гидроксильной группы. Таким образом, ген CYP8B1 выступает в качестве регулятора соотношения между холевой и хенодезоксихолевой кислотами [19,20,21]. Катализатором альтернативного пути является стерингидроксилаза (стерол-27-гидроксилаза), кодируемая геном CYP27A1. Значение альтернативного пути всё ещё остаётся предметом активного изучения. [22]

Желчные кислоты классифицируются на первичные, вторичные и третичные. Первичными являются те кислоты, которые синтезируются из холестерина в печени.

Первичные кислоты предварительно конъюгируются, прежде чем секретироваться в состав желчи. На данный момент известно пять типов конъюгации: сульфатирова-

ние, глюкуронирование сложного эфира, N-ацетилглюкозаминирование, эфирная конъюгация и N-ациламидирование с глицином или таурином [22,23]. Конъюгация с таурином или глицином осуществляется под действием фермента желчной кислоты и является завершающей стадией синтеза желчных кислот. Конъюгация имеет большое значения для гомеостаза желчных кислот: она увеличивает их растворимость и обеспечивает концентрацию желчных кислот в просвете тонкой кишки, что необходимо для переваривания липидов. При нарушении процессов конъюгации возможно кристаллизирование желчи, что приводит к образованию камней в желчном пузыре.

Вторичными кислотами считаются первичные желчные кислоты, трансформированные в кишечнике под ферментативным действием. Третьими – те, которые подвергаются дальнейшей биотрансформации в печени после реабсорбции из кишечного тракта [24]. Основными компонентами желчи являются холевая, дезоксихолевая и хенодезоксихолевая кислоты, а также их формы конъюгации с глицином и таурином.

Энтерогепатическая циркуляция обеспечивает сохранение и функциональную активность желчных кислот. Цикл энтерогепатической циркуляции происходит от 4 до 10 раз за день и представляет из себя ряд следующих процессов: синтезированные в печени желчные соли секретируются в желчный пузырь или кишечник, транспортируясь по желчным протокам. После приема пищи (в особенности желчегонной) происходит сокращение желчного пузыря и выделение желчи для эмульгирования питательных веществ. Большая часть желчных кислот транспортируется обратно в печень по портальной системе, а оставшаяся выводится с фекалиями [25].

Желчные кислоты активно применяются в терапии множества заболеваний: экзогенно-конституциональное ожирение, НАЖБП и СД2 [26]. Использование урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) является одним из ведущих принципов терапии, что обусловлено физиологическими свойствами УДХК (антиоксидантными и противовоспалительными).

УДХК является эффективным фармакологическим средством, предотвращающим митохондриальную дисфункцию, возникающую при прогрессировании экзогенно-конституционального ожирения, а также используется при лечении широкого спектра патологии гепатобилиарной системы. Регуляторные нарушения метаболизма желчных кислот являются важным маркером, свидетельствующим о развитии НАЖБП [27, 28, 29].

Антиоксидантные свойства УДХК имеют большое клиническое значение, поскольку позволяют эффективно корректировать липидный обмен для лечения атеросклеротической болезни.

В 2021 г. было проведено открытое многоцентровое несравнительное исследование USPEN в учреждениях медико-санитарной помощи [30]. В данное исследование было включено 174 пациента, имеющих НАЖБП, подтвержденных инструментальными диагностическими методами. Пациенты получали УДХК в дозировке 15 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев, после чего ими оценивали следующие лабораторные критерии: уровень ферментов печени, индекс жировой дистрофии печени, толщину комплекса интимамедиа сонных артерий, а также оценивали риск по шкале ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease).

Для статистического анализа использовался критерий Уилкоксона, точный критерий Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона и парный t-критерий.

В результате исследования было установлено статистически значимое снижение ИМТ, улучшение липидного профиля, а также прогностическое улучшение риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Вопрос эффективности УДХК в сравнении с другими желчными кислотами остается дискуссионным и представляет из себя актуальную проблему для дальнейшего изучения.

В 2014 г. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование FLINT, направленное на изучение влияния обетихолевой кислоты на рецептор фарнезоида X при нецирротическом неалкогольном гепатите. Это представляет большой клинический интерес, поскольку обетихолевая кислота является одним из главных активаторов фарнезоидного рецептора X, который способствует улучшению биохимических показателей и гистологической картины от исходной точки.

Всего принимало участие 283 участника, где 141 испытуемый получал обетихолевую кислоту, а 142 – плацебо. Участники были рандомизированы в соотношении 1:1.

Критериями включения являлись следующие показатели: возраст от 18 лет; гистологические изменения печени, характерные для НАСГ или НАЖБП. Также учитывалась дата выполнения биопсии печени – не позднее, чем за 90 дней до рандомизации участников.

Критериями исключения являлся цирроз печени, различные хронические заболевания печени другой этиологии, значительное потребление алкоголя (> 20 грамм в день для женщин или > 30 грамм в день для мужчин).

Целью исследования являлась оценка эффективности применения обетихоловой кислоты (перорально, 25 мг в сутки) в сравнении с плацебо при нецирротическом неалкогольном стеатогепатите.

Критериями оценки результата являлось улучшение гистологической картины: снижение активности НАЖБП на 2 балла без прогрессирования фиброза от исходного уровня поражения, изменение показателей активности НАЖБП, достижение индивидуальных целей улучшения стеатоза и фиброза, определяющееся, как любое численное уменьшение стадии, изменение концентрации печеночных трансаминаз в сравнении с исходным уровнем, уровень гликемии натощак, антропометрические показатели (вес, ИМТ, соотношение окружности талии и бедер, окружность талии), а также показатели качества жизни участников. Перед контрольной биопсией на 72 неделе исследования проводилась оценка уровня аланинаминотрансферазы для определения изменения активности печеночных ферментов.

При сравнении контрольной и экспериментальной групп можно сделать вывод, что у участников экспериментальной группы улучшились биохимические и гистологические характеристики НАСГ и НАЖБП, включая такие показатели, как стеатоз, гепатоцеллюлярное баллонирование, лобулярное воспаление и фиброз.

Данные результаты основываются на метаболической активности фарнезоидного фактора X, возникающей при его рецепторной активации, – снижение липогенеза в печени за счёт угнетения фактора транскрипции стерол-регуляторного элемента-связывающего белок 1 (SREBP-1c), увеличения белка сиртуина (SIRT1), снижения синтеза желчных кислот за счёт ингибирования трансформации холестерина.

Таким образом, можно сделать вывод, что дальнейшее исследование влияния обетихоловой кислоты является перспективным как для научных исследователей, так и для клиницистов. Данная терапия оказывает положительный эффект на пациентов с СД2, ожирением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеющих НАСГ и НАЖБП [31].

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует эффективность применения УДХК лечения пациента с СД2, сочетанным с НАЖБП.

Клинический случай

В клинику обратился пациент Н., 39 лет. Из анамнеза известно, что с 2012 г. эндокринологом по месту жительства верифицирован диагноз

сахарный диабет 2 типа. Получает пероральную сахароснижающую терапию: Метформин 1000 мг 1 раз в сутки на ночь, перорально внутрь. Динамическое наблюдение в поликлинике по месту жительства осуществляется нерегулярно, самоконтроль уровня гликемии глюкометром пациент осуществляет редко, диетические рекомендации игнорирует.

В 2014 г. пациент отмечает жалобы на чувство тяжести и болезненность в правом подреберье, возникающее после приёма пищи, в связи с чем обращается к гастроэнтерологу. По назначению гастроэнтеролога проводится инструментальное исследование – соноэластография печени, по результатам которой выявлены выраженные склеротические изменения: в правой доле печени в 4-х контрольных точках жёсткость паренхимы составляла 11,9 кПа, что соответствовало степени фиброза F-3, а также биохимическое исследование крови, по результатам которой выявлено следующее: АСТ – 81,2 Ед/л (0-35 Ед/л), АЛТ – 92,7 Ед/л (0-35 Ед/л), ГГТП – 115 Ед/л (0-49 Ед/л), щелочная фосфатаза – 86 Ед/л (40-150 Ед/л), что свидетельствует о выраженном цитолизе гепатоцитов.

На основании данных анамнеза жизни, анамнеза заболевания, описанных жалоб, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования у пациента верифицирован диагноз «Неалкогольная жировая болезнь печени. Стеатогепатит F-3 (11,9 кПа) с выраженной биохимической активностью». В качестве терапии пациенту даны рекомендации по соблюдению гиполипидемической и низкоуглеводной диеты, увеличение двигательной активности с целью снижения массы тела, а также медикаментозная терапия препаратом урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) в дозировке 250 мг суточно (2 капсулы 3 раза в сутки) с последующим динамическим контролем биохимических показателей крови.

На фоне проводимой терапии отмечается улучшение биохимических показателей крови через 6 месяцев. При динамическом проведении соноэластография печени установлено, что к 2020 г. удастся добиться значимого снижения фибротических изменений печени. При выполнении контрольной соноэластография печени получены следующие результаты: при проведении соноэластографии паренхимы правой доли печени в 4-х контрольных точках жесткость паренхимы составляет 5,5 кПа, что соответствует степени фиброза F0-F1.

С пациентом удаётся достичь высокого уровня комплаенса, что проявляется в строгом выполнении рекомендаций о гиполипидемической и низкоуглеводной диете, а также необхо-

Таблица 2

Лабораторные данные пациента Н.

Показатели	2014 год	2015 год
АСТ Ед/л	81,2	14
АЛТ Ед/л	92,7	17
АЛТ Ед/л	115	35
Щелочная фосфатаза Ед/л	86	61

димости увеличения двигательной активности. Тем не менее, пациенту не удаётся достигнуть значимого снижения массы тела (4 кг за 5 лет) и достигнуть целевых значений гликемии: показатели глюкозы венозной крови составляют 8–10 ммоль/л, в связи с чем пациент обратился на консультацию к эндокринологу клиники РостГМУ для формирования дальнейшей тактики лечения.

В феврале 2021 г. пациент госпитализирован в круглосуточный стационар эндокринологического отделения клиники РостГМУ с жалобами на неконтролируемый набор веса, нестабильные значения гликемии, астено-вегетативный синдром, полидипсию, поллакиурию, ксеростомию, эректильную дисфункцию.

При выполнении объективного осмотра выявлено: рост – 173 см, вес – 93 кг, ИМТ – 31 кг/м². На нижних конечностях отмечается сухость кожных покровов, наблюдаются множественные расчёсы на голених обеих ног. Тактильная чувствительность значительно снижена, при проведении диагностики диабетической полинейропатии с помощью диагностической школы получен следующий результат – 4 балла, – что свидетельствует о наличии умеренной полинейропатии.

В связи с наличием жалоб на эректильную дисфункцию пациенту проведена диагностика возрастного дефицита тестостерона с помощью шкалы AMS: результат – 47 баллов, что соответствует средней выраженности клинических признаков андрогенодефицита.

При проведении лабораторно-инструментальной диагностики в стационаре получены следующие результаты.

Биохимическое исследование крови: глюкоза – 6,32 ммоль/л, мочевины – 4,2 ммоль/л, креатинин – 66,0 мкмоль/л, АСТ – 35 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л, общий белок – 70 г/л, общий билирубин – 17,1 мкмоль/л, холестерин общий – 3,91 ммоль/л, триглицериды – 1,66 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ЛПНП – 2,06 ммоль/л, ЛПОНП – 0,75 ммоль/л, индекс атерогенности – 2,55, гликированный гемоглобин – 6,6%.

Гликемический профиль натощак – 6,32 ммоль/л, через 2 часа – 8,67 ммоль/л, через 4 часа – 4,94 ммоль/л.

Гормональное исследование: тестостерон общий – 181 нг/дл, ПСА – 1,18 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости: увеличение, диффузные изменения паренхимы печени, жировой гепатоз, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, паренхимы почек.

На основании жалоб, на основании анамнеза жизни, на основании анамнеза заболевания, на основании полученных данных лабораторно-инструментальных методов исследования пациенту выставлен клинический диагноз. Основной – «Инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа с неврологическими осложнениями. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%». Осложнения – «диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсорная форма, I стадия». Сопутствующий – «Ожирение I степени алиментарно-конституционального генеза. Возрастной гипогонадизм. Неалкогольная жировая болезнь печени».

