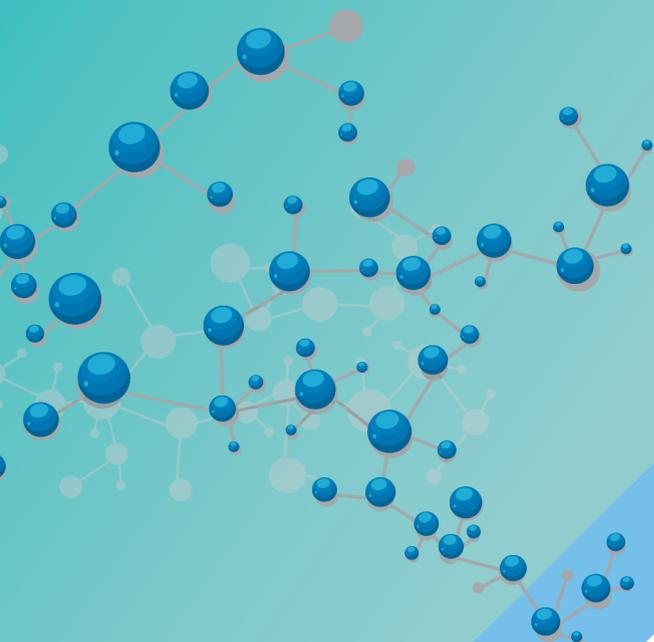


Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russian Journal  
of Therapeutic Practice

№ 3 /2022

Том  
Vol. 3



ROSTOV РОСТОВСКИЙ  
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ  
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону



# Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.3, №3, 2022

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабаева А.Р., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Багмет А.Д., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Брижак З.И., д.псих.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Волкова Н.И., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Воробьев С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Гончарова Э.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)  
Дроботья Н.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Елисеева Л.Н., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Канорский С.Г., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Кастанаян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)

Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Крутиков Е.С., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Крючкова О.Н., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)  
Левитан Б.Н., д.м.н., проф. (Астрахань, Россия)  
Лопатин Ю.М., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Недогода С.В., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скибицкий В.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Стаценко М.Е., д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Тарасова Г.Н., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Терентьев В.П., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Улезько С.И., д.ю.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шавкута Г.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шатохин Ю.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Шульженко Л.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)  
Яковлев А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Бойцов С.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Васюк Ю.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Воевода М.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, Россия)  
Гиляревский С.Р., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Глезер М.Г., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Драпкина О.М., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Иванова Н.Е., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Каркищенко В.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Конради А.О., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Мареев В.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Мартынов А.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Марцевич С.Ю., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Петров В.И., академик РАН, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Скоромец А.А., академик РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Сычев Д.А., член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ткачева О.Н., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шальнова С.А., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ших Е.В., д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Шлык С.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)  
Яхно Н.Н., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

### Адрес редакции и издателя:

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

### Отпечатано: ИП Ютишев А.С.

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

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

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

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

*Ответственный секретарь:*  
**Богданова Д.П.**

*Технический редактор:*  
**Соколова А.В.**

*Верстка –* ИП Ютишев А.С.

# South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.3, №3, 2022

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

## EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Bagmet A.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Brizhak Z.I., Dr. Sci. (Psychology), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)  
Dosaeva G.S., Dr. Sci. (Juridical), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)  
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)  
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Terentyev V.P., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Ulezko S.I., Dr. Sci. (Juridical), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Shulzhenko L.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Iakovlev A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

Arutyunov G.P., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Belenkov Yu.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Boytsov S.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Vasyuk Yu.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Voevoda M.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Novosibirsk, Russia)  
Gilyarevsky S.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Glezer M.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Drapkina O.M., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Ivanova N.E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Karkishchenko V.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Konradi A.O., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Mareev V.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Sychyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)  
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

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

### Postal address:

29, Nakhichevansky 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 № ФЦ 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: 30.09.2022 Order 541  
Circulation: 100. Price is free

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

---

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

|  |       |
|--|-------|
| <i>Канорский С.Г.</i><br>РЕВЕРСИЯ И РЕМИССИЯ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЦЕЛИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....  | 7-16  |
| <i>Ахмедов В.А., Ливзан М.А., Гаус О.В.</i><br>КОВИД-19 И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? .....  | 17-24 |
| <i>Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В., Шлык С.В., Дроботя Н.В., Шпаковский Д.Б.</i><br>МИКРОТРУБОЧКИ ЦИТОСКЕЛЕТА КЛЕТОК КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ МИШЕНЕЙ ДЕЙСТВИЯ<br>ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ..... | 25-31 |

### Оригинальные исследования

|  |       |
|--|-------|
| <i>Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Годунко Е.С., Хатламаджиян В.В.</i><br>ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ<br>И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ .....          | 32-40 |
| <i>Самакаев А.С., Глова С.Е., Хаишева Л.А., Шлык С.В.</i><br>ОЦЕНКА УРОВНЯ ФАКТОРА ФИБРОЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА<br>И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК .....                                    | 41-49 |
| <i>Кудряшов Е.А., Скибицкий В.В., Заболотских Т.Б., Кудряшова Ю.А.</i><br>КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....   | 50-59 |
| <i>Лобанова Н.Ю., Чичерина Е.Н., Мальчикова С.В., Максимчук-Колобова Н.С.</i><br>НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА НА ЭНДОТЕЛИИ СТЕНКИ СОННОЙ АРТЕРИИ И КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ<br>У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ..... | 60-67 |
| <i>Горбань В.В., Манто В.С., Горбань Е.В.</i><br>ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ЛИЦ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ<br>ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....  | 68-75 |
| <i>Гончарова З.А., Ужахов Р.М., Мегерян В.А.</i><br>КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ.....  | 76-84 |

### Клинические случаи

|  |        |
|--|--------|
| <i>Галеева З.М., Галявич А.С., Балеева Л.В., Сабирзянова А.Н., Галимзянова Л.А., Голубева Г.А.</i><br>О ПРИЧИНАХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ.....  | 85-90  |
| <i>Чумаченко Н.В., Кижватова Н.В., Космачева Е.Д., Пахолков А.Н., Федорченко А.Н.</i><br>ПАРАДОКСЫ В ЭМБОЛИИ: ВЕДЕНИЕ МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ<br>ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ..... | 91-96  |
| <i>Рощина А. А., Юпатова М. И., Никитина Н. М.</i><br>КРИТИЧЕСКАЯ КОАГУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19.....   | 97-107 |

### Лекции

|  |         |
|--|---------|
| <i>Шавкута Г.В.</i><br>ХРОНИЧЕСКАЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ) ..... | 108-115 |
|--|---------|

### Обмен опытом

|   |         |
|---|---------|
| <i>Пономарева Е.Ю., Ребров А.П.</i><br>РЕАЛИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ. .... | 116-120 |
|---|---------|

---

## CONTENTS:

### Review

*Kanorskii S.G.*

REVERSION AND REMISSION ARE PROMISING TARGETS FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS..... 7-16

*Akhmedov V. A., Livzan M. A., Gaus O. V.*

COVID-19 AND ARRHYTHMIAS - IS THERE A RELATIONSHIP?..... 17-24

*Dodokhova M. A., Kotieva I. M., Safronenko A. V., Shlyk S. V., Drobotya N. V., Shpakovsky D. B.*

MICROTUBULES AS A TARGET OF ANTITUMOR DRUGS..... 25-31

### Origins

*Safronenko V.A., Chesnikova A.I., Godunko E.S., Hhatlamadzhiyan V.V.*

ASSESSMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN FRAGILE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE..... 32-40

*Samakaev A. S., Glova S. E., Khaisheva L. A., Shlyk S. V.*

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF FIBROSISING FACTORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE..... 41-49

*Kudryashov E. A., Skibitsky V. V., Zabolotskikh T. B., Kudryashova Y. A.*

CLINICAL PORTRAIT OF THE AMBULATORY PATIENT WITH DIABETES 2 TYPES ..... 50-59

*Lobanova N. Iu., Chicherina E. N., Malchikova S. V., Maksimchuk-Kolobova N. S.*

FLUID SHEAR STRESS ON THE ENDOTHELIUM OF THE CAROTID ARTERY WALL AND CORONARY ARTERY CALCINOSIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION..... 60-67

*Gorban V. V., Manto V. S., Gorban E. V.*

THE GENDER FEATURES OF THE COMPOUND BODY COMPOSITION IN PEOPLE OF MIDDLE AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION ..... 68-75

*Goncharova Z. A., Uzhakhov R. M., Megeryan V. A.*

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS IN REPUBLIC OF INGUSHETIA ..... 76-84

### Clinical cases

*Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Sabirzyanova A. N., Galimzyanova L. A., Golubeva G. A.*

ABOUT THE CASES OF DILATED CARDIOMYOPATHY ..... 85-90

*Chumachenko N. V., Kizhvatova N. V., Kosmacheva H. D., Pakholkov A. N., Fedorchenko A. N.*

PARADOXES IN EMBOLISM: MANAGEMENT OF A YOUNG FEMALE PATIENT WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION..... 91-96

*Roshchina A. A., Yumatova M. I., Nikitina N. M.*

MARKABLE COAGULOPATHY IN THE PATIENT WITH SEVERE COVID-19 ..... 97-107

### Lectures

*Shavkuta G. V.*

CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA ..... 108-115

### Experience exchange

*Ponomareva E. Yu., Rebrov A. P.*

IMPLEMENTATION OF EDUCATIONAL TECHNOLOGIES IN THE PROCESS OF TEACHING HOSPITAL THERAPY..... 116-120

## Глубокоуважаемые коллеги!

В очередном номере «Южно-Российского журнала терапевтической практики» Вашему вниманию предлагаются 3 обзорных статьи, посвящённые актуальным проблемам практического здравоохранения. В обзоре профессора С.Т. Канорского представлены современные возможности достижения длительной ремиссии сахарного диабета 2 типа с помощью различных подходов к лечению, включая медикаментозные препараты, бариатрическую хирургию, низкокалорийную диету, физические упражнения. Опираясь на результаты исследований последних лет, автор подчеркивает, что ремиссия должна рассматриваться как основная цель, особенно для пациентов с преддиабетом и недавно диагностированным СД 2 типа.



Учитывая актуальность проблемы COVID-19, особого внимания заслуживает обзор, подготовленный авторами из Омского государственного медицинского университета (В.А. Ахмедов, М.А. Ливзан, О.В. Гаус), в котором обсуждается проблема нарушений ритма сердца как у пациентов с тяжёлым течением заболевания, так и в постковидном периоде, обобщаются данные о возможных патофизиологических механизмах и проаритмических факторах.

Сложной проблеме поиска новых мишеней для противоопухолевой и антиметастатической терапии посвящена статья группы авторов Ростовского государственного медицинского университета (М.А. Додохова, И.М. Котиева, А.В. Сафроненко, С.В. Шлык, Н.В. Дроботя, Д.Б. Шпаковский).

В данном номере журнала вниманию читателей предлагается лекция для практикующих врачей, подготовленная профессором Г.В. Шавкута, в которой освещены вопросы этиопатогенеза, классификации, особенностей клинического течения, лабораторной и инструментальной диагностики, а также возможности консервативного и хирургического лечения хронической мезентериальной ишемии.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным проблемам терапевтической практики. В статье В.А. Сафроненко с соавторами проводится сравнительная оценка когнитивных нарушений у «хрупких» пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности. В работе А.С. Самакаева с соавторами представлены результаты исследования, свидетельствующие о целесообразности определения уровня факторов фиброобразования у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Заслуживает внимания статья Е.А. Кудряшова с соавторами, в которой проводится оценка клинического статуса, метаболического профиля и проводимой кардиотропной, сахароснижающей терапии у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. В статье В.В. Горбань, В.С. Манто, Е.В. Горбань представлены результаты изучения у лиц среднего возраста с артериальной гипертензией параметров композиционного состава тела человека для определения мишеней профилактики и лечения. Статья Н.Ю. Лобано-

вой с соавторами посвящена оценке взаимообусловленности изменений скорости сдвига на эндотелии стенки общей сонной артерии с величиной индекса коронарной кальцификации у пациентов с гипертонической болезнью. Представляет интерес статья З.А. Гончаровой, Р. М. Ужахова и В.А. Мегерян, в которой проведен анализ клинико-эпидемиологических показателей и факторов риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия.

В разделе «Клинические случаи» вниманию читателей предлагаются разборы трёх диагностически трудных клинических случаев.

Безусловно, заслуживает внимания статья авторов из Саратовского государственного медицинского университета (Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров), представленная в разделе «Обмен опытом», в которой обсуждается роль образовательных технологий и их реализация в процессе преподавания госпитальной терапии.

Надеемся, что знакомство с очередным номером журнала будет интересным и полезным. Желаем приятного чтения!

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

© Канорский С.Г., 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16

## РЕВЕРСИЯ И РЕМИССИЯ — ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЦЕЛИ ДЛЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

**С. Г. Канорский***ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия*

Снижение массы тела и изменение образа жизни способны привести к обратному развитию патофизиологических процессов, лежащих в основе сахарного диабета 2 типа, в том числе к достижению ремиссии болезни. Проведены поиск и анализ 9109 литературных источников из баз данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary по ключевым словам «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». В обзоре представлены и критически оценены современные возможности достижения ремиссии сахарного диабета 2 типа с помощью бариатрической хирургии, медикаментозных препаратов, очень низкокалорийной и низкоуглеводной диет, физических упражнений.

**Ключевые слова:** обзор, сахарный диабет 2 типа, ремиссия, диета, медикаментозное лечение, бариатрическая хирургия

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Реверсия и ремиссия – перспективные цели для больных сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):7-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16.

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

## REVERSION AND REMISSION ARE PROMISING TARGETS FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**S.G. Kanorskii***Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Weight loss and lifestyle changes can reverse the pathophysiological processes underlying type 2 diabetes, including achieving remission of the disease. A search and analysis of 9109 literature sources from the Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary databases was carried out for the keywords «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». The review presents and critically evaluates the current possibilities of achieving remission of type 2 diabetes mellitus with the help of bariatric surgery, medications, very low-calorie and low-carbohydrate diets, and exercise.

**Keywords:** review, type 2 diabetes, remission, diet, drug treatment, bariatric surgery

**For citation:** Kanorskii S.G. Reversion and remission are promising targets for patients with type 2 diabetes mellitus. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):7-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-7-16.

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

### Введение

В современных условиях ожирение и часто следующий за ним сахарный диабет (СД) 2 типа (СД2) представляют собой взаимосвязанную неконтролируемую неинфекционную пандемию, охватившую многие страны мира [1]. СД2 (около 90% всех случаев СД) развивается в результате сочетания генетических факторов и факторов окружающей среды, а нездоровое питание и отсутствие физической активности признаются наиболее значимыми факторами риска

его развития [2]. Первичным патофизиологическим дефектом при СД2 являются инсулинорезистентность печени, мышечной и/или жировой ткани, а также нарушение функции бета-клеток поджелудочной железы. СД2 возникает, когда бета-клетки становятся неспособными компенсировать резистентность к инсулину, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе и гипергликемии, обычно ассоциирующейся с артериальной гипертензией и дислипидемией [3, 4]. Длительная гипергликемия сопровождается глюкозотоксичностью, которая вызывает

дисфункцию бета-клеток и уменьшение их массы, способствуя дальнейшему ухудшению течения СД2 [5]. СД2 требует пожизненного лечения, но инвалидизирующие и сокращающие жизнь осложнения наступают, несмотря проводимую терапию [6]. Без стратегических сдвигов к эффективным профилактическим действиям на глобальном уровне, согласно прогнозам, распространённость СД у взрослых (20–79 лет) в мире к 2030 г. составит 643, а к 2045 г. — 783 миллиона человек<sup>1</sup>.

В то время как медикаментозное лечение СД2 направлено на предотвращение или более позднее развитие сердечно-сосудистых осложнений [7, 8], потеря веса и изменение образа жизни способны привести к обратному развитию (реверсии) патофизиологических процессов, лежащих в основе СД2, в том числе к достижению ремиссии болезни [9].

С целью установления современных возможностей достижения ремиссии СД2, которые мало представлены в действующих рекомендациях по лечению этого заболевания, проведен поиск и анализ литературных источников в базах данных Scopus, Web of Science, PubMed/MedLine, The CochraneLibrary по ключевым словам «diabetes remission», «diabetes reversal», «bariatric surgery», «very low-calorie diet», «low carbohydrate diet». Использовались фильтры «clinical trial», «meta-analysis», «randomized controlled trial», «review», «systematic review», «5 years». Для включения в обзор рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления о возможностях ремиссии СД2 при использовании нехирургических и хирургических методов. Отдельные исследования оценивались в отношении их пригодности для включения в обзор с учётом значимости для реверсии и ремиссии СД2. Предпочтение при выборе публикаций отдавали полнотекстовым статьям в рецензируемых журналах, имеющих высокий импакт-фактор. После скрининга 9109 источников литературы отобраны и проанализированы 124 наиболее значимые статьи, доступные в полнотекстовом формате, из них в обзор вошли 57 наиболее цитируемых.

### Что такое ремиссия сахарного диабета 2 типа?

Чтобы понять концепцию ремиссии СД2, необходимо рассмотреть её определение. Первое определение предполагало, что ремиссия СД2

— это достижение уровня гликемии ниже показателя, позволяющего диагностировать СД, при отсутствии какой-либо фармакологической или хирургической его терапии. Предлагалось разделение ремиссии на частичную (достижение уровня гликемии ниже порогового значения для диагностики СД — гликированный гемоглобин [HbA1c] <6,5%) или полную (возвращение к нормальному гликемическому состоянию — HbA1c <5,7%). В обеих группах предполагалась продолжительность такого статуса >1 года, а в случае полной ремиссии в течение ≥5 лет при отсутствии фармакотерапии можно было констатировать длительную ремиссию [10]. В дальнейшем предлагалось считать ремиссией СД2 достижение гликемии ниже порогового значения, используемого для его диагностики, которое сохраняется в течение как минимум 6 месяцев после прекращения всех видов гипогликемизирующей терапии [11].

Согласно другому, более современному определению, ремиссия СД2 — это здоровое клиническое состояние, связанное с достижением уровня HbA1c ниже целевого порога, который сохраняется в течение минимум 6 месяцев, с непрерывным применением метформина и/или изменением образа жизни или без них при условии, что состояние не связано с сопутствующими заболеваниями, сопутствующей терапией или осложнениями. Эти же авторы предложили классификацию ремиссии СД2, основанную на метаболических, клинко-биохимических и фармакологических параметрах [12]:

- метаболическая ремиссия — устранение дефекта секреции инсулина или резистентности к инсулину;
- клиническая или частичная ремиссия — достижение уровня HbA1c ниже установленного для индивидуума целевого показателя;
- биохимическая или полная ремиссия — достижение уровня HbA1c ниже порогового значения для диагностики СД;
- фармакологическая ремиссия — отсутствие необходимости в какой-либо медикаментозной терапии.

Недавно в консенсусном документе международной группы экспертов ремиссией было названо устойчивое метаболическое улучшение при СД2 — возвращение уровня HbA1c до <6,5%, которое происходит либо спонтанно, либо после вмешательства и сохраняется в течение ≥3 месяцев при отсутствии обычной гипогликемизирующей терапии. Для определения ремиссии в качестве альтернативы HbA1c могут применяться уровень глюкозы в плазме крови натощак <7,0 ммоль/л или расчётный уровень HbA1c <6,5% на основе значений непрерывного мониторинга уровня глюкозы. При этом эксперты со-

<sup>1</sup> International Diabetes Federation (2021) IDF Diabetes Atlas. Available from [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). Доступ 22 июля 2022 года.

гласились с тем, что следует избегать термина «излечение» в контексте клинического ведения СД2 [13].

В общей популяции больных СД2 частота его ремиссии в настоящее время очень низка [14]. У большинства людей с СД2 наблюдается прогрессирование заболевания с ростом уровней глюкозы плазмы натощак и HbA1c, сопровождающееся увеличением использования лекарственных средств с течением времени. В этой связи способность остановить прогрессирование заболевания или достичь его ремиссии уже можно считать клинически значимой. Поэтому в исследованиях оценивают не только ремиссию, но и реверсию СД2, определяя её как возврат к нормогликемии без указания сроков её сохранения [13].

СД2 долгое время считался хроническим необратимым заболеванием, требующим постоянного титрования и добавления фармакотерапии с неуклонной прогрессией до зависимости от инсулина более, чем у 50% пациентов в течение 10 лет [15]. Однако накапливается научная информация о возможности новых принципов лечения болезни, в которых приоритет отдаётся обратному развитию (реверсии) и ремиссии СД2 [16]. Всемирная организация здравоохранения (WHO), Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), благотворительная Организация по борьбе с диабетом в Великобритании (Diabetes UK) признают, что СД2 является метаболически обратимым, по крайней мере, в течение определенного периода времени. В качестве способов достижения такого развития патологического процесса обычно рассматриваются низкоуглеводные диеты (НУД), очень низкокалорийные диеты (ОНКД), физические упражнения и бариатрическая хирургия.

### Бариатрическая хирургия

На протяжении более 30 лет известно, что бариатрическая хирургия (БХ) способна вызывать реверсию СД2 типа и изменять исходы лечения у пациентов с ожирением. Однако только в 2016 г. были приняты рекомендации, одобренные 45 национальными медицинскими обществами по всему миру, в которых предлагается использовать БХ для лечения СД2 у взрослых с индексом массы тела (ИМТ) >40 или >35 кг/м<sup>2</sup> при наличии сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением [17]. В дополнение к раннему выраженному послеоперационному улучшению гликемии и чувствительности к инсулину, БХ вызывает изменения в выбросе желудочно-

кишечных гормонов, включая грелин, лептин, холецистокинин, пептид YY и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Последний, в дополнение к поддержанию эугликемии, может корректировать пищевое поведение через ось кишечник-мозг. Постпрандиальные уровни эндогенного ГПП-1 после БХ способны оказаться в 10–20 раз выше, чем до операции [18]. БХ ассоциируется с резкими изменениями микробиома кишечника от профиля, «вызывающего ожирение», к «худому» [19]. Точные нейроэндокринные механизмы, с помощью которых БХ реализует эффект улучшения гликемического профиля, ещё полностью не изучены. Предполагается, что его обеспечивает комбинация внезапного резкого снижения поступления энергии с пищей, изменения тонуса блуждающего нерва, выделения кишечных гормонов, центрального контроля аппетита, метаболизма желчных кислот, перепрограммирования метаболизма глюкозы в кишечнике и кишечного микробиома, что первоначально вызывает реверсию СД2 типа у 58–95% пациентов [20].

Хотя БХ обладает значительной способностью вызывать ремиссию СД2, она достигается не у всех пациентов и со временем эффективность процедуры может ослабевать. В ретроспективном когортном исследовании у 4434 взрослых больных с СД2, перенёвших шунтирование желудка, полная ремиссия в течение 5 лет после операции констатировалась в 68,2% случаев и продолжалась в среднем 8,3 года. Но у 35,1% пациентов наступал рецидив СД2 к 5 году наблюдения [21]. При длительном наблюдении за участниками проспективного когортного исследования SOS частота ремиссии СД2 у подвергавшихся операции (n=2010) снижалась с 72,3% через 2 года до 38,1% через 10 лет и 30,4% через 15 лет, всё же оставаясь значительно выше, чем в контрольной группе (n=2037), — 6,5% через 15 лет. Благодаря этому в группе БХ удавалось снижать риск микрососудистых (относительный риск [ОР] — 0,44; 95% доверительный интервал [ДИ] — 0,34–0,56; p<0,001) и макрососудистых осложнений СД2 (ОР — 0,68; 95% ДИ — 0,54–0,85; p<0,001) [22].

Представляют интерес результаты рандомизированного исследования SLEEVEPASS, в котором проводилось сравнение 10-летних исходов наиболее популярных бариатрических операций — лапароскопического шунтирования желудка по методу Roux-en-Y (n=119) и лапароскопической рукавной резекции желудка (n=121) у взрослых пациентов со средним ИМТ 44,6 кг/м<sup>2</sup>. Несмотря на большее снижение массы тела после первого способа оперативного вмешательства, частота достижения ремиссии СД2 значительно не различалась (33% и 26% соответственно; p=0,63) [23]. В другом двойном слепом исследо-

вании у 114 взрослых с СД2 и ожирением также сопоставлялись лапароскопическое шунтирование желудка по методу Roux-en-Y и лапароскопическая рукавная резекция желудка. Первичная конечная точка (ремиссия СД2 через 5 лет, определявшаяся как уровень HbA1c <6% без использования гипогликемизирующих препаратов) существенно чаще регистрировалась после первого типа операции — у 47% против 33% пациентов ( $p=0,009$ ) при аналогичном риске осложнений [24].

Как и любое оперативное вмешательство, БХ ассоциируется с риском осложнений, хотя он сравнительно невелик. В рандомизированных клинических исследованиях уровень смертности в течение 30 дней составлял 0,08%, а после 30 дней — 0,31%, частота осложнений — 17%, повторных операций — 7% [25]. Значительные осложнения БХ включают несостоятельность анастомоза, кровотечение, эзофагит, демпинг-синдром, дефицит макро- и микронутриентов [26]. По данным крупного ретроспективного анализа, использование рукавной резекции желудка ( $n=79\ 813$ ) было связано со значительно более низкой частотой повторных госпитализаций в течение 30 дней (ОР — 0,77; 95% ДИ — 0,74–0,81) и снижением риска желудочно-кишечных кровотечений (ОР — 0,87; 95% ДИ — 0,78–0,98) по сравнению с шунтированием желудка по методу Roux-en-Y ( $n=114\ 435$ ). Однако рукавная резекция желудка сопровождалась повышенным риском повторной операции по сравнению с шунтированием желудка (ОР — 1,21; 95% ДИ, 1,08–1,35) [27]. Для каждого пациента эти риски необходимо сопоставлять с рисками, связанными с отсутствием лечения морбидного ожирения. В настоящее время продолжается поиск других медицинских вмешательств, способных оказывать эффект, сходный с таковым БХ, показанной только при морбидном ожирении, но без необходимости инвазивной анатомической перестройки.

### Медикаментозное лечение

Большинство руководств по лечению СД2 сосредоточены на фармакотерапии гипергликемии, а не на снижении массы тела, которое всегда являлось частью основного лечения [28]. При этом увеличение расходов на традиционное лечение СД2 в США не привело к улучшению исходов [29]. Между тем возможность реверсии СД2 с помощью фармакотерапии была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и с помощью препаратов с различным механизмом действия — стратегий, которые не были

приняты в качестве лечения первой линии.

Показано, что интенсивная инсулиноterapia в течение 2–3 недель в дебюте СД2 (в идеале до 2 лет от начала болезни) может вызывать гликемическую ремиссию, при которой пациенты способны поддерживать нормогликемию без гипогликемизирующих препаратов. По данным метаанализа, краткосрочная интенсивная инсулиноterapia значительно улучшала функцию бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывая ремиссию у 46% пациентов через 12 месяцев и у 42% — через 24 месяца [30]. Этот эффект не зависел от потери веса, пациенты не применяли ОНКД или НУД. Важной предпосылкой механизма лечебного эффекта кратковременной интенсивной инсулинотерапии считали редифференцировку бета-клеток, которая способна изменить патофизиологию при раннем СД2 и его естественное течение [31]. Очевидными недостатками интенсивной инсулинотерапии для достижения ремиссии СД2 являются высокий риск гипогликемии и, по меньшей мере, отсутствие пользы в отношении снижения веса.

Более двух десятилетий известен орлистат — препарат для лечения ожирения, являющийся специфическим ингибитором желудочно-кишечных липаз длительного действия, практически не всасывающийся в кишечнике. Орлистат имитирует механизм действия, эффекты и отдаленные результаты, отмечавшиеся при ограничении калорийности пищи, без фактического ограничения ее потребления. У больных СД2 с ожирением отмечалось улучшение гликемического контроля при использовании орлистата, что объясняли повышением чувствительности к инсулину, более медленным и неполным перевариванием жиров пищи со снижением уровня незатерифицированных жирных кислот в плазме после еды, уменьшением висцеральной жировой ткани, а также стимуляцией секреции ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) [32]. Применению орлистата препятствуют очень часто возникающие побочные эффекты: маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы на дефекацию, стеаторея, диарея. Попытки использовать для их устранения диету с низким содержанием жиров и начинать лечение с более низкой дозы не оказывают существенного влияния на приверженность к терапии, которая остается низкой.

Сахароснижающие препараты более новых классов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонисты ГПП-1, вызывают снижение массы тела, но вторые в значительной степени [33]. Агонисты ГПП-1 лираглутид и семаглутид первоначально были разработаны для лечения СД2 и продолжают при-

меняться по этому показанию. Однако в последнее время подкожное введение 1 раз в неделю более эффективно снижающего вес семаглутида [34] стали использовать для коррекции ожирения. ГПП-1 уменьшают аппетит, воздействуя на рецепторы ГПП-1 в гипоталамусе, регулирующие потребление пищи, задерживают опорожнение желудка, что создает отрицательный баланс энергии в организме и способствует снижению веса [35].

Для лечения ожирения разработаны более высокие дозы ГПП-1. В двойном слепом рандомизированном исследовании у взрослых с ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> и СД2 (HbA1c 7–10%) оценивалась эффективность и безопасность подкожного введения семаглутида 1 раз в неделю в дозах 2,4 мг или 1,0 мг (доза, одобренная для лечения СД2) или плацебо. Через 68 недель среднее снижение массы тела в группе семаглутида 2,4 мг (n=404) составляло 9,6%, семаглутида 1,0 мг (n=403) — 7,0% против 3,4% в группе плацебо (n=403). В конце исследования участники, получавшие высокую дозу семаглутида, имели средний уровень HbA1c 6,4% (соответствует преддиабету и, следовательно, ниже порога для диагностики СД2). При использовании препарата в дозе 1,0 мг средний уровень HbA1c составлял 6,6% (все еще СД2), а при приеме плацебо — 7,8%. Наиболее частыми побочными эффектами высокой дозы семаглутида были легко или умеренно выраженные желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, диарею и запор, о которых сообщили 87,6% участников работы [36].

Новый двойной аналог ГПП-1/ГИП тирзепатид в дозах 5 мг, 10 мг или 15 мг подкожно 1 раз в неделю оценивался в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы SURPASS-1 у 478 взрослых больных СД2 (средние исходный уровень HbA1c — 7,9%, ИМТ — 31,9 кг/м<sup>2</sup>). При использовании дозы 15 мг 51,7% участников работы достигли уровня HbA1c  $< 5,7\%$  (нормогликемия), а средняя потеря веса составляла 9,5 кг (11,0%) за 40 недель. В группах лечения тирзепатидом не отмечалось тяжелой гипогликемии ( $< 3$  ммоль/л). Наиболее часто регистрировавшиеся нежелательные явления были связаны с желудочно-кишечным трактом, имели лёгкую или среднюю степень тяжести, обычно возникали в период повышения дозы. Частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений составляла менее 7% в каждой группе лечения тирзепатидом [37]. В открытом сравнительном 40 недельном исследовании у 1879 взрослых больных СД2 (средний исходный уровень HbA1c — 8,28%) тирзепатид в дозе 5 мг, 10 мг или 15 мг превосходил семаглутид в дозе 1,0 мг подкожно 1 раз в неделю по влиянию на уровень HbA1c и снижение мас-

сы тела. Целевой уровень HbA1c  $< 5,7\%$  (нормогликемия) достигался у 27–46% пациентов, получавших тирзепатид, и у 19% — в группе семаглутида. Желудочно-кишечные нежелательные явления в группах тирзепатида и семаглутида в основном были лёгкой или средней степени тяжести (тошнота — 17–22% против 18%; диарея — 13–16% против 12%; рвота — 6–10% против 8% случаев соответственно) [38].

В настоящее время ещё нет данных о возможности длительного сохранения ремиссии СД2, опосредованной аналогами ГПП-1/ГИП, после прекращения их применения. Согласно строгому определению ремиссии, ремиссия СД2 при продолжительном применении аналогов ГПП-1/ГИП может не рассматриваться в качестве ремиссии, если эти препараты считаются гипогликемизирующими, а не средствами для снижения массы тела [13].

### Диеты и физические упражнения

Диетотерапия СД2 направлена на улучшение гликемического контроля за счёт умеренного снижения массы тела. Умеренная потеря веса ( $\geq 5\%$  массы тела) значительно улучшает гликемический контроль, но обычно этого недостаточно для достижения ремиссии СД2 [29]. На фоне ДОНК у пациентов с СД2 и избыточной массой тела или ожирением раннее резкое снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак наступало до значительной потери веса даже при полном отсутствии фармакотерапии. Хотя достижение нормогликемии с помощью диеты при СД2 у больных с избыточной массой тела удавалось легко, для её поддержания (длительной ремиссии) требовалась устойчивая потеря веса, сложность сохранения которой отмечалась во многих исследованиях [39].

В исследовании Look AHEAD оценивалась вероятность достижения ремиссии СД2 у пациентов с избыточной массой тела под действием интенсивной программы повышения физической активности и снижения исходного веса. Через 4 года в группе активного вмешательства (n=2241) ремиссия (частичная или полная) отмечалась у 7,3% против 2,0% в группе стандартного консультирования (n=2262) (p $< 0,001$ ). Непрерывная устойчивая ремиссия СД2 оказалась еще более редким явлением [40]. В то же время у участников исследования, которые потеряли  $\geq 10\%$  массы тела за 1 год, риск смерти через 16,7 года снижался на 21% (ОР — 0,79; 95% ДИ — 0,67–0,94; p=0,007) по сравнению с группой обычного ведения [41].

Участникам исследования DiRECT с длитель-

ностью анамнеза СД2 <6 лет и ИМТ 27–45 кг/м<sup>2</sup> отменяли сахароснижающие и антигипертензивные препараты, проводили полную замену диеты на специальные коктейли/супы (825–853 ккал/день в течение 3–5 месяцев), поэтапно повторно вводя обычную пищу (2–8 недель) с оказанием поддержки потери веса в течение 2 лет. Ремиссия СД2 (HbA1c <6,5% без гипогликемизирующих препаратов) в группе вмешательства наблюдалась в 46% случаев через 12 месяцев и в 36% — через 24 месяца [42]. Подобные результаты вскоре были получены в исследовании DIADEM-I [43].

Потеря веса была самым сильным предиктором ремиссии СД2 через 12 месяцев в исследовании DiRECT (скорректированное отношение шансов — 1,24;  $p < 0,0001$ ) и 24 месяца (скорректированное отношение шансов — 1,23;  $p < 0,0001$ ). Важнейшей особенностью, отличавшей достигавших от не достигавших ремиссии людей, было улучшение первой фазы секреции инсулина. Вероятно, существует точка, в которой функция бета-клеток снижается до уровня, от которого она уже не может восстановиться только при изменении образа жизни, даже если проводимые вмешательства всё ещё вызывают значительное клиническое улучшение [44].

В популяционной выборке взрослых с выявленным скринингом СД2 ( $n=867$ ) потеря веса  $\geq 10\%$  в начале траектории заболевания была связана с удвоением вероятности ремиссии через 5 лет. По сравнению с людьми, которые сохраняли прежний вес, у добивавшихся потери веса  $\geq 10\%$  после постановки диагноза СД2, причем без интенсивного вмешательства в образ жизни или экстремального ограничения калорийности пищи, отмечалась более высокая вероятность ремиссии в первый год (отношение шансов — 1,77; 95% ДИ — 1,32–2,38;  $p < 0,01$ ) и в последующие 5 лет (отношение шансов — 2,43; 95% ДИ — 1,78–3,31;  $p < 0,01$ ) [45]. Следовательно, ремиссии следует добиваться как можно раньше от момента диагностики СД2.

Серьезная критика ДОНК (например, той, что использовалась в исследовании DiRECT) заключается в том, что она не представляла собой блюда, приготовленные из натуральных цельных продуктов, а состояла из жидких заменителей на основе полностью обработанных продуктов, что может подвергать пациентов риску дефицита микронутриентов, требующего применения пищевых добавок с поливитаминами [46]. Долгосрочное поддержание сниженного веса лучше удается после более быстрой предыдущей потери веса [47], но проблема возрождения аппетита после возобновления нормальной диеты не решена окончательно. Эффективное снижение веса в краткосрочный период может сопровождать-

ся его поддержанием, если дополняется верной стратегией образа жизни в дальнейшем.

Не все пациенты с СД2 имеют избыточный вес или ожирение. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, какой диетический подход является наиболее подходящим для этой группы. Возможно, для пациентов с нормальным весом больше подходит НУД, так как им не требуется ограничение калорийности пищи.

Существует несколько различных определений НУД, в целом основанных на ограничении потребления углеводов до 20–130 г в день (что соответствует 6–26% от общего количества потребляемой энергии) [48]. При ограничении потребления углеводов, не только сахара, но также зерновых и крахмалистых овощей, СД2 может протекать легче [49]. НУД были одобрены Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета в качестве подходящей системы питания [50].

Ограничением литературных данных о НУД является отсутствие долгосрочных наблюдений, отчасти из-за сложности её поддержания в течение длительного времени. Основная проблема заключается в том, что её сторонники предлагают высокое потребление жиров, а это затрудняет широкое принятие НУД практикующими врачами. По-видимому, не существует универсальной стратегии выбора продуктов питания для всех людей, включая ограничение углеводов. Выбор диеты должен основываться на научных данных, служить достижению целей лечения, улучшению здоровья и качества жизни. Необходимо учитывать приемлемость диеты для конкретного человека, без которой нельзя надеяться на приверженность к ней.

Общепринято, что физические упражнения улучшают гликемический контроль. Однако многие больные СД2 не могут или не хотят заниматься физическими упражнениями. Ожирение само по себе может препятствовать выполнению физических нагрузок, например, если закономерно сопровождается заболеванием суставов. Назначение физических упражнений само по себе вряд ли будет эффективным лечением первой линии для достижения ремиссии СД2. Существует мало доказательств того, что пациенты с СД2 достаточно привержены назначенной программе физических упражнений, чтобы они оказали значительное влияние на течение заболевания [51].

Если есть надежда на приверженность, следует рекомендовать физические упражнения для поддержания достигнутой ремиссии СД2, когда прекращается применение строгой диеты и увеличивается потребление калорий. Предлагается стремиться к аэробной физической активности умеренной интенсивности (50–70% от мак-

симальной частоты сердечных сокращений) более 150 минут в неделю, разделенной на 3 дня в неделю, и без перерыва более, чем на 2 дня подряд без физических упражнений [52]. Существует множество форм упражнений, которые можно рекомендовать при СД2, но наиболее эффективными для снижения постпрандиальной гликемии и резистентности к инсулину представляются тренировки с отягощениями перед приемом пищи [53] и интенсивные интервальные упражнения [54]. В качестве альтернативы физическим упражнениям предлагаются устройства для нейромышечной электрической стимуляции, которые обеспечивают значительный расход энергии, но не требуют от малоподвижных людей активных движений. Достоинством этих устройств является возможность напрямую тренировать большие группы мышц без нагрузки на суставы и необходимости амплитудных движений туловища или конечностей, часто вызывающих боль [55].

### Необходимость учёта рисков и преимуществ

Снижение HbA1c до нормального уровня при использовании комбинаций гипогликемизирующих препаратов у пациентов с большой продолжительностью СД2 ассоциировалось с повышением смертности, вероятно, из-за желудочковой тахикардии, провоцируемой относительной гипогликемией [56]. О таких событиях не сообщалось у небольшой когорты людей, достигавших и поддерживавших уровень HbA1c <6,0% в результате соблюдения диеты [42]. Однако следует учитывать, что строгое ограничение калорийности пищи без учёта содержания питательных веществ и соблюдение несбалансированных диет могут иметь ряд нежелательных последствий [39]:

- быстрая потеря веса сопровождается значительным снижением артериального давления, что способствует постуральной гипотензии, особенно у пожилых людей с СД2, принимающих антигипертензивные препараты;
- строгая диета в сочетании с использованием гипогликемизирующих препаратов может приводить к гипогликемии;
- в отличие от специальных полноценных питательных смесей, соблюдение диеты может привести к дефициту витаминов и минералов;
- при использовании кетогенных диет возможна сердечная недостаточность и неврологические расстройства вследствие дефицита тиамина, а также дефицит поступления фолиевой кислоты, железа и магния;
- замена продуктов с высоким содержанием углеводов на красное или обработанное мясо повы-

шает содержание в крови уровней натрия, длинноцепочечных насыщенных жирных кислот и холестерина, потенциально увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний;

- высокое потребление белка ассоциируется с заболеваниями почек;
- на фоне кетогенных диет вероятно развитие метаболического кетоацидоза;
- резкое ограничение жиров в пище провоцирует желчнокаменную болезнь.

### Заключение и выводы для практикующих врачей

Нынешний стандарт медицинской помощи мало помогает сдерживанию развития пандемии СД2. Поскольку социально-экономические издержки от распространения этого заболевания постоянно растут, общество больше не может позволить себе игнорировать пандемию болезни, во многом связанной с образом жизни, и приоритетным становится понимание важности достижения ремиссии СД2.

Результаты разнообразных терапевтических вмешательств (от диетических до хирургических) подтверждают, что пациенты с СД2 могут вернуться к нормогликемии, которая способна сохраняться длительное время. Общим свойством этих вмешательств является метаболическая коррекция, часто приводящая к реверсии и ремиссии СД2. Пока точно неизвестно, предотвращается ли прогрессирование макрососудистых и микрососудистых осложнений СД2 при длительной реверсии или ремиссии. Для получения ответов на эти вопросы необходимы дальнейшие исследования.

Медицинское вмешательство, ориентированное на достижение ремиссии СД2, представляет собой новое направление и еще не является частью рутинной помощи таким больным. Этот вид медицинской помощи останется неосуществимым до тех пор, пока долгосрочные исследования не прояснят эффективность различных методик, а также их оптимальных сочетаний для достижения ремиссии СД2. Можно думать, что в будущем ремиссия будет рассматриваться как основная цель, особенно для пациентов с преддиабетом и недавно диагностированным СД2, которые представляют собой две группы, наиболее вероятно способные достичь длительной ремиссии с наименьшими усилиями. Даже при ведении больных с длительным анамнезом СД2 достижение стойкой ремиссии возможно при условии снижения массы тела на 15 кг и более.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am*. 2021;56(4):527-541. DOI: 10.1016/j.cnur.2021.07.008.
2. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022;874-875:503437. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2021.503437.
3. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6403. DOI: 10.3390/ijms22126403.
4. Zokaei A, Ziapour A, Khangahi ME, Lebni JY, Irandoost SF, Toghroli R, et al. Investigating high blood pressure, type-2 diabetes, dislipidemia, and body mass index to determine the health status of people over 30 years. *J Educ Health Promot*. 2020;9:333. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_514\_20.
5. Weir GC. Glucolipototoxicity,  $\beta$ -Cells, and Diabetes: The Emperor Has No Clothes. *Diabetes*. 2020;69(3):273-278. DOI: 10.2337/db19-0138.
6. Coles B, Zaccardi F, Ling S, Davies MJ, Samani NJ, Khunti K. Cardiovascular events and mortality in people with and without type 2 diabetes: An observational study in a contemporary multi-ethnic population. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1175-1182. DOI: 10.1111/jdi.13464.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S125-S143. DOI: 10.2337/dc22-S009.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S144-S174. DOI: 10.2337/dc22-S010.
9. Singla R, Gupta G, Dutta D, Raizada N, Aggarwal S. Diabetes reversal: Update on current knowledge and proposal of prediction score parameters for diabetes remission. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(4):102452. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102452.
10. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-2135. DOI: 10.2337/dc09-9036.
11. Nagi D., Hambling C., Taylor R. Remission of type 2 diabetes: A position statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS). *Br J Diabetes*. 2019;19:73-76. DOI: 10.15277/bjd.2019.221.
12. Kalra S, Singal A, Lathia T. What's in a Name? Redefining Type 2 Diabetes Remission. *Diabetes Ther*. 2021;12(3):647-654. DOI: 10.1007/s13300-020-00990-z.
13. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438-2444. DOI: 10.2337/dci21-0034.
14. Captieux M, Fleetwood K, Kennon B, Sattar N, Lindsay R, Guthrie B, et al.; Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Epidemiology of type 2 diabetes remission in Scotland in 2019: A cross-sectional population-based study. *PLoS Med*. 2021;18(11):e1003828. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003828.
15. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther*. 2007;29 Spec No:1236-53. PMID: 18046925.
16. Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing Type 2 Diabetes: A Narrative Review of the Evidence. *Nutrients*. 2019;11(4):766. DOI: 10.3390/nu11040766.
17. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-877. DOI: 10.2337/dc16-0236.
18. Larraufie P, Roberts GP, McGavigan AK, Kay RG, Li J, Leiter A, Melvin A, et al. Important Role of the GLP-1 Axis for Glucose Homeostasis after Bariatric Surgery. *Cell Rep*. 2019;26(6):1399-1408.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.047.
19. Anhê FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Can J Diabetes*. 2017;41(4):439-447. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.02.002.
20. Akalestou E, Miras AD, Rutter GA, le Roux CW. Mechanisms of Weight Loss After Obesity Surgery. *Endocr Rev*. 2022;43(1):19-34. DOI: 10.1210/endrev/bnab022.Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg*. 2013;23(1):93-102. DOI: 10.1007/s11695-012-0802-1.
21. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, Sidney S, Coleman KJ, Haneuse S, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg*. 2013;23(1):93-102. DOI: 10.1007/s11695-012-0802-1.
22. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014;311(22):2297-2304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
23. Salminen P, Grönroos S, Helmiö M, Hurme S, Juuti A, Juusela R, et al. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Roux-en-Y Gastric Bypass on Weight Loss, Comorbidities, and Reflux at 10 Years in Adult Patients With Obesity: The SLEEVEPASS Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022 Jun 22:e222229. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.2229. Online ahead of print.
24. Murphy R, Plank LD, Clarke MG, Evennett NJ, Tan J, Kim DDW, et al. Effect of Banded Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Sleeve Gastrectomy on Diabetes Remission at 5 Years Among Patients With Obesity and Type 2 Diabetes: A Blinded Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(7):1503-1511. DOI: 10.2337/dc21-2498.
25. Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg*. 2014;149(3):275-287. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.3654.
26. Alqunai MS, Alrashid FF. Bariatric surgery for the management of type 2 diabetes mellitus-current trends and challenges: a review article. *Am J Transl Res*. 2022;14(2):1160-1171. eCollection 2022.
27. Alalwan AA, Friedman J, Park H, Segal R, Brumback B, Hartzema A. Comparative Safety of Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y: A Propensity Score Analysis. *World J Surg*. 2022 Jul 15. DOI: 10.1007/s00268-022-06664-0. Online ahead of print.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1): S113-S124. DOI: 10.2337/dc22-S010.

29. Wang L, Li X, Wang Z, Bancks MP, Carnethon MR, Greenland P, et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999-2018. *JAMA*. 2021;326(8):704-716. DOI:10.1001/jama.2021.9883.
30. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(1):28-34. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70006-8.
31. Wang H, Kuang J, Xu M, Gao Z, Li Q, Liu S, et al. Predictors of Long-Term Glycemic Remission After 2-Week Intensive Insulin Treatment in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2153-2162. DOI: 10.1210/jc.2018-01468.
32. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):361-371. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00970.x.
33. Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obes Rev*. 2019;20(6):816-828. DOI: 10.1111/obr.12841.
34. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al.; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. DOI: 10.1001/jama.2021.23619.
35. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21. DOI: 10.1111/dom.13129.
36. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al.; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10278):971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
37. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
38. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al.; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519.
39. Churuangsu C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*. 2022;65(1):14-36. DOI: 10.1007/s00125-021-05577-2.
40. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;308(23):2489-2496. DOI: 10.1001/jama.2012.67929.
41. Look AHEAD Research Group; Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bray GA, Cassidy-Begay M, Clark JM, Coday M, Egan C, et al. Effects of Intensive Lifestyle Intervention on All-Cause Mortality in Older Adults With Type 2 Diabetes and Overweight/Obesity: Results From the Look AHEAD Study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1252-1259. DOI: 10.2337/dc21-1805.
42. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):344-355. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3.
43. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):477-489. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30117-0.
44. Thom G, Messow CM, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, McCombie L, et al. Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med*. 2021;38(8):e14395. DOI: 10.1111/dme.14395.
45. Dambha-Miller H, Day AJ, Strelitz J, Irving G, Griffin SJ. Behaviour change, weight loss and remission of Type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Diabet Med*. 2020;37(4):681-688. DOI: 10.1111/dme.14122.
46. Mathew R, Rammya Mathew. Liquid diets offer promise, but we still need upstream solutions. *BMJ*. 2019;364:k5340. DOI: 10.1136/bmj.k5340.
47. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):726-736. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2.
48. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015;31(1):1-13. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.011.
49. Jayedi A, Zeraattalab-Motlagh S, Jabbarzadeh B, Hosseini Y, Jibril AT, Shahinfar H, et al. Dose-dependent effect of carbohydrate restriction for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(1):40-56. DOI: 10.1093/ajcn/nqac066.
50. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
51. Huebschmann AG, Glasgow RE, Leavitt IM, Chapman K, Rice JD, Lockhart S, et al. Integrating a physical activity coaching intervention into diabetes care: a mixed-methods evaluation of a pilot pragmatic trial. *Transl Behav Med*. 2022;12(4):601-610. DOI: 10.1093/tbm/ibac014.
52. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1659-1679. DOI: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
53. Bittel AJ, Bittel DC, Mittendorfer B, Patterson BW, Okunade AL, Abumrad NA, et al. A Single Bout of Premeal Resistance Exercise Improves Postprandial Glucose Metabolism in Obese Men with Prediabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2021;53(4):694-703. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002538.
54. Eichner NZM, Gaitán JM, Gilbertson NM, Khurshid M, Weltman A, Malin SK. Postprandial augmentation index is reduced in adults with prediabetes following continuous and interval exercise training. *Exp Physiol*. 2019;104(2):264-271. DOI: 10.1113/EP087305.

55. Caulfield B, Crowe L, Coughlan G, Minogue C. Clinical application of neuromuscular electrical stimulation induced cardiovascular exercise. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:3266-3269. DOI: 10.1109/IEMBS.2011.6090887.
56. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.

#### Информация об авторах

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

#### Information about the authors

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

Получено / *Received*: 26.07.2022

Принято к печати / *Accepted*: 02.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24

## COVID-19 И НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

В. А. Ахмедов, М. А. Ливзан, О. В. Гаус

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

Инфекция COVID-19 связана со многими различными системными осложнениями. Среди них особенно важны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, поскольку они связаны со значительной смертностью. Существует множество различных подгрупп сердечно-сосудистых осложнений, одной из которых являются аритмии. Аритмии имеют особое значение, поскольку у значительного процента пациентов аритмии возникают после заражения SARS-CoV-2 и у этих пациентов наблюдается повышенный уровень смертности. Аритмии у пациентов с COVID-19 связаны с воспалением, нарушениями электролитного баланса, гипоксией, ишемией миокарда, цитокинами, приемом проаритмических препаратов или препаратов, удлиняющих интервал QT, и сопутствующими заболеваниями, такими как тяжелая застойная сердечная недостаточность, наследственные синдромы аритмии или врожденные пороки сердца. Кроме того, аритмии и остановки сердца наиболее распространены среди тяжелобольных пациентов с COVID-19, находящихся в отделении интенсивной терапии. В представленной обзорной статье из публикаций PubMed/MedLined освещены связи между COVID-19 и аритмиями с подробным описанием возможных патофизиологических механизмов, существующих представлений о проаритмических факторах у взрослых пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** обзор, COVID-19, аритмии, цитокины, воспаление, фибрилляция предсердий, механизмы

**Для цитирования:** Ахмедов В. А., Ливзан М. А., Гаус О. В. COVID-19 и нарушения сердечного ритма — есть ли связь? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(3):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24.

**Контактное лицо:** Вадим Адильевич Ахмедов, v\_akhmedov@mail.ru

## COVID-19 AND ARRHYTHMIAS — IS THERE A RELATIONSHIP?

V. A. Akhmedov, M. A. Livzan, O. V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

COVID-19 infection is associated with many different systemic complications. Among these, cardiovascular system complications are particularly important as these are associated with significant mortality. There are many different subgroups of cardiovascular complications, with arrhythmias being one of them. Arrhythmias are especially important as there are a substantial percentage of patients who have arrhythmia after a COVID-19 infection, and these patients are seen with an increased mortality rate. Arrhythmias in COVID-19 patients are associated with inflammation, electrolyte abnormalities, hypoxia, myocardial ischemia, cytokines, pro-arrhythmic or QT-prolonging medications, and underlying heart conditions such as severe congestive heart failure, inherited arrhythmia syndromes, or congenital heart conditions. In addition, arrhythmias and cardiac arrests are most prevalent in the critically ill intensive care unit COVID-19 patient population. This review of PubMed/MedLine articles presents an overview of the association between COVID-19 and arrhythmias by detailing possible pathophysiological mechanisms, existing knowledge of pro-arrhythmic factors, and results from studies in adult COVID-19 populations.

**Keywords:** review, COVID-19, arrhythmias, cytokines, inflammation, atrial fibrillation, mechanisms

**For citation:** Akhmedov V. A., Livzan M. A., Gaus O. V. COVID-19 and arrhythmias - is there a relationship? South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(3):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24.

**Corresponding author:** Vadim A. Akhmedov, v\_akhmedov@mail.ru

### Введение

В конце декабря 2019 г. были зарегистрированы случаи пневмонии в городе Ухане, Китай, вызванные новым вирусом, позже названным ВОЗ

«COVID-19». После экспоненциального роста заболеваемости и серьезности прогноза ВОЗ охарактеризовала COVID-19 как пандемию 11 марта 2020 г. Несмотря на то, что прошло уже 2 года, по сей день это заболевание по-прежнему явля-

ется серьёзной проблемой общественного здравоохранения.

Коронавирусы представляют собой РНК-вирусы, которые могут потенциально вызывать сердечно-сосудистые проявления COVID-19, как косвенными, так и прямыми механизмами [1]. Один из предполагаемых путей вирулентности вируса — это прямое повреждение, наносимое организму с использованием рецепторов АПФ2 для проникновения в клетки [2]. Экспрессия гена АПФ2 обнаружена во многих органах, таких как лёгкие, сердце и почки [2]. Установлено, что на фоне COVID-19 увеличивается смертность от сердечно-сосудистых осложнений [3]. Одна из важных подгрупп сердечно-сосудистых осложнений — аритмические осложнения.

Целью представленного обзора является обобщение исследований из базы данных PubMed/MedLine по различным аритмическим осложнениям у пациентов после COVID-19 для привлечения внимания практических врачей к данной проблеме.

Ретроспективный одноцентровой анализ случаев госпитализации 138 пациентов в Ухане (Китай) позволил обнаружить, что частота аритмий составила 16,7% [4]. Метаанализ 56 исследований из 11 различных стран с включением 17435 пациентов, подавляющее большинство из которых были госпитализированы, позволил установить, что частота аритмий у больных COVID-19 составила 16,8%, а уровень смертности пациентов, у которых развилась аритмия, составил 20,3% [5]. Метаанализ 4-х ретроспективных исследований (большинство из которых — из Китая) с анализом 784 пациентов показал, что аритмии выявлялись с частотой 19%, ассоциируясь с неблагоприятными исходами (RR 7,96) [3,77, 16,81],  $p < 0,001$ ; I2: 71,1%) [6]. Ретроспективное исследование с включением 463 пациентов показало, что у 18,4% выявлялась аритмия, а у 81,6% аритмии не было, при этом смертность пациентов от всех причин была выше при аритмии (25,9% в сравнении с 10,1%;  $p < 0,001$ ) [7]. При анализе 166 пациентов было обнаружено, что у 20,5% из них выявлялась аритмия во время госпитализации. Из этих пациентов у 13,3% была выявлена впервые возникшая аритмия. Внутрибольничная летальность была повышена у пациентов с COVID-19 с наличием аритмии (ОШ — 3,02; 95% ДИ — 1,22–7,46;  $p = 0,02$ ) [8]. В проведённом одноцентровом когортном исследовании с участием 390 пациентов было показано значительное увеличение распространённости аритмии с нарастанием тяжести заболевания COVID-19 [9,5%, 13,5% и 23,5%) при средней, тяжёлой и критической степени тяжести, соответственно  $p < 0,001$ ], при этом распространённость аритмии при лёгкой форме COVID-19 составила

лишь 2%. В этом исследовании у 7,2% из этих пациентов выявлена впервые возникшая аритмия во время госпитализации [9].

По результатам когортного исследования, проведённого с участием 9564 пациентов, было показано, что фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась у 17,6% пациентов с COVID-19, при этом у 12,5% пациентов выявлена впервые возникшая ФП. Внутрибольничная смертность пациентов с ФП, по данным этого исследования, была выше (54,3% в сравнении с 37,2%). Кроме того, впервые возникшая ФП была ассоциирована с госпитальной смертностью. Также больные с развившейся при госпитализации ФП с большей частотой переводились на искусственную вентиляцию лёгких, чем те, у кого данное нарушение ритма не развивалось (37,5% в сравнении с 15,9%;  $p < 0,0001$ ) [10]. При проведении многофакторного логистического регрессионного анализа 463 пациентов было показано, что фибрилляция предсердий/трепетание предсердий были отдельными факторами риска критического течения COVID-19 (ОШ, 5,23) [7]. Пациенты с повышенным уровнем интерлейкина-10 имели более частые предсердные аритмии, чем пациенты, с физиологическими показателями данного цитокина [7]. По результатам другого одноцентрового исследования с участием 658 пациентов с COVID-19, было показано, что у 5% пациентов выявлялась ФП. В данном исследовании наличие диффузной лёгочной инфильтрации на КТ органов грудной полости оказалось наиболее выраженным статистически значимым фактором, связанным с впервые возникшей фибрилляцией предсердий [11]. В наблюдательном когортном исследовании из 1053 пациентов COVID-19 14,6% из них имели ФП, а 3,8% — трепетание предсердий; среди этих пациентов у 61% не было известных данных о наличии предшествующих эпизодов данных нарушений ритма до заболевания COVID-19. В этом же исследовании было отмечено, что внутрибольничная смертность была выше среди пациентов с ФП и трепетанием предсердий по сравнению с теми, у кого нарушений ритма не было (39,2% в сравнении с 13,4%;  $p < 0,001$ ). После поправки на возраст, расу и пол, ФП и трепетание предсердий сопровождалось увеличением 30-дневной смертности от всех причин (скорректированное отношение шансов [ОШ]: 1,93; 95% ДИ: 1,20–3,11;  $p = 0,007$ ). При этом в случаях впервые возникшей ФП или трепетания предсердий на фоне COVID-19 уровень смертности был ещё выше (скорректированное ОШ: 2,87; 95% ДИ: 1,74–4,74;  $p < 0,001$ ). При проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что мужской пол, возраст, почечная недостаточность, предшествующая фибрилляция предсердий и гипоксия при

поступлении были отдельно связаны с провоцированием возникновения приступов фибрилляции предсердий и трепетания предсердий у пациентов с COVID-19 [12].

Метаанализ 254 исследований с участием 159 698 госпитализированных взрослых пациентов показал, что у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОРИТ), вторым по распространённости сердечно-сосудистым осложнением была аритмия (33%), а первым — гипертония (43%) [13]. Системный обзор и метаанализ 23 высококачественных ретроспективных исследований с участием 4631 пациента показали, что аритмия составляла 3,1% случаев нетяжёлого заболевания по сравнению с 43,8% в группе тяжёлого заболевания, требующего госпитализации в ОРИТ. При этом пациенты с впервые выявленной аритмией имели повышенный риск тяжёлого течения заболевания и необходимости госпитализации в ОРИТ (ОШ — 13,09, 95% ДИ — от 7,00 до 24,47,  $p < 0,001$ ; I<sup>2</sup> = 42,0%) [14]. В поведённом ретроспективном исследовании с применением многофакторного логистического регрессионного анализа было также показано, что у пациентов с COVID-19 фибрилляция предсердий (ОШ = 6,9, 95% ДИ — 2,683–18,213,  $p < 0,001$ ) и синусовая тахикардия (ОШ = 6,2, 95% ДИ — 2,920–13,222,  $p < 0,001$ ) явились отдельными факторами риска подключения пациентов к искусственной вентилиции лёгких [15]. По результатам когортного исследования с включением 390 пациентов с COVID-19, было отмечено, что у пациентов отделения интенсивной терапии распространённость аритмии была выше, чем у пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии (21% в сравнении с 5,7%;  $p < 0,003$ ) [9].

По результатам когортного исследования с участием 800 пациентов с COVID-19 было показано, что у тех, кто умер в стационаре, было большее количество острой злокачественной аритмии в виде желудочковой пароксизмальной тахикардии/фибрилляции желудочков или атриовентрикулярной блокады (17% в сравнении с 4%;  $P = 0,01$ ) при сравнении с теми пациентами, которые были успешно выписаны [16]. По результатам ретроспективного многоцентрового обсервационного исследования с участием 414 госпитализированных пациентов COVID-19 с эпизодом фибрилляции предсердий показало, что эти эпизоды ФП были в значительной степени связаны с эпизодом желудочковой тахикардии. Желудочковая тахикардия наблюдалась у 3,4% пациентов и была независимо связана с рецидивирующей фибрилляцией предсердий, при этом инцидент с желудочковой тахикардией (ОШ: 2,55;  $p = 0,003$ ) являлся предиктором госпитальной смертности [17]. Когортное исследование, проведённое

с участием 3011 пациентов, показало, что злокачественные нарушения желудочкового ритма наблюдались у 0,5% пациентов COVID-19 [18].

Помимо тахикардий, у пациентов с COVID-19 описаны и нарушения проводимости сердца.

По результатам ретроспективного наблюдательного когортного исследования с участием 756 пациентов в Нью-Йорке была отмечена повышенная смертность пациентов с COVID-19 при блокаде правой ножки пучка Гиса (ОШ — 3,49, 95% ДИ — 1,56–7,80,  $p = 0,002$ ). Атриовентрикулярная блокада была распространена у 2,6% пациентов, у 2,5% из них выявлялась блокада первой степени, а у 0,1% — полная атриовентрикулярная блокада. Нарушение внутрижелудочковой проводимости было обнаружено у 11,8% пациентов, при этом блокада правой ножки пучка Гиса наблюдалась у 7,8% из них, блокада левой ножки пучка Гиса — у 1,5%, а неспецифическая блокада внутрижелудочковой проводимости — у 2,5% [19]. По результатам другого когортного исследования, проведённого с участием 3011 пациентов, было показано, что нарушения проводимости наблюдались у 8,6% пациентов с COVID-19 [18].

При исследовании случаев аутопсии умерших от COVID-19 было выявлено наличие вируса SARS-CoV-2 непосредственно в ткани сердца, тем самым было показано, что прямое попадание вируса в сердечную мышцу возможно [20]. Повышенный уровень тропонина у этих пациентов также был связан с увеличением риска развития сердечной аритмии [20]. Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно проникать в клетки сердца через рецепторы АПФ-2 [21]. Связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2 позволяет проникать в клетку с последующей репликацией вируса. Поскольку рецепторы АПФ-2 связываются SARS-CoV-2, ангиотензин II не способен связываться с рецепторами АПФ-2, что сопровождается подавлением экспрессии рецепторов АПФ-2. Это приводит к накоплению ангиотензина II. В последующем ангиотензин II может воздействовать на рецепторы АПФ 1-го типа, приводя к провоспалительному состоянию в миокарде и запуская тем самым проаритмогенный процесс [22].

Возникновение нарушений ритма на фоне COVID-19 может быть также связано с развитием миокардита вирусного происхождения, формирование которого усиливает фиброз и ремоделирование сердца, сопровождается увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ)-6, которые запускают процесс изменения функции сердечных ионных каналов. Экспрессия и функция калиевых и кальциевых каналов изменяются под действием ИЛ-6, который ответственен за генерацию

аритмии через повреждение клеточных мембран. ИЛ-6, запуская процесс повреждения клеточных мембран, способствует развитию воспалительного отёка, что сопровождается нарушением электропроводности и запуском формирования аритмии [23]. Развитие на фоне COVID-19 перикардита может предрасполагать пациентов с COVID-19 к формированию фибрилляции предсердий. Исследование показало, что у 26% пациентов с COVID-19 с перикардитом развились внезапные изменения на ЭКГ. Эти изменения включали фибрилляцию предсердий, изменения ST-T, синдром тахикардии-брадикардии, а также сами электрокардиографические изменения, связанные с острым перикардитом. При этом наиболее трудно оценить, связаны ли изменения на ЭКГ непосредственно с COVID-19 или они возникли в ответ на приём медикаментов у пациентов с уже существующими изменениями ST-T, связанными с острым перикардитом [24]. В одной из работ было показано, что период времени от появления симптомов COVID-19 и госпитализации до выявления отклонений на ЭКГ составлял в среднем 20–30 дней [25].

Определённое значение в формировании нарушений ритма у пациентов с COVID-19 может играть гипоксия. Гипоксия может способствовать анаэробному дыханию, которое снижает клеточный рН, что повышает уровень цитозольного кальция и внеклеточного калия [26]. Это может привести к ранней и поздней деполяризации и изменению в распределении потенциала действия [26]. Увеличение внеклеточного уровня калия может снизить порог потенциала действия, что может привести к более быстрой проводимости между сердечными клетками [26]. Наконец, белок коннексин-43 может быть восприимчив к дефосфорилированию при гипоксии, что может снижать электрическую связь и анизотропию тканей [26]. Кроме того, процесс фиброобразования после ишемии миокарда также может нарушать проводящие пути и приводить к аритмии.

Возникающая при COVID-19 гиперактивная воспалительная реакция, приводящая к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию или цитокиновому шторму с усилением выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , может способствовать повышению свертываемости крови, нарушая баланс между коагуляционным и фибринолитическим путями [27]. Эта коагулопатия может привести к таким осложнениям, как тромбоз легочной артерии, которая в свою очередь может привести к нагрузке на правые отделы сердца, перегрузке правого предсердия и последующей аритмии. Кроме того, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 могут влиять на функцию ионных каналов K $^{+}$  и Ca $^{2+}$  кардиомиоцитов желудочков и увеличивать продолжительность по-

тenciала действия желудочков. Это может увеличивать риск формирования нарушений ритма по типу Torsade de Pointes и последующей фибрилляции желудочков [27].

В качестве возможных причин ишемии миокарда у пациентов с COVID-19 теоретически рассматривалось вызванное цитокиновым штормом разрушение атеросклеротических бляшек, что может потенциально привести к аритмиям [28]. Считается также, что воспаление увеличивает риск тромбоэмболических осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий. Было показано, что цитокиновый ответ, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, сопровождается повреждением эндотелия и активацией каскада свертывания крови с повышением аритмогенной активности [28].

Определённое значение в формировании нарушений ритма у пациентов с COVID-19 отводится и электролитным нарушениям. Дисбаланс электролитов и объёма циркулирующей крови может быть потенциальным проявлением самого COVID-19. Диарея, сепсис, острое повреждение почек и обезвоживание при COVID-19 могут привести к нарушениям электролитного баланса [29]. Дисбаланс калия, кальция, натрия и магния может играть определённую роль в повышении восприимчивости пациентов к аритмиям [29]. Нарушение баланса калия являются наиболее часто ассоциируемой причиной аритмий из-за его ключевой роли в электрофизиологии сердца [29]. Формирование гипокалиемии, гипوماгнемии может сопровождаться удлинением интервала QT, что может вызвать преждевременные желудочковые сокращения, желудочковую тахикардию и даже фибрилляцию желудочков [29].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца, такими как наследственные аритмические синдромы, включая синдром удлиненного интервала QT и синдром Бругады, с хронической застойной сердечной недостаточностью или врождёнными пороками сердца, более подвержены развитию аритмий на фоне COVID-19 [30]. Пациенты с синдромом удлиненного интервала QT обычно имеют нормальные интервалы QTc, но подвергаются более высокому риску удлинения QT и формирования злокачественных аритмий, когда они спровоцированы сепсисом или применением одного или нескольких препаратов, удлиняющих интервал QT, таких как гидроксихлорохин [30]. Синдром Бругада увеличивает риск желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [30]. Лихорадка, по-видимому, увеличивает риск остановки сердца у пациентов с синдромом Бругада [31]. Пациенты с COVID-19 с синдромом Бругада должны лечиться жаропонижающими средствами и находиться под тщательным наблюдением при наличии у пациентов персистирующей лихорадки [30].

Пациенты с тяжёлой хронической застойной сердечной недостаточностью с симптомами в покое имеют высокую смертность около 50% в течение 1 года [31]. Злокачественные аритмии и внезапная сердечная смерть являются прямой причиной смерти примерно у 40% пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью [30]. Факторы, способствующие возникновению аритмий у этих пациентов, включают ремоделирование желудочков, фиброзирование после ишемии миокарда, высокий уровень циркулирующих катехоламинов, электролитные нарушения и назначение проаритмических препаратов, используемых при лечении сердечной недостаточности [31]. Пациентам с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью и инфекцией COVID-19 следует уделять особо пристальное внимание [31]. Пациенты с врождёнными пороками сердца, такими как тетрада Фалло, аномалия Эпштейна, порок клапанов, дефекты перегородки, вероятно, будут подвержены развитию аритмий на фоне COVID-19 в раннем взрослом возрасте [31]. Эти аритмии могут быть вызваны врождёнными нарушениями проводимости из-за структурного порока сердца, рубцевания после корректирующей операции, гипоксии или цианоза или ремоделирования сердца из-за аномальных объёмов и давления в полостях сердца [31].

Некоторые лекарственные средства, применяемые при лечении пациентов с COVID-19, могут увеличивать интервал QT, что может вызывать аритмии, такие как Torsade de Pointes, желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков. Гидрохлорохин, азитромицин и лопинавир-ритонавир активно использовались для лечения COVID-19. Гидрохлорохин может обладать аритмогенным эффектом, что связано с ингибированием ионных каналов в синоатриальном узле, с последующим развитием брадиаритмии и удлинения интервала QT [32].

В исследовании с участием 490 пациентов было отмечено, что у 12% пациентов наблюдалось критическое удлинение QTc, особенно при сочетании гидрохлорохина и азитромицина [32]. Комбинация Лопинавир-ритонавир использовалась в качестве противовирусного средства и может вызывать побочный эффект брадиаритмии.

Во время госпитализации тахикардия могла быть вызвана приемом рибавирина и кортикостероидов. Использование препаратов, удлиняющих интервал QT, таких как гидрохлорохин, может сопровождаться риском смертельных аритмий, особенно у пациентов с высоким риском [33]. Кроме того, применение гидрохлорохина даже в малых дозах также может вызывать гипогликемию, нервно-психические эффекты и идиосинкразические реакции повышенной

чувствительности [33]. Таким образом, возможность фатальных аритмий подчёркивает важность мониторинга интервала QTc с помощью серийных ЭКГ у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT [33].

Назначение при лечении пациентов с COVID-19 ингибиторов протеазы может сопровождаться ингибированием канала hERG, что приводит также к удлинению интервала QT и повышают риск развития у пациентов нарушений ритма по типу тахикардии Torsade de Pointes. Пациентам с COVID-19, получающим ингибиторы протеазы, рекомендуется контролировать интервал QT, особенно при одновременном приеме азиомицина или гидрохлорохина [34].

Применение ингибиторов тирозин киназы (сунитиниб, акситиниб, вандетаниб, сорафениб, пазопаниб, кабозантиниб, понатиниб и регорафениб) было связано с четырёхкратным увеличением риска удлинения QTc [35]. Из-за повышенного риска аритмии вандетаниб не следует назначать в сочетании с другими препаратами, удлиняющими интервал QT [36].

Аномальная синусовая тахикардия является распространённым проявлением у пациентов с постковидным синдромом. При обследовании 200 пациентов с постковидным синдромом у 40 (20%) выявлялись признаки аномальной синусовой тахикардии (средний возраст — 40,1±10 лет, 85% женщин, 83% COVID-19 лёгкой степени тяжести) [37]. При обследовании пациентов не было выявлено никаких структурных заболеваний сердца, провоспалительных состояний, повреждения миоцитов или гипоксии, которые объясняли бы возникновение тахикардии [37]. Аномальная синусовая тахикардия сопровождалась снижением большинства параметров variability сердечного ритма, особенно тех, которые связаны с кардиовагальным тонусом. Следовательно, дисбаланс сердечной вегетативной нервной системы со сниженной парасимпатической активности может объяснить это явление у пациентов с постковидным синдромом [37].

Имеются единичные случаи описания нарушений ритма у пациентов после вакцинации от COVID-19. У 70-летнего мужчины, который обратился в больницу с обмороком через 3 дня после первой вакцинации от COVID-19 вакциной AstraZeneca, начальная электрокардиограмма (ЭКГ) показала удлиненный интервал QT (QTc=600 миллисекунд). Лабораторные тесты выявили повышенный уровень тропонина и отсутствие признаков вирусной инфекции. Дальнейшие исследования выявили миокардит, вызванный вакциной, и связанную с ним аритмию. В течение одной недели лечения препаратом магния интервал QT был полностью скорректирован, и пациент выписан без типичных приступов об-

морака. Этот случай подтверждает, что миокардит является одним из осложнений вакцины против COVID-19 и клинические проявления осложнения могут возникнуть после однократной дозы вакцинации [38].

В недавно опубликованном исследовании проводилось изучение клинической значимости J-волны на ЭКГ у пациентов с COVID-19. J-волны представляют собой обычную находку на ЭКГ (5-6%) и тесно связаны с желудочковыми тахикардиями [39]. В этот ретроспективный анализ были включены в общей сложности 386 пациентов, госпитализированных в связи с острой пневмонией, вызванной COVID-19. ЭКГ при поступлении были проанализированы, проверены на наличие J-волн и соотнесены с клиническими характеристиками и 28-дневной смертностью. По результатам данного исследования, J-волны присутствовали у 12,2% пациентов [40]. Факторами, связанными с наличием J-волн, были пожилой возраст, женский пол, перенесённый в анамнезе инсульт и/или сердечная недостаточность, высокий уровень СРБ, а также высокий ИМТ. Показатели смертности были значительно выше у пациентов с J-волнами на ЭКГ при поступлении по сравнению с группой без J-волны (J-волна: 14,9% против 3,8% без J-волны,  $p=0,001$ ). Авторами делается заключение, что, по-видимому, J-волны на ЭКГ у пациентов с COVID-19 являются независимым предиктором 28-дневной смертности [39].

## Заключение

COVID-19 продолжает оказывать глобальные последствия для здоровья как во время болезни, так и в постковидном периоде. В настоящее время фибрилляция предсердий была задокументирована в многочисленных исследованиях как наиболее распространенная аритмия при инфекции COVID-19 и, как было показано, является плохим прогностическим маркером, связанным с повышенным риском смертности пациентов, особенно при впервые выявленных случаях. Брадиаритмия также имеет тенденцию быть распространённой аритмией в острой фазе заболевания и ассоциируется также с плохим прогнозом. По мере того, как мы начинаем мониторировать пациентов в пост-ковидном периоде, требуется больше данных о долгосрочных аритмических последствиях заболевания, чтобы лучше понимать, как вести пациентов в период выздоровления. Кроме того, требуются дальнейшие исследования для мониторинга долгосрочных аритмий, связанных с новыми методами лечения пациентов с COVID-19.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(12):893–904 DOI: 10.1016/j.tem.2020.10.001
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
3. Zeng L, Wang S, Cai J, Sun S, Wang S, Li J. et al. Clinical characteristics of covid-19 with cardiac injury: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148.e266. DOI: 10.1017/S0950268820002587.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Liao SC, Shao SC, Cheng CW, Chen YC, Hung MG. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):1–7. DOI: 10.1186/s13054-020-03368-6
6. Pranata R, Huang I, Raharjo SB. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2020;20 (5):193–198. DOI: 10.1016/j.ipej.2020.08.001
7. Wen W, Zhang H, Zhou M, Cheng Y, Ye L, Chen J. et al. Arrhythmia in patients with severe coronavirus disease (COVID-19): a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(21):11395–11401. DOI: 10.26355/eurrev\_202011\_23632.
8. Zylla MM, Merle U, Vey JA, Korosoglou G, Hofmann E, Müller M. et al. Predictors and prognostic implications of cardiac arrhythmias in patients hospitalized for COVID-19. *J Clin Med.* 2021;10(1):133. DOI: 10.3390/jcm10010133.
9. Rav-Acha M, Orlev A, Itzhaki I, Zimmerman SF, Fteiha B, Bohm D. et al. Cardiac arrhythmias among hospitalized Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: prevalence, characterization, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4): e 13788. DOI:10.1111/ijcp.13788.
10. Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, Gandomi A, Lesser M, Chelico J. et al. Atrial fibrillation is an independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Heart Rhythm.* 2021;18(4):501–507. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.01.018.
11. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun ZB. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *J Electrocardiol.* 2021;65:76–81. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2020.12.005.
12. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, Kirzner J, Elp J, Thomas J. et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(12):3077–3085. DOI: 10.1111/jce.14770

13. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;46:382-391. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.10.022.
14. Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F. et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2020;24(1):1–16. DOI: 10.1186/s13054-020-03183-z.
15. Wang Y, Chen L, Wang J, He X, Huang F, Chen J. et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(6):1–8. DOI: 10.1111/anec.12806.
16. Turagam MK, Musikantow D, Goldman ME, Bassily-Marcus A, Chu E, Shivamurthy P et al. Malignant arrhythmias in patients with COVID-19: incidence, mechanisms, and outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020;13(11):e008920. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008920.
17. Russo V, Di Maio M, Mottola FF, Pagnano G, Attena E, Verde N. et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident sustained tachyarrhythmias: a multicenter observational study. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(12):e13387. DOI: 10.1111/eci.13387.
18. Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali L.S, Schaap J, Siebelink H.M et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(8):817–823. DOI: 10.1177/2048872620974605.
19. McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, Choi JJ, Safford MM, Okin PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail.* 2020;26(7):626-632. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.06.005.
20. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281–5. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.355
21. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Ben Hu, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
22. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
23. Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, Menshawey E, Nasser MM, Diaa El-Deen AM. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia. *Egypt Heart J* 2021;73:76. DOI: 10.1186/s43044-021-00201-5.
24. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME. et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70:977–982. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027e2
25. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;78:101-106. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.06.015.
26. Kolettis TM. Coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmia: pathophysiology and treatment. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(2):210-217. DOI: 10.1016/j.coph.2013.01.001.
27. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, Tedrow U. Arrhythmias and COVID-19: A Review. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020;6(9):1193-1204. DOI: 10.1016/j.jacep.2020.08.002
28. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY. Et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-1471. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
29. Kobayashi Y. How to manage various arrhythmias and sudden cardiac death in the cardiovascular intensive care. *J Intensive Care.* 2018;6:23. DOI: 10.1186/s40560-018-0292-x.
30. Parmley WW. Factors causing arrhythmias in chronic congestive heart failure. *Am Heart J.* 1987;114(5):1267-1272. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90215-8.
31. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):941-956. DOI: 10.1002/ehfj.1915.
32. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e017144. DOI: 10.1161/JAHA.120.017144.
33. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020;26(6):808-809. DOI: 10.1038/s41591-020-0888-2.
34. Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Тарловская Е. И., Конради А. О., Панченко Е. П. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. Согласованная позиция экспертов Российского кардиологического общества, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по атеротромбозу, Общества специалистов по неотложной кардиологии, Евразийской аритмологической ассоциации. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1180
35. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015; 112: 296-305. DOI: 10.1038/bjc.2014.564
36. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, Friedman PA, Herrmann J. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer* 2020;147:3160-7. DOI: 10.1002/ijc.33119
37. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M. et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):298. DOI: 10.1038/s41598-021-03831-6.
38. Azdaki N, Farzad M. Long QT interval and syncope after a single dose of COVID-19 vaccination: a case report. *Pan Afr Med J.* 2021;40:67. DOI: 10.11604/pamj.2021.40.67.31546.
39. Zagidullin NS, Motloch LJ, Musin TI, Bagmanova ZA, Lakman IA, Tyurin AV. Et al. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS One.* 2021;16(10):e0257982. DOI: 10.1371/journal.pone.0257982.

#### Информация об авторах

**Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой медицинской реабилитации Дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID 0000-0002-7603-8481. E mail: v\_akhmedov@mail.ru.

**Ливзан Мария Анатольевна**, д.м.н., проф., ректор, заведующая кафедрой факультетской терапии, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID 0000-0002-6581-7017, E mail: mlivzan@yandex.ru.

**Гаус Ольга Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия. ORCID 0000-0001-9370-4768, E mail: gaus\_olga@bk.ru.

#### Information about the authors

**Vadim A. Akhmedov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID 0000-0002-7603-8481. Email: v\_akhmedov@mail.ru.

**Maria A. Livzan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy, Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID 0000-0002-6581-7017, E mail: mlivzan@yandex.

**Olga V. Gaus**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Gastroenterology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID 0000-0001-9370-4768, E mail: gaus\_olga@bk.ru

Получено / Received: 29.04.2022

Принято к печати / Accepted: 26.05.2022

## МИКРОТРУБОЧКИ ЦИТОСКЕЛЕТА КЛЕТОК КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ МИШЕНЕЙ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

М. А. Додохова<sup>1</sup>, И. М. Котиева<sup>1</sup>, А. В. Сафроненко<sup>1</sup>, С. В. Шлык<sup>1</sup>, Н. В. Дроботя<sup>1</sup>,  
Д. Б. Шпаковский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Поиск новых мишеней для противоопухолевой и антиметастатической терапии является приоритетной задачей для междисциплинарных исследований в области медицинской химии, экспериментальной фармакологии и патологической физиологии. Одним из перспективных направлений работы является изучение возможности модифицирования процесса полимеризации тубулина как основного структурного компонента микротрубочек цитоскелета клетки. Стратегии воздействия на микротрубочки могут быть использованы для перепрофилирования уже известных и разработки новых противоопухолевых лекарственных средств.

**Ключевые слова:** химиотерапия, механизм действия, соединения с предполагаемым противоопухолевым эффектом, доклинические исследования, тубулин, микротрубочки

**Для цитирования:** Додохова М. А., Котиева И. М., Сафроненко А. В., Шлык С. В., Дроботя Н. В., Шпаковский Д. Б. Микротрубочки как мишень действия противоопухолевых препаратов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31.

**Контактное лицо:** Маргарита Авдеевна Додохова, dodohova@mail.ru

## MICROTUBULES AS A TARGET OF ANTITUMOR DRUGS

М. А. Dodokhova<sup>1</sup>, I. M. Kotieva<sup>1</sup>, A. V. Safronenko<sup>1</sup>, S. V. Shlyk<sup>1</sup>, N. V. Drobotya<sup>1</sup>, D. B. Shpakovsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The search for new antitumor and antimetastatic therapy targets is a priority task for interdisciplinary research in medical chemistry, experimental pharmacology and pathological physiology. One of the promising scopes of research in this direction is to study the possibility of modifying the polymerization process of tubulin, the main structural component of the microtubules in the cellular cytoskeleton. Various options for influencing microtubules can be used to repurpose already known and develop new antitumor drugs.

**Keywords:** chemotherapy, mechanism of action, compounds with a suspected antitumor effect, preclinical studies, tubulin, microtubules.

**For citation:** Dodokhova M. A., Kotieva I. M., Safronenko A. V., Shlyk S. V., Drobotya N. V., Shpakovsky D. B. Microtubules as a target of antitumor drugs. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-25-31

**Corresponding author:** Margarita A. Dodokhova, dodohova@mail.ru

### Введение

Лекарственная терапия остается одним из основных методов лечения злокачественных опухолей различных типов и стадийности процесса. Согласно реестру лекарственных средств в России зарегистрировано около 120 лекар-

ственных препаратов<sup>1</sup>, которые имеют противоопухолевую и антиметастатическую активность.

<sup>1</sup>Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – М-во здравоохранения РФ. М., 2021. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 05.07.2022)

Имеющийся арсенал лекарственных средств не обеспечивает должной терапевтической эффективности, особенно у пациентов с первичной резистентностью к химиотерапии [1].

В этой связи остается актуальной задачей разработка новых лекарственных препаратов для применения в онкологии [2]. Особую роль приобретает в этой связи поиск и направленный синтез новых соединений, обладающих одновременно и противоопухолевой и антиметастатической активностью, а также комплексным механизмом действия [3, 4].

Одним из перспективных направлений работы в этой области является изучение возможности модифицирования процесса полимеризации тубулина, как основного структурного компонента микротрубочек цитоскелета клетки [5, 6].

Микротрубочки (МТ) опосредуют различные клеточные функции, такие как структурная поддержка, сегрегация хромосом и внутриклеточный транспорт [7]. Микротрубочки являются важным компонентом цитоскелета эукариотической клетки и представляют собой полимерную цепь, состоящую из двух доменов тубулина ( $\alpha$ - и  $\beta$ -). Путем агрегации димеров тубулина и дезагрегации микротрубочек в клетке происходит регуляция прочности цитоскелета, направленного перемещения внутриклеточных структур и регуляции клеточного цикла. Динамическая нестабильность микротрубочек [8], то есть изменение степени сборки полимера, приводит к сосуществованию в клетке растущих и укорачивающихся микротрубочек, будучи сопряжено с ГТФ-зависимым макроэргическим механизмом. Тубулин существует в различных формах изоформ, экспрессируемых специфическими генами с пространственно и временно регулируемым уровнем экспрессии. Некоторые изоформы тубулина по-разному экспрессируются в нормальных и опухолевых клетках. Кроме того, специфические изоформы тубулина сверхэкспрессированы и локализованы в ядрах атипичных клеток и/или проявляют биоэнергетические функции посредством регуляции проницаемости митохондриальных ионных каналов [9].

В литературе описаны четыре основных фактора, которые могут способствовать изменению свойств микротрубочек:

1. Состав изоформ, кодируемых генами  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина, которые включены в микротрубочку, то есть разная степень экспрессии генов [10].

2. Посттрансляционные модификации тубулина, которые создают паттерн на поверхности микротрубочек, известный как «тубулиновый код» [11].

3. Аффинность связывания тубулина с ферментным комплексом с ГТФ/ГДФ-активностью [12]

4. Взаимодействия с различными белками, вза-

имодействующими с микротрубочками [13, 14].

В атипичной клетке отмечено нарушение регуляции митоза, что становится основой опухолевой прогрессии и резистентности ко многим лекарственным препаратам [15]. Динамическое равновесие «тубулин-микротрубочки» является важным аспектом выживания клеток. Нарушение сборки микротрубочек приведёт к прямому и опосредованному повреждению опухолевых клеток, это так же нарушит межклеточную кооперацию и повлияет на гематогенное и лимфогенное передвижение клеток, то есть метастазирование. Модуляция этой динамики становится важной мишенью для направленного синтеза соединений с предполагаемым противоопухолевым эффектом. Именно эти стратегии воздействия на микротрубочки и используются для перепрофилирования уже известных и разработки новых противоопухолевых лекарственных препаратов

Некоторые соединения, которые могут воздействовать на процесс динамического равновесия «тубулин-микротрубочки», являются лекарственными препаратами, другие находятся на разных стадиях изучения: от доклинических исследований до перепрофилирования уже известных лекарственных средств. Антитубулиновые агенты нарушают динамику микротрубочек, которая необходима для сегрегации ДНК и деления клеток во время митоза, что приводит к гибели быстро делящихся клеток, в первую очередь злокачественных.

Обзор лекарственных агентов, нацеленных на микротрубочки, показывает, что эти соединения можно разделить на две основные категории: 1) средства, стабилизирующие микротрубочки, такие как производные подофиллотоксина (паклитаксел, доцетаксел), эпотилоны (эпотилон В, иксабепилон и др.), дискодермолит и др., которые связываются с полимером тубулина и стабилизируют микротрубочки, 2) средства, дестабилизирующие микротрубочки, такие как алкалоиды барвинка (винка-алкалоиды), колхицин и комбрестадины (наиболее эффективный — комбрестадин А-4), которые связываются с димерами тубулина и вызывают дестабилизацию [16].

Эти агенты в конечном итоге изменяют равновесие между тубулином и микротрубочками, что приводит к нарушению митотического веретена, тем самым вызывая критический переход в клеточном цикле, ведущий к гибели клеток [17, 18].

## Лекарственные средства

Ряд лекарственных препаратов, которые нарушают динамическое равновесие микротрубочек, является противоопухолевыми лекарствен-

ными средствами. Алколоиды борвинка и производные подофиллотоксина терапевтически эффективны против рака молочной железы, рака яичников, глиобластомы, а также против различных других видов злокачественных новообразований [19].

К группе «L01CA Алкалоиды барвинка и их аналоги» относятся винбластин, винкристин, винорелбин, винфлунин. Механизм противоопухолевого действия связан с дестабилизацией микротрубочек: связыванием с тубулином, ингибированием его полимеризации и торможением образования митотического веретена. Подобно другим винкаалкалоидам ряд данных препаратов может влиять на метаболизм аминокислот, цАМФ, глутатиона, активность кальмодулинзависимой Ca<sup>2+</sup>транспортной АТФазы, клеточное дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот и липидов.

К группе «L01CB Производные подофиллотоксина» относятся паклитаксел и доцетаксел. Механизм действия заключается в активации сборки микротрубочек из тубулиновых димеров и их стабилизации, что предохраняет структуру от деполимеризации. Вследствие этого наблюдается ингибирование динамической реорганизации микротубулярной сети в интерфазе и в периоде митоза, индукция аномального расположения микротрубочек в виде пучков на протяжении всего клеточного цикла и образование множественных звездчатых сгущений (астеров) в течение митоза.

Посттрансляционная модификация лизина-40 либо в гистоне либо в  $\alpha$ -тубулине играет важную роль в экспрессии генов и сбалансирована между гистоновыми деацетилазами (HDAC) и гистоновыми ацетилтрансферазами (HAT). Ингибиторы HDAC обладают противоопухолевыми свойствами. Они действуют, вызывая остановку клеточного цикла и гибель клеток. Некоторые из ингибиторов HDAC одобрены для использования в качестве противоопухолевых препаратов, в то время как другие находятся на разных этапах клинических испытаний [20, 21, 22].

К группе «L01XH Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC)» относят препараты вориностат и панобинонат. Ингибиторы деацетилаз — новый класс противоопухолевых препаратов, которые направленно воздействуют на эпигенетические изменения в клетках посредством модулирования экспрессии генов. Механизм противоопухолевого действия заключается в ингибировании гистон-деацетилазы класса I (HDAC1, HDAC2 и HDAC3) и класса II (HDAC6), в результате чего происходит скопление ацетильных групп на гистон-лизинных участках, что приводит к расправлению хроматина и невозможности деления клетки.

Современным подходом в экспериментальной и клинической фармакологии является перепрофилирование уже известных лекарственных субстанций, то есть выявление новых применений одобренных или исследуемых лекарств, выходящих за рамки первоначального медицинского показания.

Примерами реализации такой стратегии стало изучение колхицина и носкапина в качестве антимитотических средств.

Носкапин — лекарственный препарат, по химической структуре производное бензилизохинолина, природный алкалоид, который используется как противокашлевое лекарство. Однако он также действует, как слабый противораковый агент в некоторых моделях *in vivo* по механизму, который в значительной степени неизвестен и может быть связан со стабилизацией микротрубочек [23]. Носкапин входит в группу «Морфин в сочетании с другими препаратами».