Пациенту назначена сахароснижающая терапия: Метформин 1000 мг 2 раза в сутки, перорально внутрь; Дапаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки. Для компенсации андрогенодефицита пациенту назначен тестостерон в форме геля для наружного применения в дозировке 50 мг в сутки. При выписке пациенту рекомендован динамический контроль общего анализа крови, ПСА, общего тестостерона, глюкозы, гликированного гемоглобина и повторная явка к эндокринологу клиники РостГМУ для оценки результатов лечения.

Через 3 месяца пациент предоставил следующие результаты лабораторных исследований: гликированный гемоглобин – 6,4 %, глюкоза – 5,8 ммоль/л, общий тестостерон – 16,8 нмоль/л, ПСА – 1,05 нг/мл, общий анализ крови – норма.

При выполнении объективного осмотра эндокринологом клиники РостГМУ выявлена положительная динамика в снижении массы тела: вес – 81 кг, рост – 173 см, ИМТ – 27,06 кг/м².

Гастроэнтерологом рекомендовано контрольное проведение соноэластографии печени. По результатам выявлено: при СЭГ парен-

Таблица 3

Лабораторные данные пациента Н.

Показатели	Февраль 2021 г.	Июнь 2021 г.
Глюкоза ммоль/л	6,32	5,8
Мочевина ммоль/л	4,2	4,4
Креатинин мкмоль/л	66	61
АСТ Ед/л	35	35
АЛТ Ед/л	45	41
Общий белок г/л	70	68
Общий билирубин мкмоль/л	17,1	13,0
Общий холестерин ммоль/л	3,91	4,34
Триглицериды ммоль/л	1,66	1,42
ЛПВП ммоль/л	1,1	1,3
ЛПНП ммоль/л	2,06	1,98
ЛПОНП ммоль/л	0,75	0,78
Индекс атерогенности	2,55	
Гликированный гемоглобин %	6,6	6,4
Общий тестостерон нг/дл	181	242
ПСА нг/мл	1,18	1,27
Гематокрит		44

Таблица 4

Инструментальные данные пациента Н.

Год	Соноэластография печени, кПа
2014	11,9
2019	5,5
2021	4,3

химы правой доли печени в 4-х контрольных точках жёсткость паренхимы составляет 4,3 кПа, что соответствует фиброзу F-0.

Пациенту выданы рекомендации по продолжению сахароснижающей терапии в том же объёме, а также продолжение коррекции андрогенодефицита с динамическим контролем биохимических показателей, общего анализа крови, общего тестостерона и ПСА, а также выполнение рекомендаций гастроэнтеролога.

Заключение

Данный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость мультифакторного подхода к пациентам с СД2, сочетанным с НАЖБП. Установление высокого уровня компла-

енса позволяет достичь значимых результатов в лечении данных заболеваний, поскольку как СД2, так и НАЖБП требуют обязательной модификации образа жизни для существенного улучшения клинического статуса, а также качества жизни.

Применение УДХК оказывает значимый эффект в фармакологической терапии СД2 и НАЖБП, являясь перспективным препаратом на стыке эндокринологии и гастроэнтерологии, оказывая положительное влияние в терапии заболеваний как эндокринной, так гепатобилиарной системы. Мультифакторность подхода к коррекции СД2 должна учитывать возможность возникновения гипогонадизма, развивающегося на фоне экзогенно-конституционального ожирения, нередко предшествующего СД2.

Коррекция дефицита тестостерона целесообразна всем мужчинам с гипогонадизмом и сахарным диабетом 2 типа не только для улучшения метаболических параметров, нивелирования дисфункции жировой ткани, но и для улучшения функциональной активности печени и уменьшения выраженности неалкогольной жи-

ровой болезни печени, одного из наиболее опасных коморбидных состояний сахарного диабета.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263-8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
2. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017;40(3):419-430. DOI: 10.2337/dc16-1787.
5. Han E, Lee YH. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Emerging Burden in Cardiometabolic and Renal Diseases. *Diabetes Metab J*. 2017;41(6):430-437. DOI: 10.4093/dmj.2017.41.6.430.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. DOI: 10.1002/hep.29367.
7. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. DOI: 10.1002/hep.27368.
8. Morling JR, Fallowfield JA, Guha IN, Nee LD, Glancy S, Williamson RM, et al. Using non-invasive biomarkers to identify hepatic fibrosis in people with type 2 diabetes mellitus: the Edinburgh type 2 diabetes study. *J Hepatol*. 2014;60(2):384-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.10.017.
9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.
10. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:145754. DOI: 10.1155/2012/145754.
11. Kumari M, Schoiswohl G, Chittraju C, Paar M, Cornaciu I, Rangrez AY, et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012;15(5):691-702. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.008.
12. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(4):574-80. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.12.006.
13. Lee M, Kim KJ, Chung TH, Bae J, Lee YH, Lee BW, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, diastolic dysfunction, and impaired myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):1041-1051. DOI: 10.1111/dom.14310.
14. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012;142(4):711-725.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003.
15. Zhang L, Huang X, Meng Z, Dong B, Shiah S, Moore DD, et al. Significance and mechanism of CYP7a1 gene regulation during the acute phase of liver regeneration. *Mol Endocrinol*. 2009;23(2):137-45. DOI: 10.1210/me.2008-0198.
16. McGlone ER, Bloom SR. Bile acids and the metabolic syndrome. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(3):326-337. DOI: 10.1177/0004563218817798.
17. Chiang JY. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol*. 2004;40(3):539-51. DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.006.
18. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):352-6. DOI: 10.1038/ng.2901.
19. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003;72:137-74. DOI: 10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712.
20. Hofmann AF, Hagey LR, Krasowski MD. Bile salts of vertebrates: structural variation and possible evolutionary significance. *J Lipid Res*. 2010;51(2):226-46. DOI: 10.1194/jlr.R000042.
21. Zhang M, Chiang JY. Transcriptional regulation of the human sterol 12alpha-hydroxylase gene (CYP8B1): roles of hepatocyte nuclear factor 4alpha in mediating bile acid repression. *J Biol Chem*. 2001;276(45):41690-9. DOI: 10.1074/jbc.M105117200.
22. Duane WC, Javitt NB. 27-hydroxycholesterol: production rates in normal human subjects. *J Lipid Res*. 1999;40(7):1194-9. PMID: 10393204.
23. Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(16):2461-83. DOI: 10.1007/s00018-008-7568-6.
24. Mooradian A, Negrulj R, Arfuso F, Al-Salami H. The effect of a tertiary bile acid, taurocholic acid, on the morphology and physical characteristics of microencapsulated probucol: potential applications in diabetes: a characterization study. *Drug Deliv Transl Res*. 2015;5(5):511-22. DOI: 10.1007/s13346-015-0248-9. PMID: 26242686.
25. Beglinger C, Hildebrand P, Adler G, Werth B, Luo H, Delco F, et al. Postprandial control of gallbladder contraction and exocrine pancreatic secretion in man. *Eur J Clin Invest*. 1992;22(12):827-34. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1992.tb01453.x.

26. Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*. 2019;8(3):253. DOI: 10.3390/cells8030253.
27. Molinaro A, Wahlstrom A, Marschall HU. Role of Bile Acids in Metabolic Control. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018;29:31–41. DOI: 10.1016/j.tem.2017.11.002.
28. Tomkin GH, Owens D. Obesity diabetes and the role of bile acids in metabolism. *J Transl Int Med.* 2016;4(2):73–80. DOI: 10.1515/jtim-2016-0018.
29. Ståhlberg D, Rudling M, Angelin B, Björkhem I, Forsell P, Nilsson K, et al. Hepatic cholesterol metabolism in human obesity. *Hepatology*. 1997;25(6):1447–50. DOI: 10.1002/hep.510250623. PMID: 9185766.
30. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.
31. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.

Информация об авторах

Воробьев Сергей Владиславович, д. м. н., проф., заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0001-7884-2433; endocrinrostov@mail.ru.

Иванова Алина Андреевна, ординатор 1 года кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-9802-9810; alya.an.ivanova@gmail.com.

Рассказова Мария Алексеевна, лаборант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5514-9978; mari.rasskazova.94@inbox.ru.

Слюсаренко Дарья Андреевна, лаборант кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-5054-8491; dslusarenko1997@gmail.com.

Петровская Екатерина Юрьевна, к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-9466-0135; kate.rostov@mail.ru.

Кузьменко Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; ORCID:0000-0002-2767-4959; natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Information about the authors

Sergey V. Vorobyov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID:0000-0001-7884-2433; endocrinrostov@mail.ru.

Alina A. Ivanova, 1-year resident of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-9802-9810; alya.an.ivanova@gmail.com.

Maria A. Rasskazova, Laboratory assistant at the Department of Endocrinology with a course in Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-5514-9978; mari.rasskazova.94@inbox.ru.

Darya A. Slyusarenko, Laboratory assistant of the Department of Endocrinology with a course in pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-5054-8491; dslusarenko1997@gmail.com.

Ekaterina Yu. Petrovskaya, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-9466-0135; kate.rostov@mail.ru.

Natalia A. Kuzmenko, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology with the course of Pediatric Endocrinology of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; ORCID:0000-0002-2767-4959; natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Получено / Received: 08.06.2022

Принято к печати / Accepted: 20.06.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-116-121

ФОРМА И СОДЕРЖАНИЕ «БОЛЕЗНИ»

Н. И. Волкова, А. В. Волков

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

В данной статье представлен новый метод сущностного определения нозологического вида заболеваний, позволяющий однозначно идентифицировать вид болезни. Дана классификация процессов, составляющих форму любого заболевания и предложена методика его описания в графической форме.

Ключевые слова: болезнь, форма, содержание, диагностика

Для цитирования: Волкова Н. И., Волков А. В. Форма и содержание «Болезни». *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):116-121. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-116-121.

Контактное лицо: Волкова Наталья Ивановна, n_i_volkova@mail.ru

FORM AND CONTENT OF «DISEASE»

N. I. Volkova, A. V. Volkov

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

This article presents a new method of essential determination of the nosological type of disease, which allows to uniquely identify the type of disease. The classification of processes that make up the form of any disease is given and the methodology of its description in the graphic form is proposed.

Keywords: disease, form, content, diagnosis

For citation: Volkova N. I., Volkov A. V. Form and content of «disease». *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):116-121. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-116-121.

Corresponding author: Natalya I. Volkova, n_i_volkova@mail.ru

Требование истинности медицинского диагноза неувидимо. К этому должен стремиться каждый врач. Далеко не всегда это удаётся даже весьма компетентному доктору. Почему? Ответы всегда наготове: возможности медицины не беспредельны, наши знания ограничены, организм человека индивидуален, течение болезни зачастую уникально, и таких объяснений много. Однако, несмотря на необходимость дальнейшего познания организма человека, мы должны понимать, что и современные накопленные медицинские знания крайне обширны и позволяют в большинстве случаев устанавливать истинный диагноз, однако на практике отмечается высокий уровень врачебных ошибок. С чем же он связан?

Сначала определим, что же означает «истинность диагноза». В современной медицине под этим понимается прежде всего верно установленное нозологическое наименование болезни. Как определяется верность установленного

наименования? В случае смерти пациента и проведения патологоанатомического исследования — путём сличения патологоанатомического диагноза с прижизненным. В случае выздоровления пациента или хронического заболевания верность диагноза обычно проверяется не сторонними специалистами, а лишь самим лечащим врачом, да и то его проверка осуществляется самопроизвольно: пациент выздоровел — диагноз верный, не выздоровел — будем вести диагностический поиск дальше. То есть, на первый взгляд, в основу проверки истинности диагноза положена практика. Однако так лишь кажется. Всякое знание истинно тогда, когда мыслимое об объекте совпадает с самим объектом. Понятно, что идеальное — мысль — не может непосредственно совпадать с материальным (объектом). Совпадать должны мыслимые понятия, такие как форма и содержание, установленные мышлением у данного объекта с формой и содержанием объектов, отнесённых ранее к опре-

делённым классам. Иными словами, сравнение разнородных объектов невозможно, то есть нельзя сравнивать материальное с идеальным. Таким образом, для проведения операции проверки истинности диагноза мы должны сверить форму и содержание болезни, установленные у пациента, с формой и содержанием этой болезни, установленными научной медициной ранее.

Как же врач устанавливает форму и содержание болезни при диагностике заболевания?

В настоящее время диагностика заболевания осуществляется по симптомам, данным инструментальных и лабораторных исследований, анамнезу. Что они означают, чем являются по отношению к болезни? Они в большинстве случаев не являются формой и содержанием заболевания, а есть лишь проявления влияния формы и содержания болезни на формы и содержание процессов, протекающие в организме человека. Только в каких-то случаях симптомы могут быть формой или содержанием болезни, например, утеря руки при травме, порез ткани и т. д.

Когда мы пытаемся определить болезнь по тем эффектам — симптомам, которые возникают в результате совокупного влияния формы и содержания этой болезни на организм, — то мы, видя интегрированный эффект, можем говорить лишь о похожести или непохожести наблюдаемого на картину того или иного заболевания. Однако организм человека вариативен, заболевание — не статическое явление, а процесс, и в результате пересечения, совпадения, вычитания различных влияющих факторов картина заболевания изменяется, деформируется, и очень часто вместо канонического вида мы видим мотивы, лишь отдалённо напоминающие классический образец. И в связи с этим диагностика заболеваний в настоящее время, как и сто лет назад, в большинстве случаев ведётся методом «похожести». А при таком методе описания заболевания, его диагностики, истинность диагноза, то есть истинность установления болезни, является зачастую труднорешаемой задачей и превращается даже не в достоверность (формальнологическую правду), а только в похожесть. Таким образом, существует насущная потребность корректного теоретического описания болезни через её форму и содержание.

Для решения этого вопроса определимся с самим понятием болезни. **Болезнь — это совокупность процессов нарушения нормального функционирования организма как результат возмущающих и/или повреждающих факторов (внутренних или внешних) при условии истощения уровня адаптивных возможностей организма и реакций организма, направленных на восстановление равновесия (соматического и/или психического)** [1].

Что же является содержанием и формой болезни?

Содержанием болезни являются специфические, несвойственные здоровому, нормально функционирующему организму изменения, произошедшие в нём. Как указано в определении, болезнь, с одной стороны, есть совокупность патологических изменений, суть которых — повреждение тканей либо нарушение процессов, протекающих в организме, приводящие к потере равновесия, с другой стороны, реакций приспособительно-восстановительных, направленных на восстановление равновесия путём регенерации, замещения, восстановления тканей, восстановления, замещения функции, компенсации функции. То есть сами изменения в тканях либо в процессах функционирования органов и систем организма при болезни в совокупности образуют её содержание.

Следует различать специфическое и общее содержания болезни. Специфическое содержание болезни есть то, что обуславливает именно эту болезнь и обуславливается ею, то есть то, что составляет её сущность. При этом сущностным содержанием будет именно совокупность специфического содержания, полнота его. Неполное содержание говорит о другой сущности и значит о другой болезни.

Приведем пример содержания болезни. При травме руки произошёл ушиб. Содержанием этой болезни будет разрушение стенок сосудов, выход крови в межклеточное пространство, формирование воспаления, последующая регенерация сосудов, растворение клеток крови, повреждённых мышечных клеток. Это суть, специфическая, сущностная содержание болезни — ушиб мягких тканей конечности. При этом ушиб может сопровождаться болью, повышением температуры, отёком, изменением цвета кожных покровов в месте ушиба. Эти изменения, свойственные ушибу, также являются его содержанием, не неспецифическим, не сущностным, а общим, так как свойственны не только этой болезни, но и другим, то есть являются содержанием не только этой болезни, а болезни вообще.

Другой пример. Началом болезни Грейвса, если рассматривать её как эндокринное заболевание, а не аутоиммунное, является возникновение и развитие дисфункции щитовидной железы в результате аутоиммунной агрессии, а окончанием — удаление щитовидной железы (оперативное или с помощью радиоактивного йода) либо смерть пациента. Специфическим сущностным содержанием этой болезни является нарушение правильного регулирования и выработки Т3 и Т4, но при этом не любое нарушение, а лишь такое, при котором уровень Т3 и Т4 держится выше нормы и не зависит от любых регулирующих факторов, при этом возникает соответствующее из-

менение метаболических процессов в органах и тканях, свойственные избыточному уровню Т3 и Т4. Изменения метаболических процессов реализуются через одновременное усиление анаболизма и катаболизма с преобладанием последнего.

Как указывалось, содержание болезни может реализовываться в виде повреждения тканей организма или в виде изменения регулирования и протекания физиологических процессов.

Важнейший вопрос — а возможно ли изменение протекания физиологических процессов по отношению к нормальному функционированию в условиях отсутствия повреждения тканей организма в ходе данной конкретной болезни? Да, возможно, если ранее в ходе врождённой или приобретённой болезни развилась та или иная функциональная недостаточность.

Изменения в тканях организма либо изменения в функционировании систем организма в ходе болезни может носить обратимый или необратимый характер. Соответственно, в первом случае болезнь заканчивается выздоровлением, а во втором случае — переходом болезни в функциональную недостаточность.

Любое содержательное изменение в тканях или функционировании систем организма будет объективно проявляться, то есть будут иметь место симптомы, которые можно выявить при опросе, физикальном, лабораторном либо инструментальном исследовании. Задача врача — выявить содержательные изменения в организме и дать им верную оценку.

Другая сторона явления «болезнь» — её форма. **Форма болезни реализуется в виде процессов (патологических и приспособительно-восстановительных), которые в совокупности составляют её.** Как и содержание болезни, её форма — процессы, составляющие болезнь, — могут быть специфическими, определяющими сущность болезни, присущие лишь этой болезни, и общими, присущими типу болезни либо болезни вообще. Специфические процессы, в своей совокупности, неизменно присутствуют, составляя типическую форму этой болезни, а общие процессы обеспечивают вариабельность её форм при неизменных специфических чертах. Форма заболевания — процессы, её образующие, в отличие от содержания, которое характеризуется наступлением того или иного состояния, — проявляется длительностью протекания, локализацией, масштабом, направленностью.

Например, при ушибе мягких тканей руки болезнь реализуется в следующих формах. Во-первых, в форме воспаления ушибленных тканей: оно представляет собой процесс уничтожения функционально несостоятельных тканей. Во-вторых, процессы локализации заболевания-травмы (спазм сосудов, тромбообразование и др.). В-третьих,

противодействие повреждению запуском лизиса и фагоцитоза поврежденных клеток. В-четвёртых, процессы временного приспособления. В-пятых, процессы регенерации поврежденных тканей.

Пример — форма реализации болезни Грейвса. Началом болезни Грейвса является процесс аутоиммунного стимулирования тироцитов. Следующий процесс — это изменение нормального алгоритма выработки Т3 и Т4 тироцитами и переход их на гипервыработку, в результате чего происходит процесс усиления анаболизма и катаболизма с преобладанием последнего в тканях органов-мишеней, что является патологическим процессом. Приспособительно-восстановительные процессы заключаются в следующем: во-первых, в адаптации тироцитов к гиперстимуляции, во-вторых, в снижении чувствительности тканей к тиреоидным гормонам (ТГ).

Как уже говорилось, болезнь есть совокупность процессов повреждения или возмущения систем организма в результате действия внешних или внутренних факторов при условии исчерпания адаптивных возможностей, приводящих к нарушению функционирования организма, а значит потери равновесия его и процессов восстановления утраченного равновесия. Таким образом, болезнь есть совокупность двух типов процессов — патологических и приспособительно-восстановительных.

Дадим их классификацию:

- Процессы патологические: повреждение, возмущение — нарушение функции.
- Процессы приспособительно-восстановительные: адаптивные, противодействие повреждению или возмущению, локализация повреждения или возмущения, временного приспособления, регенеративные, постоянные приспособительные.

Вышеуказанные процессы представляют собой формы существования болезней, вне этих процессов-форм болезнь не существует. Каждый из этих типов и подтипов процессов в свою очередь может подразделяться на виды, например, процессы повреждения клетки, органов, функциональной системы и т. д.

Болезнь, как правило, — не один процесс, а целый набор в их последовательности и координации. То есть форма болезни — это процессы в определённой последовательности и взаимосвязи. Таким образом, процессы, образующие болезнь, есть элементы, слагающие её. А последовательность их, координация и взаимосвязь между ними составляют структуру болезни. Содержанием болезни являются специфические, несвойственные здоровому, нормально функционирующему организму изменения произошедшие в нем.

Понятно, что форма и содержание болезни представляют собой единое целое.

Таблица 1

Графическое представление болезни Грэйвса

№ п/п	Форма и содержание процессов, образующих боль	Время протекания процессов (годы)					
1	Патологические процессы	1	2	3	4	...	5
1.1 пр	Процесс аутоиммунного стимулирования тироцитов антителами к рецепторам ТТГ	1	2	3	4		5
1.1 с	Повышение выработки Т3 и Т4 (ТГ) выше физиологического уровня	1	2	3			4
1.2 пр	Процесс гипervоспроизводства (гиперметаболизма) тканей в органах-мишенях		1	2		3	4
1.2 с	Усиление продуцирования клеток и тканей с одновременным их разрушением		1	2		3	4
2	Приспособительно-восстановительные процессы						
2.1 пр	Приспособление тироцитов к аутоиммунной гиперстимуляции ат в рТТГ	1		2	3		4
2.1 с	Адаптация тироцитов к гиперстимулированию ат в рТТГ	1	2	3		4	5
2.2 пр	Процесс изменения чувствительности клеточных структур органов-мишеней к повышенной концентрации ТГ		1	2	3		4
2.2 с	Обеспечение нормального уровня метаболизма клетки при повышенном уровне ТГ		1	2	3	4	5

Примечание. 1 патологические процессы:

Процесс 1.1. Процесс аутоиммунного стимулирования тироцитов антителами к рецептору ТТГ (ат к рТТГ): точка 1 — начало аутоиммунного стимулирования; точка 2 — стойкое повышение нижнего базального уровня Т3 и Т4 (ТГ); точка 3 — стойкое превышение верхнего уровня ТГ; точка 4 — достижение максимального уровня выработки ТГ для данного больного; точка 5 — окончание нарушения регуляции выработки ТГ. *Содержание процесса 1.1.* Повышение концентрации ТГ выше физиологического уровня: точка 1 — повышение концентрации ТГ до максимально физиологического уровня; точка 2 — превышение концентрации ТГ выше верхнего физиологического уровня; точка 3 — достижение максимальной концентрации ТГ у конкретного пациента; точка 4 — прекращение выработки ТГ.

Процесс 1.2. Процесс гипervоспроизводства (гиперметаболизма) тканей в органах мишенях: точка 1 — гиперметаболизм в органах мишенях; точка 2 — усиление гиперметаболизма в органах мишенях; точка 3 — максимальный гиперметаболизм в органах мишенях; точка 4 — снижение гиперметаболизма за счет истощения энергетических ресурсов; точка 5 — прекращение гиперметаболизма. *Содержание процесса 1.2.* Усиление продуцирования клеток и тканей с одновременным их разрушением: точка 1 — начало сдвига равновесия между анаболизмом и катаболизмом в сторону катаболизма; точка 2 — выраженный сдвиг в сторону катаболизма; точка 3 — дальнейший сдвиг метаболизма в сторону катаболизма на фоне максимального анаболизма с началом деградиционных процессов в органах-мишенях; точка 4 — ослабление метаболизма с усилением деградации; точка 5 — прекращение процессов.

2. Приспособительно-восстановительные процессы. 2.1. приспособление тироцитов к аутоиммунной гиперстимуляции ат к рТТГ: точка 1 — начало гиперплазии тироцитов, подвергнутых аутоиммунной атаке; точка 2 — массовая гиперплазия и гипертрофия тироцитов, подвергнутых аутоиммунной атаке; точка 3 — достижение максимальной гиперплазии и гипертрофии тироцитов; точка 4 — начало инволюции гипертрофированных и гиперплазированных тироцитов; точка 5 — прекращение адаптивных реакций. *Содержание процессов 2.1.* адаптация тироцитов к гиперстимулированию ат к рТТГ: точка 1 — гипертрофия отдельных тироцитов при нормальном функционировании других тироцитов; точка 2 — охват гиперплазией и гипертрофией всех тироцитов и увеличение размеров щитовидной железы (ЩЖ); точка 3 — максимальное увеличение размеров и количества тироцитов; точка 4 — дегенерация тироцитов; точка 5 — прекращение приспособительной реакции.