Колхицин-алкалоид, выделяемый из растений родов *Colchicum* и др., является одним из наиболее известных и исторически значимых веществ [24] и по своему первому применению является противоподагрическим и противовоспалительным средством [25], так как препятствует митотическому делению нейтрофилов и стабилизирует мембраны их лизосом. Колхицин действует путем взаимодействия с тубулином в сайте связывания, расположенном между  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулиновыми субъединицами гетеродимеров тубулина. Это вызывает ингибирование полимеризации тубулина и дестабилизацию микротрубочек. Колхицин и его производные входят в группу «Противоопухолевые средства различного происхождения в комбинациях».

### Потенциальные лекарственные средства

Одним из подходов в поиске новых противоопухолевых лекарственных субстанций является исследование природных органических соединений или получение их синтетических аналогов.

Наиболее широко изученным биологически активным сесквитерпеновым лактоном является партенолид, содержащийся в растениях рода пиретрум (*Pyrethrum*), который блокирует детирозинирование  $\alpha$ -тубулина в клетках предположительно путём ингибирования активности соответствующей карбоксипептидазы (карбоксипептидаз). Партенолид представляет собой сесквитерпеновый лактон, который образует ковалентные связи преимущественно с доступными тиоловыми группами, например, в остатках цистеина [26]. Детирозинирование участка

С-конца  $\alpha$ -тубулина представляет собой посттрансляционную модификацию (ПТМ) микротрубочек, которая является ключевой стадией многих биологических процессов.

Перспективным подходом конструирования новых лекарственных агентов, направленных на модификацию тубулина и микротрубочек является создание гибридных молекул с известными соединениями [27, 28]. Полифункциональные соединения представляют собой комбинацию двух или более фрагментов, в которой фармакофоры включены в единую молекулу для взаимодействия с несколькими мишенями и усиления цитотоксического действия с минимальными побочными эффектами. Такие гибридные системы могут улучшить терапевтическую эффективность и снизить токсичность нового лекарственного средства.

Новые ингибиторы полимеризации тубулина и/или активности гистондеацетилазы (HDAC) были синтезированы путем присоединения алкилсвязанных фрагментов гидроксамовой кислоты различной длины к аналогичным группам комбретастатина А-4 с оксазольными мостиками, в то время как их антипролиферативный эффект и эффект разрушения микротрубочек был наиболее выражен для производных с короткими спейсерами, ингибирование HDAC было наиболее выраженным для производных с более длинными спейсерами. В соответствии со способностью ингибировать сборку микротрубочек, гидроксамовые кислоты с четырёх- и пятиатомными углеводородными линкерами вызвали накопление клеток меланомы 518A2 в фазе G2/M [29].

В настоящее время на этапе доклинического изучения находятся различные конъюгаты и структурные аналоги колхицина [30].

Синтезированные производные 2,4-диаминохиназолина проявляют антипролиферативную активность, ингибируя полимеризацию тубулина. [31].

Получен ряд производных колхицина и тикоколхицина, содержащих фрагмент акцептора Михаэля в кольце А. Некоторые из них обладают цитотоксичностью в наномолярном диапазоне, эффективно разрушают митотическое веретено и вызывают накопление клеток на стадии G2/M с последующим развитием апоптоза. Данные производные могут ковалентно взаимодействовать с остатками цистеина в колхициновом сайте тубулина [32].

Смоделированы два новых C(7)-производных природного противоопухолевого агента колхицина с целью изучения возможности проявления ими тубулин-кластеризующего действия в опухолевых клетках. Конъюгат колхицина с производным гуанозина обладает умеренной цитоток-

сичностью по отношению к этим клеткам ( $EC_{50} = 13.7$  мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$ ), вызывает деполимеризацию микротрубочек клеток карциномы лёгких A549, но не стимулирует образование тубулиновых кластеров. Конъюгат колхицина с бифенильным фрагментом вызывает сильную кластеризацию тубулина, сравнимую с таковой для противоопухолевого агента тубулокластина. Этот эффект впервые обнаружен для производного колхицина, не содержащего при ацетильной группе заместителя, способного к образованию водородных связей с белком-мишенью [33].

Новый класс гибридов колхицин-SANA был разработан и синтезирован на основе синергического противоопухолевого действия ингибиторов тубулина и ингибиторов гистоновых деацетилаз (HDAC). Это первые молекулярная системы, которые являются двойными ингибиторами тубулина и HDAC. Биологическое исследование этих соединений включало изучение ингибирующей активности HDAC, анализ клеточного цикла *in vitro* в клетках BEL-7402, а также цитотоксичность на примере пяти линий раковых клеток [34].

Изучен конъюгат ДНК-алкилирующего агента хлорамбуцила с подофиллотоксином — лигандом колхицинового сайта тубулина. Результаты биотестирования на клетках карциномы A549 выявили его способность в концентрации 2 мкМ вызвать полную деполимеризацию сети микротрубочек без какого-либо другого действия на свободный тубулин. Полученный конъюгат ингибирует пролиферацию ( $IC_{50} = 135 \pm 30$  нМ) и рост ( $EC_{50} = 240 \pm 30$  нМ) клеток A549 в наномолярном интервале концентраций. Результаты компьютерного молекулярного докинга нового соединения в трёхмерную модель колхицинового сайта  $\alpha, \beta$ -тубулина и моделирования молекулярной динамики позволяют объяснить различие в действии конъюгатов подофиллотоксина с хлорамбуцилом и колхицина с хлорамбуцилом на сеть микротрубочек [35].

Возможностью модификации сборки тубулина могут обладать и металлоорганические соединения (олово, золото и др.), которые являются перспективными кандидатами в противоопухолевые средства [36, 37]. Для изучения возможных механизмов цитотоксического действия новых оловоорганических тиолатов представляется важным исследование влияния данных соединений на содержание SH-групп в тубулине. В этой части работы определяли влияние оловоорганических тиолатов 3,5-дигрет-бутил-4-гидроксифенилтиолат триметилолова (соединение 1), дигидрат бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилтиолат) олова (соединение 2) и бис(3,5-ди-трет-бутил-4-

гидроксифенилтиолат) диметиллолова (соединение 3) на способность SH-групп тубулина к взаимодействию с реактивом Элмана – 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислотой (ДТНБ). Исследование влияния соединений олова на содержание SH-групп тубулина показало, что в присутствии производного диметиллолова 3 концентрация SH-групп не меняется, производное же триметиллолова 1 снижает данный показатель на 27%. Наибольшее уменьшение содержания SH-групп (на 45%) наблюдается в присутствии соединения 2. Это соединение можно рассматривать в качестве потенциального антимитотического агента [38, 39].

### Заключение

Изменение свойств микротрубочек выявлено при введении многочисленных природных и синтетических молекул, которые ингибиру-

ют образование митотического веретена. Данная мишень является весьма многообещающей для соединений различных химических групп при разработке новых отечественных противоопухолевых и антиметастатических лекарственных средств.

Наиболее перспективным подходом является создание мультимодальных агентов — гибридных молекул, сочетающих в себе фрагменты с различным механизмом действия на атипичную клетку. Данная методика конструирования новых противоопухолевых лекарственных средств позволит усилить цитотоксическое влияние лекарственного препарата с одновременным снижением выраженности побочных эффектов при химиотерапии.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-03-00471) и РНФ (грант № 22-23-00295).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020.
2. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижении целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии*. 2021;67(6):768-776. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776
3. Поройков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия*. 2020;66(1):30-41. DOI: 10.18097/PBMC20206601030
4. Milaeva E. State-of-the-art approaches to creating metal-based drugs. В сборнике: *MedChem-Russia 2021. Материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием*. Волгоград, 2021. С. 112.
5. Zefirov N.A., Evteeva Y.A., Krasnoperova A.I., Mamaeva A.V., Milaeva E.R., Zefirova O.N., et al. Tubulin targeted antimetabolic agents based on adamantane lead compound: synthesis, SAR and molecular modeling. *Mendeleev Communications*. 2020;30(4):421-423. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.07.005
6. Pal D, Song IH, Dashrath Warkad S, Song KS, Seong Yeom G, Saha S, et al. Indazole-based microtubule-targeting agents as potential candidates for anticancer drugs discovery. *Bioorg Chem*. 2022;122:105735. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105735
7. Bär J, Popp Y, Bucher M, Mikhaylova M. Direct and indirect effects of tubulin post-translational modifications on microtubule stability: Insights and regulations. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2022;1869(6):119241. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2022.119241.
8. Binarová P, Tuszynski J. Tubulin: Structure, Functions and Roles in Disease. *Cells*. 2019;8(10):1294. DOI: 10.3390/cells8101294.
9. Lopes D, Maiato H. The Tubulin Code in Mitosis and Cancer. *Cells*. 2020;9(11):2356. DOI: 10.3390/cells9112356.
10. Verhey KJ, Gaertig J. The tubulin code. *Cell Cycle*. 2007;6(17):2152-60. DOI: 10.4161/cc.6.17.4633.
11. Jana B, Barman S, Roy R, Das G, Mukherjee N, Adak A, et al. Fluorine Substituted Proline Enhances the Tubulin Binding Potential of a Tetrapeptide at the GTP Binding Pocket Causing the Inhibition of Microtubule Motility and an Antimitotic Effect. *J Phys Chem B*. 2021;125(31):8768-8780. DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c04323.
12. Feng W, Liu R, Xie X, Diao L, Gao N, Cheng J, et al. SUMOylation of  $\alpha$ -tubulin is a novel modification regulating microtubule dynamics. *J Mol Cell Biol*. 2021;13(2):91-103. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa076.
13. Wloga D, Joachimiak E, Fabczak H. Tubulin Post-Translational Modifications and Microtubule Dynamics. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2207. DOI: 10.3390/ijms18102207.
14. Kamal MA, Al-Zahrani MH, Khan SH, Khan MH, Al-Subhi HA, Kuerban A, et al. Tubulin Proteins in Cancer Resistance: A Review. *Curr Drug Metab*. 2020;21(3):178-185. DOI: 10.2174/1389200221666200226123638.
15. Khwaja S, Kumar K, Das R, Negi AS. Microtubule associated proteins as targets for anticancer drug development. *Bioorg Chem*. 2021;116:105320. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105320.
16. Naaz F, Haider MR, Shafi S, Yar MS. Anti-tubulin agents of natural origin: Targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains. *Eur J Med Chem*. 2019;171:310-331. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.025.
17. Hotta T, Haynes SE, Blasius TL, Gebbie M, Eberhardt EL, Sept D, et al. Parthenolide Destabilizes Microtubules by Covalently Modifying Tubulin. *Curr Biol*. 2021;31(4):900-907.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2020.11.055.
18. Oliva MA, Prota AE, Rodríguez-Salarichs J, Bennani YL, Jiménez-Barbero J, Bargsten K, et al. Structural Basis of Noscapine Activation for Tubulin Binding. *J Med Chem*. 2020;63(15):8495-8501. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00855.

19. Hotta T, Haynes SE, Blasius TL, Gebbie M, Eberhardt EL, Sept D, et al. Parthenolide Destabilizes Microtubules by Covalently Modifying Tubulin. *Curr Biol.* 2021;31(4):900-907.e6. DOI: 10.1016/j.cub.2020.11.055.
20. Wang Y, Sun M, Wang Y, Qin J, Zhang Y, Pang Y, et al. Discovery of novel tubulin/HDAC dual-targeting inhibitors with strong antitumor and antiangiogenic potency. *Eur J Med Chem.* 2021;225:113790. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113790.
21. Kiweler N, Brill B, Wirth M, Breuksch I, Laguna T, Dietrich C, et al. The histone deacetylases HDAC1 and HDAC2 are required for the growth and survival of renal carcinoma cells. *Arch Toxicol.* 2018;92(7):2227-2243. DOI: 10.1007/s00204-018-2229-5.
22. Schmitt F, Gosch LC, Dittmer A, Rothmund M, Mueller T, Schobert R, et al. Oxazole-Bridged Combretastatin A-4 Derivatives with Tethered Hydroxamic Acids: Structure-Activity Relations of New Inhibitors of HDAC and/or Tubulin Function. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):383. DOI: 10.3390/ijms20020383.
23. Haider K, Rahaman S, Yar MS, Kamal A. Tubulin inhibitors as novel anticancer agents: an overview on patents (2013-2018). *Expert Opin Ther Pat.* 2019;29(8):623-641. DOI: 10.1080/13543776.2019.1648433.
24. Gracheva IA, Shchegravina ES, Schmalz HG, Beletskaya IP, Fedorov AY. Colchicine Alkaloids and Synthetic Analogues: Current Progress and Perspectives. *J Med Chem.* 2020;63(19):10618-10651. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00222.
25. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):350-356. DOI: 10.1111/bjd.15896.
26. Liu D, Han Y, Liu L, Ren X, Zhang H, Fan S, et al. Parthenolide inhibits the tumor characteristics of renal cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2021;58(1):100-110. DOI: 10.3892/ijo.2020.5148.
27. Tangutur AD, Kumar D, Krishna KV, Kantevari S. Microtubule Targeting Agents as Cancer Chemotherapeutics: An Overview of Molecular Hybrids as Stabilizing and Destabilizing Agents. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(22):2523-2537. DOI: 10.2174/1568026617666170104145640.
28. Yang M, Liu H, Zhang Y, Wang X, Xu Z. Moxifloxacin-isatin Hybrids Tethered by 1,2,3-triazole and their Anticancer Activities. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(16):1461-1467. DOI: 10.2174/1568026620666200128144825.
29. Paidakula S, Nerella S, Kankala S, Kankala RK. Recent Trends in Tubulin-Binding Combretastatin A-4 Analogs for Anticancer Drug Development. *Curr Med Chem.* 2022;29(21):3748-3773. DOI: 10.2174/0929867328666211202101641.
30. Zhang X, Kong Y, Zhang J, Su M, Zhou Y, Zang Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of colchicine derivatives as novel tubulin and histone deacetylase dual inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2015;95:127-35. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.03.035.
31. Herrera-Vázquez FS, Matadamas-Martínez F, Aguayo-Ortiz R, Domínguez L, Ramírez-Apan T, Yépez-Mulia L, et al. Design, Synthesis and Evaluation of 2,4-Diaminoquinazoline Derivatives as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors. *ChemMedChem.* 2020;15(19):1802-1812. DOI: 10.1002/cmdc.202000185.
32. Молькова Е.А., Щегравина Е.С., Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Малышева Ю.Б., Свирщевская Е.В., и др. Синтез и биологическая активность производных колхицина и тироколлицина, содержащих фрагмент акцептора Михаэля в кольце А. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2022;(3):564-571. eLIBRARY ID: 48184125
33. Нуриева Е.В., Зефилов Н.А., Темнякова Н.С., Кузнецов С.А., Зефилова О.Н. С(7)-производные колхицина с гуанозиновым и бифенильным фрагментами: молекулярное моделирование, синтез и эффект кластеризации тубулина в опухолевых клетках. *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2020;(11):2222-2227. eLIBRARY ID: 44303447
34. Zhang X, Zhang J, Tong L, Luo Y, Su M, Zang Y, et al. The discovery of colchicine-SAHA hybrids as a new class of antitumor agents. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(11):3240-4. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.03.049.
35. Зефилов Н.А., Мамаева А.В., Радченко Е.В., Милаева Е.Р., Кузнецов С.А., Зефилова О.Н. Конъюгат подофиллотоксина с хлорамбуцилом: синтез, биотестирование и молекулярное моделирование. *Биомедицинская химия.* 2021;67(3):289-294. DOI: 10.18097/PBMC20216703289
36. Додохова М.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Сухорова Н.В., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С., и др. Оценка фармакотерапевтического потенциала оловоорганических соединений in vivo. *Биофармацевтический журнал.* 2021;13(3):11-15. DOI: 10.30906/2073-8099-2021-13-3-30-34
37. Nikitin EA, Shpakovsky DB, Tyurin VYu, Kazak AA, Gracheva YuA, Vasilichin VA et al. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties. *Journal of Organometallic Chemistry.* 2022;959:122212. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2021.122212.
38. Мухатова Е.М., Осипова В.П., Коляда М.Н., Мовчан Н.О., Шпаковский Д.Б., Грачева Ю.А., и др. Синтез и антиоксидантная активность новых оловоорганических соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-tert-бутилфенола. *Доклады Академии наук.* 2013;451(1):46. DOI: 10.7868/S0869565213190134
39. Milaeva ER, Shpakovsky DB, Dyadchenko VP, Gryzlov AI, Gracheva YA, Antonenko TA et al. Synthesis and biological activity of novel Au(I) complexes with a protective antioxidant 2,6-di-tert-butylphenol group. *Polyhedron.* 2017;127:512-519. DOI: 10.1016/j.poly.2016.08.037

#### Информация об авторах

**Додохова Маргарита Авдеевна**, к. м. н., доцент кафедры биомедицины и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

**Котиева Инга Мовлиевна**, д. м. н., профессор кафедры патологической физиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

#### Information about the authors

**Margarita A. Dodokhova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biomedicine and Psychophysiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, dodohova@mail.ru, ORCID 0000-0003-3104-827X.

**Inga M. Kotieva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology, Vice-Rector for Scientific Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, kukulik70@mail.ru, ORCID 0000-0002-2796-9466.

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д. м. н., проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, andrejsaf@mail.ru, ORCID 0000-0003-4625-6186.

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

**Дроботя Наталья Викторовна**, д. м. н., проф., заведующая кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, drobotya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6373-1615.

**Шпаковский Дмитрий Борисович**, к. х. н., старший научный сотрудник, научно-исследовательская лаборатория биоэлементоорганической химии кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия, dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, andrejsaf@mail.ru, ORCID 0000-0003-4625-6186.

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

**Natalia V. Drobotya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology, Rheumatology and Functional Diagnostics, Vice-Rector for Academic Affairs, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, drobotya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6373-1615.

**Dmitry B. Shpakovsky**, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher, Research Laboratory of the Bioelementoorganic Chemistry of the Department of Medical Chemistry and Fine Organic Synthesis, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, dmshpak@mail.ru, ORCID 0000-0002-7824-3382.

Получено / Received: 14.07.2021

Принято к печати / Accepted: 02.08.2022

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

## ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У «ХРУПКИХ» ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. А. Сафроненко, А. И. Чесникова, Е. С. Годунко, В. В. Хатламаджиян

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

**Цель:** оценить когнитивные нарушения (КН) у «хрупких» пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 168 пациентов с АГ и синдромом старческой астении (ССА) в возрасте старше 80 лет. С учётом наличия ХСН все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН (n=84), 2-я группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН (n=84). Когнитивные функции (КФ) оценивали методом нейропсихологического тестирования при помощи краткой шкалы MMSE, определяющей психический статус пациента. **Результаты:** в 1-й группе пациентов чаще встречалась анемия (p=0,033), ФП (p=0,003) и СД 2 типа (p=0,042), а во 2-й группе — больший ИМТ (p<0,001). КН регистрировались у 95,2% пациентов, включенных в исследование (50,6% в виде недементных КН, 48,8% — в виде деменции лёгкой степени выраженности и 0,6% — умеренной степени выраженности). У пациентов с ССА, АГ и ХСН чаще определяли деменцию лёгкой степени выраженности (p=0,005), а у пациентов без ХСН чаще выявляли недементные КН (p=0,000). Кроме того, в 1-й группе пациентов чаще регистрировали снижение концентрации внимания (p=0,036) и пространственной и зрительной памяти (p=0,048) в сравнении с пациентами без ХСН. Женщины 1-й группы в сравнении с мужчинами чаще имели лёгкую степень выраженности деменции (p=0,050). У мужчин отмечалась отчётливая тенденция к более частой встречаемости недементных КН (p=0,068). Кроме того, в этой же группе у 2,3% женщин выявляли деменцию умеренной степени выраженности, а 7,5% мужчин вообще не имели КН. Среди пациентов с ССА и АГ, но без ХСН гендерных различий по частоте встречаемости когнитивных нарушений выявлено не было. **Выводы:** полученные результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ХСН на когнитивные функции у пациентов старческого возраста с АГ и ССА. Своевременное и оптимальное лечение не только АГ, но и ХСН позволит снизить риск развития и выраженность когнитивных нарушений у таких больных.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, синдром старческой астении

**Для цитирования:** Сафроненко В. А., Чесникова А. И., Годунко Е. С., Хатламаджиян В. В. Оценка когнитивных нарушений у хрупких пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-32-40.

**Контактное лицо:** Виктория Александровна Сафроненко, v.chugunova@mail.ru

## ASSESSMENT OF COGNITIVE DISORDERS IN FRAGILE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

V. A. Safronenko, A. I. Chesnikova, E. S. Godunko, V. V. Hhatlamadzhiyan

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

**Objective:** assessment of cognitive impairment (CI) in «fragile» patients with arterial hypertension (AH) and chronic heart failure (CHF). **Materials and methods:** the study involved 168 patients with hypertension and senile asthenia syndrome (SSA) over the age of 80 years. Taking into account the presence of CHF, all patients were ranked into two groups: group 1 — patients with hypertension, CSA and CHF (n=84), group 2 — patients with hypertension, CSA without CHF (n=84). Cognitive functions (CF) were assessed by neuropsychological testing using the MMSE short scale, which determines the patient's mental status. **Results:** anemia (p=0.033), AF (p=0.003) and type 2 diabetes (p=0.042) were more common in group 1 patients, and higher BMI (p<0.001) in group 2. CI was recorded in 95.2% of patients (50.6% non-dementic CI, 48.8% mild dementia, and 0.6%

moderate). In patients with CAS, AH and CHF, mild dementia was more often detected ( $p=0.005$ ), and in patients without CHF, non-dementic CI was more often detected ( $p=0.000$ ). In addition, in the 1st group of patients, a decrease in concentration of attention ( $p=0.036$ ), and spatial and visual memory ( $p=0.048$ ) was more often recorded in comparison with patients without CHF. Women of the 1st group, in comparison with men, more often had a mild degree of dementia ( $p=0.050$ ). In men, there was a clear trend towards a more frequent occurrence of non-dementic CI ( $p=0.068$ ). In addition, in the same group, 2.3% of women had moderate dementia, and 7.5% of men had no CI at all. Among patients with SSA and AH, but without CHF, there were no gender differences in the incidence of cognitive impairment. **Conclusions:** the obtained results of the study indicate the adverse effect of CHF on cognitive functions in senile patients with AH and CAS. Timely and optimal treatment of not only hypertension, but also CHF will reduce the risk of development and severity of cognitive impairment in such patients.

**Keywords:** cognitive impairment, chronic heart failure, arterial hypertension, senile asthenia syndrome

**For citation:** V.A. Safronenko, A.I. Chesnikova, E.S. Godunko, V.V. Hhatlamadzhiyan. Assessment of cognitive disorders in fragile patients with arterial hypertension and chronic heart failure. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):32-40. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-32-40.

**Corresponding author:** Viktoriya A. Safronenko, v.chugunova@mail.ru

## Введение

В последнее время особое внимание уделяют пожилым пациентам с кардиальной патологией и синдромом старческой астении («хрупким» пациентам), имеющим разной степени выраженности признаки интеллектуально-мнестической дисфункции. Появляется всё больше данных о том, что пожилой возраст является одним из самых мощных факторов риска нарушений когнитивных функций<sup>1</sup>. С увеличением во всем мире людей пожилого возраста отмечается рост числа пациентов с КН. Так, КН у людей 60–69 лет выявляются в 20% случаев и частота встречаемости увеличивается до 40% среди пациентов старше 85 лет. По последним данным, около 50 млн людей имеют деменцию различной степени выраженности, причем ежегодно регистрируется примерно 10 млн новых случаев этого заболевания. Прогнозируется, что к 2030 г. количество людей с деменцией увеличится вдвое, а к 2050 г. — утроится до 114 млн человек [1].

Ухудшение когнитивных функций у «хрупких» пациентов ассоциировано с увеличением риска смерти в два раза, что обусловлено трудностями в распознавании симптомов заболевания, а также снижением приверженности терапии [2].

Следует отметить, что одной из значимых причин развития КН является АГ. Так, увеличение артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. повышает риск развития КН на 40%, что особенно отмечают среди пациентов пожилого возраста [3].

Согласно литературным данным, наряду с АГ к одной из причин развития хронической гипоксии головного мозга, ведущей к развитию нарушений когнитивных функций, стали относить хроническую сердечную недостаточность. Около

25% пожилых пациентов с ХСН страдают когнитивными нарушениями различной степени выраженности [4]. Вместе с тем в настоящее время недостаточно изучены особенности когнитивных нарушений у «хрупких» пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

**Цель исследования** — оценить когнитивные нарушения у «хрупких» пациентов с АГ в зависимости от наличия ХСН.

## Материалы и методы

Для реализации поставленных задач в условиях амбулаторного приёма в исследовании приняли участие 168 пациентов с АГ и синдромом старческой астении (ССА) в возрасте старше 80 лет. С учетом наличия ХСН (IIA-IIБ стадии и II-IV функционального класса (ФК)) все пациенты были ранжированы на две группы: 1-я группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН ( $n=84$ ), 2-я группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ( $n=84$ ). Перед началом исследования все пациенты подтвердили своё участие письменным информированным добровольным согласием.

В исследование не включали пациентов с наличием ишемической болезни сердца в анамнезе, острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, тяжёлой патологии печени или почек, злокачественных новообразований.

Диагноз АГ был установлен с учётом анамнеза заболевания пациента, данных амбулаторной карты, а также результатов офисного измерения АД.

Для скрининга ССА использовали опросник «Возраст — не помеха». Если пациент

<sup>1</sup>Емельянов Ю.В. Когнитивные нарушения у пожилых пациентов. <https://nko-zdrav.ru/?action=show&id=442>

набирал  $\geq 3$  балла, то с высокой долей вероятности судили о ССА [3].

Наличие ХСН определяли, анализируя симптомы и клинические признаки, уровень маркера сердечной недостаточности (N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP)), а также данных эхокардиографии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2020 г. [5]. Степень выраженности клинических признаков ХСН оценивали с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000 г.) [5]. Тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) использовали для оценки переносимости пациентами физической нагрузки.

Когнитивные функции (КФ) оценивали методом нейропсихологического тестирования при помощи краткой шкалы MMSE (Mini mental State Examination), определяющую психический статус пациента (табл. 1) [1,2].

Конечный результат краткой шкалы MMSE представляет собой сумму баллов по каждому из пунктов опросника. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста интерпретируют следующим образом: 28–30 баллов — нет нарушений когни-

тивных функций; 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения; 20–23 балла — деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов — деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов — тяжёлая деменция.

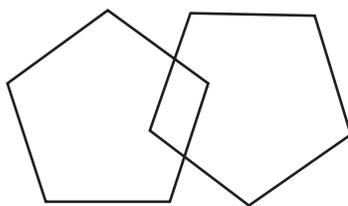
Наличие ФР, сопутствующей патологии, данные физикального осмотра, а также результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, тестов, шкал и опросников у каждого пациента отражали в анкете.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи прикладной программы STATISTICA 12.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверка выборки на соответствие нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Количественные данные, отличающиеся от нормального распределения, описаны медианой и интерквартильным размахом ( $Me [Q1;Q3]$ ). За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали  $p < 0,05$ . Далее группы сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. В зависимости от значений абсолютных частот в клетках таблицы сопряженно-

Таблица 1

### Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE)

| Параметр  | Баллы |
|---|-------|
| Ориентировка во времени (год, время года, число, день недели, месяц)  | /5    |
| Ориентировка в месте (страна, область, город, клиника, этаж)  | /5    |
| Немедленное воспроизведение трёх слов (лимон, ключ, флаг)   | /3    |
| Концентрация внимания и счёт: попросите больного 5 раз последовательно вычестить 7 из 100 (или произнести слово «земля» наоборот) | /5    |
| Отсроченное воспроизведение: попросите больного вспомнить 3 предмета, названные при проверке немедленного воспроизведения         | /3    |
| Речь и выполнение действий: показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?»  | /2    |
| Повтор предложения: «Никаких если, никаких но»  | /1    |
| Выполнение последовательности из 3-х действий: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на пол»           | /3    |
| Напишите на листе бумаги «Закройте глаза», покажите пациенту и попросите его выполнить то, что он прочитал                        | /1    |
| Попросите больного написать предложение (в предложении должно быть подлежащее и сказуемое, оно должно иметь смысл)                | /1    |
| Попросите пациента скопировать рисунок  | /1    |



сти использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

Данное исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 12/20 от 25.06.2020 г.).

### Результаты

В исследовании приняли участие 168 пациентов, из них 50,6% женщин и 49,4% мужчин в возрасте  $81,8 \pm 0,2$  лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

В группе пациентов с ХСН статистически значимо чаще встречались анемия (45,2%,  $p = 0,033$ ), ФП (50%,  $p = 0,003$ ) и СД 2 типа (30,9%,  $p = 0,042$ ). Пациенты без ХСН имели статистически более высокий ИМТ ( $24,5 \pm 0,45$ ,  $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами с ХСН.

У пациентов обеих групп значения АД при офисном измерении соответствовали 1 степени АГ, при этом не выявлено статистически значимых различий САД и ДАД в исследуемых группах пациентов ( $p > 0,05$ ).

Все пациенты 1-й группы и 92,9% больных

2-й группы имели III стадию гипертонической болезни (ГБ), лишь в 7,1% случаев у пациентов 2-й группы определялась II стадия ГБ. Все пациенты, включённые в исследование, относились к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Длительность АГ составила в среднем  $22,3 \pm 2,4$  лет.

У пациентов 1 группы статистически значимо чаще встречалась II стадия ХСН в сравнении с частотой выявления III стадии ХСН (86,9% против 13,1%,  $p < 0,001$ ). Анализ ФК ХСН продемонстрировал достоверно больший процент встречаемости III ФК ХСН в сравнении с II ФК (61,9% против 38,1%,  $p = 0,041$ ). Выраженность клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС составила 7 (6–7,8) баллов. При оценке толерантности пациентов с ХСН к физической нагрузке результат теста 6-минутной ходьбы составил  $238,5$  ( $181,3$ – $310,8$ ) м. Длительность течения ХСН —  $5,0 \pm 0,1$  лет.

На рисунках 1 и 2 представлена характеристика пациентов, по данным опросника MMSE.

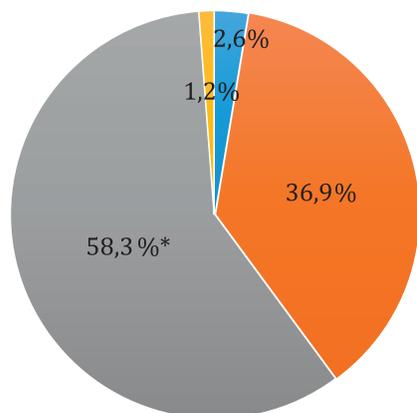
Результаты исследования показали, что у пациентов обеих групп когнитивные нарушения встречаются часто, в 95,2% случаев выявляются различные когнитивные расстройства (рис. 3).

Таблица 2

### Клиническая характеристика пациентов с АГ, ССА и с учетом наличия ХСН

| Показатель                    | 1-я группа<br>пациенты с ХСН<br>(n=84) | 2-я группа<br>пациенты без ХСН<br>(n=84) | p        |
|-------------------------------|--|--|----------|
| Пол (ж/м) n (%)               | 44/40 (52,4/47,6)                      | 41/43 (48,8/51,2)                        |          |
| Курение, n (%)                | 4 (4,8%)                               | 5 (5,9%)                                 | 0,853*   |
| Анемия, n (%)                 | 38 (45,2)                              | 25 (29,76)                               | 0,033*   |
| ФП, n (%)                     | 42 (50)                                | 25 (29,76)                               | 0,003*   |
| СД 2 типа, n (%)              | 26 (30,9)                              | 15 (17,9)                                | 0,042*   |
| ОНМК, n (%)                   | 11 (13,1)                              | 7 (8,3)                                  | 0,306*   |
| ХБП, n (%)                    | 56 (66,7)                              | 48 (57,1)                                | 0,203*   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD) | $22,6 \pm 0,34$                        | $24,5 \pm 0,45$                          | <0,001** |
| II стадия ГБ, n (%)           | -                                      | 6 (7,1)                                  | 0,971    |
| III стадия ГБ, n (%)          | 84 (100)                               | 78 (92,9)                                | 0,975    |
| АГ высокого риска, n (%)      | 84 (100)                               | 84 (100)                                 | -        |
| САД, мм.рт.ст. (M±SD)         | $148,7 \pm 6,9$                        | $145,2 \pm 5,4$                          | 0,572    |
| ДАД, мм.рт.ст. (M±SD)         | $69,9 \pm 8,4$                         | $72,6 \pm 5,6$                           | 0,380    |
| ЧСС, уд/мин (M±SD)            | $58,5 \pm 5,9$                         | $62,0 \pm 4,7$                           | 0,517    |
| Длительность АГ, года, M±m    | $22,7 \pm 2,6$                         | $21,5 \pm 2,3$                           | 0,882    |

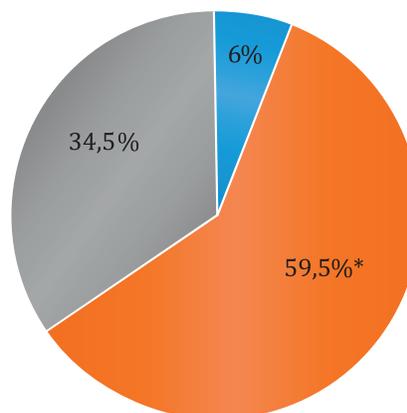
**Примечание:** p\* — уровень статической значимости по критерию Пирсона Хи квадрат с поправкой Йетса на непрерывность, p\*\* — по критерию Манна-Уитни. ФП — фибрилляция предсердий, СД-2 типа — сахарный диабет 2 типа, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.



- 28-30 баллов (норма)
- 24-27 баллов (недементные КН)
- 20-23 балла (деменция легкой степени выраженности)
- 11-19 баллов (деменция умеренной степени выраженности)

Рисунок 1. Характеристика пациентов 1-й группы, по данным опросника MMSE.

Примечание: \* -  $p=0,005$  в сравнении с пациентами 2-й группы.



- 28-30 баллов (норма)
- 24-27 баллов (недементные КН)
- 20-23 балла (деменция легкой степени выраженности)
- 11-19 баллов (деменция умеренной степени выраженности)

Рисунок 2. Характеристика пациентов 2-й группы, по данным опросника MMSE.

Примечание: \* -  $p=0,000$  в сравнении с пациентами 1-й группы..

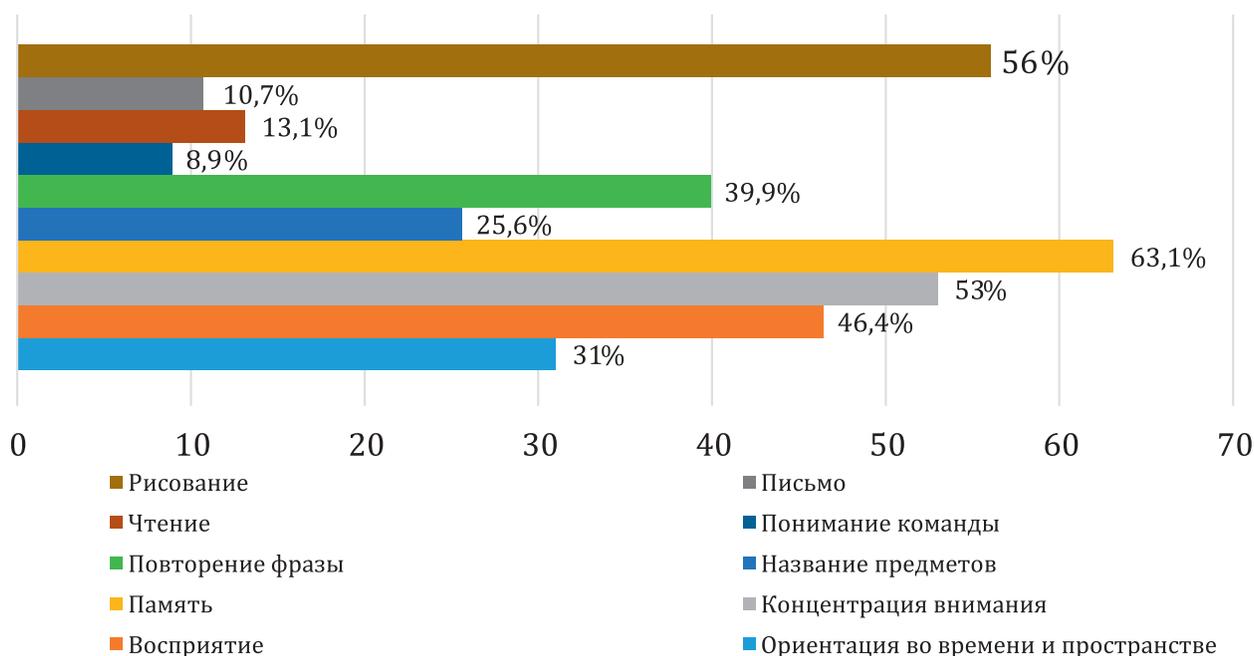
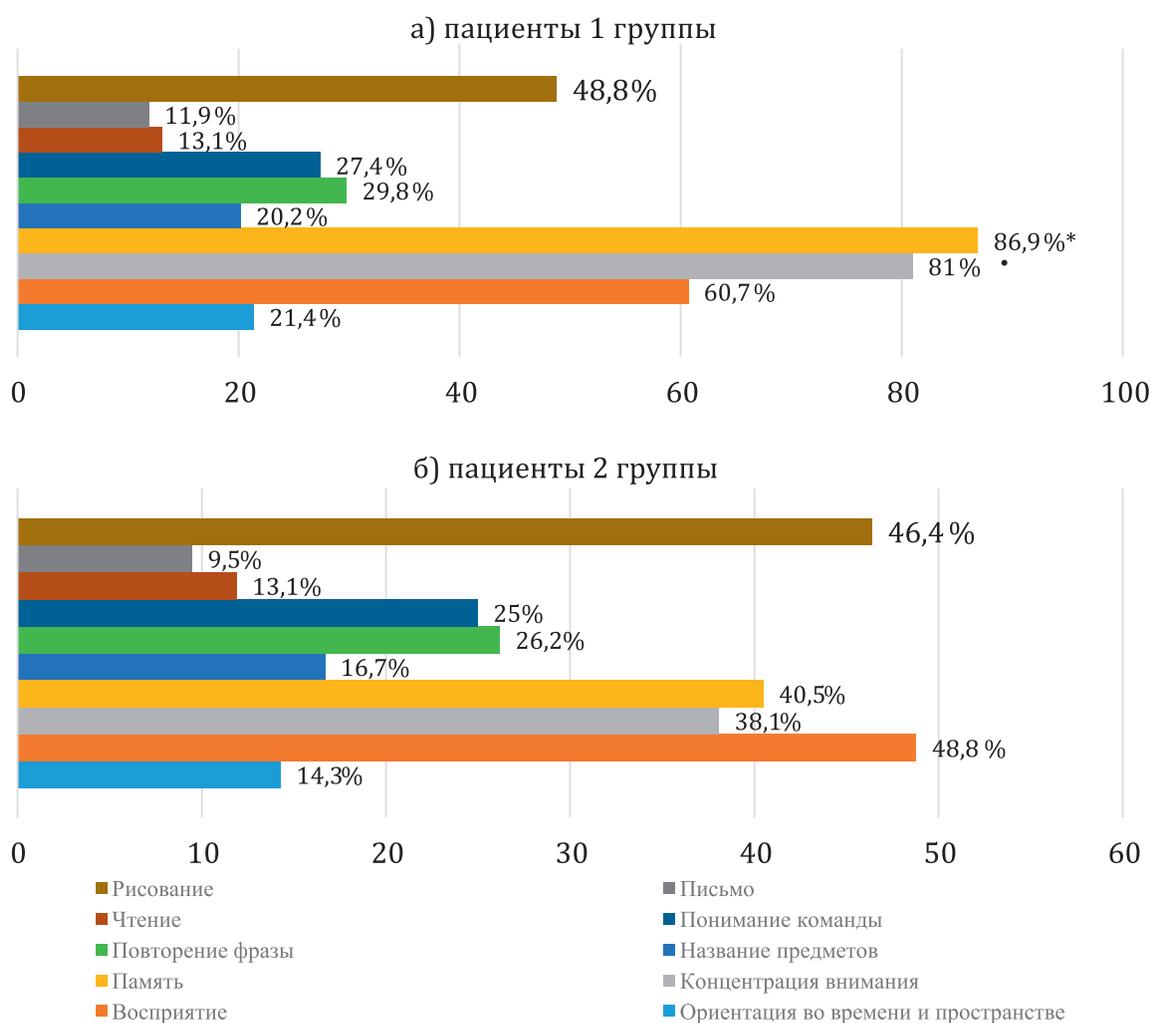


Рисунок 3. Частота встречаемости когнитивных расстройств у обследованных пациентов обеих групп, по данным опросника MMSE.

Так, в 50,6% случаев встречались недементные когнитивные нарушения, в 48,8% — деменция лёгкой степени выраженности и в 0,6% случаев — деменция средней степени выраженности. Наиболее часто пациенты исследуемых групп страдали от снижения концентрации внимания (53%), пространственной и зрительной памяти (63,1%), а также зрительно-пространственных дисгнозий (трудности при рисовании объёмных

изображений) (56%). Кроме того, пациенты испытывали трудности в немедленном и отсроченном воспроизведении запоминаемых слов (46,6% и 39,9% соответственно).

При межгрупповом сравнении когнитивных расстройств, согласно данным опросника MMSE, было отмечено, что у пациентов с АГ, ССА и наличием ХСН статистически значимо чаще регистрировали снижение концентрации внимания



**Рисунок 4. Частота встречаемости когнитивных расстройств у пациентов 1-й и 2-й групп, по данным опросника MMSE.**

**Примечание:** \* –  $p=0,048$  в сравнении с пациентами 2-й группы, • –  $p=0,036$  в сравнении с пациентами 2-й группы.

(81% против 38,1%,  $p=0,036$ ), и пространственной и зрительной памяти (86,9% против 40,5%,  $p=0,048$ ) в сравнении с пациентами без ХСН (рис. 4).

Анализ когнитивных нарушений у обследованных групп пациентов продемонстрировал статистически значимо больший процент встречаемости деменции легкой степени выраженности среди пациентов с ССА, АГ и ХСН (58,3% против 34,5%,  $p=0,005$ ), в то время как в группе пациентов без ХСН статистически значимо чаще выявлялись недементные когнитивные нарушения (59,5% против 36,9%,  $p=0,000$ ).

При внутригрупповом анализе распределения пациентов в зависимости от баллов по опроснику MMSE были выявлены гендерные различия у пациентов с ССА, АГ и ХСН (рис. 5).

У женщин 1-й группы в сравнении с мужчинами статистически значимо чаще регистриро-

вали лёгкую степень выраженности деменции (72,2% против 42,5%,  $p=0,050$ ), а у мужчин — отчётливую тенденцию к более частой встречаемости недементных когнитивных нарушений (50% против 25%,  $p=0,068$ ). Кроме того, у 2,3% женщин данной группы отмечали деменцию умеренной степени выраженности, вместе с тем 7,5% мужчин вообще не имели когнитивных нарушений. Среди пациентов с ССА и АГ, но без ХСН гендерных различий по частоте встречаемости когнитивных нарушений выявлено не было.

## Обсуждение

В последние годы актуальным вопросом клинической медицины является проблема комор-

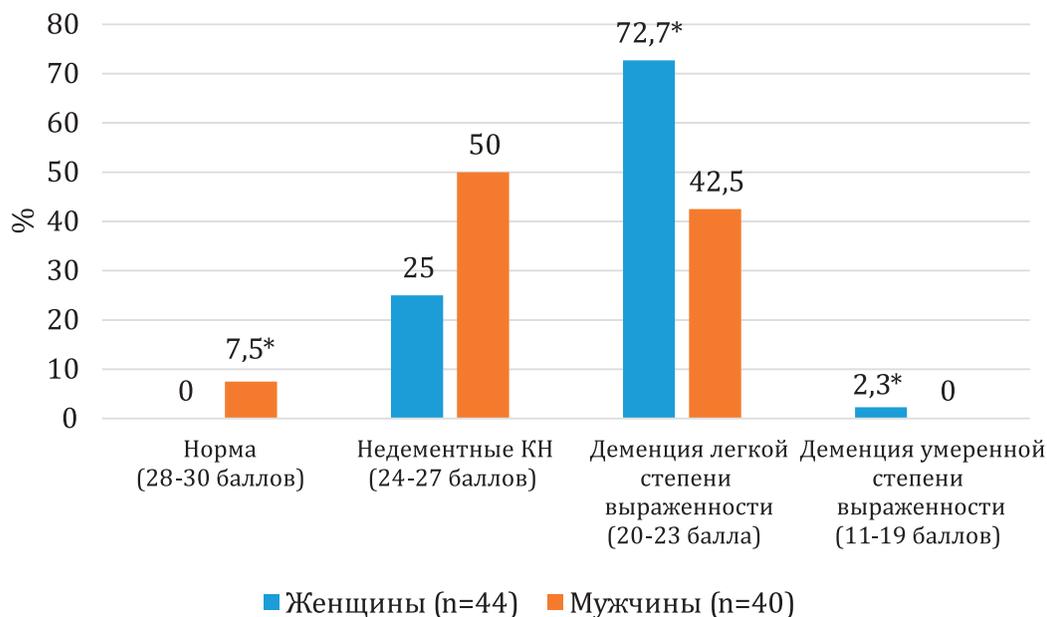


Рисунок 5. Гендерные различия когнитивных нарушений у пациентов 1-й группы, по данным опросника MMSE.

Примечание: р\* — достоверность различий между женщинами и мужчинами внутри 1-й группы..