2.2. Процесс изменения чувствительности клеточных структур органов-мишеней к повышенной концентрации ТГ: точка 1 — начало процесса включения механизмов снижения чувствительности к повышенному уровню ТГ; точка 2 — максимальная реализация адаптации к повышенному уровню ТГ; точка 3 — срыв адаптации к повышенному уровню ТГ; точка 4 — дегградация механизмов адаптации; точка 5 — прекращение адаптивных процессов. *Содержание процесса 2.2.* Обеспечение нормального уровня метаболизма клетки при повышенном уровне ТГ: точка 1 — включение механизмов адаптации к повышенному уровню ТГ на клеточном уровне; точка 2 — включение всех механизмов поддержания нормального внутриклеточного метаболизма при повышенном уровне ТГ; точка 3 — патологическое повышение внутриклеточного метаболизма при высоком уровне ТГ; точка 4 — дальнейшее нарастание патологического внутриклеточного метаболизма; точка 5 — прекращение адаптации.

Содержательные изменения в организме обусловлены соответствующими процессами, они не могут происходить вне их. Отсутствие одного из компонентов означает выход организма из явления болезнь. Так, если мы наблюдаем протекание какого-либо процесса в организме, но он не приводит к патологическому изменению, значит мы не можем говорить о протекании болезни. С другой стороны, если мы видим наступившие патологические изменения, но никаких патологических процессов не происходит, значит, это уже не болезнь, а наступившая функциональная недостаточность. Форма и содержание только в совокупности образуют болезнь и полностью её определяют. При наличии только формы или только содержания это есть не болезнь, а иное.

Определим границы, в которых может существовать болезнь.

Границами болезни являются начало (процесс повреждения или возмущения) и окончание (возвращение организма к первоначальному функционированию, либо наступление функциональной недостаточности, либо смерть организма). Этиологический фактор, хоть и не входит в границы болезни, однако знание его необходимо с точки зрения его прекращения, и в этом смысле он является необходимой характеристикой болезни.

Исходя из вышесказанного, определить природу болезни и её классифицировать можно по набору патологических процессов, её составляющих, и этиологическому фактору. Ход болезни определяется её второй составляющей — приспособительно-восстановительными процессами в организме. Таким образом процесс диагностики заболевания сводится к выявлению патологических процессов и этиологического фактора, определению их очерёдности и координации и установления формулы заболевания, а уже по формуле заболевания определение наименования болезни. Вторая часть диагностики — выявление приспособительно-восстановительных процессов, определяющих ход течения заболевания и, соответственно, его исход.

Рассмотрим структуру, форму и содержание болезни на примере болезни Грейвса. Наиболее наглядно эти показатели можно представить с применением графического способа описания болезни.

Границами болезни Грейвса будем считать начало (момент стимуляции тироцитов антителами к рецептору ТТГ) и окончанием (прекращение нарушения регулирования выработ-

ки Т3 и Т4 (радикальное лечение с удалением щитовидной железы или смерть пациента)). Описание болезни представлено в таблице 1.

За пределами данного описания болезни Грейвса осталось, во-первых, болезнь иммунной системы, которая и привела к извращенной реакции — аутоиммунной атаке на собственные неизменные (нормальные) тироциты. Во-вторых, осложнения болезни Грейвса — заболевания органов-мишеней для Т3 и Т4 вследствие их гиперстимулирования. Аутоиммунная болезнь закончилась событием — возникновением недостаточности иммунной системы в форме выработки аутоантител к собственным нормальным тироцитам. Осложнения болезни — это не продолжение болезни, а реализация их в двух возможных формах (возникновение новой болезни либо функциональная недостаточность органа или системы). Этиологической причиной этих двух форм является болезнь, вызывавшая эти осложнения. В данном случае осложнением болезни Грейвса будет поражение тех или иных органов-мишеней, например, со стороны сердечно-сосудистой системы — стойкая тахикардия, нарушения ритма по типу фибрилляции предсердий, сердечная недостаточность, развитие вторичной артериальной гипертензии, со стороны нервной и психической систем — мелко размахистый тремор, повышенная лабильность нервной системы вплоть до развития острого психоза, депрессия и др., со стороны печени — развитие токсического гепатита и др.

Таким образом, вышеприведенный подход к описанию болезни через её форму и содержание позволяет её точно определить. В свою очередь это означает переход от диагностики «по похожести» к диагностике методом логического вывода. В самом деле, каждому содержательному патологическому и приспособительно-восстановительному процессу свойственен определённый набор симптомов (анамнестических, физикальных, лабораторных, инструментальных), который позволяет точно определить его наличие. Определив же процессы, которые протекают в организме, по их совокупности, суперпозиции, доктор точно определяет вид и наименование болезни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волкова Н.И., Волков А.В. К вопросу о понятии «болезнь». *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):81-85. DOI: 10.17116/profmed20222502181

Информация об авторах

Наталья Ивановна Волкова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней No3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, n_i_volkova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Волков Андрей Владимирович, предприниматель, <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>

Information about the authors

Natalya I. Volkova, PhD, Professor, Chief of Department of Internal Diseases No3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>.

Andrey V. Volkov, businessman, <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>

Получено / Recieved: 04.05.2022

Принято к печати / Accepted: 03.06.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЧИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)

Ю. В. Шатохин, И. В. Снежко, Е. В. Рябикина, Е. В. Дегтерева

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

В диагностике заболеваний системы крови важное место отводится жалобам пациента, тщательно собранному анамнезу, объективному осмотру и, наряду с использованием специальных лабораторных и инструментальных исследований, рутинным анализам крови и мочи. Необходимо обращать внимание на изменение цвета мочи, которое наблюдается при гемолизе, холодовой, маршевой, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, аутоиммунной гемолитической анемии, порфирии и других состояниях. Гематурия характерна для нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза наследственного и приобретенного генеза, болезни Виллебранда лёгкой и средней тяжести, передозировки антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитарного гемостаза. Протеинурия — характерный синдром при парапротеинемических гемобластозах, AL-амилоидозе, болезни Иммерслунд-Гресбека и др. Грамотная интерпретация анализа мочи в сочетании с клинической картиной — залог успешной постановки диагноза.

Ключевые слова: анализ мочи, цвет мочи, гематурия, гемоглобинурия, протеинурия

Для цитирования: Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В. Значение исследования мочи в диагностике заболеваний системы крови (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):122-133. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru

THE SIGNIFICANCE OF URINE STUDY IN THE DIAGNOSTICS OF DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM (LECTURE FOR PRACTITIONING DOCTORS)

Yu. V. Shatohin, I. V. Snezhko, E. V. Ryabikina, E. V. Degtereva

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

In the diagnosis of diseases of the blood system, an important place is given to the patient's complaints, a carefully collected anamnesis, an objective examination, and, along with the use of special laboratory and instrumental studies, routine blood and urine tests. It is necessary to pay attention to the change in the color of urine, which is observed during hemolysis, cold, marching, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, autoimmune hemolytic anemia, porphyria and other conditions. Hematuria is characteristic of disorders of coagulation and platelet hemostasis of hereditary and acquired origin, von Willebrand disease of mild and moderate severity, overdose of anticoagulants and inhibitors of platelet hemostasis. Proteinuria is a characteristic syndrome in paraproteinemic hemoblastoses, AL-amyloidosis, Immerslund-Gresbeck disease, etc. Competent interpretation of the urine test in combination with the clinical picture is the key to a successful diagnosis.

Keywords: urinalysis, urine color, hematuria, hemoglobinuria, proteinuria

For citation: Shatohin Yu. V., Snezhko I. V., Ryabikina E. V., Degtereva E. V. The significance of urine study in the diagnostics of diseases of the blood system (lecture for practicing doctors). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):122-133. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-122-133

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Введение

В диагностике заболеваний системы крови наряду с исследованием костного мозга, использованием специальных лабораторных и инстру-

ментальных методик важная роль принадлежит тщательному опросу пациентов, жалобам, анамнезу, объективному осмотру, анализам крови и мочи. Отдельные симптомы могут помочь в постановке диагноза ещё до проведения лабо-

раторного и инструментального обследования. К таким признакам относится цвет мочи, имеющей характерную окраску при ряде редко встречаемых состояний и заболеваний во врачебной практике.

Красный или красно-коричневый цвет мочи из-за наличия порфибилиногена наблюдается во время острого приступа порфирии [1,2]. Наиболее частые симптомы — боль в животе и рвота без повышения температуры. Боль бывает мучительной и не соответствует напряжению мышц брюшной стенки, имитируя состояние острого живота (что подчас приводит к ненужной хирургической операции) или нервное или психическое заболевание. Число лейкоцитов нормально или лишь слегка повышено. Паралитическая кишечная непроходимость может сопровождаться вздутием живота. Поражаться могут все отделы периферической и центральной нервной системы. При активном расспросе можно выявить похожие (но более лёгкие) атаки в прошлом (периодические боли в животе), регрессировавшие самостоятельно. Основным признаком является *красный или красно-коричневый цвет мочи, которого не было до начала приступа*. Поэтому исследовать мочу нужно у всех пациентов, жалующихся на боль в животе (не имеющей явной причины), особенно при наличии запора, рвоты, тахикардии, мышечной слабости, бульбарных симптомов или психических отклонений. Проводится исследование мочи на содержание продуктов порфиринового обмена. При количественном измерении порфибилиногена и дельта-аминолевулиновая кислота методом ионно-обменной хроматографии могут в 10–50 раз превышать верхнюю границу референтных значений; допустимо проведение качественного анализа свежей мочи на порфибилиноген с реактивом Эрлиха [1,2].

Важной причиной *потемнения мочи* является патологический гемолиз, который в большинстве случаев является внесосудистым и возникает при удалении из кровотока поврежденных или аномальных Еч селезёнкой или печенью. Гемолиз, происходящий в селезёнке, как правило, обусловлен незначительными аномалиями строения Еч или наличием тепловых антител на поверхности клеток. При спленомегалии может наблюдаться разрушение даже нормальных Еч. Внутрисосудистый гемолиз является основной причиной преждевременного разрушения Еч и обычно происходит после значительного повреждения клеточных мембран в результате различных механизмов, включая аутоиммунные явления, прямые травмы (например, маршевую гемоглобинурию), механические повреждения (например, при дефектах механических клапанов сердца), синдром диссеминированно-

го внутрисосудистого свертывания (ДВС), токсины (например, клостридиальные токсины, ядовитый укус змеи) и др. [1,3].

Неконъюгированная (непрямая) гипербилирубинемия и желтуха возникают, когда превращение Нв в билирубин превышает способность печени к конъюгации и экскреции билирубина. Вследствие катаболизма билирубина повышается содержание стеркобилина в кале, уробилиногена в моче, иногда возникает холелитиаз. В ответ на анемию увеличивается выработка эритропоэтина почками, что приводит к усилению продукции и высвобождения Ег, повышается уровень ретикулоцитов (Ret), которые в норме составляют 2–12‰ или 0,2–1,2% [1, 3].

Диагностические критерии гемолитической анемии (ГА) — бледность, утомляемость, головокружение, гипотензия, иктеричность склер и/или желтуха, спленомегалия; гемолитического криза (острого, тяжелого гемолиза) — озноб, лихорадка, боль в спине и животе, протрация, шок; лабораторные — нормохромная/нормоцитарная или гипохромная/микроцитарная анемия и повышение уровня Ret, в мазках — нормобласты (Еч с ядром) или эритробласты, изменение формы Еч — пойкилоцитоз (микро-сфероциты, овалоциты, кодоциты, акантоциты, шизоциты и др.).

Подтверждают диагноз ГА повышение уровня билирубина за счёт непрямого, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение гаптоглобина (Hgb). Антиглобулиновый тест (проба Кумбса), скрининг на гемоглобинопатию (например, высокоэффективная жидкостная хроматография) могут помочь определить причину гемолиза [1,3].

Гемоглобинурия

При внутрисосудистом гемолизе цвет мочи может быть *от розового до почти черного вследствие появления гемоглобина (Нв) в моче — гемоглобинурии (Нв-урии)*.

Нв-урия — это признак внутрисосудистого гемолиза Еч. В норме *Нв* в моче отсутствует. *Нв-урии* предшествует гемоглобинемия (*Нв-емия*). У здорового человека в кровяном русле разрушается около 10% Еч, поэтому в плазме содержание свободного *Нв* не превышает 4 мг%.

Внутрисосудистый гемолиз приводит к *Нв-емии*, когда количество *Нв*, высвобождаемого в плазму, превышает *Нв-связывающую* способность связывающего белка Hgb, концентрация которого в норме составляет около 100 мг/дл (1,0 г/л), что ведёт к снижению несвязанного Hgb плазмы. Интенсивность *Нв-урии* зависит от степени *Нв-немии*, концентрации Hgb и реабсорбционной способности канальцев почек.

При низком уровне Hgb плазмы *Hb*-урия появляется и без значительной *Hb*-емии. *Hb*-емия выше 100–120 мг% вызывает повышенную реабсорбцию *Hb* клетками почечных канальцев. В канальцевых клетках железо (Fe), выделенное вследствие распада *Hb*, включается в синтез гемосидерина; часть Fe используется для реутилизации, остальное количество попадает в мочу в связи с перегрузкой канальцевых клеток (гемосидеринурия) [1,3].

Одной из часто встречаемых причин *Hb*-урии является переливание несовместимой по антигенной структуре крови с последующим внутрисосудистым гемолизом. Во время переливания или вскоре после него появляются боли в груди, животе или пояснице, чувство жара, кратковременное возбуждение, в дальнейшем — признаки циркуляторных нарушений (тахикардия, артериальная гипотония), лабораторно — повышение уровня продуктов паракоагуляции, тромбоцитопения, снижение антикоагулянтного потенциала и фибринолиза признаки внутрисосудистого гемолиза — *Hb*-емия, билирубинемия, *Hb*-урия, позже — признаки нарушения функции почек и печени, такие как повышение уровня креатинина и мочевины, гиперкалиемия, снижение почасового диуреза вплоть до анурии [1,4].

При наличии *тёмной мочи* вследствие перемежающейся или постоянной *Hb*-урии и гемосидеринурии на фоне медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи, иногда — субфебрилитета необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), болезнь Маркиафавы-Микели. Это системное, жизнеугрожающее, прогрессирующее клональное заболевание на уровне стволовой гемопоэтической клетки, причиной которого является мутация в гене PIG, расположенная на X-хромосоме, в основе которого лежит хронический, комплемент-опосредованный гемолиз. Провоцируют его развитие чрезмерная интенсивная физическая нагрузка, тяжёлая инфекция, гемотрансфузии, хирургические операции [1,5].

Диагноз можно заподозрить при наличии признаков внутрисосудистого гемолиза (*Hb*-емия, *Hb*-урия, гемосидеринурия, повышение активности ЛДГ) в комбинации с гипохромной и/или микроцитарной анемией, абдоминальными болями с дисфагией, неясной цитопенией, признаками костномозговой недостаточности, предполагаемыми или доказанными апластической анемией (АА) и миелодиспластическим синдромом (МДС) (у 15–30% этих больных), тромбозами с нейтро- или тромбоцитопенией (ТЦП) (особенно редких локализаций или с необычными проявлениями) [5,6,7].

При ПНГ они возникают примерно у 39% больных и являются основной причиной смерти в 40–67% случаев. Риск развития тромбозов в 62 раза превышает подобный риск в популяции. Характерно развитие тромбоэмболии лёгочной артерии и тромбоза глубоких вен нижних конечностей, возможны тромбозы печёночной и портальных вен (синдром Бадда-Киари), мезентериальных вен, вен головного мозга, тромбозы синусов твёрдой мозговой оболочки, а также артериальные тромбозы (ОНМК, транзиторная ишемическая атака). В настоящее время достоверным методом определения ПНГ-фенотипа является иммунофенотипирование клеток периферической крови расширенной панелью маркеров, включая флуоресцентно меченый аэролизин. В отсутствие CD55 и CD59 на поверхности Еч, моноцитов, гранулоцитов происходит неконтролируемая активация компонентов комплемента и сборка мембранатакующего комплекса с последующим лизисом клетки. Необходимо помнить, что анализ с CD55, CD59 для Еч можно проводить не ранее, чем через 1 мес. после гемотрансфузий. Во время криза он неинформативен, так как происходит разрушение дефектных Еч [5].

Моча тёмного цвета является характерным симптомом аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) наряду с такими симптомами, как нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению уровня *Hb*, бледность и желтушность кожи и склер; боли в поясничной области, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки; лабораторно — повышение активности ЛДГ в сыворотке в 2–8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза), гипербилирубинемия. При подозрении на АИГА, согласно клиническим рекомендациям, обязательна повторная визуальная оценка цвета мочи [8]. Прямая проба Кумбса чаще положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной.

При холодовой гемагглютининовой болезни, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания Еч, что затрудняет проведение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозозов и бронхоспазма.

Красный или красно-коричневый цвет первой порции мочи появляется при пароксизмальной холодовой гемоглобинурии (симптомы возникают через несколько минут или часов после холодового воздействия) наряду с болью в спине, нижних конечностях, животе, лихорадке с озно-

бом. Чаще встречается у больных сифилисом, однако реакция Вассермана сразу после приступа может быть отрицательной, поэтому её надо через несколько дней повторить; характерна положительная проба Донат-Ландштейнера.

Тёмный, бурый или вишнёвый цвет мочи (Нв-нурия) наряду Нв-емией обнаруживают при гемолизовых формах АИГА и тяжёлом гемолитическом кризе с активацией комплемента. При этом положительны ауто- и перекрёстные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37°C в течение 24–48 ч. может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина-Майера) [1,3].

Моча чёрного цвета наблюдается при редкой форме механической ГА с внутрисосудистым гемолизом — при маршевой гемоглобинурии. Она всегда диагностируется у практически здоровых, физически крепких людей — у спортсменов, солдат, путешественников в связи с повышенной нагрузкой на мышцы нижних конечностей (при марше, беге), на мышцы рук (при проведении приёмов каратэ), у барабанщиков, отбивающих ритм руками на конголезском барабане, при быстром танце, у занимающихся японским фехтованием. Вероятно, что патология обусловлена необычным расположением сосудов стоп, близостью капиллярной сети в сосудах частей тела, длительно испытывающих столкновение с жёсткой поверхностью. Вследствие травмы Еч происходит механический гемолиз, развиваются Нв-емия и Нв-урия. Обычно через несколько часов после нагрузки Нв-урия полностью прекращается. Возможны лёгкая желтуха, неприятные ощущения или боли в пояснице и конечностях, слабость в ногах, жжение в стопах, боль в пятках, тошнота, изредка — рвота; обычно температура в норме, селезёнка не пальпируется. Профилактика заключается в использовании обуви с мягкими прокладками и воздержанию от длительной ходьбы или бега [1].

Нв-урия может наблюдаться при воздействии таких токсических веществ, как мышьяк, свинец, фенол, толуол, уксусная и другие кислоты, нафталин, медь, сероводород, фосфор, анилин, змеиный или грибной яды, пестициды (например, децис). Наиболее распространённую врождённую ферментопатию — дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) — необходимо исключать в случаях развития гемолиза при воздействии окислителей, то есть лекарственных препаратов или других веществ, которые продуцируют пероксиды и вызывают окисление Нв и мембран Еч. К ним относятся примахин, салицилаты, сульфаниламиды, нитрофураны, фенацетин, некоторые производные витамина К, дапсон, феназопиридин, налидиксовая кислота, метиленовый синий и, в некоторых слу-

чаях, конские бобы. Однако чаще гемолиз при этой ГА происходит вследствие окислительного стресса (окисляются сульфгидрильные группы Нв) в основном после лихорадочных состояний, острых вирусных или бактериальных инфекций и диабетического кетоацидоза. В большинстве случаев гемолиз поражает < 25% Еч и вызывает транзиторную желтуху, *потемнение мочи*. У некоторых больных наблюдаются боль в спине и/или животе, лихорадка, возможен геморрагический синдром. Диагностика — ретикулоцитоз, снижение Нв, изменённые Еч (макроцитоз, пойкилоцитоз, повышение непрямого билирубина). Глубокий гемолиз может приводить к Нв-урии и острому повреждению почек. При этом цепи глобина в Еч переходят в нерастворимую форму, образуются внутриэритроцитарные тельца Гейнца (частицы денатурированного Нв). Диагностика осуществляется посредством количественного спектрофотометрического анализа или быстрого флуоресцентного капельного теста, обнаруживающего совокупность восстановленной формы (НАДФН) по сравнению с НАДФ. Однако во время гемолитического эпизода и сразу после него возможен ложноотрицательный результат тестов в связи с деструкцией старых Еч с выраженным дефицитом Г6ФДГ при продукции Ret с высоким уровнем Г6ФДГ. Необходимо повторное исследование через несколько недель после острого эпизода. В моче при внутриклеточном гемолизе билирубин отсутствует, уробилиноген вариабелен, определяется Нв, гемосидерин [1,3].

Тёмный цвет мочи может быть у 15% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова (БВК) при развитии гематологических синдромов, прежде всего ГА (с кризами и без). Вследствие отсутствия АТФ-азы нарушается выделение меди (Cu) из головного мозга в кровь, из крови в желчь и далее с калом из организма, развивается хроническая интоксикация Cu. Она накапливается в печени, селезёнке, почках, головном мозге, роговице, хрусталике глаза и других органах. Предполагать заболевание следует у молодых пациентов в возрасте моложе 35 лет с острыми и хроническими гепатитами и циррозом печени при отсутствии инфекционной причины заболевания, имеющих неврологические и/или психические симптомы, эпизоды гемолиза, Кумбс-отрицательную ГА, кольца Кайзера-Флейшера на радужной оболочке глаза, семейный анамнез. Наряду с гематурией выявляются аминоацидурия, гиперфосфатурия, гиперкальциурия, глюкозурия, урикозурия, потеря калия, дефицит бикарбоната, почечный тубулярный ацидоз. Основные диагностические тесты — церулоплазмин сыворотки, общая и свободная Cu-сыворотки, суточная экскреция Cu с мочой,

содержание Cu в ткани печени. У нелеченных пациентов с симптомами БВК уровень суточной экскреции Cu составляет выше 1,6 мкмоль/сут. или 100 мкг/сут.; согласно Лейпцигской количественной шкале для диагностики БВК, концентрация церулоплазмина сыворотки — $<0,1 \text{ г/л}$ или $<100 \text{ мг/л}$ [9].

Красная или красновато-коричневая окраска мочи появляется при ГА у больных с протезированными крупными сосудами и клапанами сердца, особенно при недостаточности клапанов левого сердца. Вследствие интенсивного кровотока при систоле желудочка возникают механическая травматизация и разрыв мембраны исходно полноценных Ec большого при столкновении Ec ,двигающихся с высокой скоростью, с плотным пластиком или металлом, из которого состоит искусственный клапан сердца. Гемолиз с фрагментацией Ec развивается примерно у 10% больных с протезированным аортальным клапаном, реже — митральным клапаном. При тяжёлом обызвествлении аортального клапана, у перенёсших аортобедренное шунтирование, в принципе, при любом препятствии внутрисердечному кровотоку может сокращаться срок жизни Ec . Темпы разрушения зависят от скорости кровотока в области клапана. Гемолиз усиливается при совершении физической работы, эмоциональных переживаниях, резком повышении или снижении артериального давления и повышении температуры тела [1,3]. Отмечаются бледность, утомляемость, головокружение, гипотензия, иктеричность склер и/или желтуха; селезенка, как правило, не увеличена; лабораторно — легкой степени анемия, нормальный уровень лейкоцитов и тромбоцитов; анизоцитоз, полихромазия и пойкилоцитоз Ec , появление признаков фрагментации Ec — шизоцитов (треугольных, шлемовидных эритроцитов), постоянно повышенный свободный Hb плазмы, повышение уровня ЛДГ (особенно ЛДГ1), снижение содержания Hgb , повышение содержания Rt , в моче гемосидерин [3,4]. В период обострения моча может быть *чёрного или красного цвета* без выявления Ec , протеинурия за счёт выделения Hb и гемосидерина. По мере потери Fe с мочой появляются признаки дефицита Fe , такие как гипохромия, микроцитоз Ec , снижение ЦП, ферритина сыворотки, дефицит фолиевой кислоты [1,3].