бидности. Известно, что одним из важных факторов, способствующих росту бремени сочетанной патологии, является возраст, по мере увеличения которого число сопутствующих заболеваний неуклонно растёт. Сердечно-сосудистая коморбидность регистрируется у 65–90% пациентов [6]. Результаты проведённого исследования позволили судить об особенностях коморбидности у «хрупких» пациентов с АГ старше 80 лет. Так, у пациентов с АГ, ССА при наличии ХСН статистически значимо чаще встречались такие сопутствующие заболевания как ФП ( $p=0,003$ ), анемия ( $p=0,033$ ) и СД 2 типа ( $p=0,042$ ), чем у пациентов без ХСН.

Согласно данным литературы, с возрастом частота встречаемости ФП увеличивается, при этом для людей в возрасте 60–64 лет на 100 000 населения она составляет 1064,1; 65–69 лет — 1659,4; 70–74 года — 2446,3; 75–79 лет — 3465,9; в возрасте 80 лет и более — 5279,1 случаев. К основным заболеваниям, достоверно ассоциируемым с ФП, относятся такие заболевания, как АГ и ХСН. Кроме того, известно, что и ССА вносит вклад в развитие и тяжесть ФП у пожилых (исследования ONTARGET, TRANSCEND) [7].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что с возрастом увеличивается и частота встречаемости анемии, достигая 20% у лиц 85 лет и старше [8]. В свою очередь, наличие анемии у пациентов с ХСН способствует более тяжёлому течению заболевания, проявляющемуся не только в снижении переносимости физических нагрузок, но и в ухудшении когнитивных функций [9].

Кроме того, с увеличением средней продол-

жительности жизни у пациентов с сердечно-сосудистой патологией повышается частота встречаемости когнитивных нарушений (КН) и деменции [1].

Как известно, синдром старческой астении способствует замедлению метаболических процессов и снижению физической активности пожилых, что, в свою очередь, также ведет к снижению когнитивных функций [2]. Кроме того, есть данные о том, что изменение нейронного гомеостаза  $Ca^{2+}$ , как сопутствующего фактора старческой астении, может играть решающую роль в старении мозга в целом и в возрастных нарушениях когнитивных функций, в частности.

Согласно данным литературы, АГ, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, поражение церебральных артерий (атеросклероз, васкулит) являются ведущими факторами риска развития КН, причём сочетание нескольких факторов потенцирует их неблагоприятное воздействие.

Следует отметить, что у пациентов с АГ нарушения кровообращения в головном мозге в дальнейшем способствуют снижению когнитивных функций [10]. Так, роттердамское и гетенбергское исследования, в которых приняло участие около 600 пожилых пациентов с АГ, продемонстрировали обратную (отрицательную) корреляцию уровня систолического АД и показателей когнитивных функций по шкале MMSE [11,12]. В другом исследовании с 20-летним периодом наблюдения пациентов с АГ установлено, что повышение диастолического АД, начиная с 50 лет, является фактором риска развития КН у больных в 70-летнем возрасте [13]. Заслуживает внимания работа О. В. Ереми-

ной, в которой автор демонстрирует прямую взаимосвязь степени выраженности КН и пожилого возраста, а также неконтролируемой АГ, II и III стадии ГБ [14]. Следует подчеркнуть, что и в нашем исследовании у пожилых пациентов на фоне ГБ III стадии регистрировали ухудшение когнитивных функций.

Механизм развития когнитивных нарушений при ХСН до конца не изучен, но предполагается, что СН приводит к ухудшению кровоснабжения и развитию микроэмболий сосудов головного мозга, что способствует снижению когнитивных функций. Важно отметить, что у пациентов с СН наблюдается более высокий риск развития когнитивных нарушений [6].

Анализ полученных данных опросника MMSE также продемонстрировал статистически значимо больший процент встречаемости деменции лёгкой степени выраженности среди пациентов с ССА, АГ и ХСН ( $p=0,005$ ), в то время как в группе пациентов без ХСН значимо более высокий процент пациентов был с недементными когнитивными нарушениями ( $p=0,000$ ). Гендерный анализ показал, что у женщин с ССА, АГ и ХСН в сравнении с мужчинами не только статистически значимо чаще регистрировали лёгкую степень выраженности деменции ( $p=0,050$ ), но и в 2,3% случаев ( $p=0,000$ ) выявили деменцию умеренной степени выраженности, что согласуется с данными других исследований, в которых почти 60% больных с деменцией были лицами женского пола [1].

Согласно литературным данным, ещё одним фактором риска ССЗ, способствующим повышению риска развития деменции, может выступать сахарный диабет (СД). Следует отметить,

что в проведённом нами исследовании в группе пациентов с ССА, АГ и ХСН был отмечен больший процент пациентов с СД 2 типа ( $p=0,042$ ) в сравнении с пациентами без ХСН [1,15]. В исследовании Джорджо Базиле с соавт. (2013) продемонстрирована положительная корреляция СД с КН у пожилых пациентов с ХСН, у 54,4% пациентов с СД и ХСН были выявлены когнитивные нарушения [16].

## Выводы

Таким образом, у пациентов с ССА, АГ и ХСН статистически значимо чаще встречались когнитивные нарушения, чему, возможно, способствовала и более частая сопутствующая патология (анемия, СД 2 типа и ФП). Выявлены гендерные особенности: у женщин с ССА, АГ при наличии ХСН в сравнении с мужчинами чаще регистрировали признаки деменции лёгкой и умеренной степени выраженности. Полученные результаты исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ХСН на когнитивные функции у пациентов старческого возраста с АГ и ССА, особенно у женщин. Своевременное и оптимальное лечение не только АГ, но и ХСН позволит снизить риск развития и выраженность когнитивных нарушений у таких больных.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., Гусев Е.И., Дудченко Н.Г., Емелин А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные нарушения у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137. DOI: 10.17116/jnevro20211211036
2. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1- 2020-11-46
3. Шарашкина Н.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Мхитарян Э.А., и др. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(3):34-38. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-3-34-38
4. Чимагомедова А.Ш., Джиоева З.Р., Ахильгова З.М., Куркина М.В., Автандилов А.Г. Когнитивные расстройства при сердечной недостаточности: роль нарушения микроциркуляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10 вып. 2):54–60. DOI: 10.17116/jnevro202012010254
5. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
6. Оганов Р. Г., Симаненков В.И., Бакулин 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
7. Габитова М.А., Крупенин П.М., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. «Хрупкость» у пациентов старческого возраста с фибрилляцией предсердий как предиктор геморрагических осложнений на фоне лечения прямыми пероральными антикоагулянтами. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39(6):70–76. DOI: 10.15372/SSMJ20190609
8. Goodnough L.T., Schrier S.L. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol*. 2014;89:88–96. DOI: 10.1002/ajh.23598.
9. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008;117(4):526–35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698514

10. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Пиотровская В.Р., Генрихович Е.Л., Кириллова В.И., и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(5):432-440. DOI: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-432-440
11. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(7):753-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07466.x.
12. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, Aevansson O, Wittteman JC, Lernfelt B, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(1):33-9. DOI: 10.1159/000051233.
13. Киландер Л., Ниман Н., Боберг М. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии с когнитивными нарушениями: Результаты 20-летнего наблюдения 999 пациентов. *Обзоры клинической кардиологии*. 2005;2:37-49.
14. Еремина О.В. Клиника и диагностика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;(1):70-72. eLIBRARY ID: 18052235
15. Клинические рекомендации. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых МКБ-10: E11.2; E11.3; E11.4; E11.5; E11.6; E11.7; E11.8, E11.9*. Год утверждения: 2019. ID: 290
16. Basile G, Crucitti A, Cucinotta MD, Figliomeni P, Lacquaniti A, Catalano A, et al. Impact of diabetes on cognitive impairment and disability in elderly hospitalized patients with heart failure. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):1035-42. DOI: 10.1111/ggi.12051.

#### Информация об авторах

**Сафроненко Виктория Александровна**, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>

**Чесникова Анна Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней №1 федерального ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

**Годунко Елена Сергеевна**, к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7528-9468

**Хатламаджиян Вячеслав Владимирович**, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

#### Information about the authors

**Viktoriya A. Safronenko**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department for Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>, e-mail: v.chugunova@mail.ru

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Internal Medicine №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>

**Elena S. Godunko**, Cand. Sci. (Med.), assistant at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7528-9468>

**Vyacheslav V. Hhatlamadzhian**, student at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8217-0091>

Получено / Received: 18.08.2022

Принято к печати / Accepted: 21.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-41-49

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ФАКТОРА ФИБРОЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А. С. Самакаев, С. Е. Глова, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык

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

**Цель:** изучить уровень фактора фиброзирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. **Материалы и методы:** в исследование включено 115 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, хронической болезнью почек (ХБП) С1–С4, средний возраст составил  $67,56 \pm 12,42$  лет (63 мужчины и 52 женщины). Проведена оценка уровня сывороточного фактора роста фибробластов 23 (FGF 23) с помощью мультиматриксного иммуноферментного анализа для количественного определения FGF 23 (Biomedica FGF 23). **Результаты:** у пациентов с ИБС и ХБП уровень сывороточного FGF23 прогрессивно увеличивается по мере утяжеления стадии ХБП и может расцениваться как ранний маркер прогрессирования ХБП у пациентов с ИБС. При изучении корреляционных взаимосвязей между уровнем сывороточного FGF 23 и клинико-лабораторными данными было установлено, что имеется корреляционная взаимосвязь между FGF 23 и возрастом, уровнем креатинина, мочевины, скоростью клубочковой фильтрации. **Заключение:** у пациентов с ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня факторов фиброзирования для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, стадия хронической болезни почек, фактор роста фибробластов 23, FGF 23

**Для цитирования:** Самакаев А. С., Глова С. Е., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Оценка уровня фактора фиброзирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):41-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-41-49

**Контактное лицо:** Глова Светлана Евгеньевна, glova\_svetlana@mail.ru

## ASSESSMENT OF THE LEVEL OF FIBROSISING FACTORS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

A. S. Samakaev, S. E. Glova, L. A. Khaisheva, S. V. Shlyk

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

**Objective:** to study the level of fibrosing factor in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. **Materials and methods:** the study included 115 patients, mean age was  $67.56 \pm 12.42$  years (63 men and 52 women) with ischemic heart disease (CAD), stable angina (tension), functional class 1–3, chronic kidney disease (CKD) C1–C4. The level of serum fibroblast growth factor 23 (FGF 23) was assessed using a multimatrix enzyme immunoassay for the quantitative determination of FGF 23 (Biomedica FGF 23). **Results:** in patients with CAD and CKD, the level of serum FGF23 progressively increases as the stage of CKD worsens and can be regarded as an early marker of CKD progression in patients with CAD. When studying the correlation between the level of serum FGF 23 and clinical and laboratory data, it was found that there is a correlation between FGF 23 and age, creatinine, urea, glomerular filtration rate. **Conclusion:** in patients with CAD and CKD, it is advisable to use the determination of the level of fibrosis factors to identify patients with a high risk of cardiovascular complications.

**Keywords:** ischemic heart disease, chronic kidney disease, stage of chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23, FGF 23

**For citation:** Samakaev A. S., Glova S. E., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. Assessment of the level of fibrosing factors in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):41-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-41-49.

**Corresponding author:** Svetlana E. Glova, glova\_svetlana@mail.ru

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) наряду с традиционными факторами риска является независимым и сильным предиктором развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

Несмотря на этот известный фактор, данные об исследованиях пациентов, страдающих как ИБС, так и ХБП, приводятся редко, поскольку пациенты с ХБП часто исключаются из исследований, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) рассматриваются в контексте сердечно-сосудистого и реального континуумов как цепь взаимосвязанных изменений от факторов риска до развития сердечной или почечной недостаточности и летальности от них [2].

Установлено, что у пациентов с ХБП уровень фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) взаимосвязан с риском смерти [3,4].

Однако при оценке данного показателя у пациентов с ИБС показано, что FGF-23 не был независимо взаимосвязан с кальцификацией коронарных артерий у больных с ХБП С2–4 стадии [5,6]. Поэтому представляет интерес оценка маркеров фиброзирования у пациентов с ИБС и ХБП.

**Цель исследования** — изучить уровень фактора фиброзирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической болезнью почек.

## Материалы и методы

В исследование было включено 115 пациентов с ИБС, стабильной стенокардией (напряжения) (СН), функциональный класс (ФК) 1-4, хронической болезнью почек. Средний возраст пациентов составил  $67,56 \pm 12,42$  года (63 мужчины и 52 женщины). Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное согласие, исследование было одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом.

Критерии включения:

пациенты с ИБС, стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1-3, ХБП (1-4 стадия);

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет;
- подписанная форма информированное согласие.

Критерии исключения:

- симптоматическая АГ;
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования;
- зависимость от психотропных препаратов или алкоголя;
- фибрилляция предсердий;

- острые инфекционные заболевания;
- установленное заболевание ХБП, приводящее к снижению СКФ.

Согласно целям и задачам исследования, пациенты были разделены на следующие группы: 1-я группа — пациенты с ИБС, СН, ФК 1–3, ХБП С1 (10 человек (8,7%)); 2-я группа — пациенты с ИБС, СН, ФК 1–3, ХБП С2 (18 человек (15,7%)); 3-я группа — пациенты с ИБС, СН, ФК 1–3, ХБП С3а (43 человека (37,4%)); 4-я группа — пациенты с ИБС, СН, ФК 1–3, ХБП С3б (34 человека (29,6%)); 5-я группа — пациенты с ИБС, СН, ФК 1–3, ХБП С4 (10 человек (8,7%)).

Диагноз ишемической болезни сердца устанавливался с учётом наличия критериев стабильной стенокардии (напряжения) (РКО, 2020) [7].

Обследование пациентов включало первичную оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и жизни, общий клинический осмотр, исследование периферического артериального давления методом Н. С. Короткова с помощью прибора Omron M2 Eco/HEM-7051, исследование частоты сердечных сокращений (ЧСС). Всем пациентам проводилась оценка антропометрических показателей с оценкой роста (см), веса (кг) и подсчета индекса массы тела (ИМТ), согласно формуле  $ИМТ = \frac{масса\ тела(кг)}{рост(м^2)}$ .

В общем анализе крови оценивали уровень гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гематокрита, СОЭ на гематологическом анализаторе MicroSS 20 plus, в биохимическом анализе крови — уровень креатинина, глюкозы, мочевины, общего билирубина, общего белка с помощью биохимического анализатора SAPHIRE 400 по стандартным методикам, общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), коэффициента атерогенности (КА) с помощью биохимического анализатора OLYMPUS AU 400.

Расчёт скорости клубочковой фильтрации для оценки функционального состояния почек производили по следующим формулам CKD-Epidemiology Collaboration 2009:

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73м}^2 \text{ (для женщин)} = 141 * \min \left( \frac{Scr}{K}, 1 \right)^\alpha * \max \left( \frac{Scr}{K}, 1 \right) * 1,209 * 0,993 \text{ Возраст} * 1,018 \text{ [если женщина]} * 1,159 \text{ [с учётом расовой принадлежности];}$$

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73м}^2 \text{ (для мужчин)} = 144 * \min \left( \frac{Scr}{K}, 1 \right)^\alpha * \max \left( \frac{Scr}{K}, 1 \right) * 1,209 * 0,993 \text{ Возраст} * 1,159 \text{ [с учётом расовой принадлежности]} \text{ [8, 9].}$$

Стадию ХБП устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (2021) [10].

Определяли уровень фактора роста фибро-

Таблица 1

## Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ИБС и ХБП

| Показатели                                  | M ± SD / Me   | 95% ДИ / Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n   | min     | max     |
|---|---------------|--|-----|---------|---------|
| Клинико-anamnestическая характеристика      |               |  |     |         |         |
| Возраст, M ± SD, лет                        | 67,56 ± 12,42 | 65,26 – 69,85                            | 115 | 35,00   | 92,00   |
| ИМТ, Me, кг/м <sup>2</sup>                  | 26,59         | 23,88 – 29,00                            | 115 | 16,00   | 42,24   |
| Объем талии, Me, см                         | 95,00         | 83,00 – 110,00                           | 115 | 58,00   | 140,00  |
| САД, Me, мм рт. ст.                         | 135,00        | 125,00 – 140,00                          | 115 | 90,00   | 180,00  |
| ДАД, Me, мм рт. ст.                         | 80,00         | 70,00 – 85,00                            | 115 | 58,00   | 100,00  |
| ЧСС, Me, уд. в мин.                         | 68,00         | 63,50 – 75,00                            | 115 | 54,00   | 84,00   |
| Длительность ИБС, Me, лет                   | 10,00         | 3,00 – 20,00                             | 115 | 0,00    | 40,00   |
| Общий анализ крови                          |               |  |     |         |         |
| Лейкоциты, Me, 10 <sup>9</sup> /л           | 7,90          | 5,90 – 9,40                              | 113 | 4,00    | 11,90   |
| Эритроциты, Me, 10 <sup>12</sup> /л         | 4,23          | 4,10 – 5,04                              | 112 | 3,31    | 79,30   |
| Тромбоциты, Me, 10 <sup>9</sup> /л          | 210,00        | 178,00 – 269,75                          | 112 | 31,00   | 419,00  |
| Гематокрит, M ± SD, %                       | 40,00 ± 5,50  | 38,54 – 41,46                            | 115 | 28,80   | 54,10   |
| Гемоглобин, Me, г/л                         | 134,00        | 126,00 – 149,25                          | 115 | 78,00   | 170,00  |
| СОЭ, Me, мм/ч                               | 10,00         | 6,00 – 22,00                             | 115 | 0,00    | 52,00   |
| Биохимический анализ крови                  |               |  |     |         |         |
| Креатинин, Me, мкмоль/л                     | 114,00        | 96,00 – 128,50                           | 115 | 77,00   | 406,00  |
| Мочевина, Me, ммоль/л                       | 8,20          | 5,20 – 9,90                              | 115 | 2,90    | 68,70   |
| СКД EPI, M ± SD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 50,28 ± 16,16 | 47,25 – 53,30                            | 115 | 13,00   | 111,50  |
| Глюкоза, Me, ммоль/л                        | 6,00          | 5,10 – 7,80                              | 115 | 1,48    | 37,79   |
| Общий билирубин, Me, ммоль/л                | 10,20         | 9,50 – 13,82                             | 115 | 3,00    | 76,70   |
| Общий белок, Me, ммоль/л                    | 65,00         | 62,80 – 72,20                            | 115 | 5,10    | 85,00   |
| Липидограмма                                |               |  |     |         |         |
| ОХС, Me, ммоль/л                            | 4,57          | 3,69 – 5,59                              | 115 | 2,08    | 51,00   |
| ЛПНП, M ± SD, ммоль/л                       | 3,22 ± 1,25   | 2,92 – 3,52                              | 115 | 0,81    | 7,31    |
| ЛПВП, M ± SD, ммоль/л                       | 1,06 ± 0,30   | 0,99 – 1,13                              | 115 | 0,58    | 2,54    |
| ТГ, Me, ммоль/л                             | 1,31          | 1,10 – 1,93                              | 115 | 0,70    | 5,34    |
| ИА (индекс атер-ти), Me, ед.                | 3,07          | 2,50 – 3,40                              | 115 | 1,30    | 8,75    |
| Общий анализ мочи                           |               |  |     |         |         |
| Лейкоциты, Me, в поле зрения                | 2,00          | 1,00 – 7,00                              | 115 | 0,00    | 10,00   |
| Эритроциты, Me, в поле зрения               | 0,00          | 0,00 – 0,00                              | 115 | 0,00    | 5,00    |
| Белок, Me u/к                               | 0,00          | 0,00 – 0,06                              | 115 | 0,00    | 3,00    |
| Удельный вес, Me, г/л                       | 1020,00       | 1012,00 – 1025,00                        | 115 | 1000,00 | 1030,00 |
| Маркер фиброза                              |               |  |     |         |         |
| FGF 23, Me, пмоль/л                         | 23,12         | 10,13 – 49,92                            | 115 | 3,20    | 109,50  |

бластов 23 определяли с помощью иммуноферментного анализа «сэндвич-типа» для количественного определения FGF 23 (С-концевой фрагмент) в сыворотке человека, ЭДТА в плазме, гепаринизированной плазме и цитратной плазме (Biomedica FGF 23).

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программы STATISTICA 10.0 и Microsoft Excel 2016. Оценива-

ли нормальный характер распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от нормальности распределения данные представляли в виде M±SD или медианы интерквартильного интервала [Me, 95% ДИ / Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>]. Для подтверждения статистической значимости применяли t-критерий Стьюдента или Краскела-Уоллиса. Качественные переменные представляли в виде относительной частоты объек-

Таблица 2

**Анализ индекса массы тела в зависимости от стадии ХБП**

| Показатель | Категории | ИМТ, кг/м <sup>2</sup> |                                 |    | p     |
|------------|-----------|------------------------|---------------------------------|----|-------|
|            |           | Me                     | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 27,00                  | 26,25 – 30,75                   | 10 | 0,236 |
|            | ХБП С2    | 26,00                  | 24,00 – 26,75                   | 18 |       |
|            | ХБП С3а   | 27,00                  | 23,97 – 28,41                   | 43 |       |
|            | ХБП С3б   | 25,61                  | 22,29 – 29,00                   | 34 |       |
|            | ХБП С4    | 26,97                  | 26,51 – 32,96                   | 10 |       |

Таблица 3

**Анализ объема талии в зависимости от стадии ХБП**

| Показатель | Категории | Объем талии, см |                                 |    | p   |
|------------|-----------|-----------------|---------------------------------|----|---|
|            |           | Me              | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |   |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 110,00          | 110,00 – 111,50                 | 10 | 0,001*<br>P <sub>ХБП С3а – ХБП С1</sub> = 0,035<br>P <sub>ХБП С3б – ХБП С1</sub> = 0,022<br>P <sub>ХБП С3б – ХБП С2</sub> = 0,035 |
|            | ХБП С2    | 110,00          | 95,00 – 115,00                  | 18 |   |
|            | ХБП С3а   | 95,00           | 79,50 – 104,50                  | 43 |   |
|            | ХБП С3б   | 90,00           | 80,75 – 103,00                  | 34 |   |
|            | ХБП С4    | 89,00           | 80,00 – 99,25                   | 10 |   |

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Таблица 4

**Анализ уровня САД в зависимости от стадии ХБП**

| Показатель | Категории | САД, мм рт. ст. |                                 |    | p     |
|------------|-----------|-----------------|---------------------------------|----|-------|
|            |           | Me              | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 126,00          | 112,50 – 140,00                 | 10 | 0,942 |
|            | ХБП С2    | 132,00          | 122,25 – 140,00                 | 18 |       |
|            | ХБП С3а   | 135,00          | 128,00 – 140,00                 | 43 |       |
|            | ХБП С3б   | 135,50          | 128,50 – 140,00                 | 34 |       |
|            | ХБП С4    | 132,50          | 130,00 – 135,00                 | 10 |       |

Таблица 5

**Анализ уровня ДАД в зависимости от стадии ХБП**

| Показатель | Категории | ДАД, мм рт. ст. |                                 |    | p     |
|------------|-----------|-----------------|---------------------------------|----|-------|
|            |           | Me              | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 80,00           | 70,00 – 90,00                   | 10 | 0,721 |
|            | ХБП С2    | 80,50           | 71,25 – 90,00                   | 18 |       |
|            | ХБП С3а   | 80,00           | 70,00 – 85,00                   | 43 |       |
|            | ХБП С3б   | 80,00           | 70,00 – 84,75                   | 34 |       |
|            | ХБП С4    | 80,00           | 68,50 – 84,25                   | 10 |       |

Таблица 6

## Анализ ЧСС в зависимости от стадии ХБП

| Показатель | Категории | ЧСС, ударов в минуту |                                 |    | р     |
|------------|-----------|----------------------|---------------------------------|----|-------|
|            |           | Me                   | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 70,50                | 60,00 – 80,00                   | 10 | 0,993 |
|            | ХБП С2    | 71,50                | 60,00 – 80,00                   | 18 |       |
|            | ХБП С3а   | 68,00                | 65,00 – 75,00                   | 43 |       |
|            | ХБП С3б   | 68,50                | 64,25 – 73,50                   | 34 |       |
|            | ХБП С4    | 69,00                | 65,75 – 70,75                   | 10 |       |

Таблица 7

## Анализ уровня мочевины в зависимости от стадии ХБП

| Показатель | Категории | Мочевина, ммоль/л |                                 |    | р   |
|------------|-----------|-------------------|---------------------------------|----|---|
|            |           | Me                | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |   |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 4,80              | 4,80 – 4,80                     | 10 | $< 0,001^*$<br>$P_{\text{ХБП С3а} - \text{ХБП С1}} = 0,033$<br>$P_{\text{ХБП С3в} - \text{ХБП С1}} < 0,001$<br>$P_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С1}} < 0,001$<br>$P_{\text{ХБП С3в} - \text{ХБП С2}} < 0,001$<br>$P_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С2}} < 0,001$<br>$P_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С3а}} = 0,008$ |
|            | ХБП С2    | 4,80              | 4,80 – 5,95                     | 18 |   |
|            | ХБП С3а   | 8,20              | 5,20 – 9,78                     | 43 |   |
|            | ХБП С3б   | 8,30              | 8,20 – 10,41                    | 34 |   |
|            | ХБП С4    | 13,27             | 9,46 – 17,96                    | 10 |   |

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Таблица 8

## Анализ уровня удельного веса мочи в зависимости от стадии ХБП

| Показатель | Категории | Удельный вес мочи, г/л |                                 |    | р      |
|------------|-----------|------------------------|---------------------------------|----|--------|
|            |           | Me                     | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | n  |        |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 1014,00                | 1010,00 – 1017,00               | 10 | 0,024* |
|            | ХБП С2    | 1015,00                | 1010,00 – 1020,00               | 18 |        |
|            | ХБП С3а   | 1020,00                | 1012,00 – 1030,00               | 43 |        |
|            | ХБП С3б   | 1020,00                | 1015,00 – 1025,00               | 34 |        |
|            | ХБП С4    | 1025,00                | 1020,00 – 1025,00               | 10 |        |

**Примечание:** \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

та исследования (n, %). Сравнение таких показателей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-инструментальная характеристика обследованной группы пациентов представлена в таблице 1.

Анализ клинико-лабораторных показателей в исследуемых группах не выявил статистически значимых отличий при сравнении показателя ИМТ в зависимости от стадии ХБП, ( $p = 0,236$ ) между группами (табл. 2).

Однако при оценке объема талии в зависимости от стадии ХБП были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,001$ ). Пациенты с ХБП С3а и С3б имели статистически значимо меньшие значения объема талии по сравнению с пациентами группы ХБП С1 ( $p = 0,035$  и  $p = 0,022$  соответственно) и группы С3б и С2 ( $p = 0,035$ ) (табл. 3).

Уровень САД в зависимости от стадии ХБП статистически значимо не различался ( $p = 0,942$ ) (табл. 4).

Также не выявлено статистически значимых отличий при оценке уровня ДАД в зависимости от стадии ХБП ( $p = 0,721$ ) (табл. 5).

При оценке ЧСС в исследуемых группах не удалось выявить статистически значимых различий ( $p = 0,993$ ) (табл. 6).

Уровень мочевины статистически значимо увеличивался по мере нарастания стадии ХБП ( $p < 0,001$ ) (табл. 7).

Аналогичная динамика прослеживалась и для удельного веса мочи: по мере нарастания стадии ХБП статистически значимо увеличивался удельный вес мочи ( $p = 0,024$ ) (табл. 8).

При оценке уровня FGF 23 установлено, что показатель не имел гендерных различий и статистически значимо не различался у мужчин и женщин ( $p = 0,092$ ) (табл. 9).

Уровень FGF 23 статистически значимо увеличивался по мере утяжеления стадии ХБП ( $p < 0,001$ ). Пациенты с ХБП С3б и С4 имели статистически значимо большие уровни FGF 23 по сравнению с пациентами группы ХБП С1 ( $p = 0,01$  и  $p = 0,002$  соответственно). Пациенты с ХБП С2 и С3а имели статистически значимо меньшие уровни FGF 23 по сравнению с пациентами группы ХБП С4 ( $p = 0,019$  и  $p = 0,016$  соответственно) (табл. 10).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи уровня FGF 23 и клинико-лабораторных показателей.

При оценке связи возраста и FGF 23 была установлена умеренной тесноты прямая связь по шкале Чеддока ( $p < 0,001^*$ ) (рис. 1).

При оценке связи уровня креатинина и FGF 23 была установлена умеренной тесноты прямая связь по шкале Чеддока ( $p < 0,001^*$ ) (рис. 2).

Также установлена статистически значимая прямая связь при оценке уровня мочевины и FGF 23 ( $p < 0,001^*$ ) (рис. 3).

При оценке связи показателя СКД EPI и уровня FGF 23 была установлена заметной тесноты обратная связь по шкале Чеддока ( $p < 0,001^*$ ) (рис. 4).

## Обсуждение

Установлено, что при снижении выделительной функции почек повышается уровень сывороточного фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) [11,12]. Аналогичные данные были получены и в нашем исследовании. Так, было установлено, что повышение сывороточного уровня FGF23 наблюдается у пациентов с ХБП, прогрессивно увеличивается по мере утяжеления стадии ХБП. По данным литературы, уровни FGF-23 в сыворотке увеличиваются с примерно 40 пг/мл у здоровых людей до примерно 200 пг/мл у пациентов с ОПП и пациентов с ХБП 1 стадии. По мере прогрессирования ХБП уровень FGF-23 в сыворотке продолжает увеличиваться из-за прогрессирующей потери почечной функции, достигая уровней в 20 раз выше, чем у здоровых людей. В нашем исследовании у пациентов с ИБС и ХБП мы регистрировали более низкие значения FGF 23. Показатель оставался на сопоставимых уровнях на стадиях ХБП С1-С3а, наибольший прирост был получен на стадиях С3б-С4, что соотносится с данными других исследователей [11,12]. Оценка уровня FGF-23 в зависимости от ФК стенокардии не выполнялась, так как наибольшее число пациентов имело одинаковый ФК.

Таблица 9

### Уровень FGF 23 в зависимости от пола

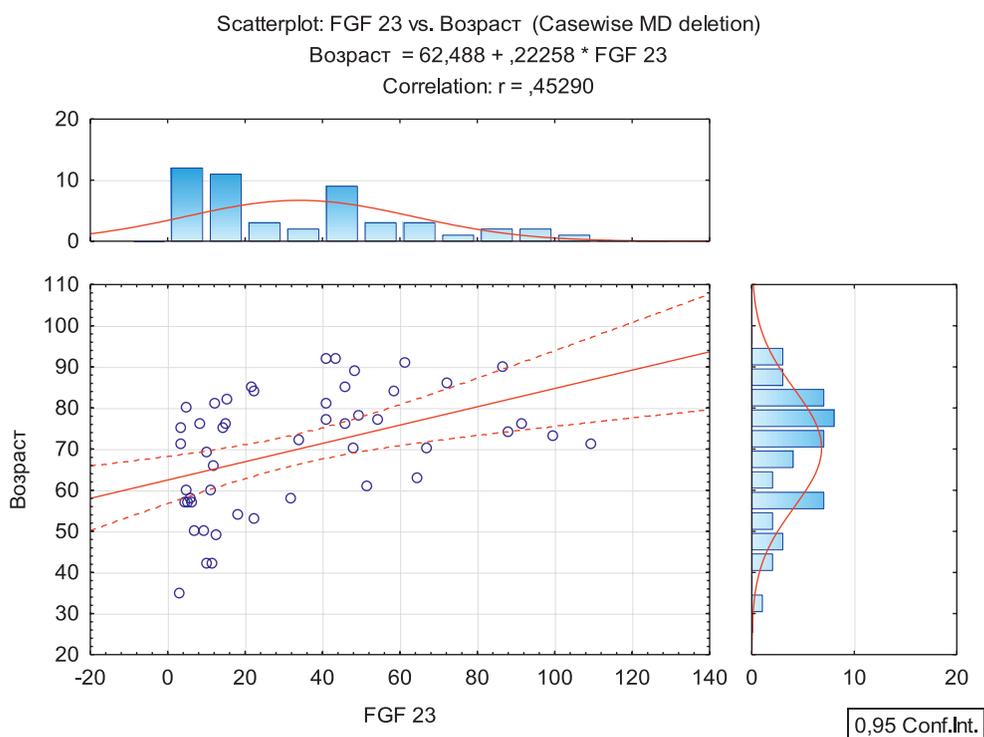
| Показатель | Категории | FGF 23, пмоль/л. |                                 |    | p     |
|------------|-----------|------------------|---------------------------------|----|-------|
|            |           | Me               | Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> | n  |       |
| Пол        | Мужской   | 41,08            | 14,66 - 53,14                   | 63 | 0,092 |
|            | Женский   | 15,10            | 6,70 - 45,64                    | 52 |       |

Таблица 10

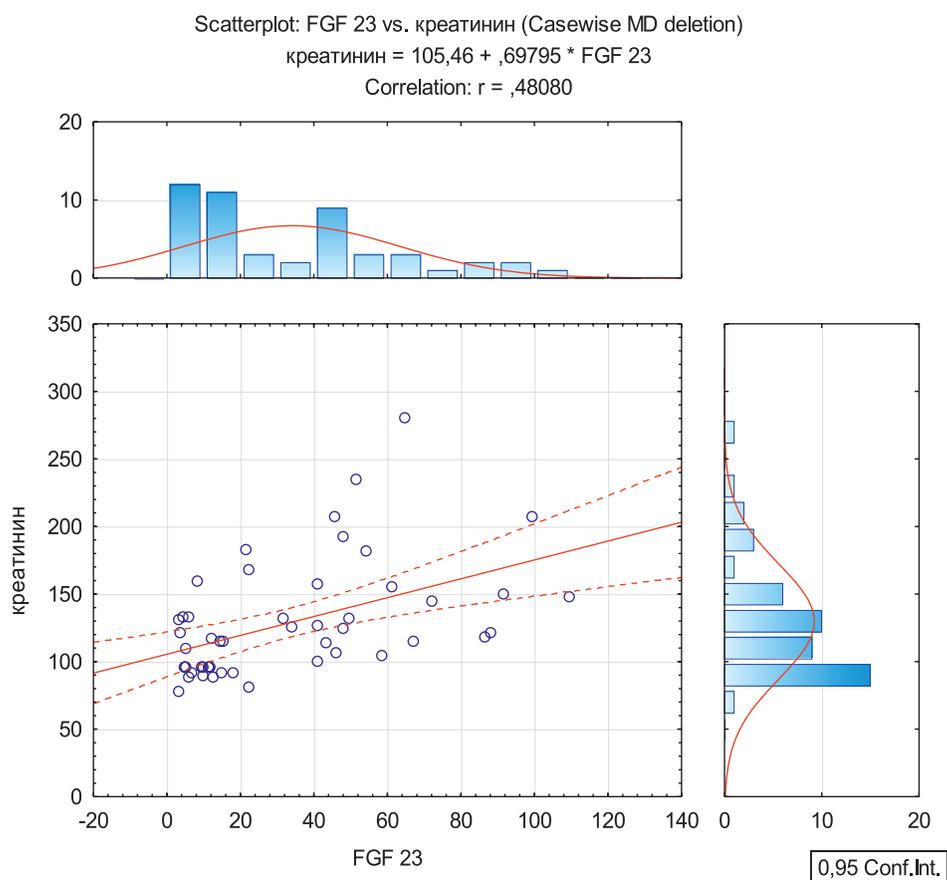
### Уровень FGF 23 в зависимости от стадии ХБП

| Показатель | Категории | Объем талии, см |                                 |    | p   |
|------------|-----------|-----------------|---------------------------------|----|---|
|            |           | Me              | Q <sub>1</sub> - Q <sub>3</sub> | n  |   |
| Стадия ХБП | ХБП С1    | 6,10            | 4,90 - 9,60                     | 10 | $p < 0,001^*$<br>$p_{\text{ХБП С3б} - \text{ХБП С1}} = 0,010$<br>$p_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С1}} = 0,002$<br>$p_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С2}} = 0,019$<br>$p_{\text{ХБП С4} - \text{ХБП С3а}} = 0,016$ |
|            | ХБП С2    | 11,50           | 10,17 - 18,30                   | 18 |   |
|            | ХБП С3а   | 15,03           | 5,34 - 33,02                    | 43 |   |
|            | ХБП С3б   | 44,84           | 17,14 - 71,06                   | 34 |   |
|            | ХБП С4    | 51,62           | 48,24 - 61,35                   | 10 |   |

Примечание: \* — различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем креатинина и уровнем FGF 23 у пациентов с ИБС и ХБП.**



**Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между уровнем креатинина и уровнем FGF 23 у пациентов с ИБС и ХБП.**

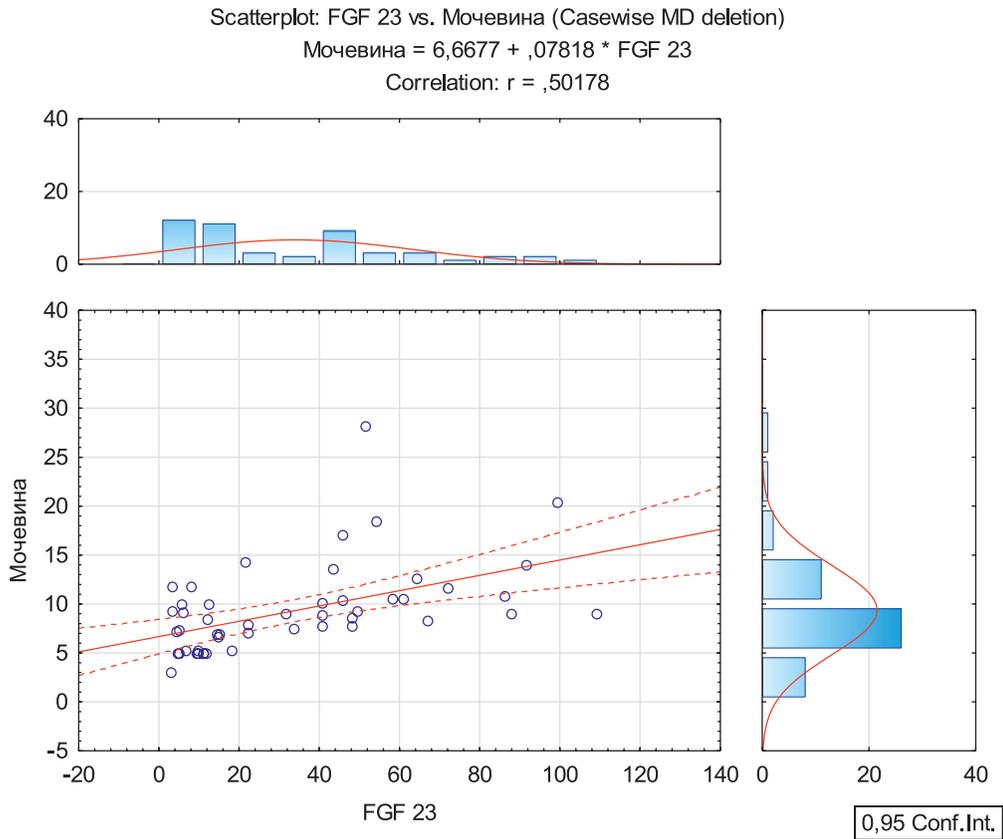


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь между уровнем мочевины и уровнем FGF 23 у пациентов с ИБС и ХБП.

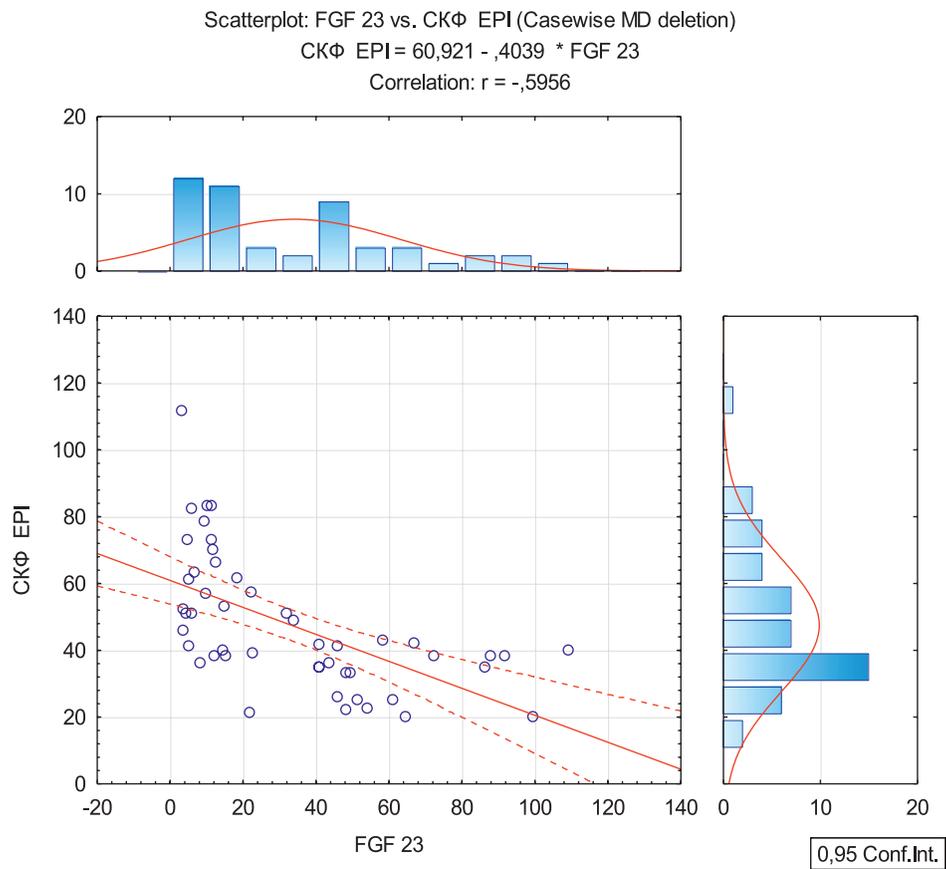


Рисунок 4. Корреляционная взаимосвязь между СКФ EPI и уровнем FGF 23 у пациентов с ИБС и ХБП.

Повышение FGF 23 у пациентов с ИБС и ХБП может оказывать неблагоприятное воздействие на миокард. Так, установлено, что у пациентов с ХБП и среди населения в целом повышенные уровни FGF-23 в сыворотке были связаны с сердечно-сосудистыми событиями, повышенной смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью [13].

### Заключение

У пациентов с ИБС и ХБП уровень сывороточного FGF23 прогрессивно увеличивается по мере

отяжеления стадии ХБП и может расцениваться как ранний маркер прогрессирования ХБП у пациентов с ИБС. Уровень сывороточного FGF 23 взаимосвязан с возрастом, уровнем креатинина, мочевины, скоростью клубочковой фильтрации. Для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня факторов фиброзирования.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liao GZ, Li YM, Bai L, Ye YY, Peng Y. Revascularization vs. Conservative Medical Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8:181958. DOI: 10.3389/fcvm.2021.818958.
- Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть i): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(1):5-22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
- Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, de Boer IH, Chonchol M, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(3):200-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.040.
- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584-92. DOI: 10.1056/NEJMoa0706130.
- Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013;83(6):1159-68. DOI: 10.1038/ki.2013.3.
- Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: Роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho. *Нефрология.* 2011;4:11-20. eLIBRARY ID: 17239532
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622-7. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология.* 2021;25(5):10-82.
- Isakova T, Cai X, Lee J, Mehta R, Zhang X, Yang W, et al. Longitudinal Evolution of Markers of Mineral Metabolism in Patients With CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(2):235-244. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.022.
- Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(2):579-590. DOI: 10.1681/ASN.2017070772.
- De Jong MA, Eisenga MF, van Ballegooijen AJ, Beulens JWJ, Vervloet MG, Navis G, et al. Fibroblast growth factor 23 and new-onset chronic kidney disease in the general population: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):121-128. DOI: 10.1093/ndt/gfz266.

### Информация об авторах

**Самакеев Азат Сафаевич**, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Глова Светлана Евгеньевна**, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия, glova\_svetlana@mail.ru.

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

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

### Information about the authors

**Azat S. Samakaev**, MD, postgraduate, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Svetlana E. Glova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, glova\_svetlana@mail.ru.

**Larisa A. Khaisheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 19.08.2022

Принято к печати / Accepted: 26.08.2022

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

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ АМБУЛАТОРНОГО ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е. А. Кудряшов<sup>1</sup>, В. В. Скибицкий<sup>1</sup>, Т. Б. Заболотских<sup>1</sup>, Ю. А. Кудряшова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», Краснодар, Россия

**Цель:** оценить клинический статус, метаболический профиль и проводимую кардиотропную, сахароснижающую терапию у амбулаторных больных с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике. **Материал и методы:** проанализированы амбулаторные карты 81 пациента обоего пола (средний возраст — 63,7±1,3 года, 33 (40,7%) мужчины с сахарным диабетом 2 типа, находящиеся под диспансерным наблюдением в одной из поликлиник г. Краснодара). У всех пациентов оценивали некоторые клинические («стаж» диабета, индекс массы тела) параметры, уровень артериального давления, лабораторные показатели (гликемия натощак, гликированный гемоглобин, общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды и проводимую медикаментозную (антигипертензивную, липидкорректирующую, антитромботическую, сахароснижающую) терапию. **Результаты:** среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа преобладали женщины, большая часть больных имела ожирение 1 степени. У 27,2% отсутствовала документированная сопутствующая кардиальная патология, у остальных имела место артериальная гипертензия и ИБС. Антигипертензивная терапия включала от 2-х до 5-ти препаратов, в том числе все пациенты получали ингибиторы АПФ или сартаны, которые в 2/3 случаев комбинировались с амлодипином и в равном количестве с диуретиками и бета-адреноблокаторами. Только 8,5% больных достигли целевого уровня артериального давления. Гиполипидемическая терапия у более 90% больных включала статины в неадекватно низких дозах, что приводило к недостижению целевого уровня липопротеидов низкой плотности у 95% больных. Антитромботическую терапию принимали более 90% больных, но у четверти из них без документированных показаний. У каждого четвертого амбулаторного пациента с сахарным диабетом 2 типа диагностирована неклапанная фибрилляция предсердий. Прямые оральные антикоагулянты получало только 71,4% больных. Среди средств сахароснижающей терапии преобладали пероральные препараты (метформин, производные сульфонилмочевины) или их комбинация с инсулинами. **Заключение:** у большинства обследованных амбулаторных больных с СД 2 типа не достигались основные цели кардиотропной и сахароснижающей терапии. Для улучшения прогноза и качества жизни таких пациентов необходимо проведение комплексного адекватного лечения, основанного на современных рекомендациях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, антигипертензивная терапия, гиполипидемическая терапия, сахароснижающая терапия, антитромботические препараты

**Для цитирования:** Кудряшов Е. А., Скибицкий В. В., Заболотских Т. Б., Кудряшова Ю. А. Клинический портрет амбулаторного пациента с сахарным диабетом 2 типа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):50-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-50-59.