Гематурия

Цвет мочи при Hb -урии необходимо отличать от гематурии, когда при микроскопическом исследовании видны целые Ec [1].

С мочой выделяется 2 млн Ec в сутки, что при исследовании осадка мочи составляет в норме

в поле зрения $<3 \text{ Ec}$ для женщин и 1 Ec — для мужчин. Всё, что выше, — это гематурия: микро- Ec обнаруживаются только под микроскопом, макрогематурия — изменён цвет мочи. В мочевом осадке Ec могут быть изменённые (лишённые Hb , выщелоченные), чаще — почечного происхождения (гломерулонефрит, туберкулёз и другие заболевания почек), и неизменённые (содержащие Hb) — при поражении мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь, цистит, уретрит) и микроциркуляторном (петехиально-синячковом) типе кровоточивости. Он характеризуется лёгким появлением петехий и практически безболезненных, чаще всего мелких синячков на коже конечностей и туловища, реже — в области шеи и лица, а также склонностью к меноррагиям, носовым кровотечениям и гематурии. Возможны кровоизлияния в конъюнктивы, глазное дно, мозг. Гематом, гемартрозов и других поражений опорно-двигательного аппарата, как и отсроченных послеоперационных кровотечений, практически не бывает. Данный тип кровоточивости характерен преимущественно для нарушений тромбоцитарного гемостаза, болезни Виллебранда лёгкой и средней тяжести, передозировки антикоагулянтов и ингибиторов тромбоцитарного гемостаза [3].

Основные причины тромбоцитопений (ТЦП), при которых возможно развитие той или иной степени тяжести гематурии, представлены в таблице 1 [3,10,11,12].

Первичная иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная/идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) проявляется синяками, обильными менструациями, носовыми кровотечениями, реже — гематурией и желудочно-кишечными кровотечениями. Как и для всех других ТЦП, для неё характерны положительные результаты проб на ломкость микрососудов (Кончаловского-Румпеля-Леёде и др.), удлинение времени и объёма кровотечения по Дьюку, Айви и А. С. Шитиковой [13], тогда как параметры свертывания крови остаются нормальными, кроме ретракции кровяного сгустка, которая снижается при значительной ТЦП. При ИТП возможна анемизация в основном при значительных кровопотерях. Для постановки диагноза ИТП необходимо исключение всех других заболеваний, вызывающих ТЦП, а именно АА, МДС, лейкозов, гепато-лиенального синдрома, гигантских гемангиом, ДВС-синдромов, лимфопролиферативных заболеваний, метастазов рака в кости, аутоиммунных болезней (СКВ, антифосфолипидный синдром и т. д.), что требует тщательного исследования периферической крови, костного мозга, а также печени и селезёнки, которые при АИТ не увеличиваются в размере.

Таблица 1

Основные причины тромбоцитопении

Патогенетические механизмы	Причины и клинические состояния, вызвавшие ТЦП
Повышение потребления Plt	- Сепсис - Септический шок (бактериемия, грибковый сепсис) - Малярия (в эндемичных районах) - Острый синдром ДВС — травма, ожоги, шок, инфекция, промиелоцитарная лейкемия, осложнения беременности (HELLP-синдром, эклампсия, эмболия околоплодными водами), гемофагоцитоз - Хронический ДВС (опухоли, большая аневризма аорты, большая гемангиома) - Гиперфибринолиз (цирроз печени, метастазы рака простаты/яичников) - Тромботические микроциркуляторные расстройства (тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром) - Экстракорпоральное кровообращение с большой экспозицией поверхности (гемофильтрация, экстракорпоральное легочное вспомогательное кровообращение) - Внутрисосудистые приспособления (внутриаортальная баллонная контрпульсация, искусственные желудочки сердца) - Тяжелая легочная эмболия/тромбоз
Повышенное разрушение Plt	- Тяжелые инфекции (сепсис, геморрагическая лихорадка — вирус Денге, Зика, перекрестные антитела) - Лекарственная ТЦП, включая гепарин-индуцированную - Аутоиммунная ТЦП (аутоантитела к тромбоцитам) - Активная и пассивная посттрансфузионная пурпура (тромбоцитарные аллоантитела) - Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Пониженное производство Plt, повышенная их секвестрация	- Токсическое воздействие на костный мозг (интоксикация, лекарства) - АА, МДС, лейкемия - Тяжелые инфекции (бактериальные токсины) - Раковая инфильтрация костного мозга - Хронические болезни печени и хр. алкоголизм - Действие радиации - Отсроченное приживление после пересадки костного мозга

Лекарственные гаптенотипы ТЦП могут быть обусловлены дисфункцией Plt, связанной с нарушениями в циклооксигеназной системе и высвобождением гранул. К препаратам, ингибирующим процесс высвобождения из Plt-агонистов агрегации, относятся антибиотики (ампициллин, карбенициллин, цефалоспорины, метициллин, пенициллин G и др.), антигистаминные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, декстраны, реополиглюкин, фенотиазины (хлорпромазин, прометазин), дипиридамол, трициклические антидепрессанты (амитриптилин, ампромин и др.), винкаалколоиды и т. д. [9,10,11,12]

Тромбоцитопатии/тромбоцитопении врожденного генеза характеризуются петехиально-синячковым типом кровоточивости. В анализах крови регистрируется в разной степени выраженности снижение числа и изменение морфологии Plt. При этом в коагулограмме ПВ, АЧТВ, содержание фибриногена не изменены, содержание факторов свертывания в пределах нор-

мы; длительность кровотечения — нормальная или увеличенная. Диагноз устанавливается на основании электронной микроскопии тромбоцитов, исследования агрегации Plt с различными индукторами [1,3].

Гематурия выявляется при болезни Виллебранда, когда преобладает микроциркуляторный тип кровоточивости — петехиально-синячковые кровоизлияния в кожу, рецидивирующие носовые кровотечения и подчас весьма обильные меноррагии, вызывающие значительную анемию; намного реже отмечаются желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, внутричерепные кровоизлияния. При формах болезни, протекающих с выраженным снижением фактора VIII:C (типы III, 2A и 2N), часто наблюдается смешанный, микроциркуляторно-гематомный вариант кровоточивости (вышеописанные с кровоизлияниями в суставы, мышцы, подкожную клетчатку и забрюшинные гематомы), хотя эта симптоматика значительно менее выражена, чем у больных гемофилией.

Для болезни Виллебранда характерны значительное удлинение времени кровотечения по Айви, Борхгревику, А. С. Шитиковой и др., значительное снижение ристомидин-агрегации Plt (кроме 2В типа болезни), снижение уровня фактора Виллебранда (WF) в плазме и связанного с ним ФВ: Аг, более или менее выраженное уменьшение содержания в плазме фактора VIII:С. Отсутствие заметного удлинения времени кровотечения и нарушения ристомидин-агрегации Plt, ауточное наследование заболевания и выявление его в одной семье у лиц обоего пола с преобладанием кровоточивости у женщин позволяют различать болезнь Виллебранда и лёгкую форму гемофилии А, при которой все перечисленные выше симптомы отсутствуют [1,3,13].

Приобретённый синдром Виллебранда характеризуется внезапным появлением спонтанных кровотечений у больных старше 50 лет, у которых не было предшествующих признаков болезни Виллебранда и нет указаний на это заболевание в семье. Обычно аномалии протекают по I или II типу болезни Виллебранда. Синдром может сопутствовать аутоиммунным (СКВ, склеродермия и др.), миело- и лимфопролиферативным заболеваниям, дисглобулинемиям, солидным опухолям, гипотиреозу, ангиодисплазии, сужению аорты и др. Появление синдрома может быть результатом недостаточности синтеза или освобождения эндотелиальными клетками WF, аномального протеолиза белка, абсорбции WF опухолевыми клетками, ускоренного клиренса мультимеров фактора высокой молекулярной массы на уровне изменённых сердечных клапанов или стенозированных артерий или присутствия аутоанти WF AT, чаще IgG.

Синдром исчезает после эффективного лечения основного заболевания (например, нормализации мультимеров WF и исчезновения кровоточивости после протезирования клапанов сердца) [1,3,13].

Гематурия может отмечаться при врождённых коагулопатиях, к которым относятся

дефицит факторов VIII, IX, а также редкие наследственные коагулопатии (РНСК) — дефицит II, VII, X[14].

Гемофилия — наследственное заболевание системы гемостаза, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свёртывания крови VIII или IX; болеют лица мужского пола, передают патологичный ген женщины. Характерны гематомный тип кровоточивости и развитие гемартрозов. В коагулограмме — изолированное удлинение АЧТВ, снижение активности фактора VIII ниже 50% и отсутствие нарушения со стороны содержания антигена VWF, VWF:RCo, мультимеров фактора Виллебранда [15].

Гематурия выявляется при редких наследственных коагулопатиях (РНСК) с кровотечениями/кровоточивостями, возникающими спонтанно или вследствие травмы: из слизистых (носовые, десневые, луночковые), экхимозы, гематомы мягких тканей различной локализации, кровотечения во время и после хирургических вмешательств, меноррагии, реже — гемартрозы; при значительных дефицитах факторов — жизнеугрожающие кровотечения (кровотечения/кровоточивости в ЦНС, в ЖКТ, в шею/горло, забрюшинная гематома). Лабораторная диагностика представлена в таблице 2 [3,14].

При макрогематурии у больных гемофилией, болезнью Виллебранда противопоказаны введения аминокaproновой кислоты, поскольку этот антифибринолитик вызывает почечную колику, а иногда и анурию из-за массивного свёртывания крови в мочевыводящих путях. С осторожностью назначается транексамовая кислота, так как подавляют лизирующее действие урокиназы мочи на сгустки крови [13,15].

Среди приобретённых коагулопатий преобладают формы, характеризующиеся комплексными нарушениями в разных звеньях системы гемостаза и сопряжённым дефицитом нескольких факторов свёртывания крови. Тяжёлые поражения паренхимы печени (острые

Таблица 2

Скрининговые коагулологические тесты для диагностики РНСК

Параметры коагулограммы	Дефицит FII	Дефицит FVII	Дефицит FX
АЧТВ	увеличение	норма	увеличение
ПВ	увеличение	увеличение	увеличение
ТВ	норма	норма	норма
Уровень фибриногена	норма	норма	норма

дистрофии, затяжные формы инфекционных гепатитов, особенно их желтушные варианты, циррозы печени и др.) сопровождаются нарушением синтеза в этом органе факторов свертывания крови. Однако при этих заболеваниях наблюдается депрессия не только витамин К-зависимых факторов VII, X, IX и II, но и не зависящего от витамина К фактора V, учёт динамики которого облегчает разграничение печёночных и внепечёночных форм геморрагического синдрома [1,3].

Поражение почек является важным клиническим синдромом при тромботических микроангиопатиях как генетически обусловленных, так и вторичных (инфекционных, иммунных, паранеопластических) [16,17].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — тяжёлое заболевание, приводящее при неправильном и несвоевременном лечении в 80% случаев к летальному исходу. Чем тяжелее начало этой болезни, тем хуже прогноз. Plt снижаются до $10\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$, что приводит к ошибочной диагностике ИТП, однако лихорадочный дебют, психическая заторможенность, ГА, острая почечная недостаточность (ОПН), потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в животе или грудной клетке, нарушения зрения позволяют исключить ИТП.

В развёрнутой картине ТТП проявляется *ТЦП потребления* лабораторными критериями поражения почек (*белок, Еч и цилиндры в моче*) с *олигурией или Нв-урией* (в тяжёлых случаях — с ОПН), острой неиммунной ГА с ретикулоцитозом и повышенным содержанием в крови фрагментированных Еч, свободного Нв и билирубина. В костном мозге — раздражение эритроидного и мегакариоцитарного ростков. Характерный признак идиопатической ТТП — высокое содержание в плазме крови больших мультимеров фактора Виллебранда и сниженное содержание в ней фермента ADAMTS-13 [1,3,17].

ТЦП потребления и Нв-урия имеют место при гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), который в основном возникает у детей от периода новорождённости до 5–6 лет, и очень редко — у подростков и взрослых. Заболевание часто дебютирует либо с острой пневмонией, либо с геморрагического гастроэнтерита бактериального или вирусного генеза. Среди причинных факторов доминируют подвиды клебсиеллы, шигеллы, кишечной палочки, энтеровирусы; в настоящее время патогенез ГУС связывается с эффектами шигоподобных токсинов, вызывающих системное поражение эндотелия микрососудов, гиперагрегационный синдром с блокадой микроциркуляции в органах, развитием полиорганной недостаточности (ПОН) с внутрисосудистым гемолизом

и ТЦП потребления. Из органов в наибольшей степени страдают почки и кишечник [16].

Вызванные коронавирусом SARS-CoV атипичный ГУС и ТТП — группа заболеваний различного патогенеза со сходными клиническими проявлениями в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической ГА, ТЦП потребления и ишемического повреждения органов. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 — причина потребления Plt в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП (микротромбозы в сердце, поджелудочной железе, почках, мозге); при аГУС чаще поражаются почки. В мазках крови — большое количество шистоцитов, образующихся в результате механического гемолиза [17,18].

Вторичные формы ТТП наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, болезни Бехчета и др., при первичном антифосфолипидном синдроме), трансплантации костного мозга или органов. При злокачественных новообразованиях, лейкозах, лимфопролиферативных заболеваниях, в процессе их химиотерапии, при лечении циклоспорином могут возникать синдромы, протекающие, как ТТП или ГУС. Их часто ошибочно трактуют как обычный ДВС-синдром (табл. 3) [17,18].

Гематурия может быть проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Главный принцип распознавания ДВС-синдрома — ситуационная диагностика, играющая решающую роль в его выявлении и, что особенно важно, ранней терапии. Сочетание блокады микроциркуляции в органах с ПОН и глубокой гипокоагуляцией крови с политопной кровоточивостью характерно только для ДВС-синдрома при шоковых и терминальных состояниях, сепсисе и ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе, при ряде форм акушерской патологии, при абортах, массивных гемотрансфузиях, промиелоцитарном лейкозе, укусах змей. Важнейшие лабораторные характеристики ДВС-синдрома следующие: фрагментированные эритроциты (шизоциты, шистоциты) в мазках крови в сочетании с повышением содержания в плазме свободного Нв; прогрессирующая ТЦП потребления при одновременном повышенном содержании агрегатов Plt в циркулирующей крови; персистирующая тромбинемия, маркерами которой являются повышенное содержание в плазме больных фибрин-мономеров, растворённый фибрин (РФ) или фибрин-мономерные комплексы (РФМК), Д-димер и др. [1,3].

Таблица 3

Изменения параметров гемостаза при различных заболеваниях и синдромах [17]

Параметры	ДВС	ГУС	ТТП
Тромбозы	микротромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы
Тромбоциты	↓↓	↓	↓↓
D-димер	↑	→	→
АЧТВ	↑		
ПВ	↑		
Антитромбин	↓↓	→	→
АФС-антитела	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	Нет	+++	Нет
Мультимеры фактора Виллебранда	Нет	+++	+++
Шизоциты	Нет	+++	+++
ADAMTS13, %	> 10	> 10	<10

Примечание: ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ФГН — фибриноген; АТ — антитромбин.

Серповидно-клеточная болезнь — группа состояний, обусловленных наличием специфических мутаций в бета-глобиновом гене, приводящих к изменению физико-химических свойств Hb (полимеризация в деокси-форме, нарушение сродства к кислороду). К СКБ относится серповидно-клеточная анемия (гомозиготность по аномальному гемоглобину S (HbSS; результат замены в 6 позиции бета-глобина валина на глютамин). По данным ВОЗ, в мире СКБ болеют >4 миллионов человек [19].

Гематурия — частое осложнение при СКБ, которое развивается в результате полимеризации HbS и серповидности эритроцитов в мозговом слое почек. В большинстве случаев кровопотеря происходит из левой почки, крайне редко вовлекается билатеральная почка. Гематурия может появиться и у носителей HbS (HbAS).

Протеинурия, которая может прогрессировать в нефротический синдром, — наиболее частая манифестация поражения клубочков у пациентов СКБ. Предикторами развития ХПН у 40% пациентов СКБ (HbSS) являются артериальная гипертензия, протеинурия, возрастающая тяжесть анемии и гематурия. Диагноз «СКБ» устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования, позволяющих выявить аномальный Hb и/или поломки глобиновых генов. В диагностике важны гипоксическая проба на обнаружение серповидных эритроцитов, электрофорез Hb, изоэлектрофокусировка Hb, капиллярный элек-

трофорез Hb, высокоэффективная жидкостная хроматография; ДНК-исследование глобиновых генов [19].

Микро- или макрогематурия при поражении почек имеет место у 20–80% пациентов с IgA (геморрагическим васкулитом (анафилактоидной пурпуре Шенлейна-Геноха)), широко распространённым иммунокомплексным заболеванием, в основе которого лежит множественное очаговое тромбирование сосудов в очагах гиперэргического воспаления с развитием вторичных геморрагий в сосудах кожи и внутренних органов. Чаше встречается в детском возрасте (до 14 лет) и регистрируется с частотой 23–25 на 100 000; проявляется геморрагическими высыпаниями, возникающими остро после перенесённого простудного заболевания (обычно после ангины) и сопровождающимися лихорадкой, выраженными артралгиями, болями в животе и кровянистым стулом. В коагулограмме гиперфибриногенемия и нарастание в плазме белков острой фазы воспаления выявляются в периоды обострения болезни [1,3,20].

В обширную группу сосудистых опухолей (гемангиом) входят формы, дающие подчас весьма тяжёлые локальные кровотечения, связанные с истончением стенок ангиом или их вторичным воспалением и изъязвлением. Кровотокающие ангиомы могут локализовываться в коже, но чаще — на слизистых оболочках желудка, кишечника, мочевыводящих путей и половых органах у женщин. Общие нарушения гемостаза

у таких больных, как правило, не выявляются. Диагностика основывается на выявлении ангиомы с помощью современных эндоскопических методик, а при ангиоматозе внутренних органов — рентгенологически, с помощью КТ, МРТ и УЗИ. Кровотечения бывают очень обильными, плохо поддаются остановке, требуют немедленного удаления кровоточащей ангиомы, её иссечения в пределах нормальной ткани [1,3,20].

При тромбофилиях различного генеза в настоящее время широко используются антикоагулянты.

Гематурия на фоне приёма антикоагулянтовпрямого действия (АНД, антагонистов витамина К) может быть либо проявлением их передозировки при недостаточном контроле за динамикой показаний протромбинового теста, либо в случае назначения при наличии противопоказаний к их применению. Одновременный приём лекарственных препаратов, таких как амиодарон (кордарон), анаболические гормоны, циметидин, клофибрат, эритромицин, метронидазол, изониазид, фенилбутазон, пироксикам, пропранолол, ципрофлоксацин, хинидин, тамоксифен, тетрациклины, аспирин, ловастатин, офлоксацин, индометацин и др., может усиливать их действие [1,3].

При полноценном лабораторном контроле и поддержании МНО в стандартизированном протромбиновом тесте в пределах не выше 3,0–3,5 (а у людей преклонного возраста — не выше 2,0), геморрагические осложнения крайне редки и минимальны, ограничиваются лишь в отдельных случаях петехиями, синячками, микрогематурией. Большие геморрагии, в том числе макрогематурия с почечной коликой и иногда с анурией, сопровождаются развитием острой постгеморрагической анемии и нестабильной гемодинамикой (коллаптоидные реакции, шок); выявляется резкое удлинение ПВ (МНО>5,0–10,0) и показаний АПТВ, а также коагуляционной пробы с ядом гюрзы. Отсутствие значительного снижения содержания альбумина в плазме и фактора V при нормальных или мало измененных параметрах АЛТ и АСТ, а также значительных изменений печени на УЗИ позволяет исключить ведущую роль печеночной патологии в генезе выявленных нарушений свертываемости крови [1,3].

Гематурия может наблюдаться при использовании пероральных антикоагулянтов, к которым относятся прямой ингибитор тромбина дабигатран, ингибиторы фактора Ха ривароксабан, апиксабан. При их назначении необходимо учитывать факторы геморрагического риска, такие как артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73, тромбоцитопения, сахарный диабет, прием

ацетилсалициловой кислоты до 140 мг/сутки, межлекарственные взаимодействия, частые падения (>2-хв год), прием НПВС, заболевания печени, анемия, плохой антикоагулянтный контроль, злоупотребление алкоголем; у онкологических больных — тромбоцитопения, распад опухоли (прогрессирование), нефротоксичность препаратов, ОНМК в анамнезе [21].

Подсчитано, что наличие 1 фактора риска связано с ежегодной частотой массивных кровотечений в 1,6%, а 2 или более фактора риска увеличивают этот риск до 6,5%. Важно помнить, что при кровотечении, в частности со стороны мочевыводящих путей, всегда следует учитывать вероятность бессимптомной патологии в указанных органах. Результаты исследований показали, что ≈10% кровотечений у пациентов, принимающих варфарин, связаны с поражениями, о наличии которых ранее не было подозрений [21, 22].

Протеинурия

Выявление у пациента протеинурии требует исключения в первую очередь парапротеинемического гемобластоza. В частности, при миеломной болезни протеинурия является составной CRAB — синдрома, связанного с плазмоклеточной пролиферацией (С — гиперкальциемия (> 11,5 мг/дл [> 2,65 ммоль/л]), R — почечная недостаточность (клиренс креатинина <40 мл/мин, креатинин > 2 мг/дл [> 177 мкмоль/л]), А — анемия (Hb < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормального уровня Hb), В — поражение костей (один или более остеолитический очаг, выявленный при рентгенографии, компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии)). Диагноз подтверждает один или более признаков симптомокомплекса CRAB или один или более признаков опухолевой активности: >60% плазматических клеток в костном мозге, соотношение вовлеченных/невовлеченных свободных лёгких цепей иммуноглобулинов сыворотки (СЛЦ)>100; >1 очага поражения (не менее 5 мм), по результатам МРТ [22]. Клиника миеломной нефропатии складывается из упорной протеинурии, повышенной рН мочи без классических признаков нефротического синдрома (отёков, гипопроteinемии, гиперхолестеринемии, гипертонии, ретинопатии). Главную роль играет белок Бенс-Джонса, активно реабсорбируемый из первичной мочи, повреждающий канальцевый эпителий и вызывающий восходящий нефросклероз.

Протеинурия выявляется при AL — амилоидозе, который в 15–20% сочетается с MM, в остальных случаях это — самостоятельное заболевание. Имеет место нефротический синдром

(58%), сердечная недостаточность (71%), гепатомегалия и холестаз (16%), диарея, полинейропатия (26%). Доказательство наличия амилоида получают при биопсии органов/тканей, в первую очередь доступных (подкожно-жировой клетчатки живота, 12-перстной или прямой кишки, слюнной железы, трепанобиопсии костного мозга с окраской на амилоид) [24].

Протеинурия наблюдается у 90% больных с редким наследственным синдромом Имерслунд-Гресбека, проявляющимся мегалобластной анемией с нормальной и субнормальной желудочной секрецией, нормальным содержанием в желудке внутреннего фактора, нарушением кишечного всасывания витамина B_{12} без нарушения всасывания других веществ. Характерны поражение кроветворной ткани, пищеварительной и нервной систем, повышенная восприимчивость к инфекциям. Клинические — бледность кожных покровов и слизистых, субиктеричность, афтозный стоматит, глоссит, гепатоспленомегалия, фуникулярный миелоз (подострая комбинированная дегенерация спинного мозга с поражением задних и боковых канатиков с

развитием парестезий, атаксии, гипорефлексии, выпадением чувствительности), психические нарушения и галлюцинации. Без лечения у пациентов наблюдаются периоды спонтанной клинической ремиссии, сменяющиеся рецидивами, протеинурия сохраняется [25].