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

## CLINICAL PORTRAIT OF THE AMBULATORY PATIENT WITH DIABETES 2 TYPES

E. A. Kudryashov<sup>1</sup>, V. V. Skibitsky<sup>1</sup>, T. B. Zabolotskikh<sup>1</sup>, Y. A. Kudryashova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban state medical university, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Kuban State University of Physical Education, Sport and Tourism, Krasnodar, Russia

**Objective:** estimate the clinical status, a metabolic profile and carried-out cardiotropic, hypoglycemic therapy at outpatients with diabetes 2 types in real clinical practice. **Material and methods:** the outpatient records of 81 patients of both sexes (average age 63.7 + 1.3 years, men 33 (40.7%) with type 2 diabetes mellitus, who are under dispensary observation in one of the polyclinics of Krasnodar, were analyzed. All patients had some clinical ("experience" of diabetes, body mass index) parameters, blood pressure level, laboratory indicators (fasting glycemia, glycated hemoglobin, total cholesterol, high and low

density lipoproteins, triglycerides and medication (antihypertensive, lipid-corrective, antithrombotic, hypoglycemic) therapy evaluated. **Results:** among patients with type 2 diabetes mellitus, women predominated, most of the patients had obesity of the 1st degree. In 27.2% there was no documented concomitant cardiac pathology, the rest had arterial hypertension and coronary artery disease. Antihypertensive therapy included from 2 to 5 drugs, including all patients receiving ACE inhibitors or sartans, which in 2/3 of cases were combined with amlodipine and in equal quantities with diuretics and beta-blockers. Only 8.5% of patients reached the target level of blood pressure. Lipid-lowering therapy in more than 90% of patients included statins in inadequately low doses, which led to the failure to achieve the target level of low-density lipoproteins in 95% of patients. Antithrombotic therapy was taken by more than 90% of patients, but in a quarter of them without documented indications. One in four outpatients with type 2 diabetes mellitus is diagnosed with nonvalvular atrial fibrillation. Only 71.4% of patients received direct oral anticoagulants. Among the means of hypoglycemic therapy, oral drugs (metformin, sulfonylurea derivatives) or their combination with insulin prevailed. **Conclusion:** in most of the patients examined with type 2 diabetes, the main goals of cardiotropic and hypoglycemic therapy were not achieved. To improve the prognosis and quality of life of such patients, it is necessary to conduct comprehensive adequate treatment based on modern recommendations.

**Keywords:** diabetes mellitus, antihypertensive therapy, lipid-lowering therapy, hypoglycemic therapy, antithrombotic drugs

**For citation:** Kudryashov E. A., Skibitsky V. V., Zabolotskikh T. B., Kudryashova Y. A. Clinical portrait of the ambulatory patient with diabetes 2 types. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):50-59. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-50-59.

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

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа — одно из самых распространённых и неуклонно прогрессирующих неинфекционных заболеваний в мире, которое наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), заболеваниями органов дыхания и онкопатологией являются основной причиной смертности и инвалидизации в мире. За последние 10 лет численность пациентов с СД в мире удвоилась [1–3]. В РФ на учёте по поводу разных типов СД состоит около 5 миллионов человек. Но, по мнению экспертов, это — лишь верхушка айсберга. Реальное количество таких больных может быть в 2 раза больше и составлять около 7% населения нашей страны [2,4].

Основными причинами смерти у больных с СД 2 типа являются ССЗ — инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность. Поэтому улучшения прогноза у таких больных можно добиться только при комплексном воздействии на основные факторы риска ССЗ (артериальную гипертензию (АГ), гиперлипидемию, ожирение, гипергликемию, гиперкоагуляцию, присутствующие у больных с СД 2 типа) [1, 5–8].

Основное бремя лечения таких больных ложится на амбулаторное звено здравоохранения. Ведение такого пациента предполагает комплексный (командный) подход с участием эндокринолога, кардиолога/терапевта, невролога и др. с проведением адекватной кардиотропной, сахароснижающей терапии, основанной на современных клинических рекомендациях. В связи с этим, в нашем исследовании мы попытались набросать своеобразный «клинический портрет» пациента с СД 2 типа, то есть оценить проводимую терапию и её эффективность у диспансерных больных одной из поликлиник города Краснодара.

**Цель исследования** — оценить клинический

статус, метаболический профиль и проводимую антигипертензивную, гиполипидемическую, анти тромботическую и сахароснижающую терапию у амбулаторных больных с СД 2 типа в реальной клинической практике.

## Материалы и методы

Проанализированы амбулаторные карты 81 пациента обоего пола (средний возраст — 63,7±1,3 года, 33 (40,7%) мужчины с СД 2 типа, находящихся под диспансерным наблюдением в одной из поликлиник г. Краснодара). У всех пациентов оценивали некоторые клинические параметры («стаж» диабета, индекс массы тела (ИМТ), уровень артериального давления (АД), лабораторные показатели углеводного (гликемия натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c) и липидного (общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ) обменов, а также проводимую медикаментозную (антигипертензивную, гиполипидемическую, анти тромботическую, сахароснижающую) терапию.

## Результаты

Среди амбулаторных больных с СД 2 типа преобладали пациентки женского пола 48 (59,3%). «Стаж» (продолжительность течения) СД 2 типа составил в среднем 11,34±0,76 лет. Показатель ИМТ в среднем по группе 32,1±0,58 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует 1-й степени ожирения [6]. Распределение больных в зависимости от значений ИМТ представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Показатель ИМТ у обследованных пациентов с СД 2 типа (n=81)**

| Показатель   | Количество больных, n (%) |
|--|---------------------------|
| Нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 2 (2,5)                   |
| Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup> ) | 31(38,3)                  |
| I степень ожирения (ИМТ 30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup> )    | 29(35,8)                  |
| II степень ожирения (ИМТ 35,0-39,9 кг/м <sup>2</sup> )   | 9(11,1)                   |
| III степень ожирения (ИМТ более 40,0 кг/м <sup>2</sup> ) | 10(12,3)                  |
| <b>Итого</b>   | <b>81(100)</b>            |

Таблица 2

**Антигипертензивная терапия у пациентов с СД 2 типа в сочетании с АГ и АГ+ИБС (n=59)**

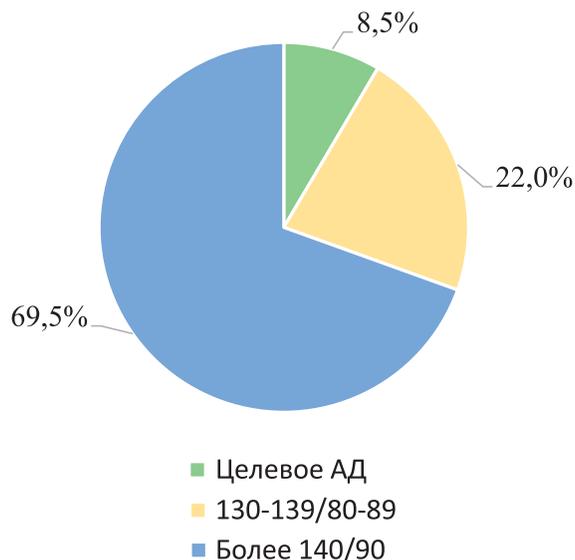
| Показатель                             | Количество больных, n (%) |
|--|---------------------------|
| Ингибиторы АПФ                         | 28 (47,5)                 |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II   | 31(52,5)                  |
| Блокаторы медленных кальциевых каналов | 39(66,1)                  |
| Диуретики                              | 22(37,3)                  |
| Бета-адреноблокаторы                   | 22(37,3)                  |

Как следует из таблицы, только 2,5% пациентов имели нормальную массу тела. Более половины больных с СД 2 типа имели ожирение I–III степени, у остальных выявлена избыточная масса тела. Как известно, повышение ИМТ способствует инсулинорезистентности и прогрессированию нарушений углеводного и липидного обменов, дестабилизации АГ. Такая высокая распространённость ожирения среди этой категории больных может говорить о недостаточном контроле рациона питания и низкой физической активности [6].

Сахарный диабет 2 типа является высоко коморбидным заболеванием, сопровождаясь повышением АД, прогрессированием атеросклероза, поражением почек [5]. Однако у 22 (27,2%) обследованных больных отсутствовали АГ и клинические проявления ИБС. У этих пациентов выявлены целевые показатели АД, и они не получали антигипертензивной терапии. Большая часть пациентов (36; 44,4%) имела сопутствующую АГ. Примечательно, что ни у кого из больных не выявлено изолированной ИБС, а вот сочетание её с АГ — у 23 (28,4%) больных. Среди этих пациентов 11 (13,6%) перенесли инфаркт миокарда, 3 (3,7%) — ишемический инсульт, у 21 (25,9%) выявлены различные формы фибрилляции предсердий.

Уровни систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у пациентов с АГ (n=59), получавших лечение, в среднем по группе составил 141,3±1,28/87,5±0,88 мм рт. Ст., что превышает целевые уровни АД [7,8].

Пациенты с АГ и АГ+ИБС (n=59) получали от 2 до 5 антигипертензивных препаратов (в среднем



**Рисунок 1. Эффективность антигипертензивной терапии у больных с СД 2 типа в сочетании с АГ и АГ+ИБС (n=59)**

2,47±0,09 препарата). В качестве антигипертензивной терапии все пациенты принимали блокаторы ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС)-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (таблица 2).

Более 2/3 больных принимали блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) в виде амлодипина, одинаковое число больных получали диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид, торасемид) и бета-адреноблокаторы (бисопролол, мето-

пролол, небиволол).

Однако целевой уровень (ЦУ) АД (<130/<80 мм Нг) достигло только 5(8,5%) из 59 больных, у остальных АД превышало целевые значения (рис. 1).

Как видно из рисунка, несмотря на прием препаратов более 2/3 амбулаторных больных с СД 2 типа не достигали ЦУ АД. У каждого пятого пациента регистрировалось «высокое нормальное» АД.

Таким образом, подавляющее число амбулаторных больных с СД 2 типа имели разной степени ожирение и, несмотря на адекватный набор препаратов, неконтролируемую артериальную гипертензию.

### Липидснижающая терапия

У всех больных определялись основные показатели липидного и углеводного обмена (табл. 3).

Значения ОХ, ТГ и ЛПНП превышали целевые показатели для данной категории больных и требовали медикаментозной коррекции [9].

Липидснижающая терапия амбулаторных пациентов с СД 2 типа представлена на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, 6(7,4%) больных вообще не получали препараты. Фибраты были назначены у 5(6,1%) больных в виде комбинации со статинами. Подавляющее большинство больных (74; 91,4%) принимало статины (розувастатин или аторвастатин) в средней дозе 16,25 мг и 16,8 мг соответственно. Пациентам с СД 2 типа при статинотерапии (n=74), чаще назначался аторвастатин (66 больных, 89,2%), розувастатин (8 больных, 10,8%). Аторвастатин назначался в разных дозировках (рис. 3).

Минимальная доза (10 мг) была назначена 27 (40,9%) больным, 20 мг — 34 (51,5%) больным, что является недостаточной для этой категории пациентов, так как не позволяет у всех больных достичь ЦУ показателей липидного

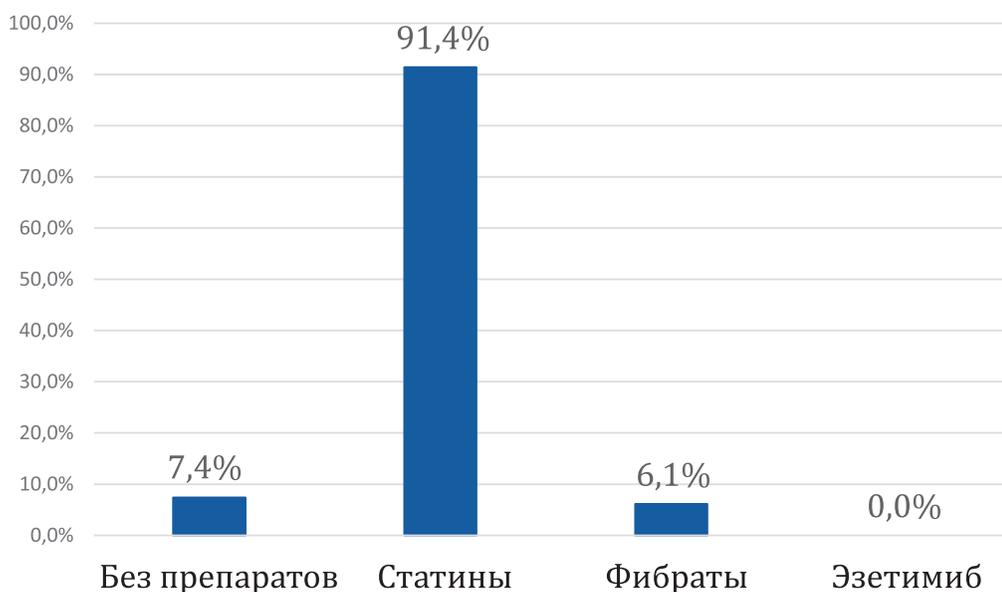


Рисунок 2. Липидснижающая терапия у амбулаторных больных с СД 2 типа (n=81).

Таблица 3

### Лабораторные показатели липидного и углеводного обмена у амбулаторных больных с СД 2 типа (n=81)

| Показатель                | Значение показателя (M+m) |
|---------------------------|---------------------------|
| ОХ, ммоль/л               | 5,74+0,11                 |
| ТГ, ммоль/л               | 2,22+0,13                 |
| ЛПНП, ммоль/л             | 3,44+0,12                 |
| ЛПВП, ммоль/л             | 1,23+0,03                 |
| Гликемия натощак, ммоль/л | 9,07+0,27                 |
| Уровень HbA1c, %          | 7,84+0,16                 |

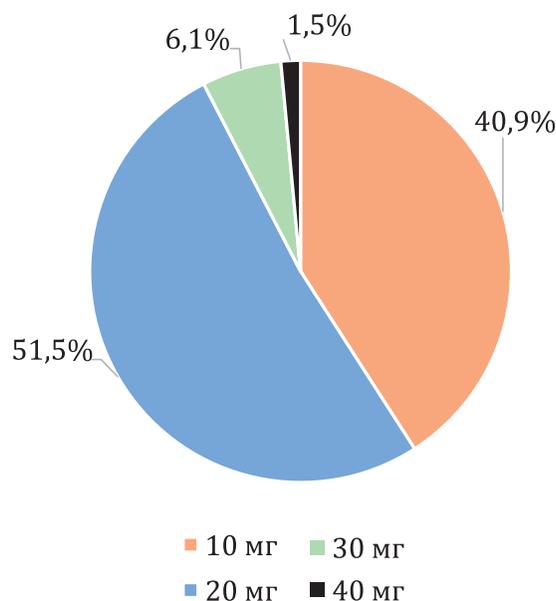


Рисунок 3. Эффективность антигипертензивной терапии у больных с СД 2 типа в сочетании с АГ и АГ+ИБС (n=59)

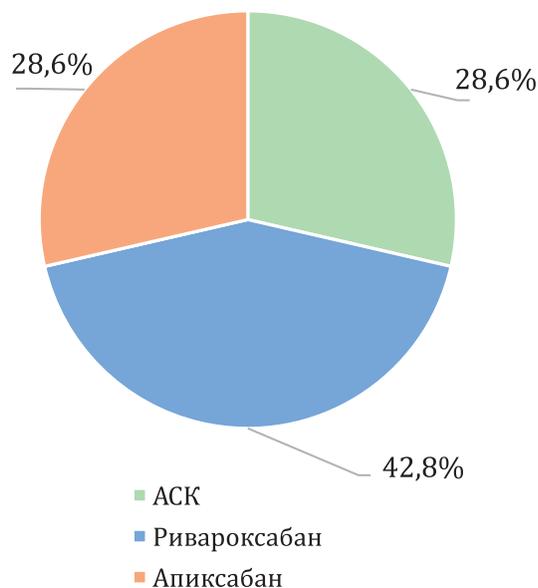


Рисунок 4. Антитромботическая терапия у амбулаторных больных с СД 2 типа и фибрилляцией предсердий (n=21).

спектра [9,10].

Наличие СД 2 типа предполагает высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений с целевым уровнем ЛПНП <1,8 и <1,4 ммоль/л соответственно [9,10].

Однако уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л был достигнут у 3 (3,7%) больных и у 1 (1,23%) — <1,4 ммоль/л, хотя у 14 (17,3%) больных в анамнезе инфаркт миокарда и/или ишемический инсульт. Целевой уровень триглицеридов (<1,7 ммоль/л) был достигнут у 38 (46,9%) амбулаторных пациентов с СД 2 типа. Добиться ЦУ липидного спектра на монотерапии удается не всегда, поэтому целесообразно добавление к лечению эзетимиба. Но, как видно из рисунка 2, ни один из больных с СД 2 типа не получал этот препарат.

Таким образом, большинство амбулаторных пациентов с СД 2 типа получала монотерапию гиполипидемическими средствами, но при этом не достигало ЦУ ЛПНП и триглицеридов из-за неадекватной дозы и отсутствия комбинации препаратов.

### Антитромботическая терапия

Наличие СД 2 типа не предполагает обязательного назначения антитромботической терапии без наличия клинических проявлений атеросклероза (ИБС, инсульт/транзиторная ишемическая атака, атеросклероз периферических артерий и т.д.) [9,10]. В нашем исследовании 44 (54,3%) пациента не получали антитромботическую терапию, но

3 (6,8%) из них имели абсолютные показания для приема антиагрегантов (наличие документированной ИБС).

Из 37 (45,7%) пациентов, получавших антитромботическую терапию, 10 (27%) не имели для этого документированных показаний, что повышает риск геморрагических осложнений.

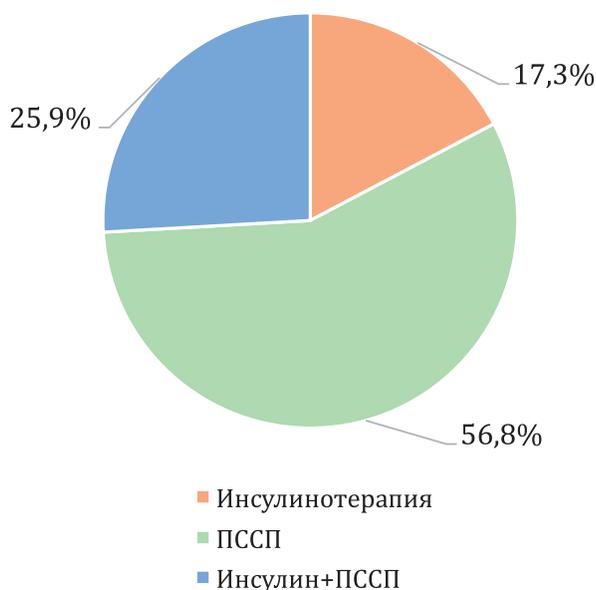
У 21 (25,9%) амбулаторных пациентов с СД 2 типа были выявлены различные варианты фибрилляции предсердий. Все пациенты получали антитромботическую терапию (рис. 4).

Средний балл по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составил 4,2±0,09, что, согласно рекомендациям, требует назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [11].

Но, как видно из рисунка 4, около 1/3 больных получали ацетилсалициловую кислоту (АСК), что является бюджетным, но малоэффективным средством в предотвращении тромботических осложнений (инсульт, ТЭЛА). Остальные 2/3 пациентов принимали ингибиторы Ха-фактора (ПОАК) — апиксабан или ривароксабан, — но последний из них назначался в 1,5 раза чаще, что, очевидно, обусловлено удобством однократного приема препарата в сутки. Никто из больных не получал варфарин.

### Сахароснижающая терапия

Показатели уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в среднем по группе пре-



**Рисунок 5. Сахароснижающая терапия у амбулаторных больных с СД 2 типа.**

**Примечание:** ПССП — пероральные сахароснижающие препараты.

вышли целевые значения (табл. 3) [2].

Все амбулаторные пациенты с СД 2 типа принимали сахароснижающую терапию в виде моноили комбинированной терапии (рис. 5).

Более половины пациентов ( $n=46$ ) принимало пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), около четверти ( $n=21$ ) — комбинировало их с инсулином, остальные получали только инсулин ( $n=14$ ) (рис. 5).

Среди ПССП преобладал единственный представитель бигуанидов (метформин), его получало почти 100% больных (рис. 6).

У больных с СД 2 типа, согласно рекомендациям [1–3,12], 1-й линией терапии является метформин, а в случае недостаточного снижения гликозилированного гемоглобина (до целевого уровня), а если у пациента есть сердечно-сосудистое заболевание, то стартовым препаратом могут быть агонист ГПП-1 или ингибитор SGLT2. В нашем исследовании эти препараты принимала лишь четверть больных, что отчасти объяснимо их ценовой категорией.

Таким образом, все пациенты с СД 2 типа принимали сахароснижающую терапию, в которой доминировали пероральные препараты класса бигуанидов и производные сульфонилмочевины.

## Обсуждение

В нашем исследовании среди амбулаторных пациентов с СД 2 типа преобладали женщины

(59,3%). Такое гендерное распределение характерно для популяции больных с сахарным диабетом, что может быть вызвано большей распространённостью ожирения среди женщин и демографической ситуацией (количество женщин больше, чем мужчин в этой возрастной категории) [1,5, 13–15].

Среди пациентов, включённых в наше исследование, более половины имело ожирение разной степени выраженности. В других эпидемиологических исследованиях у российских пациентов с СД 2 типа ожирение встречалось реже — 35% [15], 37,7% случаев [16]. В нашей работе ИМТ у пациентов с СД 2 типа в среднем по группе соответствовал 1-й степени ожирения. В аналогичных исследованиях у большинства амбулаторных пациентов с СД 2 типа ИМТ превышал нормальные значения и колебался в среднем по группе от  $29,5+5,1$  до  $32,1+5,2$  кг/м<sup>2</sup> [5,14,15], как и в нашей работе.

Такая высокая распространённость ожирения среди этой категории больных может говорить о недостаточном контроле рациона питания, низкой физической активности и неадекватной сахароснижающей терапии.

Известно, что АГ одно из самых частых коморбидных состояний при СД 2 типа [1-3, 5, 7, 8,17]. В нашем исследовании у 27,2% пациентов отсутствовали АГ и документированная ИБС, что объясняется, возможно, небольшой продолжительностью течения СД 2 типа. У более 44% диагностирована АГ и у 28,4% имелось сочетание АГ и ИБС. В нашей работе случае АГ и ИБС было заметно меньше по сравнению с другими исследованиями, где АГ выявлена у 100% больных, ИБС — у 67% [16, 18]. Случаев изолированной ИБС у пациентов с СД 2 типа не выявлено. Возможно, из-за того, что эти пациенты не испытывали ангинозных болей, имели приемлемый уровень толерантности к физнагрузкам и не проходили обследований (велозергометрия/тредмил, коронароангиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий).

Таким образом, у почти 3/4 амбулаторных больных с СД 2 типа присутствовала сердечно-сосудистая патология, обусловленная прогрессирующим макро- и микроангиопатий, гиперактивностью РААС, гиперсимпатикотонией. Полученные нами результаты не противоречат данным много численных исследований, посвящённых проблеме СД 2 типа в сочетании с АГ и ИБС. Распространённость АГ при СД 2 типа колеблется от 27 до 100%, документированной ИБС от 17 до 62% [1–5, 7, 8, 13, 14, 16–20].

Средний уровень АД у обследованных пациентов с СД 2 типа и АГ составил  $141,3+1,28/87,5+0,88$  мм рт. ст., что, согласно рекомендациям, превышает целевые значе-

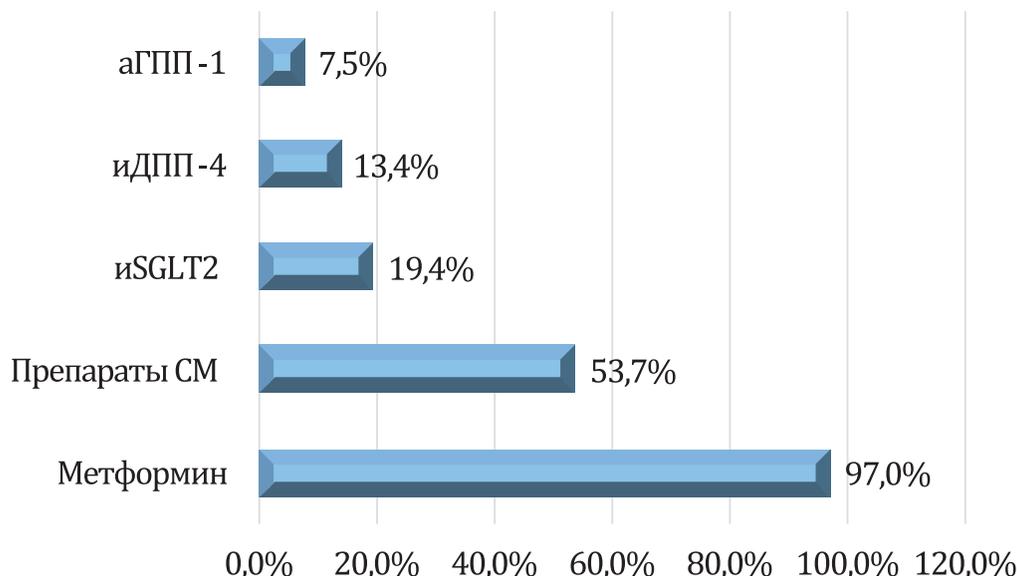


Рисунок 6. Пероральные сахароснижающие препараты у амбулаторных больных с СД 2 типа (n=67).

**Примечание:** аГПП-1 — агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа, иДПП-4 — ингибитор дипептидил-пептидазы-4, иSGLT2 — ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, СМ — сульфонилмочевина

ния для всех возрастных групп [7,8]. Аналогичное превышение ЦУ АД у амбулаторных больных с СД 2 типа отмечена и в других исследованиях [14]. Все пациенты с АГ/ИБС в сочетании с СД 2 типа должны принимать блокаторы РААС (иАПФ или БРА). В нашей работе 100% больных получали эти препараты: иАПФ — 47,5%, БРА — 52,5% больных. Оба класса препаратов хорошо изучены и одобрены к применению у данной группы больных (исследования ADVANCE, LIFE, TRASCEND, ONTARGET и др.) обладают схожими антигипертензивными и органопротективными свойствами [3, 8, 10, 20–25]. Как и требуют современные рекомендации, в лечении таких больных необходима комбинация (фиксированная или свободная) препаратов. Пациенты с АГ принимали от 2-х до 5 препаратов, в среднем 2,47±0,09 препарата. Наиболее часто 2-м антигипертензивным препаратом назначался БМКК (исключительно амлодипин) (66,1% больным). Амлодипин — один из самых изученных представителей БМКК 3-го поколения, положительно зарекомендовавший себя во многих клинических исследованиях (ALLHAT, ASCOT и др.), в том числе при СД 2 типа [26–28]. Диуретики (гидрохлоротиазид, индапамид, торасемид) и бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол) назначались одинаково 37,3% больных. Такие комбинации антигипертензивных средств являются рациональными и рекомендованными для лечения АГ в сочетании с СД2 типа и ИБС [7,8]. Однако, несмотря на адекватный набор препаратов, ЦУ АД достигли только 8,5% больных. У 22% больных САД было 130–139 мм рт. ст., ДАД — в преде-

лах 81–89 мм рт. ст., что соответствовало «высокому нормальному» АД. У этой группы больных высока вероятность достижения целевого диапазона АД при коррекции доз и комбинаций препаратов. У остальных 69,5% больных отмечалась неконтролируемая АГ. Во многих эпидемиологических исследованиях получены схожие данные. Контроль АД в различных популяциях колеблется от 8 до 34% [18]. Наиболее частыми причинами являются несоблюдение водно-солевого режима, приём нерациональных комбинаций препаратов, низкая приверженность к лечению, неадекватный гликемический контроль и т. п. [29].

Нарушения липидного обмена при СД 2 типа способствуют прогрессированию макроангиопатии и развитию клинических проявления атеросклероза (ИБС, цереброваскулярной недостаточности, поражению периферических артерий). Поэтому достижение ЦУ показателей липидного спектра с помощью липидкорректирующей терапии является важным компонентом стратегии ведения больных с СД 2 типа. В нашем исследовании показатели ОХ, ТГ и ЛПНП превышали рекомендованные целевые значения. В качестве липидснижающих средств у больных с СД 2 типа рекомендованы статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина в кишечнике, ингибиторы PCSK9 [9,30]. В нашем исследовании 7,4% больных вообще не получали липидснижающую терапию. Подавляющее число пациентов принимали статины (91,4%), исключительно в виде аторвастатина или розувастатина. Это достаточно высокий процент больных, вовлечённых в лечение. Так, по данным Ф. Ю. Валикуло-

вой, И. В. Фомина и соавт. (2013), при СД 2 типа только 8,7% диспансерных больных одной из поликлиник г. Нижнего Новгорода получали статины [31]. Обследованным нами пациентам чаще всего назначался аторвастатин (89,2%), розувастатин (10,8%). По данным крупных рандомизированных исследований (CARDS, ASPEN), аторвастатин доказал свою эффективность у пациентов с СД 2 типа [32,33]. Однако в нашем исследовании 40,9% больных получали минимальную (10 мг) дозу препарата и 51,5% больных — 20 мг, что соответствует низкодозовой стратегии назначения препарата. Средняя доза аторвастатина и розувастатина составила 16,8 мг и 16,25 мг в сутки соответственно. И, как следствие, у 95,1% обследованных больных уровень ЛПНП не соответствовал целевому [9]. Последний был достигнут только у 1 (1,23%) — менее 1,4 ммоль/л, у 3 (3,7%) — менее 1,8 ммоль/л ЛПНП. Такая же тенденция в назначении доз статинов отмечена и в другом исследовании, где средняя доза аторвастатина у амбулаторных больных с СД 2 типа была 14 мг/сут. [31]. При недостижении ЦУ показателей липидного спектра на максимально переносимых дозах статинов рекомендовано добавить к терапии эзетимиб. В нашем исследовании ни один из пациентов не получал этот препарат.

Одним их характерных нарушений липидного обмена у больных с СД 2 типа является гипертриглицеридемия [30]. Как показало исследование FIELD, снижение уровня триглицеридов достоверно снижает риск различных сосудистых осложнений СД 2 типа [34]. В нашей работе ЦУ триглицеридов (<1,7 ммоль/л) достигло чуть менее половины больных (46,9%), очевидно, на фоне терапии статинами, так как фенофибрат получали только 5 (6,1%) больных.

Таким образом, гиполипидемическая терапия у обследованных больных с СД 2 типа была неадекватной. Целесообразно назначать более высокие дозы статинов с их обязательной титрацией до достижения ЦУ липидов и при необходимости комбинировать их с фибратами и/или эзетимбом.

Наличие СД 2 типа не предполагает рутинного назначения антитромботических препаратов. Только наличие клинических проявлений атеросклероза и его осложнений, неклапанной фибрилляции предсердий требует назначения этих лекарственных средств (антиагрегантов и/или антикоагулянтов) [2,3,10].

В нашем исследовании у большинства пациентов антитромботическая терапия проводилась в адекватном объеме. Однако 6,8% больных, нуждавшихся в ней, она не назначалась, а 27% пациентов, напротив, получали её при отсутствии документированных показаний, что, безусловно, повышает риск геморрагических ослож-

нений. У каждого четвертого пациента с СД 2 типа диагностирована ФП со средним баллом по шкале CHA2DS2-VASc 4,2+0,09, что требует назначения ПОАК [11]. Однако только 71,4% больных была назначена терапия ПОАК (апиксабан или ривароксабан), остальные получали ацетилсалициловую кислоту.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали сахароснижающие средства — инсулины, ПССП или их комбинацию. Современные рекомендации по лечению больных с СД 2 типа регламентируют в качестве препаратов 1-линии метформин и/или агонисты ГПП-1 или ингибиторы SGLT2 [1-3,12]. Как и в других исследованиях с участием пациентов российской популяции [15,16,18,35,36], более половины больных (56,8%) получали ПССП, из которых 97% приходилось на метформин, 53,7%-препараты сульфонилмочевины. Препараты новых классов (аГПП-1, иSGLT2) получало немного более четверти больных. Ещё четверть больных (25,9%) получала комбинацию ПССП с инсулинотерапией. Таким образом, большая часть амбулаторных больных с СД2 типа получала адекватное лечение, соответствующее действующим рекомендациям [2].

## Заключение

Обследование амбулаторных пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике показало, что среди пациентов с СД 2 типа преобладали женщины, большая часть больных имела ожирение 1 степени.

У 27,2% отсутствовала документированная сопутствующая кардиальная патология, у остальных имела место АГ и ИБС. Антигипертензивная терапия включала от 2 до 5 препаратов, в том числе все пациенты получали блокаторы РААС (иАПФ или БРА), которые в 2/3 случаев комбинировались с амлодипином и в равном количестве (по 37,3%) с диуретиками и бета-адреноблокаторами. На фоне терапии только 8,5% больных достигли целевого уровня АД.

Проводимая гиполипидемическая терапия у более 90% больных включала статины (аторвастатин или розувастатин) в неадекватно низких дозах, что приводила к недостижению ЦУ ЛПНП у 95% больных. Комбинацию липидснижающих препаратов получало лишь 6,1% больных.

Антитромботическую терапию принимали более 90% больных, но четверть из них — без документированных показаний. У каждого четвертого амбулаторного пациента с СД 2 типа диагностирована неклапанная ФП. Прямые оральные антикоагулянты (апиксабан или риварокса-

бан) получало только 71,4% больных.

Среди средств сахароснижающей терапии преобладали ПССП (метформин, препараты сульфонилмочевины) или их комбинация с инсулинами. Около четверти больных принимали современные классы препаратов — агПП-1 или иSGLT2. Для улучшения прогноза и качества жизни амбулаторных больных с СД 2 типа необходимо про-

ведение комплексной адекватной кардиотропной и сахароснижающей терапии с участием кардиолога/терапевта и эндокринолога.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235.
2. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. Под редакцией Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М, 2021.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(45):4317. PMID: 31497854.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-12. DOI: 10.14341/DM2004116-17
5. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Ротарь О.П. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56-62. DOI: 10.26442/2075-082X\_15.1.56-62
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99. DOI: 10.14341/omet12714
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475.
8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто 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
9. Кужарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42.
10. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020;41(44):4242. PMID: 31504439.
11. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Vax J.J., Blomström-Lundqvist C., et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4701
12. Мамедов М. Н., Корнеева М. Н., Поддубская Е. А., Дудинская Е. Н. *Ранние нарушения углеводного обмена: диагностика и лечение в кардиологической практике*. Москва: ГНИЦ ПМ; 2017. DOI:10.17116/profmed2017posob01.
13. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4-13. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364
14. Сапожникова И. Е., Зотина Е. Н. Отношение к болезни пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. *Терапевтический архив*. 2017;89(10):22-27. DOI: 10.17116/terarkh2017891022-27
15. Дробижев М.Ю., Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Эпидемиология сахарного диабета у больных, наблюдающихся терапевтами, кардиологами, неврологами. *Консилиум Медикум CONSILIUM MEDICUM*. 2008;10(12):92-96. eLIBRARY ID: 20302389
16. Верткин А.Л., Скотников А.С., Ховасова Н.О., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В. «Путешествие» по замкнутому кругу: пациент с сахарным диабетом на амбулаторном приеме у терапевта. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 6: 29-34. eLIBRARY ID: 21810787
17. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2013;13(4):192-207. DOI: 10.1177/1474651413495703
18. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Авксентьева М.В. Типичная практика ведения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на амбулаторном этапе в крупном городе, малых городских и сельских поселениях. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):75-81. DOI: 10.17116/terarkh201688175-81
19. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: аргументы и факты. *Терапевтический архив*. 2016;88(10):4-8. DOI: 10.17116/terarkh201688104-8
20. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
21. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470

23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
24. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9644):1174-83. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61242-8
25. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
26. Collier DJ, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens*. 2011;29(3):583-91. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328342c845
27. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981. Erratum in: *JAMA*. 2003;289(2):178. Erratum in: *JAMA*. 2004;291(18):2196. PMID: 12479763.
28. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
29. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):32-35. eLIBRARY ID: 29986442
30. Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Воевода М.И., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Кухарчук В.В. и др. Коррекция гипертриглицеридемии с целью снижения остаточного риска при заболеваниях, вызванных атеросклерозом. Заключение Совета экспертов Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Евразийской ассоциации терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов и Национальной исследовательской лиги кардиологической генетики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(2):282-288. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-282-288
31. Валикулова Ф.Ю., Фомин И.В., Мудрова Л.А., Вайсберг А.Р. Состояние контроля гиперхолестеринемии у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца в условиях амбулаторной практики. *КардиоСоматика*. 2013;4(3):25-27. eLIBRARY ID: 21002841
32. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006;29(7):1478-85. DOI: 10.2337/dc05-2415.
33. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS). *Diabetologia*. 2016;59(2):299-306. DOI: 10.1007/s00125-015-3802-6.
34. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9545):1420. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9545):1415. PMID: 16310551.
35. Верткин А.Л., Магомедова А.Ю., Ястребова О.В., Казарцева С.С., Алиев М.П., Алиева П.Д. Пациент с сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном приеме. *Справочник поликлинического врача*. 2012;10:65-69. eLIBRARY ID: 22601637
36. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Роль комплексного подхода к лечению пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Справочник поликлинического врача*. 2015;10:33-36.

## Информация об авторах

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

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

**Заболотских Татьяна Борисовна**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-8476-7641, e-mail: ztb@mail.ru.

**Кудряшова Юлия Александровна**, к. б. н., доцент кафедры анатомии и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-5354-826X, e-mail: ykudrashova@mail.ru

## Information about the authors

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

**Vitaly V. Skibitsky**, the Doctor of medical sciences, Professor, Head of department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru

**Tatiana B. Zabolotskikh**, the candidate of medical sciences, the associate professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-8476-7641, e-mail: ztb@mail.ru.

**Yulia A. Kudryashova**, the candidate of biological sciences, associate professor of the Anatomy and Sports Medicine Department, Kuban State University of Physical Education, Sports and Tourism, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-5354-826X, e-mail: ykudrashova@mail.ru.

Получено / Received: 10.08.2022

Принято к печати / Accepted: 14.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-60-67

## НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА НА ЭНДОТЕЛИИ СТЕНКИ СОННОЙ АРТЕРИИ И КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н. Ю. Лобанова, Е. Н. Чичерина, С. В. Мальчикова, Н. С. Максимчук-Колобова

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

**Цель:** изучить взаимообусловленность изменений скорости сдвига на эндотелии (ССЭ) стенки интактного от атеросклероза участка общей сонной артерии (ОСА) с величиной индекса коронарной кальцификации (КИ) среди пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). **Материалы и методы:** в исследование включили 99 пациентов с ГБ, у 52 из которых выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА). Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование сонных артерий с определением ССЭ на интактном участке ОСА, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий с определением КИ. **Результаты:** распространённость атеросклеротического поражения БЦА в исследуемой выборке составила 53 %. Средние значения ССЭ для пациентов с ГБ и атеросклерозом БЦА (первая группа) составили  $660,7 (185,6) \text{ с}^{-1}$ , для пациентов с ГБ без него (вторая группа) —  $735,8 (149,8) \text{ с}^{-1}$ ,  $p = 0,009$ . Параметры липидного спектра у пациентов обеих групп оказались сопоставимы. Медианные значения КИ у пациентов с атеросклеротическим поражением БЦА статистически значимо выше ( $15,00 (0,00; 178,00)$ ) по сравнению с пациентами второй группы ( $0,00 (0,00; 171,00)$ ), при  $p = 0,001$ . Шансы выявления кальциноза коронарных артерий среди пациентов первой группы в 2 раза выше (ОШ = 2,25, 95 % ДИ: 1,58–8,33), чем среди пациентов второй группы. Низкие значения ССЭ коррелировали с мужским полом ( $r_s = 0,40 (95 \% \text{ ДИ: } 0,22; 0,55)$ ,  $p < 0,001$ ) и увеличением КИ ( $r_s = -0,23 (95 \% \text{ ДИ: } -0,41; -0,04)$ ,  $p = 0,022$ ). **Заключение:** среди пациентов с ГБ без симптомных заболеваний, обусловленных атеросклерозом в анамнезе, распространённость атеросклеротического поражения БЦА составила 53 %. В группе пациентов с ГБ и атеросклеротическим поражением БЦА медианные значения КИ были значимо выше, а поражение коронарных артерий выявлялось достоверно чаще (ОШ = 2,25, 95 % ДИ: 1,58–8,33), чем среди пациентов с ГБ и интактными БЦА. Средние значения ССЭ для пациентов с ГБ и атеросклерозом БЦА статистически значимо ниже, чем для пациентов с ГБ без него и составили  $660,7 (185,6) \text{ с}^{-1}$  и  $735,8 (149,8) \text{ с}^{-1}$  соответственно,  $p = 0,009$ . Низкие значения ССЭ коррелировали с мужским полом и увеличением КИ.

**Ключевые слова:** скорость сдвига, коронарный кальциевый индекс, атеросклероз, гипертоническая болезнь

**Для цитирования:** Лобанова Н. Ю., Чичерина Е. Н., Мальчикова С. В., Максимчук-Колобова Н. С. Напряжение сдвига на эндотелии стенки сонной артерии и кальциноз коронарных артерий у пациентов с гипертонической болезнью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):60-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-60-67.

**Контактное лицо:** Лобанова Надежда Юрьевна, nadya.uar@narod.ru

## FLUID SHEAR STRESS ON THE ENDOTHELIUM OF THE CAROTID ARTERY WALL AND CORONARY ARTERY CALCINOSIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N. lu. Lobanova, E. N. Chicherina, S. V. Malchikova, N. S. Maksimchuk-Kolobova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

**Objective:** to study the interconditionality of changes in the fluid shear stress on the endothelium (FSE) of the common carotid artery (CCA) wall which is intact from atherosclerosis with the value of the Cardiac Calcium Score (CCS) among patients with arterial hypertension (AH). **Materials and methods:** the study included 99 patients with AH, 52 of them had atherosclerotic lesions of the brachiocephalic arteries (BCA). The ultrasound investigation of the carotid arteries with the determination of FSE in the intact area of the CCA, multispiral computed tomography of the coronary arteries with the determination of CCS were performed to all patients. **Results:** the prevalence of BCA atherosclerotic lesion in the study was 53%. The mean value of FSE for patients with AH and BCA atherosclerosis (group 1) were  $660.7 (185.6) \text{ с}^{-1}$ , for patients with AH without its (group 2) —  $735.8 (149.8) \text{ с}^{-1}$ ,  $p = 0.009$ . The parameters of the lipid spectrum in patients of both groups were

comparable. Median value of CCS in patients with atherosclerotic lesions of the BCA were statistically significantly higher (15.00 (0.00; 178.00),) compared with patients of the group 2 (0.00 (0.00; 171.00), at  $p = 0.001$ . The chances of detecting coronary artery calcification among patients of group 1 are in 2 times higher (OR = 2.25, 95% CI: 1.58-8.33) than among patients of group 2. Low FSE values correlated with male gender ( $r_s = 0.40$  (95% CI: 0.22; 0.55)  $p < 0.001$ ) and increasing of CCS ( $r_s = -0.23$  (95% CI: -0.41; -0.04)  $p = 0.022$ ). **Conclusions:** the prevalence of atherosclerotic lesions of the BCA among patients with AH without a history of symptomatic diseases associated with atherosclerosis was 53%. In the group of patients with AH and atherosclerotic lesions of the BCA, median values of CCS were significantly higher, and coronary artery lesions were detected significantly more often (OR = 2.25, 95% CI: 1.58-8.33) than among patients with AH and intact BCA. The mean value of FSE for patients with AH and BCA atherosclerosis were statistically significantly lower than for patients with AH without it and amounted to 660.7 (185.6)  $c^{-1}$  and 735.8 (149.8)  $c^{-1}$ , respectively,  $p = 0.009$ . Low FSE values correlated with male gender and increasing of CCS

**Keywords:** fluid shear stress, Cardiac Calcium Score, atherosclerosis, arterial hypertension

**For citation:** Lobanova N. Iu., Chicherina E. N., Malchikova S. V., Maksimchuk-Kolobova N. S. Fluid shear stress on the endothelium of the carotid artery wall and coronary artery calcinosis in patients with arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):60-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-60-67.

**Corresponding author:** Nadezhda Iu. Lobanova, nadya.uar@narod.ru

## Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. По данным ВОЗ, около 30 % взрослого населения планеты имеет ГБ<sup>1</sup>. Распространённость ГБ в Российской Федерации составляет 43,5 % [2]. При ГБ доказан высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и, как следствие, смертности от ССЗ [3]. Влияя на эндотелий сосудистой стенки, повышая её жесткость, ГБ является фактором формирования атеросклероза, ключом к развитию которого является ремоделирование артериальной стенки [4, 4]. С точки зрения гемостаза и тромбоза, интактная, нормально функционирующая эндотелиальная оболочка обеспечивает идеальные условия для движения крови. Она не активирует собственный каскад коагуляции, не способствует адгезии тромбоцитов, а фактически обладает антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами [6].

Из-за пульсирующего характера кровотока эндотелиальные клетки артерий постоянно подвергаются механическому воздействию, а именно продольному растяжению, растяжению по окружности и напряжению сдвига (сила трения, оказываемая текущей кровью на поверхность стенки) [7, 8].

Напряжение сдвига является одной из наиболее важных гемодинамических сил воздействия циркулирующей крови на слой эндотелиальных клеток сосуда, его воздействие на стенки сосудов изменяет физиологию клеток эндотелия [9]. Напряжение сдвига стенки, также на-

зываемое напряжением сдвига эндотелия, возникает из-за трения между двумя слоями жидкости, будучи вызвано разницей в скорости движения и вязкости между этими слоями. ССЭ представляет собой тангенциальную силу на единицу площади и играет важную роль в развитии ремоделирования сосудов и атерогенезе [10]. Большое количество экспериментов показало, что снижение ССЭ имеет тесную связь с заболеваемостью атеросклерозом [10]. Изменение ССЭ может непосредственно влиять не только на функцию, но и на морфологию эндотелия сосудов, стимулировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных и мононуклеарных клеток. Низкая ССЭ тесно связана с атеросклерозом [11, 12].

Считается, что ССЭ по-разному влияет на стенку сосудов [13]. Хотя факторы риска образования атеросклеротических бляшек, включая высокий уровень холестерина, диабет и высокое артериальное давление, носят системный характер, бляшки локализуются в определённых участках артериальной системы. Участки артериального дерева с однородной геометрией подвергаются однонаправленному и постоянному воздействию тока крови, что определяет физиологическое напряжение сдвига, а области физиологических изгибов и бифуркаций подвергаются воздействию турбулентного потока, что определяет низкую ССЭ. Как правило, низкая ССЭ считается надёжным индикатором сосудистой эндотелиальной дисфункции [14, 15]. Напротив, участки артерий, подвергающиеся умеренному/физиологическому воздействию ССЭ, защищены от атеросклероза [16, 17].

Неинвазивная оценка атеросклероза доступна с использованием различных методов визуализации. Наиболее распространённым клиническим методом выявления атеросклероза является дуплексное сканирование БЦА с использованием ультразвуковой визуализации. Хотя прямое

<sup>1</sup>ВОЗ. Гипертония 2021. [электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов обеих групп**

| Показатель   | 1-я группа<br>(n=52) | 2-я группа<br>(n=47) | p                  |
|--|----------------------|----------------------|--------------------|
| Возраст, лет, M (SD)   | 59,64 (7,80)         | 53,96 (8,54)         | <0,001*            |
| Пол, муж./жен., n (%)  | 25 (48)/27(52)       | 12 (26)/35 (74)      | 0,021*             |
| СД, n (%)  | 2 (4)                | 6 (13)               | 0,091*             |
| Курение, n (%)   | 12 (23)              | 7 (15)               | 0,349*             |
| Ожирение, n (%)  | 22 (42)              | 17 (36)              | 0,644*             |
| Индекс массы тела (ИМТ),<br>кг/м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) | 28,0 (26,0;32,0)     | 27,5(25,0;32,0)      | 0,585 <sup>♦</sup> |

**Примечание:** для сравнения групп и вычисления p, использовали \* — непарный t-критерий Стьюдента, \* — хи-квадрат Пирсона, <sup>♦</sup> — U критерий Манна-Уитни. Различия значимы при p <0,05.

и точное измерение показателей ССЭ (таких как среднее, максимальное и периферическое изменения ССЭ) в клинике было бы весьма желательным, эта цель ещё не достигнута в первую очередь из-за ограничений разрешения текущих методов визуализации [18]. Измерение ССЭ может помочь в выявлении атеросклеротических бляшек повышенного риска, а также в оценке эффективности различных фармакологических вмешательств [19].

Эндоотелий становится органом-мишенью при многих заболеваниях, поэтому максимально раннее выявление изменений его структуры и\или функции крайне актуально в диагностике атеросклероза. В качестве хорошо зарекомендовавшего себя «окна наблюдения» за структурой и функцией эндотелия всего сосудистого русла выступает эндотелий ОСА. Оценка ССЭ ОСА может отражать общее гемодинамическое состояние сосудов всего артериального русла [18, 19, 20, 21].

Одним из основных механизмов повреждения органов-мишеней при ГБ является хроническое повреждение эндотелия [22]. Это взаимное влияние ГБ и эндотелиальной дисфункции приводит к распространённому поражению сосудов [23].

**Цель исследования** — изучить взаимоотношенность изменений ССЭ стенки интактно-го от атеросклероза участка ОСА с величиной индекса КИ среди пациентов ГБ.

**Материал и методы**

На базе клиники ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России проведено открытое нерандомизированное, клиническое исследование 99 пациентов с установленным диагнозом ГБ (62 женщины, медиана возраста — 58 (51; 62) лет). Все пациенты на момент включения не имели сим-

птомных заболеваний, обусловленных атеросклерозом, 39 из них имели ожирение, 8 — сахарный диабет (СД) (у всех лиц СД имел неосложнённое течение, без потребности в инсулинотерапии).

Выделены две группы пациентов. 1-я группа — 52 пациента с атеросклеротическим поражением БЦА (n=52), 2-я группа — 47 (n=47) пациентов без атеросклеротического поражения БЦА. Наличие атеросклеротической бляшки в БЦА устанавливалось на основании консенсуса Mannheim [24]. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Все медицинские исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм. Обследование включённых в работу пациентов проводили после подписания ими установленной формы информированного согласия. Протокол исследования, форма добровольного информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.

Проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследования. Первый этап включал сбор жалоб, данных анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование. Лабораторное обследование, помимо общеклинического, включало определение уровня глюкозы плазмы натощак, показателей липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)). Все методы лабораторного обследования выполнены на сертифицированном оборудовании с использованием одинаковых наборов реактивов и строго стандартизированы.

Всем пациентам проведено цветное дуплексное сканирование БЦА на аппарате Vivid E9 (General Electric Co, США, 2012 г.), линейным датчиком с частотой 2,4–10 МГц в трёх плоскостях (двух продольных (передняя и заднебоковая) и поперечной) с оценкой наличия, структуры и степени стенозирования сосуда [24]. При выявлении атеросклеротических бляшек степень стенозирования оценивали в В-режиме и доплерографически. В В-режиме процент стенозирования сосуда (SD, %) определяли по диаметру и рассчитывали по формуле

$$S_D = \frac{D1-D2}{D1} \times 100\%$$

где D1 — истинный диаметр сосуда, измеренный по внутренней границе адвентиции, D2 — диаметр просвета сосуда, свободного от бляшки.

Сведения о взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа с последующим развитием сердечно-сосудистых заболеваний противоречивы, с учётом этого её оценка в текущее исследование не включена [25, 26].

Измерение напряжения сдвига проводится на интактном участке сонной артерии и рассчитывается по формуле [18]

$$\text{Напряжение сдвига} = 8 \times \eta \times V_{PS} / D_S$$

где  $\eta$  — вязкость крови,  $V_{PS}$  — пиковая систолическая скорость кровотока,  $D_S$  — систолический диаметр ОСА.

С учётом того, что измерение вязкости крови является достаточно трудоёмким, инвазивным исследованием, обладает высокой суточной вариабельностью, в качестве адекватного косвенного показателя напряжения сдвига использована скорость сдвига [8, 18, 14].

Скорость сдвига определяли по формуле

$$\text{Скорость сдвига} = 4 \times V_{PS} / D_S$$

Определение ССЭ ОСА проводили на интактной от атеросклероза стороне, вне области её бифуркации (преимущественно в средней трети), где в М-режиме измеряли  $D_S$ , оценку  $V_{PS}$  проводили в режиме импульсно-волновой доплерографии [21].

Также всем пациентам, включённым в исследование, проводили неинвазивное МСКТ-сканирование с ЭКГ-синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе (с возможностью получения 128 срезов) Optima CT 660 (General Electric Co, США, 2012 г.). Сканирование осуществляли в пошаговом режиме от уровня бифуркации трахеи до уровня диафрагмы в кранио-каудальном направлении. Для последу-

ющей обработки использовали срезы толщиной 0,625 мм. Количественное определение наличия и степени выраженности коронарного кальциноза основано на расчёте индекса коронарной кальцификации (КИ). Для этого вычисляли фактор плотности по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Hounsfield (Hounsfield units — HU). Кальциноз коронарных артерий определяется как участок плотностью более 130 HU. Далее КИ рассчитывался по методу Agatston [28] с помощью программы CaScore, входящей в пакет программного обеспечения рабочей станции. КИ вычисляли путем умножения площади кальцинированного участка коронарной артерии на фактор плотности. Общий КИ вычислялся, как сумма индексов во всех срезах [27].

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы «Statistica for Windows ver 10.0» (StatSoft, Inc. (США)), включала методы описательной и аналитической статистики. Оценка нормальности распределения количественных данных выполнена с помощью метода Шапиро-Уилка. Количественные признаки, имеющие распределение, близкое к нормальному, представлены средней арифметической (M) и стандартным отклонением (SD). Для описания количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялась медиана (Me) и процентиля ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Для описания качественных данных использованы частоты и доли (в %). Для сравнения количественных параметров использованы U-критерий Манна-Уитни, непарный t-критерий Стьюдента. Качественные параметры сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$ . Для статистического описания связи между различными параметрами использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент корреляции считался статистически значимым при значении  $p < 0,05$ , с указанием силы и направления связи, а также 95 % ДИ.

## Результаты

Из представленных в таблице 1 данных следует, что пациенты с ГБ и атеросклеротическим поражением БЦА были значимо старше, среди них преобладали мужчины, в то же время по таким факторам риска, как наличие СД, избыточная масса тела или ожирение, курение, межгрупповые различия не установлены (табл. 1). Результаты сравнительного анализа лабораторных данных представлены в таблице 2.

Установлено, что параметры липидного спектра, уровень глюкозы плазмы натощак у пациентов обеих групп не имели статистически значи-

Таблица 2

**Результаты анализа лабораторных данных у пациентов обеих групп**

| Показатель   | 1-я группа<br>(n=52) | 2-я группа<br>(n=47) | p      |
|--|----------------------|----------------------|--------|
| ОХ, ммоль/л, М (SD)  | 5,90 (1,13)          | 5,70 (1,14)          | 0,382* |
| ХЛПНП, ммоль/л, М (SD)   | 3,76 (0,92)          | 3,51(0,96)           | 0,196* |
| ХСЛПВП, ммоль/л, Ме<br>(Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )                 | 1,17 (1,05;1,46)     | 1,18 (1,06;1,46)     | 0,997* |
| ТГ, ммоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )                        | 2,01 (1,73;2,76)     | 1,95 (1,70;2,46)     | 0,674* |
| Глюкоза плазмы натощак,<br>ммоль/л, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ) | 5,54 (5,21;6,00)     | 5,59 (4,99;6,23)     | 0,902* |

**Примечание:** для сравнения групп и вычисления p, использовали \* — непарный критерий Стьюдента, ° — U-критерий Манна-Уитни. Различия значимы при p < 0,05.

мых различий.

Атеросклеротические бляшки, суживающие просвет БЦА более чем на 50%, среди всех исследуемых лиц не выявлены. Максимальная степень стенозирования составила 40%.

По результатам мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий, медианные значения КИ у пациентов 1-й группы статистически значимо выше (15,00 (0,00;178,00)) по сравнению с пациентами второй группы (0,00 (0,00;171,00), при p=0,001.

Средние значения ССЭ для пациентов первой группы составили 660,7 (185,6) с<sup>-1</sup> и 735,8 (149,8) с<sup>-1</sup> — для второй. Таким образом, средние значения ССЭ у пациентов с атеросклеротическим поражением ОСА статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 2-й группы при p=0,009.

Среди пациентов с атеросклеротическим поражением ОСА величина КИ >0 определена у 36 человек, во второй группе — у 18 человек, установленные различия статистически значимы ( $\chi^2=9,53$ , p=0,003), а шансы выявления кальциноза коронарных артерий у пациентов с атеросклеротическим поражением БЦА в 2 раза выше (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,58–8,33), чем у лиц с интактными каротидными артериями.

При проведении корреляционного анализа низкие скорости сдвига ассоциировались с мужским полом ( $r_s=0,40$  (95% ДИ: 0,22;0,55)) p<0,001. Кроме того, снижение ССЭ коррелирует с увеличением КИ ( $r_s=-0,23$  (95% ДИ: -0,41;-0,04)), p=0,022.

**Обсуждение**

Частота выявления субклинического атеросклеротического поражения БЦА в изученной когорте пациентов достаточно высока, составляя 53 %. При этом среди пациентов с ГБ в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА

преобладали мужчины, кроме того, они были старше, что сопоставимо с данными, представленными в исследовании АТЕРОГЕН-Иваново, установившем, что распространённость каротидного атеросклероза в российской популяции составляет 67,1% (76,7% для мужчин, 59,1% для женщин) [28]. Хотя основные процессы прогрессирования атеросклероза сходны у мужчин и женщин, формирование и прогрессирование бляшек зависит от возраста и пола [14].

Известно, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки связано с изменением свойств эндотелия, проатерогенным влиянием различных факторов. Связь снижения ССЭ на локальном уровне, её тесная ассоциация с развитием атеросклеротических бляшек подтверждена разными авторами [8, 14, 15, 29, 30]. Так, Carallo C. et al. показали прогрессирование развития бляшек в каротидных артериях при низких значениях ССЭ [9]. Однако эндотелий сосудистой стенки становится мишенью не только на локальном, но и на системном уровне. По мнению Wu S.P. et al., ССЭ ОСА может отражать общее гемодинамическое состояние сосудов и может быть использована в качестве хорошо зарекомендовавшего себя «окна наблюдения» за функцией эндотелия [17], а Guo Y. et al. показали влияние снижения каротидной ССЭ с изменением функции почек, что может быть опосредовано нарушением регуляции функции эндотелия [18].

Roman M. J. et al. описали наличие тесной ассоциации атеросклеротического поражения коронарных артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) с высокой частотой выявления атеросклеротических бляшек в сонной артерии. По мнению исследователей, это связано с повышением жёсткости, расширением сонных артерий, снижением растяжимости, а также скорости кровотока [31]. Точные механизмы, участвующие в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ в сочетании с атеросклеротическим поражением каротидных и коронарных артерий, до конца ещё не ясны. Castro-

Diehl S. et al. показали, что увеличение толщины стенки, характерное для большей массы ЛЖ, может привести к нарушению релаксации миокарда, повышению жёсткости желудочков и давления наполнения ЛЖ, а также к изменению жёсткости аорты, которое может приводить к развитию ремоделирования миокарда ЛЖ [32].

Поскольку артериальная дилатация и скорость кровотока напрямую связаны с напряжением сдвига, морфологические, а также функциональные изменения сонной артерии, связанные с гипертрофией миокарда ЛЖ, могут привести к его изменению, что может действовать, как локальный фактор прогрессирования атеросклероза. Более высокое местное пульсовое давление может влиять на структурные и функциональные изменения внутричерепных сосудов и толщину стенки сонной артерии, способствовать развитию бляшек и стенозов, а также разрыву нестабильных бляшек, что может объяснить учащение цереброваскулярных событий у этих пациентов [33]. Jaroch et al. показали, что концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ при артериальной гипертензии тесно связана с жёсткостью сонных артерий и снижением параметров ССЭ в ОСА [19]. Низкое локальное напряжение сдвига и большое количество бляшек в сонных артериях у пациентов с болью в груди — значимые предикторы ИБС. Представленные ими результаты показали, что ССЭ сонной артерии может выступить в роли индикатора атеросклеротического поражения коронарных артерий и служить предиктором развития их значительного атеросклеротического поражения [20].

Необходимо отметить, что в исследовании российских авторов снижение ССЭ  $<300\text{c}^{-1}$  ассоциировалось с увеличением в 11,2 раза (95 % ДИ: 1,26;99,3,  $p=0,03$ ) относительного риска наличия атеросклеротических ССЗ (с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, курение, ожирение, ГБ, СКФ, ХЛПНП, высокочувствительный С-реактивный белок, толщина интимы-ме-

дии ОСА). ССЭ сонной артерии  $<300\text{c}^{-1}$  позволяет прогнозировать наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний с чувствительностью 97,1 % и специфичностью 84,6 % [21].

Текущее исследование имеет ограничения, связанные с изучением когорты пациентов с установленным диагнозом ГБ, а кроме того, не позволяет выявить и оценить наличие причинно-следственных связей между изученными параметрами. Поэтому для уточнения диагностической и прогностической роли ССЭ в различных группах пациентов необходимо проведение дальнейших исследований.

### Выводы

Среди пациентов с ГБ без симптомных заболеваний, обусловленных атеросклерозом в анамнезе, распространённость атеросклеротического поражения БЦА составила 53 %.

В группе пациентов с ГБ и атеросклеротическим поражением БЦА медианные значения КИ были значимо выше, а поражение коронарных артерий выявлялось достоверно чаще (ОШ=2,25, 95% ДИ: 1,58–8,33), чем среди пациентов с ГБ и интактными БЦА.

Средние значения ССЭ для пациентов с ГБ и атеросклерозом БЦА статистически значимо ниже, чем для пациентов с ГБ без него и составили  $660,7 (185,6) \text{c}^{-1}$  и  $735,8 (149,8) \text{c}^{-1}$  соответственно,  $p=0,009$ .

Низкие значения скорости сдвига эндотелия коррелировали с мужским полом и увеличением КИ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2176-2198. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.004. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):2272-2273.
2. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):3007. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
3. Zaid M, Fujiyoshi A, Kadota A, Abbott RD, Miura K. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(3):227-239. DOI: 10.5551/jat.RV1600
4. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;83:112-21. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011
5. Kalra SS, Shanahan CM. Vascular calcification and hypertension: cause and effect. *Ann Med.* 2012 Jun;44 Suppl 1:S85-92. doi: 10.3109/07853890.2012.660498
6. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
7. Anssari-Benam A, Korakianitis T. Atherosclerotic plaques: is endothelial shear stress the only factor? *Med Hypotheses.* 2013;81(2):235-9. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.04.041

8. Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., Шапошник И.И. Эндотелиальная скорость сдвига и сосудистая жесткость на локальном и регионарном уровнях у пациентов на разных стадиях атерогенеза. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2016;15(3):50-56. DOI: 10.24884/1682-6655-2016-15-3-50-56
9. Carallo C, Tripolino C, De Franceschi MS, Irace C, Xu XY, Gnasso A. Carotid endothelial shear stress reduction with aging is associated with plaque development in twelve years. *Atherosclerosis*. 2016;251:63-69. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.04
10. Roger VL, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, Belau PG, Kottke TE, et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: a population-based autopsy study. *Am J Med*. 2001;110(4):267-73. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00709-9
11. Hays AG, Kelle S, Hirsch GA, Soleimanifard S, Yu J, Agarwal HK, et al. Regional coronary endothelial function is closely related to local early coronary atherosclerosis in patients with mild coronary artery disease: pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):341-8. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969691.
12. Zhang B, Gu J, Qian M, Niu L, Zhou H, Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *Biomed Eng Online*. 2017;16(1):137. DOI: 10.1186/s12938-017-0425-9
13. Liu Z, Zhao Y, Wang X, Zhang H, Cui Y, Diao Y, et al. Low carotid artery wall shear stress is independently associated with brain white-matter hyperintensities and cognitive impairment in older patients. *Atherosclerosis*. 2016;247:78-86. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.003
14. Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*. 2012;96(2):234-43. DOI: 10.1093/cvr/cvs
15. Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD. Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review. *Cardiovasc Res*. 2013;99(2):242-50. DOI: 10.1093/cvr/cvt044.
16. Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R, et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):249-56. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.008.
17. Wu SP, Ringgaard S, Oyre S, Hansen MS, Rasmus S, Pedersen EM. Wall shear rates differ between the normal carotid, femoral, and brachial arteries: an in vivo MRI study. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(2):188-93. DOI: 10.1002/jmri.10441. PMID: 14745752.
18. Guo Y, Wei F, Wang J, Zhao Y, Sun S, Zhang H, et al. Carotid artery wall shear stress is independently correlated with renal function in the elderly. *Oncotarget*. 2018;9(4):5251-5262. DOI: 10.18632/oncotarget.23825.
19. Jaroch J, Łoboz-Grudzieli K, Magda S, Florescu M, Bociaga Z, Ciobanu AO, et al. The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(2):263-72. DOI: 10.17219/acem/34654.
20. Cho KI, Kim BH, Kim HS, Heo JH. Low Carotid Artery Wall Shear Stress is Associated with Significant Coronary Artery Disease in Patients with Chest Pain. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(3):297-308. DOI: 10.5551/jat.31377.
21. Генкель В.В., Шапошник И.И. Показатели эндотелиальной скорости сдвига в сонной артерии как маркер системного атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиология*. 2019;59(5):45-52. DOI: 10.18087/cardio.2019.5.258
22. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448-55. DOI: 10.1007/s11906-010-0150-2.
23. Sung JK, Kim JY, Youn YJ, Lee JW, Ahn SG, Yoo BS, et al. Urine Albumin Creatinine Ratio is Associated with Carotid Atherosclerosis in a Community Based Cohort: Atherosclerosis Risk of Rural Area in Korean General Population Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2010;18(4):134-8. DOI: 10.4250/jcu.2010.18.4.134.
24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75-80. DOI: 10.1159/000097034.
25. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012;379(9831):2053-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3. Erratum in: *Lancet*. 2012;380(9840):474. PMID: 22541275; PMCID: PMC3918517.
26. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(9):1042-1050. DOI: 10.1093/ehjci/jex239.
27. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-t
28. Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Шальнова С.А., и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2994. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2994
29. Mynard JP, Wasserman BA, Steinman DA. Errors in the estimation of wall shear stress by maximum Doppler velocity. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):259-66. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.026
30. Roustaei M, Nikmaneshi MR, Firoozabadi B. Simulation of Low Density Lipoprotein (LDL) permeation into multilayer coronary arterial wall: Interactive effects of wall shear stress and fluid-structure interaction in hypertension. *J Biomech*. 2018;67:114-122. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2018.07.011
31. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):751-6. DOI: 10.1016/0735-1097(96)00225-2. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(6):1642. PMID: 8772767.
32. Castro-Diehl C, Song RJ, Mitchell GF, McManus D, Cheng S, Vasan RS, et al. Association of subclinical atherosclerosis with echocardiographic indices of cardiac remodeling: The Framingham Study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233321. DOI: 10.1371/journal.pone.0233321.
33. Park SK, Kang JG, Seok HS, Jung JY. Echocardiographic parameters of left ventricular structure and diastolic function and their relation to coronary artery calcification. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(10):2861-2869. DOI: 10.1007/s10554-021-02256-6.

## Информация об авторах

**Лобанова Надежда Юрьевна**, врач-терапевт, УЗД ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия, nadya.uar@narod.ru; ORCID: 0000-0001-8960-1272.

**Чичерина Елена Николаевна**, д. м. н., проф., заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия, e-chicherina@bk.ru.

**Мальчикова Светлана Владимировна**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия, malchikova@list.ru; ORCID: 0000-0002-2209-9457.

**Максимчук-Колобова Надежда Сергеевна**, к. м. н., доцент кафедры семейной медицины и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия, n.maksimchuk@mail.ru.

## Information about the authors

**Nadezhda Iu. Lobanova**, GP, ultrasonic medical investigation specialist, clinic of the Kirov State Medical University, Russia, Kirov, nadya.uar@narod.ru; ORCID: 0000-0001-8960-1272.

**Elena N. Chicherina**, D. Sc. (Medicine), professor, head of department of internal medicine, Kirov State Medical University, Russia, Kirov, e-chicherina@bk.ru.

**Svetlana V. Malchikova**, D. Sc. (Medicine), professor of hospital therapy department, Kirov State Medical University, Russia, malchikova@list.ru; ORCID: 0000-0002-2209-9457.

**Nadezhda S. Maksimchuk-Kolobova**, Cand. Sc. (Medicine), associate professor of family medicine and outpatient treatment department, Kirov State Medical University, Russia, Kirov, n.maksimchuk@mail.ru.

Получено / Received: 11.08.2022

Принято к печати / Accepted: 18.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-68-75

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ЛИЦ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В. В. Горбань, В. С. Манто, Е. В. Горбань

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

**Цель:** изучение у лиц среднего возраста с артериальной гипертонией (АГ) параметров композитного состава тела человека для определения мишеней профилактики и лечения. **Материалы и методы:** обследованы 37 мужчин и 58 женщин с АГ в возрасте от 45 до 59 лет. Проводились анкетирование, антропометрия с определением окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), изучение композитного состава тела методом биоимпедансометрии, а также измерение артериального давления (АД). **Результаты:** у 87,3% лиц среднего возраста с АГ были выявлены избыточная масса тела или ожирение. У лиц обоего пола была прямая корреляция величины висцерального жира (ВЖ) с возрастом, ИМТ, ОТ, а также с диастолическим АД. **Заключение:** выявление АГ, повышенного ИМТ, ВЖ необходимо для диагностики метаболического дисбаланса у лиц среднего возраста с целью дальнейшего проведения немедикаментозной и профилактической терапии, а также снижения развития возможных осложнений.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, средний возраст, избыточная масса тела, композитный состав тела, висцеральный жир

**Для цитирования:** Горбань В. В., Манто В. С., Горбань Е. В. Гендерные особенности композитного состава тела у лиц среднего возраста с артериальной гипертонией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):68-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-68-75.

**Контактное лицо:** Горбань Виталий Васильевич, gorbanvv@mail.ru

## THE GENDER FEATURES OF THE COMPOUND BODY COMPOSITION IN PEOPLE OF MIDDLE AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V. V. Gorban, V. S. Manto, E. V. Gorban

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** to study the parameters of the compound body composition in middle-aged people with arterial hypertension (AH) to determine the targets for prevention and treatment. **Materials and methods:** 37 men and 58 women with AH aged 45 to 59 years were examined. Questioning, anthropometry with determination of waist circumference (WC), body mass index (BMI), study of compound body composition by bioimpedancemetry, as well as measurement of blood pressure (BP) were carried out. **Results:** overweight and obesity were found in 87,3% of middle-aged people with AH. In both sexes, there was a direct correlation of visceral fat (VF) with age, BMI, WC and also with diastolic BP. **Conclusion:** detection of hypertension, increased BMI, VF is necessary for diagnosing metabolic imbalance in middle-aged people in order to further conduct non-drug and preventive therapy, as well as reduce the development of possible complications.

**Keywords:** arterial hypertension, middle age, overweight, compound body composition, visceral fat

**For citation:** Gorban V. V., Manto V. S., Gorban E. V. The gender features of the compound body composition in people of middle age with arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):68-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-68-75.

**Corresponding author:** Vitaly V. Gorban, gorbanvv@mail.ru

### Введение

Распространённость артериальной гипертонии (АГ) в экономически развитых странах и в РФ неуклонно растёт, достигая 30–45% [1, 2]. В глобальном масштабе 59% женщин и 49% мужчин сообщили о наличии у них ар-

териальной гипертонии [1]. При этом в Юго-Восточной Азии и Африке только у 10% больных были достигнуты целевые цифры артериального давления (АД). Несмотря на более высокие показатели эффективности контроля АД в странах центральной Европы, рост заболеваемости АГ продолжается.

Ожирение и избыточная масса тела являются одним из главных факторов прогрессирования АГ, самой распространённой болезни на амбулаторном приеме [2, 3, 4]. Наличие коморбидного ожирения у больных с АГ увеличивает частоту осложнений, поражение органов мишеней и развитие ассоциированных клинических состояний, приводящих к инвалидизации и летальным исходам, диктует необходимость детального подхода к диагностическому поиску и ведению пациентов с АГ.

Учитывая отягощающее влияние избыточной массы тела и ожирения на АГ, включая развитие эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, в амбулаторной практике необходимо контролировать не только значения окружности талии (ОТ) и лодыжечно-плечевого индекса, но и параметры композитного состава тела мужчин и женщин для последующих целенаправленных немедикаментозных и фармакологических воздействий.

**Цель исследования** — изучить особенности параметров композитного состава тела человека у больных обоих полов среднего возраста, ассоциированные с артериальной гипертензией, для их последующего мониторинга при проведении профилактики и лечения.

### Материалы и методы

Были обследованы 95 пациентов с АГ (58 женщин и 37 мужчин) в возрасте от 45 лет до 59 лет (по рекомендациям ВОЗ, 2017) со средним возрастом  $54,9 \pm 1,3$  года. В контрольную группу вошли 10 человек без доказанной патологии со средним возрастом  $48,2 \pm 6,4$  года с ИМТ  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup> и ОТ у мужчин менее 94 см, а у женщин — менее 80 см, а также систолическим артериальным давлением (САД) не более 140 мм рт. ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) не выше 90 мм рт. ст.

Исследование проводилось на базе кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) с 2018 по 2020 гг. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом Кубанского государственного медицинского университета, протокол № 39 от 13.10.2020 г. Все пациенты, включённые в исследование, проводимое согласно принципам Хельсинской декларации, подписали информированные согласия и согласия на обработку персональных данных.

Критерии включения: возрастной диапазон от 45 до 59 лет, наличие АГ 1-й и 2-й степеней. Критерии исключения: возраст меньше 45 лет

и больше 59 лет, наличие симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточности, инфекционной, бронхолегочной, эндокринной патологий, онкологических заболеваний, беременности и лактации у женщин.

Верификация диагноза у пациентов с АГ включала данные клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Проводились анкетирование, определение индекса массы тела (ИМТ=вес(кг)/рост(м<sup>2</sup>), роста, ОТ и отношения ОТ/Рост. Нормативными значениями ИМТ считали  $18,5-24,9$  кг/м<sup>2</sup>, дефицитом массы тела (ИМТ  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>), избыточной массой тела (ИМТ  $25,0-29,9$  кг/м<sup>2</sup>), ожирением 1-й степени (ИМТ  $30,0-34,9$  кг/м<sup>2</sup>), ожирением 2-й степени (ИМТ  $35,0-39,9$  кг/м<sup>2</sup>), ожирением 3-й степени (ИМТ более  $40,0$  кг/м<sup>2</sup>). Риск умеренных метаболических нарушений фиксировался при ОТ 94–102 см у мужчин и 80–88 см у женщин, а высоких метаболических нарушений — при ОТ больше 102 см у мужчин и больше 88 см у женщин.

Определение композитного состава тела биоимпедансометром «Tanita BC-418» включало расчёт общего жира (ОЖ (FAT)) в % и кг, туловищного жира (ТЖ (Trunk FAT)) — в % и кг, висцерального жира (ВЖ) — в усл. ед., безжировой массы тела (БЖМТ (Trunk FFM)) — в % и кг, туловищной мышечной массы (ТММ (Trunk MM)) и общего количества воды в организме (ОКВ (TBW)) — в % и кг.

Измерение АД проводилось тонометром OMRON i-Q142. Оценка уровня АД на каждой руке предусматривала не меньше 2-х измерений с 2-х минутным интервалом. Третье измерение производилось при разнице АД более  $\geq 5$  мм рт. ст. Итоговым значением считалось минимальное из трёх измерений.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с применением программ Statistica 10.0 (США) и Wizard-Statistics (США). При нормальном распределении данных, исходя из теста Колмогорова-Смирнова, использовали t-критерий Стьюдента с представлением средних значений и стандартной ошибки средних значений (m) с указанием статистически значимого порога ( $p < 0,05$ ). Взаимосвязи между отдельными показателями композитного состава тела, АД и полом человека определяли с использованием тестов Манн-Уитни, Крускал-Уоллиса и ANOVA и коэффициента корреляции Пирсона (r).

### Результаты

Частота избыточной массы тела и ожирения у пациентов с АГ составила 87,3%. При

Таблица 1

**Общая характеристика пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией**

| Показатель  | Группы с артериальной гипертензией |                    |        |
|---|------------------------------------|--------------------|--------|
|   | Мужчины<br>(n=37)                  | Женщины<br>(n=58)  | P      |
| Возраст, годы   | 56,2±1,7                           | 55,1±1,5           | 0,537  |
| Рост, см  | 174,8±1,9                          | 159,2±0,6*         | <0,001 |
| Масса тела, кг  | 90,6±3,2                           | 78,9±1,9*          | 0,002  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (ср. значение)   | 30,1±0,9                           | 31,3±1,7           | 0,676  |
| <18,5 кг/м <sup>2</sup> , %   | -<br>(0)                           | -<br>(0)           | -      |
| 18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> , %   | 12,6±5,7<br>(n=4)                  | 14,3±5,2<br>(n=8)  | 0,781  |
| 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> , %   | 51,5±9,1<br>(n=18)                 | 34,8±7,1<br>(n=21) | 0,139  |
| ≥30 кг/м <sup>2</sup> , %   | 35,9±9,3<br>(n=13)                 | 50,9±6,5<br>(n=30) | 0,211  |
| Нормальный показатель ОТ<br>(у мужчин <94 см; у женщин <80 см), %   | 32,6±8,7<br>(n=11)                 | 10,4±5,0*<br>(n=6) | <0,001 |
| Умеренный риск метаболических нарушений: по-<br>казатель ОТ (у мужчин 94-102 см; у женщин 80-88<br>см), % | 36,9±7,9<br>(n=13)                 | 38,8±6,6<br>(n=23) | 0,869  |
| Высокий риск метаболических нарушений: пока-<br>затель ОТ (у мужчин >102 см; у женщин >88 см), %          | 33,5±8,3<br>(n=11)                 | 49,7±8,1<br>(n=30) | 0,08   |
| ОТ/Р  | 0,61±0,02                          | 0,53±0,003         | 0,091  |
| САД, мм рт. ст.   | 146,5±2,7                          | 142,3±1,7          | 0,117  |
| ДАД, мм рт. ст.   | 91,2±1,9                           | 86,1±1,3*          | 0,019  |

Таблица 2

**Уровни АД у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией**

| Показатель  | Значение АД (n=95) |
|---|--------------------|
| САД, мм рт. ст.   | 149,8±1,4          |
| ДАД, мм рт. ст.   | 87,0±1,0           |
| САД при достигнутых целевых уровнях АД, мм рт. ст.<br>n | 129,1±0,8<br>(27)  |
| ДАД при достигнутых целевых уровнях АД, мм рт. ст.<br>n | 78,7±1,1<br>(27)   |
| САД при С-Д АГ, мм рт. ст.<br>n                         | 154,1±2,1<br>(50)  |
| ДАД при С-Д АГ, мм рт. ст.<br>n                         | 96,4±1,4<br>(50)   |
| САД при ИСАГ, мм рт. ст.<br>n                           | 147,3±1,4<br>(35)  |
| ДАД при ИСАГ, мм рт. ст.<br>n                           | 82,4±1,1<br>(35)   |
| САД при ИДАГ, мм рт. ст.<br>n                           | 132,0±2,1<br>(9)   |
| ДАД при ИДАГ, мм рт. ст.<br>n                           | 90,2±0,2<br>(9)    |

**Примечание:** С-ДАГ - систоло-диастолическая артериальная, ИСАГ - изолированная систолическая артериальная гиперто-  
 ния, ИДАГ - изолированная диастолическая артериальная гиперто-ния.

этом умеренный и высокий риски метаболических нарушений по ОТ были обнаружены у 37 (62,7%) женщин и 26 (74,3%) мужчин. Женщины и мужчины с АГ не различались по возрасту, значениям частоты нормальной, избыточной массы тела и ожирения разной степени (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>). Отношение ОТ/Рост как у мужчин, так и у женщин среднего возраста было выше нормального значения и не имело гендерных различий ( $p > 0,05$  соответственно). При этом женщины с АГ отличались от мужчин меньшими значениями роста, массы тела и ДАД. Частоты показателей ОТ, отражающих низкий и высокий риски метаболических нарушений, у женщин превышали их значения по сравнению с мужчинами (табл. 1).

Особенности АД при АГ заключались в том, что частота систоло-диастолической АГ наблюдалась у 37,2% человек, изолированная систоло-диастолическая АГ — у 28,6%, а изолированная диастолическая АГ — у 5,4% пациентов. Целевые уровни АД были достигнуты у 28,7% человек. Средние значения САД и ДАД в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Гендерные различия уровней АД среди лиц среднего возраста заключались в наличии у 21 мужчины по сравнению с 18 женщинами более частого повышенного уровня ДАД более 90 мм рт. ст. (60,0±3,4% против 30,5±4,9%,  $p < 0,001$ ). При этом в группе с изолированной систоло-диастолической АГ у 26 мужчин по сравнению с 36 женщинами наблюдалась большая частота САД бо-

лее 140 мм рт. ст. (74,3%±2,1 против 61,0%±3,5,  $p < 0,001$ ). Систо-диастолическая АГ чаще наблюдалась у мужчин по сравнению с женщинами (57,1±8,6% против 25,4±5,8%,  $p = 0,002$ ).

Анализ композитного состава тела выявил, что женщины отличались от мужчин с АГ более высокими значениями процентного содержания ОЖ, ТЖ, но меньшими значениями процентного содержания БЖМТ, ОКВ в организме, меньшими средними значениями показателей ТММ, ВЖ/ТЖ и ВЖ. При этом у женщин чаще регистрировался промежуточный уровень ВЖ, а у мужчин преобладала распространённость высокого уровня ВЖ (табл. 3). При этом статистически значимое превышение уровня ВЖ у мужчин по сравнению с женщинами подтверждалось как параметрическими (табл. 3), так и непараметрическими методами ( $t$ -test,  $p < 0,001$ ,  $t = 4,861$ ; коэф. ранговой корреляции,  $p < 0,001$ ).

В общей группе пациентов (мужчин и женщин) была выявлена прямая корреляция величины ВЖ с такими показателями, как возраст (коэф. корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,335$ ; ANOVA,  $p = 0,001$ ; тест Крускал-Уоллиса,  $p < 0,001$ ), ИМТ (коэф. корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,677$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; тест Крускал-Уоллиса,  $p < 0,001$ ), ОТ (коэф. корреляции Пирсона,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,634$ ; ANOVA,  $p < 0,001$ ; тест Крускал-Уоллиса,  $p < 0,001$ ), а также с ДАД (коэф. корреляции Пирсона,  $p = 0,006$ ,  $r = 0,281$ ; ANOVA,  $p = 0,012$ ; тест Крускал-Уоллиса,  $p = 0,006$ , рис.1), которое в свою очередь прямо коррели-

Таблица 3

### Гендерные особенности композитного состава тела у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией

| Показатель               | Мужчины<br>(n=37) | Женщины<br>(n=58) | P      |
|--------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| Общий жир, %             | 26,2±1,1          | 38,1±0,8          | <0,001 |
| кг                       | 24,2±1,6          | 31,0±1,3          | 0,001  |
| ТЖ, %                    | 28,6±1,2          | 34,7±1,0          | <0,001 |
| кг                       | 14,8±1,0          | 15,0±0,6          | 0,864  |
| ВЖ, усл. ед.             | 13,2±0,7          | 9,6±0,4           | <0,001 |
| <5 усл. ед., %           | -<br>(0)          | 3,4±2,4<br>(2)    | <0,001 |
| 5-9 усл. ед., %          | 22,9±7,3<br>(8)   | 52,5±6,6<br>(31)  | 0,003  |
| >9 усл. ед., %           | 77,1±7,3<br>(27)  | 44,1±6,6<br>(26)  | 0,001  |
| ВЖ/ТЖ, усл.ед./кг        | 0,95±0,05         | 0,65±0,02         | <0,001 |
| ТММ усл.ед./кг           | 34,3±1,3          | 25,9±0,9          | <0,001 |
| Безжировая масса тела, % | 65,5±1,8          | 62,2±0,8          | 0,097  |
| кг                       | 73,8± 1,1         | 48,6± 0,7         | <0,001 |
| Общее количество воды, % | 54,0±0,8          | 45,5±0,6          | <0,001 |
| кг                       | 48,0± 1,3         | 35,6± 0,5         | <0,001 |

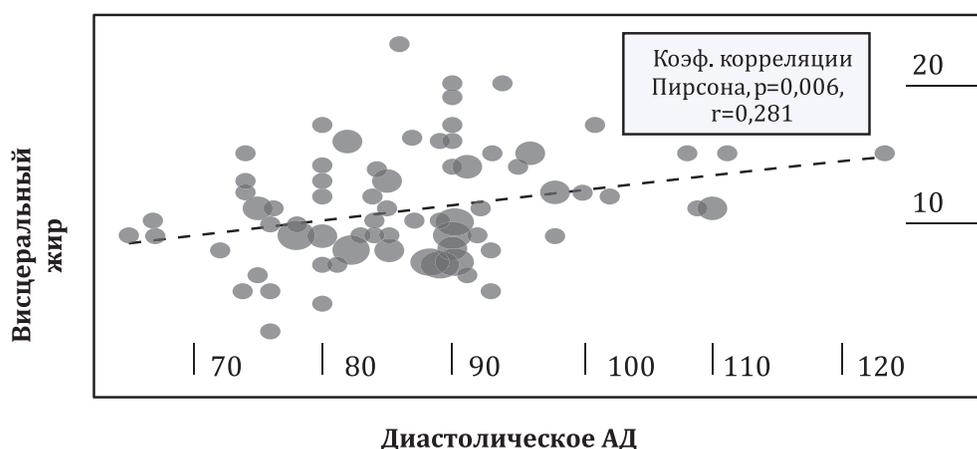


Рисунок 1. Корреляционная связь значений диастолического артериального давления и висцерального жира.

Таблица 4

**Особенности композитного состава тела у лиц среднего возраста с артериальной гипертензией и различным содержанием висцерального жира**

| Показатель               | Уровень ВЖ                 |                                     |                               | Контрольная группа (n=10) |
|--------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                          | Низкий (<5 усл. ед.) (n=3) | Промежуточный (5–9 усл. ед.) (n=39) | Высокий (> 9 усл. ед.) (n=53) |                           |
| ВЖ, усл.ед.              | 3,0±1,0                    | 7,8±0,2 <sup>#°</sup>               | 13,5±0,4 <sup>*#°</sup>       | 4,3±0,8                   |
| Масса тела, кг           | 63,2±3,7                   | 75,2±2,0 <sup>°</sup>               | 89,7±2,2 <sup>*°#</sup>       | 59,8±2,4                  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | 20,8±0,9                   | 27,7±0,6 <sup>#°</sup>              | 31,9±0,6 <sup>*#°</sup>       | 22,5±0,9                  |
| Общий жир, %             | 23,8±4,1                   | 32,5±1,3                            | 34,9±1,2 <sup>°</sup>         | 27,4±1,7                  |
| кг                       | 15,2±3,5                   | 24,7±1,3 <sup>°</sup>               | 31,7±1,4 <sup>*°#</sup>       | 16,6±1,6                  |
| ТЖ, %                    | 22,2±5,4                   | 29,8±1,2 <sup>°</sup>               | 34,8±1,0 <sup>*#°</sup>       | 24,3±1,8                  |
| кг                       | 7,9±2,4                    | 12,2±0,7 <sup>°</sup>               | 17,2±0,6 <sup>*°#</sup>       | 8,0±0,8                   |
| Безжировая масса тела, % | 76,1±4,1                   | 67,5±1,3                            | 65,4±1,2 <sup>°</sup>         | 72,5±1,7                  |
| кг                       | 48,0±0,2                   | 50,4±1,4 <sup>°</sup>               | 58,5±1,6 <sup>*°</sup>        | 43,2±1,2                  |
| ОКВ, %                   | 55,8±3,0                   | 49,4±0,9                            | 47,9±0,9 <sup>°</sup>         | 53,1±1,3                  |
| кг                       | 35,1±0,1                   | 36,9±1,0 <sup>°</sup>               | 42,8±1,2 <sup>*°</sup>        | 31,6±0,9                  |
| ВЖ/ТЖ, усл. ед./кг       | 0,37±0,01                  | 0,71±0,05                           | 0,82±0,03 <sup>#°</sup>       | 0,52±0,06                 |
| ОТ/Р, усл.ед.            | 0,44±0,01                  | 0,53±0,01 <sup>#°</sup>             | 0,59±0,01 <sup>*#°</sup>      | 0,46±0,06                 |
| ТММ, %                   | 25,85±1,3                  | 27,03±0,9 <sup>°</sup>              | 30,6±1,0 <sup>#°</sup>        | 28,37±1,5                 |

**Примечание:** p<0,05, # - по сравнению с низким уровнем ВЖ, \* - с промежуточным уровнем ВЖ, ° - от контрольной группы.

рвало с ИМТ (ANOVA, p=0,010, F=3,214; коэф. корреляции Пирсона, p=0,048; тест Крускал-Уоллиса, p=0,004).