Выводы

Итак, исследование общего анализа мочи позволяет оценить не только функцию почек, но и заподозрить наличие заболеваний системы крови. Грамотная интерпретация изменения цвета мочи, эритроцитурии, гемоглобинурии, протеинурии в соответствии с анализом крови и клинической картиной позволяет указать верное направление дальнейшего диагностического поиска, а значит, своевременно назначить адекватную терапию.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Руководство по гематологии*. Под ред. проф. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005.
2. *Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
3. *Гематология: национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
4. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(4):372—435. DOI: 10.18087/cardio.n951.
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
6. Апластическая анемия. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
7. Миелодиспластический синдром. *Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2020.
8. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий (АИГА) у взрослых МЗ РФ*, 2018.
9. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона — Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация) МЗ РФ*, 2015.
10. *Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
11. *Рациональная фармакотерапия в гематологии*. Под ред. О.А. Рукавицына. Москва: Литтерра, 2021.
12. Шатохин Ю.В., Снежко И.В. *Тромбоцитопении (монография)*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
13. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда МЗ РФ*, 2018.
14. *Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X» Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
15. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии МЗ РФ*, 2018.
16. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):447-455. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427
17. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657
18. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). – 245 с.
19. *Серповидно — клеточные нарушения. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.
20. *Васкулиты, ограниченные кожей. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2020.
21. Вавилова Т.В. Антикоагулянтная активность прямых ингибиторов фактора Ха свертывания крови как инструмент обеспечения эффективности и безопасности приема препаратов. *Кардиология*. 2019;59(11S):28-36. DOI: 10.18087/cardio.n951
22. Correction to Grade in: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(4):988. DOI: 10.1016/j.chest.2016.08.1442
23. *Множественная миелома. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2018.
24. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клин. Фармакол. тер.* 2020;29(1):13-24. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
25. *Витамин B_{12} — дефицитная анемия. Клинические рекомендации МЗ РФ*, 2021.

Информация об авторах

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», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Дегтерева Елена Валентиновна, к. м. н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3286-3930, e.degtтерева@mail.ru.

Information about the authors

Yurij V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head. Department of Hematology and Transfusiology (with courses in clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Elena V. Degtereва, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3286-3930, e.degtтерева@mail.ru.

Получено / Received: 11.05.2022

Принято к печати / Accepted: 25.05.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-134-136

РЕЦЕПЦИЯ РИМСКОГО ПРАВА И ЕЁ ЗНАЧЕНИЕ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАВОВОЙ НАУКИ РОССИИ

Г. И. Агансон, А. В. Петренко

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

Статья отражает необходимость и роль рецепции права в современной правовой науке в целом и в сфере медицинского права, способной эффективно отвечать на возникающие вызовы, в частности. Проведён анализ правовых норм, касающихся медицины в Древнем Риме.

Ключевые слова: рецепция, Рим, право, медицина, римское право, медицинское право, здравоохранение

Для цитирования: Агансон Г. И., Петренко А. В. Рецепция римского права и её значение в совершенствовании медицинской правовой науки России. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(2):134-136 DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-134-136

Контактное лицо: Александр Викторович Петренко, fides333@mail.ru

THE ROLE OF THE RECEPTION OF ROMAN LAW IN MEDICAL LEGAL SCIENCE OF RUSSIA

G. I. Aganson, A. V. Petrenko

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

The article reflects the necessity and role of the reception of law in modern legal science in general, and in particular in the field of medical law, capable of effectively responding to emerging challenges. The analysis of legal norms relating to medicine in ancient Rome was carried out.

Keywords: reception, Rome, law, medicine, Roman law, medical law, health care

For citation: Aganson G. I., Petrenko A. V. The role of the reception of Roman law in medical legal science of Russia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(2):134-136. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-134-136

Corresponding author: Alexander V. Petrenko, fides333@mail.ru

Актуальность исследования обусловлена постоянной динамикой развития правовой науки в целом и медицинского права в частности. Медицинское право в том виде, в котором оно существует сегодня, — это итог длительного процесса становления и развития норм, регулирующих отношения врача и пациента, принципов функционирования врачебных объединений (в дальнейшем уже — специализированных медицинских учреждений), которые государство закрепляет и утверждает в праве.

Ещё в период глубокой древности на самых ранних этапах становления государственности, представленной первыми цивилизациями, просматриваются зачатки медицинского права, зафиксированные в классических памятниках права.

Законы царя Хаммурапи (царь первой династии, правившей во II тысячелетии до н. э.) отражают целый ряд правовых аспектов деятельности древневавилонских врачей. Как правило, речь шла об объёме возможного вознаграждения в случае успешного лечения:

«215. Если врачеватель сделал свободному человеку сильный надрез бронзовым ножом и спас человека или сделал надрез в области брови или виска этому человеку бронзовым ножом и спас глаз человека, то он [этот врач] должен получить десять сиклей серебра...

221. Если лекарь срстил сломанную кость или же вылечил больной сустав, больной должен заплатить лекарю пять сиклей серебра.

222. Если это сын мушкенума, он должен заплатить три сикля серебра.

223. Если это раб человека, то хозяин раба должен заплатить лекарю три сикля серебра» [1].

Однако, на наш взгляд, стоит обратиться к памятникам права Римской империи. Римское право, как никакое другое, оказало огромное влияние на становление правовых систем современности. Оно развивалось поступательно, по средствам эволюции и прошло различные стадии, испытало важные преобразования в «материи и форме», адаптировалось к изменениям в обществе, особенно тем, которые произошли в результате расширения Рима в древности. Во время этого длительного и сложного процесса римской правовой системе приходилось взаимодействовать с обычаями, принятыми законами других территорий и прецедентным правом. Это привело к формированию очень сложной, динамически развивающейся системы, состоящей из огромного числа взаимосвязанных и взаимообусловленных элементов. Важной заслугой римских юристов является то, что на определённом этапе, когда правотворчество становилось всё более централизованным, был составлен кодифицированный акт. Именно это, по нашему мнению, позволило впоследствии начаться такому процессу как рецепция римского права.

В Древнем Риме, как и во всех других обществах, практика медицины начиналась как смесь магии и религии. Многие современные термины, например, «условные рефлексы», древние люди понимали, как магические или божественные проявления. Это было логично, поскольку если священники-жрецы могли предсказать события и успокоить гнев богов, они должны были быть в состоянии диагностировать болезнь, прогнозировать её ход, и помочь в лечении. Со временем римское право стало более светским. Оно было таким образом, истолковано, чтобы поддержать светский абсолютизм — позицию, совершенно противоречащую папским претензиям на первенство.

Отметим, что в целом в Риме, по-видимому, не чувствовали какого-либо явного обязательства по развитию общественного здравоохранения, законы принимались лишь тогда, когда это было необходимо. То есть о прогностическом регулировании говорить мы не можем. Хорошим примером является *Lex Regia*, самый ранний известный римский закон, касающийся вопросов здоровья, датированный 8 веком до нашей эры. Этот закон приписывает делать кесарево сечение женщинам, умирающим в родах. Эта забота о жизни ещё не рождённого римского гражданина на этом самом раннем этапе истории Рима, вероятно, была направлена на увеличение населения недавно основанного города Рим.

Ещё один акт римского права запретил сжигание или захоронение трупов в стенах Рима. В

законе 12 таблиц читаем: «*Nominem mortuum in urbe ne sepelito neve urito*». В Риме этой проблемой занимались эдилы (*aedilis*). Фактически они были мировыми судьями, занимающимися похоронными правами, надзором за кладбищами и соблюдением норм на похоронах.

За этим законом последовали многие другие, направленные на соблюдение гигиены в городе, такие как, например, меры, принятые во время великой чумы в Риме в 293 г. до нашей эры.

Римское право обеспечивало высокий уровень лечения. Первым известным законом, определяющим ответственность медицинских работников, стал *Lex Aquileia*, о чём пишет Ульпиан: «*Proculus ait, si medicus servum imperite secuerit, vel ex locato vel ex lege aquilia competere actionem*» (Ulpian Dig. 9.2.7.8). На любого врача, причинившего смерть по неосторожности, накладывались санкции.

В римском праве есть ответ и на вопрос, которые волнует сегодня общественность не только в России, но и во всем мире. Это проблема абортов. Первое законодательство непосредственно относящийся к аборт, было введено только в начале III века. Сам аборт не был наказуем, только действие, связанное с ним, а именно если это было мошенничество или если женщина, подвергшаяся такой процедуре, умирала. В постклассический период римского права (284–527 гг. н. э.) со временем было принято законодательство, предусматривающее наказание за аборт как таковой. Изначально юристы приняли классические тексты, касающиеся абортов без изменений (Dig. ll. 8.2; 1.5.18; 47.11.4 и т. д.). Тем не менее, заметным исключением является Dig. 48.8.8: «*Si mulierem visceribus suis vim inlulisse e quo partum abigeret, constiterit, eam in exilium praeses provinciae exiget*». Это первое законодательное положение, которое наказывает аборт как отдельное противоправное деяние. Теперь впервые он рассматривался как «убийство плода».

Особое значение в Риме придавалось правилам санитарных норм и стандартизации в общественных местах пользования. Например, в общественных банях. Однако отметим тот факт, что смертность всё-таки оставалась крайне высокой, но это было связано прежде всего с отсутствием знаний, в том числе о микробах. Нас, как юристов, больше интересуют правовые нормы и правила, которые возлагали ответственность на недобросовестных врачей. Одна из ключевых заслуг римских юристов в том, что они со временем возвели врачей в отдельный профессиональный статус.

В целом исследование римского медицинского права и его роли требует более детального изучения и выходит за пределы одной научной статьи. Говоря об исследованиях в России, важно понимать то обстоятельство, что в вопросах рецепции у нас был период регресса.

Отмена всего дореволюционного права в ноябре 1918 г. также включала отмену частного права, в том числе это касалось и вопросов медицины. Ленин в своей речи 1922 г. негативно высказывался в отношении старого правопорядка, который он саркастически определил как *сogrus iuris romani*. Однако, несмотря на такую позицию, советское гражданское законодательство, в особенности гражданский кодекс России 1922 г., демонстрирует явное влияние пандектного римского права, что было характерно для периода российской империи. В целом возрождение римского права и всей частноправовой системы начинается после распада СССР. Но полноценно о развитии медицинского права можно говорить лишь с начала XXI в., когда данный вопрос приобретает особую актуальность.

Анализ современных работ юристов показал, что сегодня рецепция римского права приобретает особую значимость, в том числе и по причине covid-19. В определенных вопросах часто приходится полагаться на терминологию, определения и нормы в основном романо-германской правовой семьи.

Из-за общих основополагающих принципов западной правовой мысли терминология римского права всё ещё обеспечивает универсальный язык. В более техническом смысле, термины римского права также являются общим словарным запасом для сравнительного правоведения.

Однако польза римского права не ограничивается его прямым воздействием на содержание современных правовых систем. Есть ещё один значительный вклад римского права: оно оказывает позитивное влияние на подготовку сту-

дентов юридических факультетов, в том числе в рамках специализаций, куда включается и медицинское право. Римские юристы разработали образцовые правовые методы и конструкции, которые по-прежнему актуальны для современного правоведа.

Прежде всего, их достижения предлагают идеальную парадигму для теории принятия решений и юридическое обоснование. Нарботки римских юристов можно использовать не только ученым-исследователям, но и практикующим юристам, занимающимся медицинским правом, что позволит им открыть новые грани и решать сложные правовые задачи.

Современные потребности общества в эффективной системе управления здравоохранением требуют в том числе и модернизации понятийного аппарата, в целях которой важную роль и будет играть рецепция [2], учитывать достижения которой, безусловно, будет необходимо при совершенствовании правовой политики, направленной на систему здравоохранения [3].

Рецепция римского права в области медицинского права требует более детальной и углублённой проработки и позволит усовершенствовать существующие правовые конструкции, а также совершенствовать их в соответствии со сложившимися историческими вызовами, в том числе сформовавшимися из-за посковидной и текущей геополитической ситуации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Хрестоматия по истории медицины: учебное пособие.* Под ред. Д.А. Балалыкина. М.: Литтера, 2012
2. 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.
3. Петренко А.В. Правовая политика: основные приоритеты в современном российском государстве. *Проблемы в российском законодательстве.* 2013;(3):60-64. eLIBRARY ID: 19119251

Информация об авторах

Агансон Герман Игоревич, старший преподаватель кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Петренко Александр Викторович, к. ю. н., доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Information about the authors

German I. Aganson, Senior Lecturer at the Department of Medical Law, Public Health and Healthcare, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Alexander V. Petrenko, Candidate of Law, Associate Professor of the Department of Medical Law, Public Health and Healthcare, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 30.04.2022

Принято к печати / Accepted: 14.06.2022