Анализ композитного состава тела у лиц контрольной группы по сравнению с пациентами с АГ и высоким уровнем ВЖ (более 9 усл. ед.) выявил изменения всех исследуемых показателей, а по сравнению с лицами с промежуточным уровнем ВЖ (от 5 до 9 усл. ед.) различия не касались таких показателей, как процентное содержание ОЖ, БЖМТ, ВЖ/ТЖ, ТММ и ОКВ, а по сравнению с лицами с низ-

ким уровнем ВЖ никаких различий не наблюдалось. Композитный состав тела у лиц с АГ и промежуточным уровнем ВЖ по сравнению с низким уровнем (менее 5 усл. ед.) отличался повышенными средними значениями ОТ/Р, ИМТ и ВЖ, а по сравнению с высоким уровнем ВЖ — более низкими значениями ДАД, САД, ОТ/Р и ТММ. У мужчин и женщин с АГ и высоким уровнем ВЖ по сравнению с лицами с низким уровнем наблюдались статистически значимые более высокие величины не только ОТ/Р, массы тела, ИМТ, но и общего жира, ТЖ,

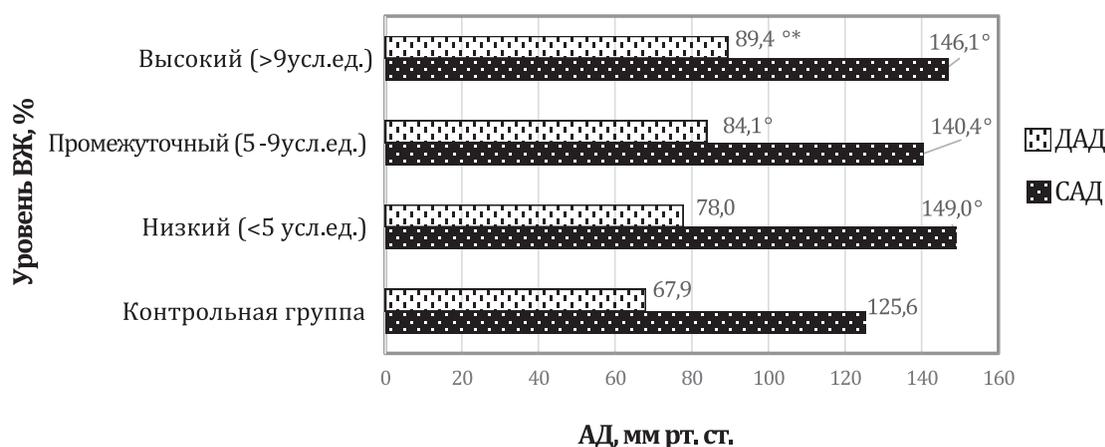


Рисунок 2. Величины артериального давления у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией и разными уровнями висцерального жира

Примечание: \* -  $p < 0,01$  от лиц с промежуточным уровнем ВЖ, ° -  $p < 0,01$  от контрольной группы

показателя ВЖ/ТЖ, ТММ и, наоборот, меньшие значения БЖМТ и ОКВ (табл. 4).

Небезынтересным фактом оказалось наличие одинакового уровня систолического АД у лиц среднего возраста с АГ вне зависимости от значений ВЖ. Однако превышение уровня ДАД обнаруживалось у лиц с высоким уровнем ВЖ не только по сравнению с лицами контрольной группы, но и по сравнению с пациентами, имеющими промежуточный уровень ВЖ (рис. 2).

### Обсуждение

По нашим данным, частота избыточной массы тела и ожирения разной степени выраженности была обнаружена у 87,3% больных средней возрастной группы с АГ, что подтверждается и данными других авторов [3, 5, 6, 7, 8]. При этом у пациентов с повышенными по сравнению с нормальными значениями ИМТ были более высокие значения ДАД при избыточной массе тела ( $87,3 \pm 1,4$  против  $79,2 \pm 2,5$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), а более высокие значения САД — при наличии ожирения ( $145,4 \pm 2,0$  против  $136,9 \pm 3,2$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), что не противоречит результатам ранее изложенных исследований [9, 10].

Увеличение возраста сопровождалось повышением индекса ВЖ/ТЖ и уменьшением уровня туловищного жира, что нашло отражение в наших ранних исследованиях [8]. Однако связь ВЖ со степенью АГ отражена только в единичных исследованиях [10, 11]. Более того, в общей группе мужчин и женщин с АГ при частоте промежуточного уровня ВЖ, равной 41,5%, а высокого — 56,4%, обнаруженная нами прямая кор-

реляция величины ВЖ с возрастом, согласуется с данными отечественных ученых так же, как и уровень ВЖ со значениями ИМТ, ОТ и АД [6, 12]. При этом прямая корреляция величин ИМТ и ВЖ со значениями ДАД подтверждена в работе Сименюры С. С. и соавт. [7]. Необходимо отметить прямую ассоциацию более высокого уровня ДАД у лиц даже с промежуточным уровнем ВЖ ( $\geq 5$  усл. ед.).

Гендерные различия композитного состава тела среди обследованных больных характеризовались у мужчин по сравнению с женщинами более высоким риском метаболических нарушений по данным ОТ (74,3% против 62,7%), а также более высокими показателями ВЖ/ТЖ, ТММ и ВЖ, что нашло подтверждение в работах других авторов, включая исследования, проведенные у лиц молодого возраста [8]. При этом у женщин чаще превалировала частота промежуточного уровня ВЖ, а у мужчин преобладала частота повышенного уровня ВЖ. Женщины отличались от мужчин также более высоким процентным содержанием ОЖ и ТЖ. Эти данные подтверждают наблюдения известных авторов [13, 14]. Гендерные различия заключались также в том, что у мужчин по сравнению с женщинами чаще диагностировалась систоло-диастолическая АГ и наблюдался более высокий уровень ДАД, а в группе с изолированной систолической АГ — более высокие значения САД. Такие результаты согласуются с выводами других авторов [7, 15].

### Заключение

У пациентов среднего возраста обоих полов с АГ наблюдались превалирование систоло-диастолической формы АГ (37,2%),

высокая частота избыточной массы тела или ожирения (87,3%), значительная распространённость промежуточного и высокого уровня ВЖ.

Повышение ДАД, САД и систоло-диастолическая АГ чаще наблюдались у мужчин.

Женщины отличались от мужчин более высоким процентным содержанием ОЖ и ТЖ, но меньшей распространённостью высокого уровня ВЖ, БЖМТ, ОКВ, а также меньшими средними значениями ТММ.

Уровень ВЖ прямо коррелировал со значениями возраста, ИМТ, ОТ, а также с ДАД.

Для повышения эффективности немедика-

ментозной и медикаментозной терапии у лиц среднего возраста обоих полов с АГ рекомендуется мониторинг не только ИМТ, ОТ, но и проведение биоимпедансометрии для контроля не только высокого, но и промежуточного уровня ВЖ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарность.** Всем сотрудникам кафедры поликлинической терапии КубГМУ за содействие в выполнении работы.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Erratum in: *Lancet*. 2022;399(10324):520. PMID: 34450083; PMCID: PMC8446938.
2. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. *Кардиология*. 2019;59(6):5-11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595
3. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., Красниковский В.Я., Ершова Ю.А., Адамская Л.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(1):20-26. DOI: 10.14341/omet9988
4. Piera-Jiménez J, Winters M, Broers E, Valero-Bover D, Habibovic M, Widdershoven JWMG, et al. Changing the Health Behavior of Patients With Cardiovascular Disease Through an Electronic Health Intervention in Three Different Countries: Cost-Effectiveness Study in the Do Cardiac Health: Advanced New Generation Ecosystem (Do CHANGE) 2 Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(7):e17351. DOI: 10.2196/17351.
5. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402-24. DOI: 10.1159/000442721. Erratum in: *Obes Facts*. 2016;9(1):64. PMID: 26641646; PMCID: PMC5644856.
6. Андреевская М.В., Железнова Е.А., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Шария М.А., Блинова Н.В. и др. Оценка взаимосвязи параметров артериальной жесткости с критериями метаболического синдрома и различными жировыми депо у пациентов с абдоминальным ожирением. *Системные гипертензии*. 2020;17(4):55-62. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200530
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
8. Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., Меньших В.С. Возрастные особенности вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией: влияние стресса и привычной физической активности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):62-71. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-62-71
9. Сименюра С.С., Сизова Ж.М. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники. *Медицинский Совет*. 2021;(21-2):16-25. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25
10. Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *Российский медицинский журнал*. 2014; 20(4):4-13. eLIBRARY ID: 21946930
11. Maciorowska M, Krzesiński P, Wierzbowski R, Gielerak G. Heart Rate Variability in Patients with Hypertension: the Effect of Metabolic Syndrome and Antihypertensive Treatment. *Cardiovasc Ther*. 2020;2020:8563135. DOI: 10.1155/2020/8563135.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018; 15(1):53-70. DOI: 10.14341/omet2018153-70.
13. Szotkowska R, Gojda J, Plíhalová A, Weichet J, Potočková J, Havlík J, et al. Visceral Fat Accumulation Is Related to Impaired Pancreatic Blood Perfusion and Beta-Cell Dysfunction in Obese Women. *Ann Nutr Metab*. 2021;77(6):344-349. DOI: 10.1159/000519251.
14. Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б. Половозрастная эпидемиология ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(2):17-22. DOI: 10.14341/omet8782.
15. Смоляков Ю.Н., Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О. Вариабельность сердечного ритма у женщин, страдающих гипертонической болезнью, под воздействием регулярной умеренной физической нагрузки. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):61-64. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190636.

## Информация об авторах

**Горбань Виталий Васильевич**, д. м. н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом Общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, Краснодар, РФ, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru).

**Манто Валерия Сергеевна**, ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, Краснодар, РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>, [lera.menshikh@mail.ru](mailto:lera.menshikh@mail.ru).

**Горбань Елена Витальевна**, к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Миздрава России, Краснодар, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru).

## Information about the authors

**Vitaliy V. Gorban**, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8665-6796>, [gorbanvv@mail.ru](mailto:gorbanvv@mail.ru).

**Valeria S. Manto**, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5601-6034>, [lera.menshikh@mail.ru](mailto:lera.menshikh@mail.ru).

**Elena V. Gorban**, Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5026-5053>, [msgorban@mail.ru](mailto:msgorban@mail.ru).

Получено / Received: 15.08.2022

Принято к печати / Accepted: 24.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-76-84

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ

З. А. Гончарова<sup>1</sup>, Р. М. Ужахов<sup>2</sup>, В. А. Мегерян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Поликлиника ФКУЗ «МСЧ МВД России по Ростовской области», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>Городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучить клинико-эпидемиологические показатели и факторы риска развития рассеянного склероза (РС) в популяции Республики Ингушетия (РИ). **Материал и методы:** было обследовано 87 пациентов с достоверным РС. Оценивались показатели неврологического дефицита и особенности течения РС. Были изучены показатели метаболита витамина D3 — 25(OH)D3 — в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** распространённость РС в РИ составила (на 01.01.2022) 16,9 случая на 100 тыс. населения. К факторам риска развития РС относятся контакт с красками, бензином и остальными нефтепродуктами в возрасте старше 15 лет, контакт с животными в возрасте до 15 лет, травмы головы в любом возрасте, хирургические вмешательства, тяжёлый кариес в возрасте старше 15 лет, тонзиллит, корь, краснуха, перенесённые в возрасте до 15 лет, и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте, различия статистически значимы. У женщин, больных РС, наблюдались более высокие показатели частоты обострений и скорости прогрессирования РС, различия имели статистически значимый характер. При сравнении показателей концентрации сывороточного витамина D у больных РС мужского пола было выявлено статистически значимое снижение данного показателя по сравнению с контрольной группой. **Выводы:** регионы Республики Ингушетия относятся к зонам низкого-среднего риска развития РС. Выявленные внешние факторы риска развития РС подтверждают мультифакториальную природу заболевания. Одним из значимых модифицируемых факторов риска развития РС является снижение концентрации витамина D в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, эпидемиология, факторы риска, Республика Ингушетия, витамин D

**Для цитирования:** Гончарова З. А., Р. Ужахов М., Мегерян В. А. Клинико-эпидемиологические особенности рассеянного склероза в Республике Ингушетия. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):76-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-76-84.

**Контактное лицо:** Ужахов Руслан Мурадович, ujahoff@ya.ru

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MULTIPLE SCLEROSIS IN REPUBLIC OF INGUSHETIA

Z. A. Goncharova<sup>1</sup>, R. M. Uzhakhov<sup>2</sup>, V. A. Megeryan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>City Hospital № 1 named after N. A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>Polyclinic of Ministry of Internal Affairs in Rostov region, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to study clinical and epidemiological features and risk factors in patients with multiple sclerosis (MS) living in Rostov region and Republic of Ingushetia (RI) **Materials and methods:** we examined 87 patients with definite multiple sclerosis. We evaluated neurological deficiency and the specificity of MS course. We have also studied serum concentration of vitamin D3 metabolite — 25(OH)D3 by ELISA method. **Results:** the prevalence of NS in RI was 16,9 cases for 100 thousand of the population as of 1.01.2022. Risk factors of MS development were contact with petrol, oil products and paints at age over 15 years old, contact with animals at age before 15 years old, a surgical intervention, severe caries at age over 15 years old, head injury at any age, tonsillitis, measles, rubella occurred at age before 7 years old and herpetic infection at any age, the differences were statistically significant. In female MS patients we observed higher parameters of relapse frequency and MS progression speed, the differences were statistically significant. According to the comparison of serum vitamin D concentration we revealed a statistically reliable decrease of serum vitamin D level in male MS patients living in RI compared to the control group. **Conclusions:** the regions of Republic of Ingushetia belong to the areas with low and medium multiple sclerosis development risk. The external factors of MS development risk confirm the multifactor nature of the disease. The decrease of serum vitamin D concentration is one of the main modifiable MS risk factors.

**Keywords:** multiple sclerosis; epidemiology; risk factors; Republic of Ingushetia; vitamin D

**For citation:** Goncharova Z. A., Uzhakhov R. M., Megeryan V. A. Clinical and epidemiological features of multiple sclerosis in Republic of Ingushetia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):76-84. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-76-84.

**Corresponding author:** Ruslan M. Uzhakhov, ujahoff@ya.ru

## Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы мультифакторной природы со значительной вариабельностью распространённости по регионам и популяциям и клинической гетерогенностью. Работы по эпидемиологии РС обращают внимание на рост числа больных и существенную вариабельность распространённости в разных регионах и популяциях. Считается, что на распространённость и особенности клинической картины РС в той или иной местности влияет сочетание генетических факторов, характерных для данной популяции и факторов внешней среды. Стимулом для углубленного изучения влияния внешних факторов, в частности природно-географических, экологических, на риск развития и особенности течения РС послужили повышение превалентности РС во многих регионах, выявление его в нетипичных возрастных группах (среди детей и лиц старше 45 лет) и этносах, ранее считавшихся «свободными» от этой болезни. Традиционно выделяют три географические зоны, различающиеся по показателю распространённости РС. Зона высокого риска (распространенность более 50 случаев на 100 000 населения) включает северную и часть центральной Европы, северные районы США и т. д. Зона среднего риска (от 10 до 59 случаев на 100 000 населения) — некоторые области центральной и северной Европы, восточную и южную Европу, юг США. Зона низкого риска РС (менее 10 случаев на 100 000 населения) — большинство регионов центральной и южной Америки, Азии, Африки и Океании. Однако всё чаще сообщают о резком повышении распространённости или заболеваемости РС на определённой небольшой территории или в определенной этнической группе в зонах низкой распространённости РС [1].

Южные регионы России относятся к зонам среднего и низкого риска развития РС. Самые низкие показатели распространённости на Юге России выявлены у представителей северокавказской группы: чеченцы — 13,7 на 100 тыс. населения [2], адыги — 8 на 100 тыс. населения [3], аварцы — 14,6 на 100 тыс. населения [4].

Проведённые исследования [5-7] позволили выявить, что существуют корреляционные связи между различными экологическими факторами (суммарный показатель загрязнения среды, проживание в экологически неблагоприятных райо-

нах и др.) и показателями заболеваемости и распространённости РС, а также клиническими характеристиками и прогнозом заболевания. Был установлен [3, 5] рост показателей распространённости в ряде регионов юга России, что объясняется как улучшением диагностики, так и истинным ростом анализируемых показателей. Более высокие показатели распространённости были отмечены [2, 3] у славян, проживающих на территории южных регионов, что авторы соответствующих работ объясняют генетической предрасположенностью. В то же время интерес представляет тот факт, что среди русских, родившихся и проживающих в южных регионах, заболеваемость РС несколько ниже, чем среди русского населения в остальной части страны, что может отражать роль внешних факторов в географическом распределении заболевания [3].

**Цель исследования** — изучить клинико-эпидемиологические показатели и факторы риска развития РС в популяции Республики Ингушетия.

## Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ) (г. Ростов-на-Дону), а также на базах лечебно-профилактических заведений РИ (Ингушская республиканская клиническая больница, Сунженская, Малгобекская районные больницы, Назрановская, Карабулакская городские больницы, республиканская поликлиника) в период с 10.09.2015 по 01.01.2022 гг. Кроме того, была использована база данных Министерства здравоохранения РИ. Проанализированы базы данных больных РС в Ростовской области, создан регистр больных РС в Республике Ингушетия. Исследование показателей содержания витамина D в сыворотке крови проводилось в лаборатории кафедры общей и клинической биохимии РостГМУ (заведующая — Добаева Н. М.). Диагноз «РС» устанавливался на основании критериев Макдональда [8]. Клинические и эпидемиологические методы обследования включали сбор анамнеза, неврологическое обследование, оценку катамнеза, ретроспективное исследование амбулаторных карт и выписок из истории болезни стационарного больного (архивный метод). Начало заболевания определяли по времени раз-

вития первых симптомов. Время диагностики РС соответствовало году его установления неврологом. Основным учетным документом явилась карта больного РС, разработанная на основе анкеты для клинико-эпидемиологического обследования больных РС (Е. И. Гусев и соавт., 2003). Для определения эпидемиологических показателей РС использовались данные о половозрастной структуре изучаемых популяций, полученные при Всероссийской переписи населения 2010 г., также использовались данные Росстата за 2022 г.

Настоящее клинико-эпидемиологическое исследование в РИ проведено впервые, было выявлено и обследовано 87 пациентов с достоверным диагнозом РС, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в период с 2014 по 2021 гг. в медицинских учреждениях Республики Ингушетия. Все пациенты лично осмотрены автором (в республиканской поликлинике и стационарах РИ; пациенты с неврологическим дефицитом по шкале EDSS 7,0–9,0 балла — на дому).

При выполнении описательного эпидемиологического исследования были рассчитаны следующие показатели: распространённость — общее число страдающих РС в определённый момент времени на данной территории (число случаев на 100 000 человек), заболеваемость — число новых случаев достоверного РС на 100 000 человек в календарном году. Исследование факторов риска РС проводили методом аналитической эпидемиологии «случай-контроль», использовали анкету для клинико-эпидемиологического обследования больных РС, разработанную Международной рабочей группой при Норвежской академии наук и письменности, с дополнениями и изменениями, внесёнными на кафедре неврологии и нейрохирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова и утверждёнными Министерством здравоохранения РФ [9].

Начало заболевания определяли по времени появления первых симптомов. Время диагностики РС — по году установления его неврологом. Клиническую картину анализировали в состоянии ремиссии или прогрессивности. В сложных диагностических случаях пациентов дополнительно обследовали в неврологическом центре клиники ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет МЗ РФ.

При оценке типа течения заболевания использовалось деление на ремиттирующий РС (РРС), вторично-прогрессирующий РС (ВППС) и первично-прогрессирующий РС (ППРС). Выявление активного и неактивного типов заболевания проводилось в соответствии с классификацией F. Lublin F (2014) [10].

Выраженность неврологического дефицита

оценивалась с помощью шкал Kurtzke в модификации Weiner и Elisson (1983). При изучении течения заболевания оценивались особенности дебюта РС, показатели активности и прогрессирования РС. В исследовании уделялось внимание следующим показателям дебюта РС: возрасту дебюта, неврологической симптоматике в дебюте РС, длительности первой ремиссии. При исследовании активности РС учитывалась ежегодная частота обострений заболевания при ремиттирующем течении. Оценивалась также скорость прогрессирования (СП) заболевания, которая рассчитывалась как отношение показателя EDSS к длительности болезни в годах. Учитывалось время формирования стойкого неврологического дефицита (достижение 3, 4, 5 баллов по шкале EDSS) [7, 9–12].

С целью изучения влияния уровня витамина D на риск развития РС был проанализирован уровень 25-ОН витамина D у двух групп больных из Ростовской области и Республики Ингушетия в количестве 30 человек в каждой, а также у группы здоровых исследуемых в количестве 15 человек (контрольная группа), группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Определение уровня метаболита витамина D3-25(ОН)D3 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора для 25-ОН Vitamin D Elisa фирмы Euroimmun AG (Германия) на аппарате EUROIMMUN Analyzer. Забор крови (10 мл) осуществлялся натощак в утренние часы из локтевой вены в пробирку с последующим центрифугированием для выделения сыворотки крови. У жителей Республики Ингушетия забор крови осуществлялся в сети лабораторий Invitro, после чего осуществлялась транспортировка образцов сыворотки крови в локальную лабораторию.

### Статистическая обработка материала

Полученные данные ретроспективно обработаны методом вариационной статистики с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA-8.0. В работе были использованы методы описательной и аналитической статистики. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немёнши), частот — с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Сравнение относительных частот проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йет-

са. Для изучения взаимосвязи между двумя признаками использован корреляционный анализ Спирмена.

### Результаты

В Республике Ингушетия на контрольный день 01.01.2022 г. выявлено 87 больных с достоверным диагнозом РС: 32 (36,8%) мужчины и 55 (63,2%) женщин (соотношение мужчины/женщины — 1:1,7). Основные эпидемиологические показатели РС в популяции Республики Ингушетия представлены в таблице 1.

Следует заметить, что в большинстве регионов Республики Ингушетия распространённость РС соответствует зонам низкого и среднего риска. Также заметно, что среди жителей городов показатели распространённости заболевания выше, чем среди сельских жителей (25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского — 8,4). Так, например, у жителей г. Назрань распространённость составляет 24,96 случаев на 100 тыс. населения, причем в Гамурзиевском районе г. Назрань этот показатель составляет 39,52 случаев на 100 тыс. населения, а в селе Сагопши данный показатель составляет 7,92 случаев на 100 тыс. населения, в Джейрахском р-не не зарегистрировано ни одного случая РС. Однако в некоторых сельских районах наблюдаются высокие показатели распространённости РС: в селе Пседах она составляет 50,13 случаев на 100 тыс. населения, а в станице Вознесенской — 72,41 случаев на 100 тыс. населения.

Если оценивать распространённость в каждой этнической группе, то в ингушской популяции превалентность составила 16,3 случая на 100 тыс. населения (78 пациентов). Показатель в чеченской популяции составляет 18,2 на 100 тыс. населения, то есть значительно не отличался от распространённости РС в ингушской части на-

селения. У славян, проживающих на территории РИ, распространённость РС оказалась значительно выше (47 на 100 тыс. населения). Соотношение мужчины/женщины составило 1:1,7.

По результатам анализа влияния на развитие РС различных факторов, в частности состояния окружающей среды, особенностей питания и образа жизни, профессиональных вредностей, заболеваний, перенесенных в различные возрастные периоды, а также данных семейного анамнеза и этнических факторов (табл. 2), нами были выделены достоверные и представляющие, по нашему мнению, интерес с точки зрения их потенциальной модифицируемости.

Среди выявленных факторов риска развития РС следует выделить контакт с бензином и остальными нефтепродуктами, контакт с животными в возрасте до 15 лет, а также с красками в возрасте старше 15 лет ( $p < 0,05$ ), хирургические вмешательства, травмы головы в любом возрасте ( $p < 0,05$ ), тяжёлый карьер в возрасте старше 15 лет ( $p < 0,05$ ), тонзиллит, корь, краснуха, перенесённые в возрасте до 15 лет ( $p < 0,05$ ) и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте ( $p < 0,05$ ).

Показатели неврологического дефицита и течения РС у пациентов, проживающих на территории Республики Ингушетия, представлены в таблицах 3 и 4.

Согласно представленным данным, среди больных РС Республики Ингушетия РРС наблюдался у 41 пациента (47,1%), ВПРС — у 33 (37,9%), ППРС — у 13 (14,9%). Вероятно, большой удельный вес больных ВПРС в Республике Ингушетия связан с большими показателями возраста больных РС в данной популяции: средний возраст —  $47,3 \pm 1,2$  лет, средний возраст дебюта —  $31,3 \pm 1,0$  лет, средняя длительность заболевания —  $16,1 \pm 0,9$  лет. Следует заметить, что у мужчин РРС наблюдался у 13 пациентов (40%), ВПРС — у 15 человек (47%), а ППРС — у 4 (12,5%) пациентов. У женщин РРС наблюдался у 28 пациентов (51%), ВПРС — у 18 человек (32,7%), а ППРС — у 9

Таблица 1

### Основные эпидемиологические показатели РС в популяции Республики Ингушетия

| Показатель   | Значение |
|--|----------|
| Распространённость (число случаев на 100 000 населения)                            | 16,9     |
| Заболеваемость (число случаев на 100 000 населения)                                | 0,6      |
| Соотношение мужчин и женщин  | 1:1,7    |
| Распространённость среди городского населения (число случаев на 100 000 населения) | 25,4     |
| Распространённость среди сельского населения (число случаев на 100 000 населения)  | 8,4      |
| Средний возраст больных (годы) (M±m)   | 47,3±1,2 |
| Средний возраст дебюта РС (годы) (M±m)   | 31,3±1,0 |
| Длительность течения заболевания (годы) (M±m)                                      | 16,1±0,8 |

Таблица 2

**Наиболее значимые факторы риска развития РС в популяции РИ**

| Фактор   | Возраст       | Больные РС (n=87) | Группа сравнения (n=61) | $\chi^2$ | p      |
|--|---------------|-------------------|-------------------------|----------|--------|
| Проживание вблизи нефтеперерабатывающих предприятий    | После 15 лет  | 12 (13,8%)        | 1 (1,6%)                | 5,18     | <0,05* |
| Проживание вблизи железобетонных комбинатов            | После 15 лет  | 10 (11,3%)        | 1 (1,6%)                | 3,73     | <0,05* |
| Контакт с бензином и нефтепродуктами                   | После 15 лет  | 14 (16,1%)        | 2 (3,3%)                | 4,83     | <0,05* |
| Контакт с красками                                     | После 15 лет  | 18 (20,7%)        | 2 (3,3%)                | 7,87     | <0,05* |
| Эмоциональный стресс                                   | После 15 лет  | 59 (65,5%)        | 30 (49%)                | 4,45     | <0,05* |
| Приготовление пищи чаще на растительном масле          | До 15 лет     | 67 (77%)          | 56 (91,8%)              | 4,58     | <0,05* |
|  | После 15 лет  | 72 (82,8%)        | 58 (95,1%)              | 4,01     | <0,05* |
| Употребление копченостей (очень редко)                 | До 15 лет     | 32 (36,8%)        | 37 (60,7%)              | 7,28     | <0,05* |
| Употребление молока и молочных продуктов (очень редко) | После 15 лет  | 21 (24,1%)        | 6 (9,9%)                | 6,69     | <0,05* |
| Употребление молока и молочных продуктов (ежедневно)   | До 15 лет     | 35 (40,2%)        | 42 (68,9%)              | 10,7     | <0,05* |
| Употребление кофе, какао, шоколад (ежедневно)          | До 15 лет     | 14 (16,1%)        | 2 (3,3%)                | 4,85     | <0,05* |
| Употребление водопроводной воды                        | После 15 лет  | 51 (59%)          | 48 (78,7%)              | 5,65     | <0,05* |
| Употребление некипячёной воды                          | До 15 лет     | 23 (26,4%)        | 6 (9,9%)                | 5,26     | <0,05* |
| Контакт с любыми животными                             | До 7 лет      | 39 (44,8%)        | 16 (26,2%)              | 4,55     | <0,05  |
|  | 7-15 лет      | 36 (41,4%)        | 10 (16%)                | 9,3      | <0,05  |
|  | Старше 15 лет | 56 (64,3%)        | 45 (73,7%)              | 6,58     | >0,05  |
| Контакт с сельскохозяйственными животными              | До 7 лет      | 29 (33,3%)        | 6 (9,9%)                | 9,7      | <0,05  |
|  | 7-15 лет      | 28 (32,2%)        | 7 (11,5%)               | 7,41     | <0,05  |
| ЧМТ с потерей сознания до 5 мин.                       | Старше 15 лет | 16 (18,4%)        | 3 (4,9%)                | 4,68     | <0,05* |
| Любые хирургические операции                           | Старше 15 лет | 18 (20,7%)        | 4 (6,6%)                | 4,6      | <0,05* |
| Хронический тонзиллит                                  | До 15 лет     | 27 (31%)          | 9 (14,8%)               | 4,32     | <0,05* |
| Тяжёлый кариес   | После 15 лет  | 20 (23%)          | 5 (8%)                  | 4,59     | <0,05* |
| Корь   | До 15 лет     | 27 (31%)          | 8 (13,1%)               | 5,42     | <0,05* |
| Краснуха   | До 15 лет     | 13 (14,9%)        | 2 (3,3%)                | 4,15     | <0,05* |
| Ветряная оспа  | До 15 лет     | 63 (72,4%)        | 56 (91,8%)              | 7,4      | <0,05* |
| Герпетическая инфекция                                 | До 15 лет     | 25 (28,7%)        | 5 (8%)                  | 8,13     | <0,05* |
|  | После 15 лет  | 35 (40,2%)        | 10 (16%)                | 8,54     | <0,05* |

Примечание: \* — статистически значимые различия между группами.

(16,4%) пациентов. Таким образом, самым распространённым вариантом у мужчин является ВПРС тип течения, у женщин — РРС.

Что касается различных вариантов дебюта РС, то у мужчин значительно чаще встречается дебют РС с пирамидной симптоматикой, структуре как в моносимптомного, так и полисимптомного дебюта (16 из 32 (50%) против 13 из 55 (23,6%) соответственно,  $p < 0,05$ ). Также имеется тенденция к более высокой частоте встречаемости у женщин мозжечковых нарушений (7 из 55 (13%) про-

тив 2 из 32 (6,3%) соответственно) и нарушений ЧМН и ствола мозга (10 из 55 (18,2%) против 2 из 30 (6,3%) соответственно), однако различия не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). По другим вариантам дебюта РС статистически значимых различий не было выявлено.

У женщин больных РС по сравнению с мужчинами выявлена тенденция к более выраженным показателям нарушений пирамидной системы ( $3 \pm 0,16$  у женщин против  $2,7 \pm 0,15$  у мужчин), зрительным нарушениям ( $1,87 \pm 0,2$  у женщин про-

Таблица 3

**Показатели неврологического дефицита и течения РС в зависимости от пола у пациентов, проживающих на территории Республики Ингушетия в абсолютных значениях и процентном соотношении**

| Фактор                                    | Мужчины<br>(n=32) | Женщины<br>(n=55) | Общая группа<br>(n=87) | $\chi^2$ | p                |
|---|-------------------|-------------------|------------------------|----------|------------------|
| Тип течения РС                            |                   |                   |                        |          |                  |
| Ремиттирующий                             | 13 (40%)          | 28 (51%)          | 41 (47,1%)             | 0,47     | >0,05            |
| Вторично-прогрессирующий                  | 15 (47%)          | 18 (32,7%)        | 33 (37,9%)             | 1,17     | >0,05            |
| Первично-прогрессирующий                  | 4 (12,5%)         | 9 (16,4%)         | 13 (14,9%)             | 0,03     | >0,05            |
| Варианты дебюта РС                        |                   |                   |                        |          |                  |
| Пирамидные нарушения                      | 16 (50%)          | 13 (23,6%)        | 29 (33,3%)             | 5,20     | <b>&lt;0,05*</b> |
| Мозжечковые нарушения                     | 2 (6,3%)          | 7 (13%)           | 9 (10,4%)              | 0,35     | >0,05            |
| Нарушение функций ЧМН и ствола мозга      | 2 (6,3%)          | 10 (18,2%)        | 12 (13,8%)             | 1,52     | >0,05            |
| Чувствительные нарушения                  | 8 (25%)           | 11 (20%)          | 19 (21,8%)             | 0,07     | >0,05            |
| Ретробульбарный неврит                    | 6 (18,8%)         | 12 (21,8%)        | 18 (20,7%)             | 0,01     | >0,05            |
| Тазовые нарушения                         | 0                 | 0                 | -                      | -        |                  |
| Нарушения ВНД                             | 0                 |                   | -                      | -        |                  |
| Различные варианты моносимптомного дебюта | 2 (6,3%)          | 3 (5,5%)          | 5 (5,8%)               | 0,11     | >0,05            |
| Полисимптомный дебют                      | 30 (94%)          | 52 (95%)          | 92 (94,3%)             | 0,11     | >0,05            |

**Примечание:** \* — различия статистически значимы различия между пациентами мужского и женского пола.

тив  $1,33 \pm 0,19$  у мужчин), тазовым нарушениям ( $2,07 \pm 0,18$  у женщин против  $1,29 \pm 0,15$  у мужчин) и показателям инвалидизации по шкале EDSS ( $4,7 \pm 0,25$  у женщин,  $4,3 \pm 0,2$  у мужчин), однако различия не достигали уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). В то же время у мужчин, больных РС, по сравнению с женщинами, страдающими данной патологией, отмечалась тенденция к более выраженным мозжечковым нарушениям ( $2,66 \pm 0,16$  у мужчин против  $2,06 \pm 0,14$  у женщин) и нарушениям стволовых функций мозга и черепных нервов ( $2,0 \pm 0,17$  у мужчин против  $1,66 \pm 0,1$  у женщин), однако различия не доходили до уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Также мы оценивали основные показатели течения РС, в том числе в зависимости от пола, для выявления прогностических признаков (у женщин в целом наблюдается тенденция к более короткой первой ремиссии заболевания, большей частоте обострений, тяжёлому течению РС, более быстрому наступлению вторично-прогрессирующего течения, однако различия не достигают уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ), в то же время различия по показателям частоты обострений и скорости прогрессирования РС статистически значимы ( $p < 0,05$ ). То есть у пациентов с РС женского пола наблюдалось в целом более тяжёлое течение РС по сравнению с мужчинами с тем же заболеванием.

Сравнительный анализ показателей концентрации сывороточного витамина D у пациентов с РС из популяций Республики Ингушетия и Ростова-на-Дону и контрольной группой выявил, что показатели сывороточного витамина D у больных с различными формами РС популяции Республики Ингушетия немного ниже, чем у больных Ростовской популяции, однако различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателей сывороточного витамина D у пациентов с РС обоих полов популяции Республики Ингушетия с контрольной группой (рис. 1) была выявлена тенденция к снижению показателей витамина D у больных РС, более того, различия в данном показателе между мужчинами, больными РС ( $15,15 \pm 0,61$  нг/мл), и мужчинами контрольной группы ( $22,04 \pm 8,0$  нг/мл) носили статистически значимый характер.

Также мы исследовали соотношение больных с различной степенью дефицита витамина D в популяции больных РС Республики Ингушетия, Ростова-на-Дону и лиц контрольной группы (рис. 2, 3, 4 соответственно).

**Обсуждение**

Проведение клинико-эпидемиологического исследования РС с использованием методов описательной и аналитической эпидемиологии

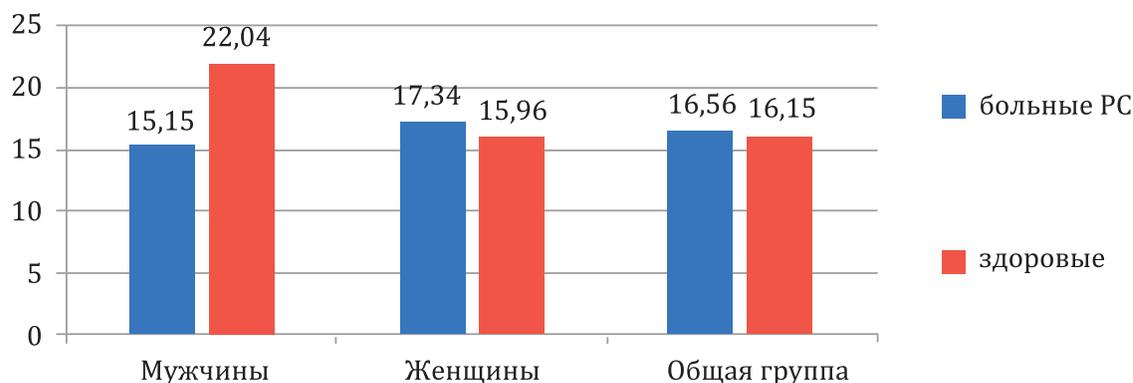


Рисунок 1. Показатели сывороточного витамина D у пациентов с РС обоих полов популяции Республики Ингушетия и лиц контрольной группы (нг/мл)

Число пациентов (доля, процент)

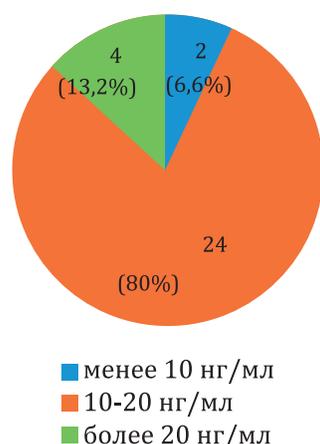


Рисунок 2. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у больных РС популяции Республики Ингушетия

в конкретном регионе представляет значительный интерес с учётом остающейся неизвестной до конца этиологии заболевания, так как будет способствовать выявлению факторов риска, особенностей течения и поможет планировать оказание и улучшить качество медико-социальной помощи. Особую ценность представляют данные, полученные в регионах с уникальными характеристиками заболевания, например, с низким риском развития РС. Анализ эпидемиологических показателей выявил преобладание городского населения над сельским среди больных РС (25,4 случаев на 100 тыс. населения, среди сельского — 8,4) коррелирует с данными литературы [13–15].

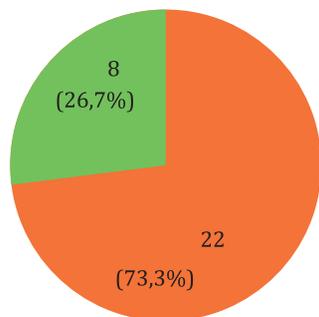
Также следует заметить, что у пациентов с РС, проживающих в Республике Ингушетия, наблюдаются высокие показатели среднего возраста ( $x \pm mx$ ) —  $47,3 \pm 1,2$  лет. Для сравнения: в популяции Ростовской области данный показатель составляет  $41,5 \pm 0,7$  лет,  $p < 0,05$ , при этом показате-

ли возраста дебюта РС были также выше в группе больных РС, проживающих в Республике Ингушетия ( $27,4 \pm 0,4$  лет против  $31,3 \pm 1,0$  лет в группах больных РС, проживающих в Ростовской области и Республике Ингушетия соответственно,  $p < 0,05$ ).

Среди выявленных факторов риска развития РС следует выделить различные варианты проживания в условиях экологического неблагополучия, особенности питания и вредные привычки (особенно табакокурение), влияние которых в целом сводится к попаданию широкого спектра токсических веществ в организм и их воздействию на нервную и иммунную систему. Также, с нашей точки зрения, особого внимания заслуживают контакты с животными и герпетическая инфекция. Известно, что вирусы группы герпеса, в частности ВЭБ, могут являться триггерами аутоиммунных и онкогематологических заболеваний [16–19].

Клинический фенотип РС в популяции РИ характеризуется следующими особенностями: большой долей пациентов с прогрессивными формами заболевания, вторично-прогрессивный — у 33 (37,9%), первично-прогрессивный — у 13 (14,9%) формами РС. У мужчин ремиттирующий РС наблюдался у 13 пациентов (40%), вторично-прогрессивный — у 15 человек (47%), а первично-прогрессивный — у 4 (12,5%) пациентов. У женщин ремиттирующий РС наблюдался у 28 пациентов (51%), вторично-прогрессивный — у 18 человек (32,7%), а первично-прогрессивный — у 9 (16,4%) пациентов. Таким образом, самым распространённым вариантом у мужчин является вторично-прогрессивный тип течения, а у женщин — ремиттирующий тип. У женщин наблюдались тенденции к неблагоприятному течению РС по сравнению с мужчинами и по другим показателям, таким как длительность первой ремиссии, частота обострений, скорость прогрессирования РС и время до

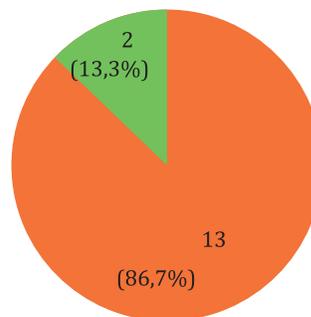
Число пациентов (доля, процент)



■ менее 10 нг/мл  
■ 10-20 нг/мл  
■ более 20 нг/мл

**Рисунок 3. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у больных РС популяции Ростова-на-Дону**

Число пациентов (доля, процент)



■ менее 10 нг/мл  
■ 10-20 нг/мл  
■ более 20 нг/мл

**Рисунок 4. Соотношение различных степеней выраженности дефицита витамина D у контрольной группы**

достижения вторично-прогредиентного течения, причём по частоте обострений и скорости прогрессирования РС различия носили статистически значимый характер.

### Выводы:

1. Территория Республики Ингушетия относится к зонам низкого-среднего риска развития РС. Выявлена тенденция к росту распространённости в течение последних 8-ми лет, что соответствует глобальному росту показателя в других регионах РФ и мира в целом. Среди жителей городов показатели распространённости РС выше, чем среди сельских жителей.

2. К наиболее значимым, по нашему мнению, факторам риска развития РС в популяции РИ, относятся ( $p < 0,05$ ) контакт в возрасте старше 15 лет с красками, бензином и другими нефтепродуктами, контакт с животными в возрасте до 15 лет, травмы головы в лю-

бом возрасте, хирургические вмешательства, тяжёлый кариес в возрасте старше 15 лет, тонзиллит, корь, краснуха, перенесённые в возрасте до 15 лет, и герпес-вирусная инфекция в любом возрасте. Ряд из них являются потенциально модифицируемыми, что следует учитывать в группах риска по развитию РС (например, у пациентов с клинически изолированным синдромом).

3. В целом клинический фенотип РС в популяции РИ не отличается от регионов с большей распространённостью заболевания, за исключением достаточно большой доли пациентов с прогредиентными формами заболевания, а также выявленными у женщин предикторами неблагоприятного течения (меньшая, чем у мужчин, длительность первой ремиссии, высокая частота обострений, скорость прогрессирования заболевания).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(3):269-285. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5.
- Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sci.* 2020;10(5):305. DOI: 10.3390/brainsci10050305.
- Зихова А.Р., Березгова Л.М., Тлапшокова Л.Б., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской Республике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* (Спец. выпуск №2 «Рассеянный склероз»). 2013;113(10-2):5-7. eLIBRARY ID: 21074341
- Магомедов М.М., Халитов И.А., Михайлова Б.И. Рассеянный склероз в Дагестане. *Фундаментальные исследования.* 2009;9:51-52. eLIBRARY ID: 12960478
- Ходова М.А., Сиверцева С.А., Смирнова Н.Ф., Гусев Е.И., Бойко А.Н. Экологические характеристики места проживания и риск развития рассеянного склероза в Республике Северная Осетия - Алания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2014;114(10-2):6-11. eLIBRARY ID: 22869437
- Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1117-23. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.1788.

7. Бойко А.Н., Кукель Т.М., Лысенко М.А., Вдовиченко Т.В., Гусев Е.И. Клиническая эпидемиология рассеянного склероза в Москве. Современные клинико-демографические особенности на примере популяции одного из округов города. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2014;114(2-2):10-15. eLIBRARY ID: 21369648
8. Thompson AJ, Vanwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
9. Бойко А.Н., Мугутдинова Б.Т., Мугутдинов Т.М. Прогностическая значимость нейropsychологических тестов у больных с типичным ремиттирующим рассеянным склерозом. *Медицинский Алфавит*. 2018;2(17(354)):13-18. eLIBRARY ID: 36574676
10. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5. DOI: 10.1159/000367614.
11. Шагаев А.С., Бойко А.Н., Бахарев Б.В. Особенности влияния динамической стабиллометрии на степень выраженности синдрома хронической усталости у больных с различным типом течения рассеянного склероза. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;(2):67-72. eLIBRARY ID: 32833855
12. Бахтиярова К.З., Гончарова З.А. Рассеянный склероз в республике Башкортостан и Ростовской области: сравнительная и эпидемиологическая характеристика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2-2):5-9. eLIBRARY ID: 21369646
13. Гончарова З.А., Фомина-Чертоусова Н.А. Клинико-эпидемиологические характеристики «семейного» рассеянного склероза в Ростовской области. *Неврол. журн*. 2011;16(5):10-13. eLIBRARY ID: 16968592
14. Хабилов Ф.А., Хайбуллин Т.И., Гранатов Е.В., Аверьянова Л.А., Бабичева Н.Н., Сабиров Ж.Ф. и др. Рассеянный склероз в Республике Татарстан: клинико-эпидемиологическая характеристика. *Практическая медицина*. 2020;18(5):50-57. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-5-50-57
15. Сорокина К.Б., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Ястребова Е.Н. Статистический анализ эпидемиологических особенностей течения рассеянного склероза в Тверской области. *Вестник Тверского государственного университета*. Серия: Экономика и управление. 2014;23:340-349. eLIBRARY ID: 23045530
16. Disanto G, Pakpoor J, Morahan JM, Hall C, Meier UC, Giovannoni G, et al. Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(3):362-5. DOI: 10.1177/1352458512451942.
17. Füst G. The role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of some autoimmune disorders – similarities and differences. *Eur j microbial immunol*. 2011;4(1):267-278. DOI: 10.1556/EuJMI.1.2011.4.2
18. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses*. 2012;4(12):3701-30. DOI: 10.3390/v4123701.
19. Urayama KY, Jarrett RF, Hjalgrim H, Diepstra A, Kamatani Y, Chabrier A, et al. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(3):240-53. DOI: 10.1093/jnci/djr516.

#### Информация об авторах

**Гончарова Зоя Александровна**, д. м. н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7093-9548; centrms@mail.ru.

**Ужахов Руслан Мурадович**, врач-невролог, заместитель начальника, поликлиника ФКУЗ «МСЧ МВД России по Ростовской области», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-6583-2527; ujakhoff@ya.ru.

**Мегерян Виктор Александрович**, к. м. н., врач-невролог, городская больница № 1 им. Н. А. Семашко, г. Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7658-7651; victor.megeryan@yandex.ru

#### Information about the authors

**Zoya A. Goncharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7093-9548. E-mail: centrms@mail.ru.

**Ruslan M. Uzhakhov**, neurologist, deputy chief Polyclinic of Ministry of Internal Affairs in Rostov region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6583-2527. E-mail: ujakhoff@ya.ru.

**Victor A. Megeryan**, Cand. Sci. (Med.), neurologist, City Hospital № 1 named after N. A. Semashko, Rostov-on-Don, Russia ORCID: 0000-0001-7658-7651. E-mail: victor.megeryan@yandex.ru.

Получено / Received: 16.08.2022

Принято к печати / Accepted: 20.08.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-85-90

## О ПРИЧИНАХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

З. М. Галеева<sup>1</sup>, А. С. Галявич<sup>1</sup>, Л. В. Балеева<sup>1</sup>, А. Н. Сабирзянова<sup>1</sup>, Л. А. Галимзянова<sup>1,2</sup>, Г. А. Голубева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

<sup>2</sup>ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», Казань, Россия

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) может вызываться разными причинами. К наиболее частым причинам ДКМП относят перенесённый вирусный миокардит, злоупотребление алкоголем, применение анаболических стероидов. В приведённом клиническом случае возможными причинами возникновения ДКМП предположительно были несколько факторов одновременно — перенесённые острые вирусные инфекции, применение стероидов, которые привели к выраженной сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, анаболические препараты, миокардит, молодой возраст

**Для цитирования:** Галеева З. М., Галявич А. С., Балеева Л. В., Сабирзянова А. Н., Галимзянова Л. А., Голубева Г. А. О причинах дилатационной кардиомиопатии в молодом возрасте. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):85-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-85-90.

**Контактное лицо:** Галеева Зульфия Марселевна, maktub29@mail.ru

## ABOUT THE CASES OF DILATED CARDIOMYOPATHY

Z. M. Galeeva<sup>1</sup>, A. S. Galyavich<sup>1</sup>, L. V. Baleeva<sup>1</sup>, A. N. Sabirzyanova<sup>1</sup>, L. A. Galimzyanova<sup>1,2</sup>, G. A. Golubeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia

Dilated cardiomyopathy (HCM) can be caused by a variety of causes. The most common causes of DCM include post viral myocarditis, alcohol abuse, and the use of anabolic steroids. In the given clinical case, the possible causes of DCM were presumably several factors at the same time — acute viral infections, the use of steroids, which led to severe heart failure with a low ejection fraction

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, chronic heart failure, anabolic medicines, myocarditis, young age

**For citation:** Galeeva Z. M., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Sabirzyanova A. N., Galimzyanova L. A., Golubeva G. A. About the cases of dilated cardiomyopathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):85-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-85-90.

**Corresponding author:** Galeeva Zulfiya Marselevna, maktub29@mail.ru

### Введение

ДКМП может быть диагностирована в любом возрасте, у мужчин встречается чаще, чем у женщин [1]. Во всём мире ДКМП является третьей наиболее частой причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Причиной развития ХСН и ДКМП может служить множество факторов и заболеваний, причём существует вероятность сочетанного кардиотоксического воздействия, например, применение анаболических стероидов [1, 2], вирусное поражение (хрониче-

ский гепатит С) [3], интенсивные физические нагрузки [4, 5], алкоголь [6], энергетические напитки [7], COVID-19 [8, 9, 10], вирусное поражение на фоне острых респираторных заболеваний.

На фоне применения анаболических стероидов возможны следующие типы повреждения сердечно-сосудистой системы: гипертрофия левого желудочка за счёт прямого анаболического действия препаратов и в ответ на артериальную гипертензию; прямое токсическое действие анаболических стероидов на кардиомиоциты и развитие кардиомиопатии; дислипидемии и вслед-

ствии этого атеросклеротическое поражение коронарных сосудов; нарушения процесса коагуляции, в результате чего могут развиваться различные тромботические события (тромбоэмболия лёгочной артерии, острый инфаркт миокарда) [1]. Причинами возникновения ДМКП могут быть одновременно несколько факторов. Приводим клинический случай.

### Описание клинического случая

Пациент М., 43 года. До марта 2016 г. считал себя здоровым, физические нагрузки переносил хорошо; регулярно проходил медицинские осмотры, патологических изменений не выявлялось. С 2011 г. регулярно тренировался в тренажерном зале, с 2015 г. употреблял спортивное питание, энергетические напитки, делал инъекции тестостерона. Ежедневно употреблял алкоголь по 250 мл. В феврале 2016 г. перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), через короткое время после него вновь приступил к тренировкам. При флюорографии выявлена кардио-мегалия. В марте 2016 г. появилось жжение в области грудины, одышка при небольших нагрузках и в положении лежа, с мая 2016 г. — отёки нижних конечностей.

14.06.16 г. проведена эхокардиография (ЭхоКГ): фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону 19%. Дилатация всех камер сердца. Увеличение массы миокарда ЛЖ. Эффект спонтанного контрастирования в полостях сердца. Гидроперикард. Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) 49 мм рт. ст. Назначены ривароксабан, торасемид, спиронолактон.

ЭхоКГ 27.06.2016 г.: ФВ ЛЖ — 24%, СДЛА — 41 мм рт. ст. ЭхоКГ 05.10.2016 г.: ФВ — 38%, СДЛА — 31 мм рт. ст. Лечение: спиронолактон, отменены ривароксабан, торасемид.

Госпитализирован 22.11.2016 г. с целью исключения ишемической болезни сердца и уточнения тактики ведения. По данным мульти-спиральной компьютерной томографии, коронарных артерий признаков кальциноза и значимого стенозирования коронарных артерий не выявлено. Диагноз при выписке — дилатационная кардиомиопатия со снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ в динамике 19–24–38–32–35%). Нарушение ритма сердца: единичные наджелудочковые экстрасистолы и желудочковые экстрасистолы. Хроническая сердечная недостаточность I стадии. Функциональный класс (ФК) по NYHA. Подобрано лечение: рами-прил 1,25 мг, спиронолактон 25 мг, ивабрадин 5 мг 2 раза в день.

После выписки из стационара назначенные

лекарства принимал в течение 2 месяцев, затем прекратил их приём и возобновил физические тренировки (до 2018 г.). Со слов пациента, анаболические препараты больше не применял.

В июне 2021 г. перенёс новую коронавирусную инфекцию (полимеразная цепная реакция +). С зимы 2022 г. после острой респираторной вирусной инфекции вновь появилась одышка, снилась переносимость физических нагрузок.

Суточное мониторирование ЭКГ 27.04.2022 г.: ритм синусовый со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) 79 в мин., минимальная ЧСС — 45 в мин. Наджелудочковая экстрасистолия — 124 за сутки, парные, сгруппированные; желудочковая экстрасистолия — 123 за сутки, парные, сгруппированные. Депрессии сегмента ST нет. Заключение: короткие пробежки желудочковой тахикардии.

ЭхоКГ 25.05.2022 г.: ФВ ЛЖ — 19%. Заключение: диффузный гипокинез миокарда ЛЖ со значимым снижением его сократительной функции. Увеличение всех камер сердца. Увеличение массы миокарда ЛЖ и его диастолическая дисфункция третьей степени. Эффект спонтанного контрастирования в полости ЛЖ. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 1–2 степени. Лёгочная гипертензия средней степени. Гидроперикард.

Амбулаторная консультация кардиолога 25.05.2022 г.: дилатационная кардиомиопатия со снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ в динамике 19–24–38–32–35–19%). Увеличение всех камер сердца. Митральная регургитация 2 степени. Трикуспидальная регургитация 1–2 степени. Нарушение ритма: редкие наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы с эпизодами парных, сгруппированных; короткий пароксизм желудочковой тахикардии по мониторингу ЭКГ от 27.04.2022. ХСН IIa стадии (ФВ 19%), ФК 2. Лёгочная гипертензия средней степени. Гидроперикард. Назначены препараты бисопролол, вальсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эплеренон, торасемид, ацетилсалициловая кислота. Направлен на госпитализацию с целью решения вопроса о трансплантации сердца.

Госпитализация 29.06.2022 г.: жалобы на одышку при незначительных физических нагрузках и в покое. Общее состояние удовлетворительное, ЧСС — 98 в мин., артериальное давление — 125/70 мм рт. ст., тоны сердца ритмичные приглушенные, шумы не выслушиваются. В лёгких дыхание везикулярное; шумы не выслушиваются. Живот мягкий, болезненность отсутствует, печень не пальпируется. Отёков нет. Рост — 186 см, вес — 81 кг, индекс массы тела — 23,4.

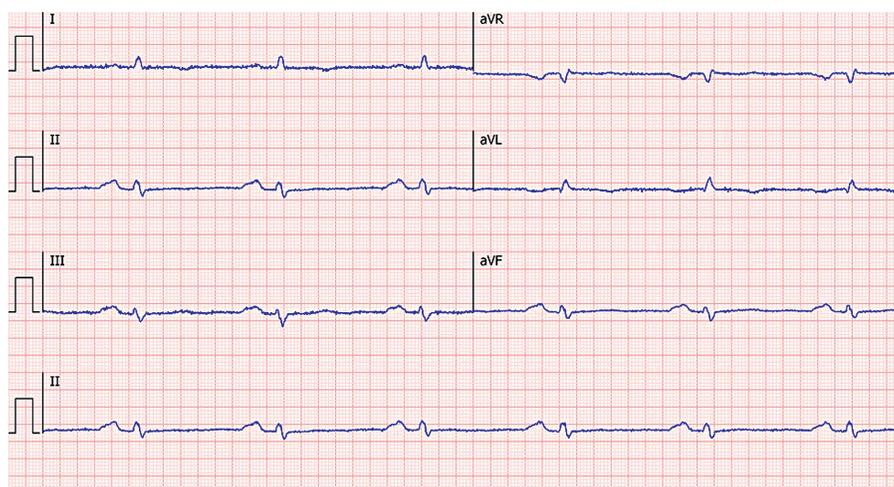
**Результаты обследования**

**ЭКГ от 11.07.2022 г.** — см. рис.1а, б. Синусовый ритм с ЧСС 78 в мин. Нормальное направление электрической оси сердца, значение угла альфа — 55 град. Низкоамплитудные зубцы r в отведениях V1-4. Признаки гипертрофии левого желудочка. В отведении II изоэлектричный зу-

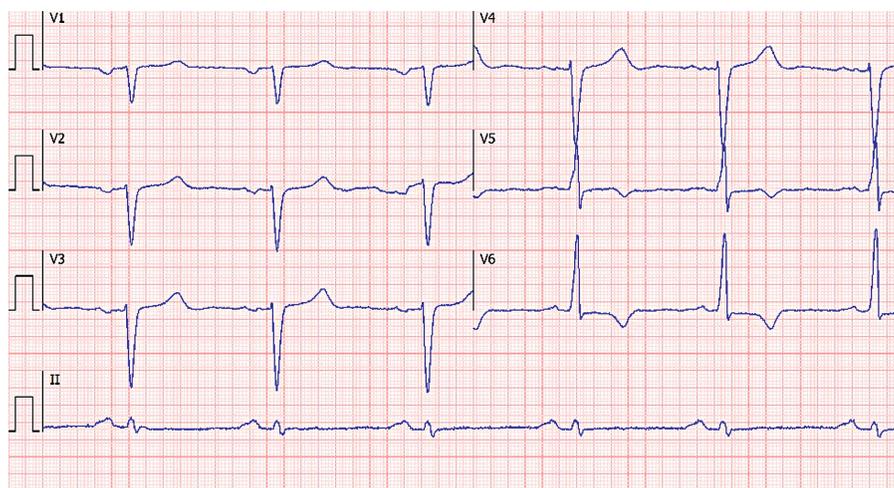
бец Т, в отведениях V5-6 отрицательные зубцы Т. Электрокардиограмма без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими.

**Общий анализ крови и мочи** без патологии.

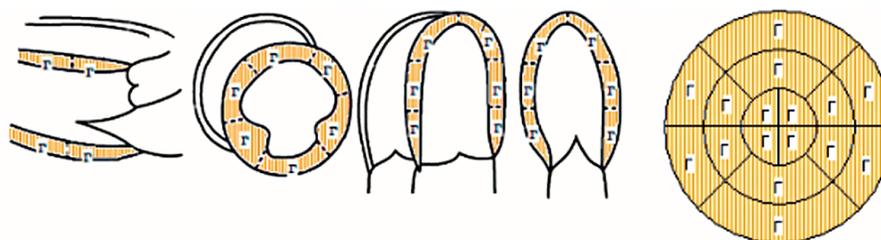
**Биохимический анализ крови от 30.06.2022:** общий холестерин — 5,29 ммоль/л, триглицериды — 0,76 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 2,16 ммоль/л, холесте-



**Рисунок 1а. Электрокардиограмма пациента М**



**Рисунок 1б. Электрокардиограмма пациента М**



**Рисунок 1. Оценка локальной сократимости левого желудочка при ЭхоКГ.**

**Примечание:** Г — гипокинез.



Рисунок 2. Результаты коронарной ангиографии пациента М

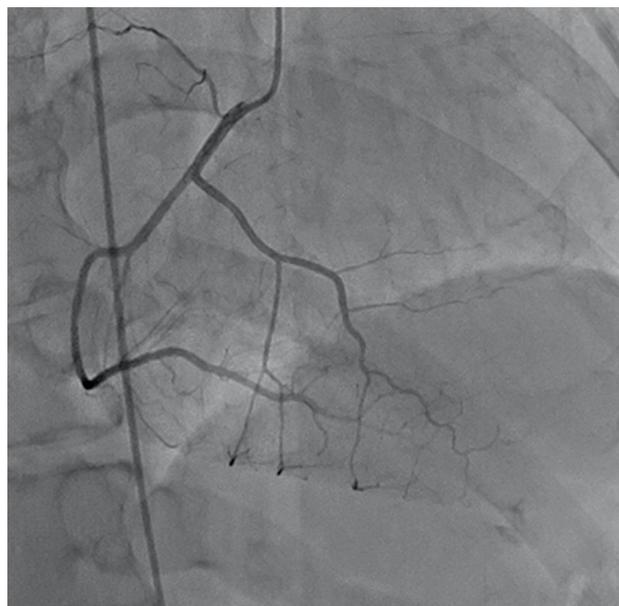


Рисунок 3. Результаты коронарной ангиографии пациента М

рин липопротеидов низкой плотности — 2,8 ммоль/л, NT-промогловой натрийуретический пептид (проМНУП) — 5745 пг/мл (норма — 0–125 пг/мл). От 08.07.2022 г. NT-проМНУП — 1516 пг/мл.

**Эхокардиография 29.06.2022.** Диастолический размер полости ЛЖ — 7,2 (норма — 4,2–5,9 см), систолический размер полости ЛЖ — 6,4 (норма — 2,1–4,0 см), индекс массы миокарда ЛЖ — 156,7 (норма по площади поверхности тела — 49–115), конечный диастолический объем ЛЖ — 215 (норма — 67–115 см), ФВ ЛЖ по Симпсону — 18%, СДЛА — 60 (норма <36 мм рт. ст.). Заключение: сохраняется диффузный гипокинез миокарда ЛЖ с выраженным снижением его глобальной сократительной функции (см. рис. 1). Увеличение всех камер сердца. Расширение ствола лёгочной артерии и её ветвей. Митральная регургитация 2–3-й степеней. Трикуспидальная регургитация 2-й степени. Лёгочная гипертензия средней степени. Расхождение листков перикарда за нижнебоковой стенкой ЛЖ в диастолу 0,8 см, вдоль переднебоковой стенки ЛЖ — 0,4 см. Без отрицательной динамики.

**Эхокардиография 08.07.2022.** Диастолический размер полости ЛЖ — 7,0 (норма — 4,2–5,9 см), Систолический размер полости ЛЖ — 6,0 (норма — 2,1–4,0 см), конечный диастолический объем ЛЖ — 230 (норма — 67–115 см), ФВ ЛЖ по Симпсону — 20%, СДЛА — 40 (норма < 36 мм рт. ст.). Заключение: исследование в динамике. Диффузная выраженная гипокинезия миокарда ЛЖ. Спонтанное контрастирование ЛЖ. Повышенная трабекулярность в верхушке ЛЖ. Трабекулы неравномерно утолщены. Митральная регургита-

ция 1 степени. Трикуспидальная регургитация 1 степени. Умеренная лёгочная гипертензия. Расхождение листков перикарда в диастолу за нижнебоковой стенкой ЛЖ 1,0 см, за переднебоковой стенкой ЛЖ — 0,7 см. В динамике уменьшение СДЛА, объема регургитаций на атриовентрикулярных клапанах.

**Мониторирование ЭКГ 30.06.2022.** Синусовый ритм, средняя ЧСС — 75 в мин. Максимальное ускорение синусового ритма — 104 в мин. на фоне ходьбы. При минимальной ЧСС 50 в мин. (в 00:12 сон) интервал QT увеличен до 540 мс. Желудочковая экстрасистолия до 21 в час, местами спаренные 153 в сут.; наджелудочковые экстрасистолы единичные, временами спаренные, сгруппированные до 3–5 (21 в сут.). Регистрируются пароксизмы неустойчивой (3–15 комплексов) желудочковой тахикардии (10 в сут.) с максимальной частотой сокращения желудочков 174 в мин. Пауз > 2,0 сек. нет. Сегмент ST косонисходящий, постоянно снижен на 0,5–1,0 мм независимо от физических нагрузок и субъективных ощущений. Зубец T на всем протяжении отрицательный.

**Коронарная ангиография 05.07.2022.** Ствол левой коронарной артерии — 4,0 мм, контуры ровные. Передняя нисходящая артерия — 3,5 мм, контуры ровные. TIMI — 3. Огибающая артерия — 3,5 мм, контуры ровные (см. рис. 2). TIMI — 3. Правая коронарная артерия — 2,5 мм, контуры ровные. TIMI — 3 (см. рис. 3.).

**Чрезвенозная катетеризация сердца 05.07.2022:** лёгочное сосудистое сопротивление 2 (норма — 0,7–1,1 единицы Вуда), транспульмональный градиент — 5 (норма — 5–13 мм рт. ст.). Заключение: умеренная ригидность и деформа-

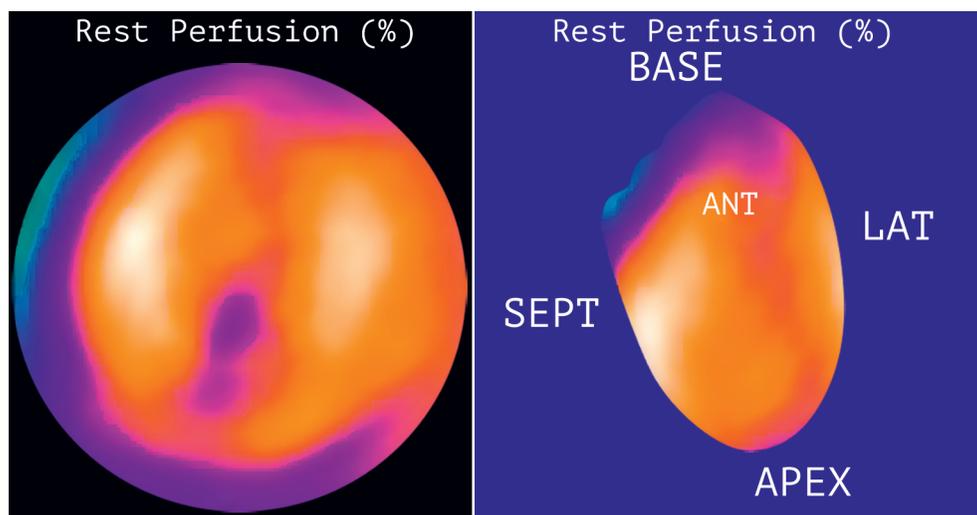


Рисунок 4 Данные скintiграфии миокарда пациента М

**Примечание:** Rest Perfusion — перфузионная скintiграфия в покое, BASE — базальный отдел левого желудочка, SEPT — межжелудочковая перегородка, APEX — верхушка левого желудочка, ANT — передняя стенка левого желудочка, LAT — боковая область левого желудочка.

ция лёгочной паренхимы.

**Перфузионная скintiграфия миокарда 07.07.2022.** Выраженная диффузная гипокинезия миокарда ЛЖ. Конечно-диастолический объем ЛЖ (норма — 81–121 мл) — 300 мл. ФВ ЛЖ (норма — 50–64 %) — 17 %. Признаки слабо/умеренно выраженного диффузно-неравномерного снижения перфузии миокарда преимущественно по передней, боковой, нижней стенкам ЛЖ (в меньшей степени — по перегородочной стенке); миокард визуализируется утолщенным. Выраженное диффузное снижение сократительной функции ЛЖ. Значительное увеличение полости ЛЖ (см. рис. 4).

Диагноз при выписке — дилатационная кардиомиопатия на фоне перенесённых миокардитов и, возможно, применения анаболических стероидов со снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ 17 %). Увеличение всех камер сердца. Митральная недостаточность 2–3-й степеней. Трикуспидальная недостаточность 2-й степени. Нарушение ритма: желудочковая экстрасистолия (153/сут.) и единичные наджелудочковые экстрасистолы (21/сут.), пароксизмы неустойчивой (3–15 комплексов) желудочковой тахикардии (10/сут.), под данным мониторинга ЭКГ 30.06.2022 г. Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, ФК — 2. Лёгочная гипертензия средней степени (СДЛА — 60–40 мм рт. ст.). Гидроперикард.

Носительство антител вируса гепатита С.

Проведено лечение: валсартан+сакубитрил — 50 мг, бисопролол — 2,5 мг, спиронолактон — 25 мг, торасемид — 5 мг.

Совместное обсуждение с кардиохирургом: рекомендована имплантация кардиовертера-

дефибриллятора, внесён в лист ожидания для пересадки сердца.

Выписан домой под наблюдение кардиолога.

Для амбулаторного применения рекомендовано следующее: биспролол — 2,5 мг, валсартан-сакубитрил — 50 мг, спиронолактон — 25 мг, ивабрадин — 5 мг 2 раза в день.

### Заключение

У молодого пациента на фоне длительного воздействия нескольких факторов (анаболические препараты, энергетические напитки, алкоголь, значительные физические нагрузки, хронический гепатит С) после перенесённого миокардита развилась хроническая сердечная недостаточность. После проведённого стационарного лечения фракция выброса левого желудочка увеличилась с 19% до 38%. Однако после первой госпитализации пациент не принимал назначенные лекарства и не ограничил физические нагрузки. После перенесённой новой коронавирусной инфекции и острой респираторной вирусной инфекции в 2021 г. состояние пациента ухудшилось. Проведённая в 2022 г. скintiграфия миокарда подтвердила постмиокардитические изменения в миокарде левого желудочка с резко сниженной сократимостью (ФВ — 17%). Пациент был внесён в лист ожидания на пересадку сердца.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Сертакова О.В., Родоман Г.В. Кардиомиопатия вследствие длительного приема анаболических стероидов. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013;2:24-28. eLIBRARY ID: 20307197.
2. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Самошкина Е.С., Чигинева К.Н., Варлашина К.А., Плешков С.А. Стимуляторы работоспособности в спортивной медицине: многообразие выбора и влияния на здоровье. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;4:78–83. eLIBRARY ID: 32303537.
3. Стрижаков Л.А., Карпов С.Ю., Фомин В.В., Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Таранова М.В. Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):105-111. DOI: 10.17116/terarkh2016884105-111.
4. Суцевич Д.С., Рудченко И.В., Качнов В.А. Влияние физических упражнений на метаболизм и ремоделирование сердечно-сосудистой системы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):433-443. DOI: 10.23888/HMJ202083433-443
5. Broughton K.M., Wang B.J., Firouzi F., Khalafalla F, Dimmeler S., Fernandez-Aviles F. et al. Mechanisms of Cardiac Repair and Regeneration. *Circulation Research*. 2018;122(8):1151-1163. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312586.
6. Соколова О.В. Судебно-медицинская характеристика метаболических повреждений миокарда, влияющих на сократительную способность сердца в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(5):27-31. DOI: 10.17116/sudmed20216405127.
7. Тулунай Кая К., Герее Д.М., Ахундова Д. Острое влияние потребления энергетических напитков на функцию левого и правого желудочков - 2D-Speckle Tracking эхокардиографическое исследование. *Кардиология*. 2022;62(2):28-35. DOI: 10.18087/ cardio.2022.2.n1899.
8. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):906-908. DOI: 10.1177/2047487320916823.
9. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
10. Bansal M. Cardiovascular Disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14: 247-250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.

Информация об авторах

**Галеева Зульфья Марселевна**, к. м. н., доц., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9580-3695>, e-mail: maktub29@mail.ru.

**Галявич Альберт Сарварович**, д. м. н., проф., заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>, e-mail: agalyavich@mail.ru.

**Балеева Лариса Васильевна**, к. м. н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7974-5894>, e-mail: larisabaleeva@mail.ru.

**Сабирзянова Александра Андреевна**, к. м. н., кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2130-0593>, e-mail: s2101-sash@yandex.ru.

**Галимзянова Лилия Альбертовна**, ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия, заведующий кардиологическим отделением №2 ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4359-4657>, e-mail: lilalb@yandex.ru.

**Голубева Гузель Альбертовна**, врач-кардиолог кардиологического отделения №2 ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3813-3733>, e-mail: guzelgolubeva@mail.ru.

Information about the authors

**Zulfiya M. Galeeva**, Cand. Sci. (Med.), associate professor; Associate Professor of the Department of Cardiology FPC and PPS, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9580-3695>; e-mail: maktub29@mail.ru.

**Albert S. Galyavich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology FPC and PPS, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>; e-mail: agalyavich@mail.ru.

**Larisa V. Baleeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Cardiology, FPC and PPS, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7974-5894>; e-mail: larisabaleeva@mail.ru.

**Alexandra A. Sabirzyanova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Cardiology, FPC and PPS, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2130-0593>; e-mail: s2101-sash@yandex.ru.

**Liliya A. Galimzyanova**, Assistant of the Department of Cardiology FPC and PPS, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia; Head of the Cardiology Department № 2 of the Interregional Clinical and Diagnostic Center; Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4359-4657>; e-mail: lilalb@yandex.ru.

**Guzel A. Golubeva**, cardiologist of the cardiological department № 2 of the Interregional Clinical Diagnostic Center; Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3813-3733>; e-mail: guzelgolubeva@mail.ru.

Получено / Received: 29.07.2022

Принято к печати / Accepted: 20.08.2022

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-91-96

## ПАРАДОКСЫ В ЭМБОЛИИ: ВЕДЕНИЕ МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Н. В. Чумаченко<sup>1</sup>, Н. В. Кижватова<sup>1,2</sup>, Е. Д. Космачева<sup>1,2</sup>, А. Н. Пахолков<sup>1</sup>, А. Н. Федорченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

В статье представлено описание клинического случая ведения молодой женщины с аневризмой и двумя дефектами межпредсердной перегородки после развития острого инфаркта миокарда, обсуждены аспекты дифференциального диагноза и долгосрочного ведения.

**Ключевые слова:** дефект межпредсердной перегородки, инфаркт миокарда, эндоваскулярная окклюзия

**Для цитирования:** Чумаченко Н. В., Кижватова Н. В., Космачева Е. Д., Пахолков А. Н., Федорченко А. Н. Парадоксы в эмболии: ведение молодой пациентки с дефектом межпредсердной перегородки после острого инфаркта миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):91-96. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-91-96.

**Контактное лицо:** Чумаченко Наталья Владимировна, n-chumachenko@list.ru

## PARADOXES IN EMBOLISM: MANAGEMENT OF A YOUNG FEMALE PATIENT WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N. V. Chumachenko<sup>1</sup>, N. V. Kizhvatova<sup>1,2</sup>, H. D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>, A. N. Pakholkov<sup>1</sup>, A. N. Fedorchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The article is devoted to a clinical case of management of a young woman with an aneurysm and two atrial septal defects after the development of acute myocardial infarction. It conveys aspects of differential diagnosis and long-term management.

**Keywords:** atrial septal defect, myocardial infarction, endovascular closure of the defect

**For citation:** Chumachenko N. V., Kizhvatova N. V., Kosmacheva H. D., Pakholkov A. N., Fedorchenko A. N. Paradoxes in embolism: management of a young female patient with atrial septal defect after acute myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):91-96. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-91-96.

**Corresponding author:** Natalya V. Chumachenko, n-chumachenko@list.ru

### Вступление

Каждый случай острого инфаркта миокарда (ОИМ) у молодого пациента требует оценки этиологического фактора. С точки зрения эпидемиологии, ишемическая болезнь сердца (ИБС) становится причиной сосудистой катастрофы во всё более ранней возрастной группе и должна быть исключена независимо от возраста [1]. Причиной ОИМ при «интактных» коронарных артериях может быть тромбоз, эмболия, спазм, аномалия сосуда, диссекция или сочетание указанных механизмов, но не-

редко этиологию не удается установить [2]. ОИМ при наличии дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) может быть обусловлен эмболией тромботических масс из левых отделов сердца либо парадоксальной эмболией из правых камер [3]. Впервые случай парадоксальной эмболии был описан в 1877 г. [4]. В качестве подтверждения события парадоксальной эмболии рассматриваются следующие критерии: событие артериальной эмболии при отсутствии источника в левых отделах сердца, идентификация источника в венозной системе, визуализация артерио-венозного шунта [3].

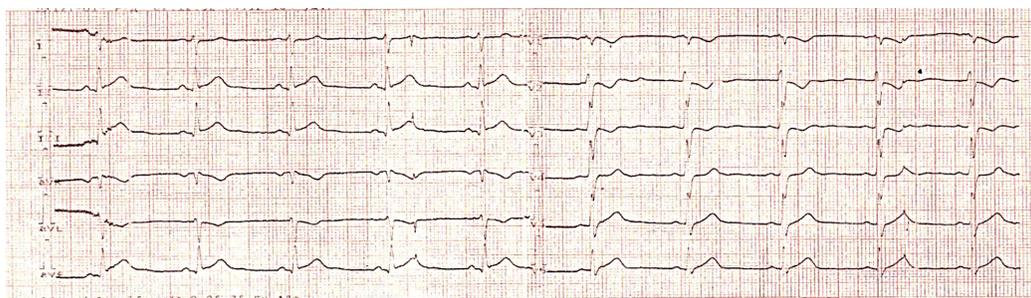


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациента при поступлении.

Таблица 1

**Динамика кардиоспецифических ферментов**

| Показатель (референтный интервал) | Сроки забора | При госпитализации | Через 6 часов от поступления | На 6-е сутки от ОИМ |
|-----------------------------------|--------------|--------------------|------------------------------|---------------------|
| Тропонин I (0–14 нг/мл)           |              | 28,23              | 3077                         | 370,1               |
| КФК-МВ (0–24 Ед/л)                |              | 60,8               | 192,2                        | 102,2               |



Рисунок 2. Результаты коронароангиографии.

Таблица 2

**ПЦР-диагностика полиморфизмов генов системы свертывания крови и фолатного цикла (12 мутаций)**

| Тест  | Результат                             |
|---|---------------------------------------|
| Метионин синтаза (MTR). Мутация A2756G (Asp919Gly)  | Нормальная гомозигота                 |
| Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR). Мутация A1298C (Glu429Ala)                                    | Гетерозигота                          |
| Метионин-синтаза-редуктаза (MTRR). Мутация A66G (Ile22Met)  | Патологическая (мутантная) гомозигота |
| Фибриноген, бета-полипептид (FGB). Мутация G(-455)A (регулярная область гена)                           | Нормальная гомозигота                 |
| Интегрин бета-3 (бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов) (ITGB3). Мутация T1565C (Leu59Pro) | Нормальная гомозигота                 |
| Ингибитор активатора плазминогена (SERPINE1). Мутация 5G(-675)4G (регуляторная область гена)            | Патологическая (мутантная) гомозигота |
| Фактор свертываемости крови 5 (F5). Мутация G1691A (Arg506Gln)  | Гетерозигота                          |
| Интегрин альфа-2 (гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов) (ITGA2). Мутация C807T (нарушение синтеза белка)     | Гетерозигота                          |
| Фактор свертываемости крови 2, протромбин (F2). Мутация G20210A (регуляторная область гена)             | Нормальная гомозигота                 |
| Фактор свертываемости крови 13, субъединица Ф1 (F13A1). Мутация G103T (Val34Leu)                        | Гетерозигота                          |

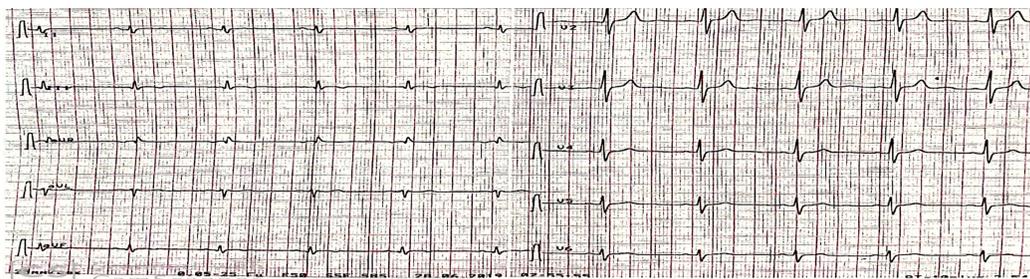


Рисунок 3. Электрокардиограмма на 8-е сутки от ОИМ.



Рисунок 4. ЭхоКС на момент поступления.

По мнению экспертов, парадоксальная коронарная эмболия составляет 10–15% случаев всей парадоксальной эмболии и 25% острых коронарных событий у лиц моложе 35 лет, чаще у женщин [5]. Условием возникновения является повышение давления в правых отделах сердца, например, тромбоэмболия лёгочной артерии, ночное апноэ, манёвр Вальсальвы [4, 6]. При этом зафиксированный эпизод данного события служит самостоятельным показанием для закрытия дефекта [7], так как ежегодный риск системных эмболических событий увеличивается [8].

В качестве одного из возможных и актуальных триггерных факторов ОИМ в молодом возрасте рассматривается вазоспазм, в том числе в результате употребления психотропных веществ [9, 10], на первом месте среди которых для ОИМ и 1 и 2 типа, по оценке A. Singh et al., стоит алкоголь, а для инфаркта 2 типа — опиаты, марихуана, кокаин и энергетические тоники [11, 12].

### Описание клинического случая

Пациент, женщина 26 лет, поступила в отделение кардиологии в экстренном порядке с жалобами на одышку в покое и слабость, купированными на амбулаторном этапе. Двумя часами ранее, дома, после привычной физической нагрузки (занятий йогой и уборки по дому), отметила вышеописанные жалобы и была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приёмное отделение больницы. Из анамнеза известно, что в возрасте 13 лет выявлен ДМПП, пролапс митрального клапана;

у кардиолога не наблюдалась. Приём медикаментозных препаратов, алкоголя, психотропных веществ, в том числе «энергетических напитков», курение отрицала. Наследственный анамнез не отягощён, включая наследственную форму гиперхолестеринемии.

При объективном осмотре индекс массы тела — 22,57 кг/м<sup>2</sup>. Частота дыхательных движений — 22 в мин. При аускультации мягкий систолический шум в точке Боткина-Эрба с проведением на верхушку, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 62 в мин. Артериальное давление одинаково на руках — 110/70 мм рт. ст.

На электрокардиограмме (ЭКГ) зафиксирована элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF с дискордантной депрессией сегмента ST в V1-3 (рис. 1). На эхокардиоскопии (эхоКС): фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) > 55 %, без зон гипо- и акинезов; аневризма и два ДМПП диаметром 7 и 13 мм.

При контроле лабораторных показателей выявлена динамика кардиоспецифичных ферментов: повышение креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в 3 раза, тропонина I в 2 раза, тропонина T в 32 раза от нормы (табл. 1).

С учётом данных в пользу острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST принято решение о проведении коронароангиографии (КАГ) в неотложном порядке. Получены следующие результаты (рис. 2): правый тип кровоснабжения; ствол, передняя нисходящая артерия, диагональная ветвь, огибающая ветвь проходимы; боковая ветвь (БВ) 1-го порядка проходима; БВ 2 — дистальный стеноз 90%, БВ 3 — дистальная окклюзия, БВ 4 — окклюзия; правая коронарная артерия проходима; задняя нисходящая артерия (ЗНА) 1-го по-

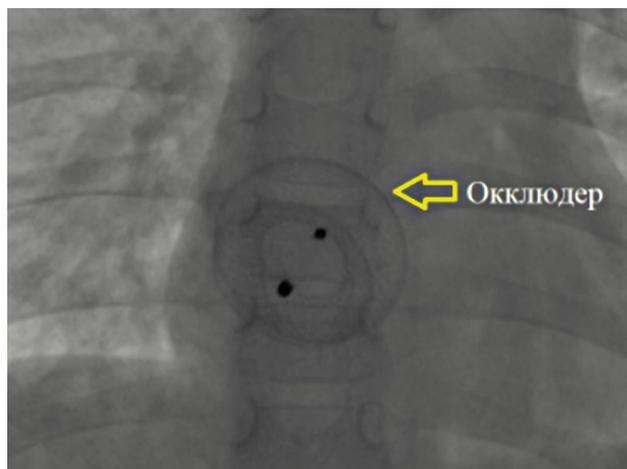


Рисунок 5. Результат эндоваскулярной окклюзии ДМПП

рядка — субокклюзия в средней трети, ЗНА 2 проходима.

Установлен клинический диагноз «Первичный нижний Q-инфаркт миокарда от 22.06.2019. Острая сердечная недостаточность I Killip. КАГ от 22.06.2019. Врожденный порок сердца: аневризма межпредсердной перегородки (МПП) с двумя дефектами». В связи со стабильным состоянием пациентки, множественным дистальным характером поражения и малым диаметром вовлеченных коронарных артерий от реваскуляризации миокарда принято воздержаться, продолжено консервативное ведение ОИМ: ацетилсалициловая кислота 75 мг, тикагрелор 90 мг 2 р/сутки, Бисопролол 2,5 мг, Аторвастатин 10 мг. На фоне терапии расширение двигательного режима переносила удовлетворительно, ангинозные боли не рецидивировали. Выписана из отделения неотложной кардиологии на 8-е сутки (ЭКГ при выписке — на рис. 3).

На 28-е сутки от ОИМ госпитализирована планово в отделение кардиологии для определения тактики ведения. Жалоб при поступлении не предъявляла. На ЭхоКС (рис. 4) — сохранная ФВ ЛЖ, аневризма и два дефекта МПП 13 и 15 мм, умеренное расширение правых отделов сердца.

В ходе обследования проведена оценка наличия гиперкоагуляционных состояний как возможной причины коронарного тромбоза: антифосфолипидного и нефротического синдрома, носительства тромбофилии (табл. 2). Антифосфолипидный синдром был исключен в ходе инструментального и лабораторного обследований (ассоциированные показатели находились в пределах референтных интервалов): волчаночный антикоагулянт — 0.92, протромбиновое время — 12.20 сек; протромбиновое отношение — 1.08, международное нормализованное отношение — 1.08; Фибриноген — 4.42 г/л, кардиолипиды класса IgG — 2.3 Ед/мл, кардиолипиды класса IgM — 1.70 Ед/мл, активность антитромбина III — 89%, Д-димер — 169 нг/мл, протеин С — 89 %, лишь отмечалась

тенденция к росту протеина S — 144% (при норме до 134%). Отсутствие данных в пользу органической патологии почек наряду со стабильными показателями креатинина, мочевины, общего анализа мочи, отсутствием протеинурии позволяют исключить нефротический синдром как возможный протромбогенный фактор. Токсикологическое исследование в условиях стационара не проводилось.

Принимая во внимание признаки перегрузки правых отделов сердца, перенесенный, вероятно, эмболический ОИМ, выполнено эндоваскулярное закрытие обоих дефектов одним окклюдером «Atrial Septal Defect Occluder» (XJFS30) 28 мм (рис. 5) (инвазивно размер дефектов оценен 8 и 22 мм).

При проведении ультразвукового контроля — без достоверного потока сброса по цветовому доплеровскому картированию (рис. 6). При выписке назначена стандартная двойная антитромботическая терапия антиагрегантными препаратами в течение 12 месяцев [13]. При контрольном осмотре через 3, 6 и 12 месяцев после эндоваскулярного лечения имела место стабильная картина субъективного, объективного статуса и данных эхоКС. Через 12 месяцев вся терапия была отменена.

## Обсуждение

Можно ли определенно установить механизм тромбоза коронарных артерий у пациента? С одной стороны, классических критериев парадоксальной эмболии не было диагностировано, но была связь с выполнением маневра Вальсальвы при занятии йогой. С другой стороны, наличие самой аневризмы МПП с зонами турбулентности и стаза крови представляется еще одним механизмом, ведущим к формированию мелких тромбов в левом предсердии, изменению кровотока в коронарном бассейне [14, 15, 16]. В описанном клиническом случае окклюзия

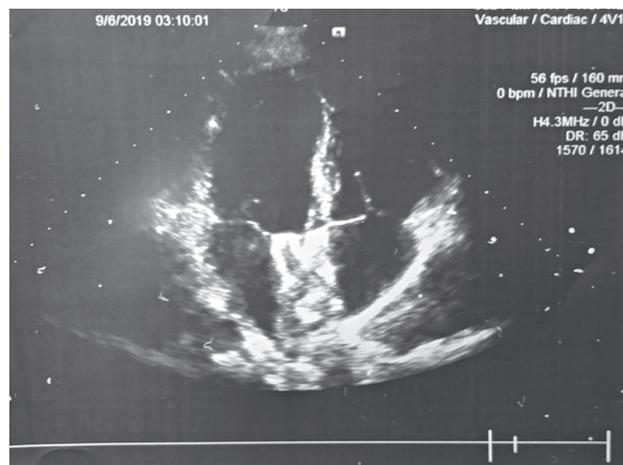


Рисунок 6. ЭхоКС после эндоваскулярной окклюзии ДМПП

диагностирована в боковых ветвях и задней нисходящей артерии, то есть задействован бассейн и правой и левой коронарных артерий. «Рассыпной» характер окклюзии мелких ветвей коронарных артерий также рассматривался в качестве значимого аргумента, свидетельствующего в пользу эмболического механизма ОИМ.

В ретроспективном исследовании 195 пациентов [17] с аневризмой МПП проведена сравнительная оценка следующих факторов, предрасполагающих к кардиоэмболии: наличия предсердной тахикардии, любого эпизода аритмии в анамнезе, предсердного шунта, изолированной аневризмы МПП, пролапса митрального клапана, длины аневризмы и степени её выбухания. Наличие исключительно предсердного шунта достоверно чаще встречалось в группе с кардиоэмболическим анамнезом в сравнении с группой контроля (66 % против 43%). По мнению авторов, морфологические характеристики аневризмы МПП (длина, прогиб, частота колебаний), размер и количество дефектов МПП не помогают идентифицировать подгруппу пациентов с повышенным риском кардиальной эмболии. Однако кардиогенные эмболии значимо ( $p < 0.05$ ) чаще выявлены у пациентов с наличием предсердного шунта, включая открытое овальное окно, ДМПП 2 типа, дефект венозного синуса.

Изложенные клинические данные не позволили достоверно установить источник эмболии, однако несомненной явилась связь наличия аневризмы и дефектов МПП с развитием ОИМ, что послужило причиной однозначного выбора эндоваскулярного метода лечения на момент госпитализации.

Отдельное внимание стоит уделить тактике дальнейшего ведения пациента с учётом возраста и планируемой в дальнейшем беременности. Сердечно-сосудистые заболевания встречаются у 0,4–4,1% беременных, тогда как ИБС сопровождает только 0,01% всех беременностей [18]. Пациент перенесла ОИМ 2 типа [19], вторичной профилактикой которого в данном случае служит постановка окклюдера [7], а при подтверждении парадоксальной эмболии возможен также приём антикоагулянтов. По данным рекомендаций и наблюдений,

успешная имплантация окклюдера при ДМПП относит беременную в категорию I по Классификации материнских кардиоваскулярных рисков по ВОЗ и не требует особой тактики в перипартальном ведении [20]. В описанном клиническом сценарии парадоксальная эмболия не была подтверждена, поэтому пожизненный прием антикоагулянтов не был рекомендован. Однако, глядя сквозь призму повышения протромбогенных рисков во период беременности, возможно, в данной ситуации стоит иметь большую настороженность при динамической оценке параметров коагуляции на этапе планирования и ведении беременности, контроле массы тела.

Не стоит забывать об описанных случаях ранних (реже — отсроченных) тромбозов окклюдера [21]. При ретроспективном 6-месячном анализе данных 1000 пациентов, перенёсших чрескожное закрытие открытого овального отверстия и ДМПП, частота тромбозов во втором случае составила 1,2%. При этом вариант устройства (StarFLEX и Amplatzer) не имел статистической значимости в ряде наблюдений.

## Заключение

Кардиогенная эмболия при аневризме и дефекте МПП с развитием ОИМ не всегда парадоксальная и встречается достаточно редко, однако требует углубленного диагностического поиска возможных фоновых состояний. Для предотвращения рецидива эмболии следует рассматривать эндоваскулярное закрытие ДМПП. Требуется длительное наблюдение с оценкой прогноза у обсуждаемой группы пациентов и переосмыслением тактики долгосрочного ведения, в том числе при планировании и ведении беременности, в послеродовом периоде.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J*. 2005;81(962):741-5. DOI: 10.1136/pgmj.2004.027532.
2. Olasinska-Wisniewska A, Grygier M. Antithrombotic/Antiplatelet Treatment in Transcatheter Structural Cardiac Interventions-PFO/ASD/LAA Occluder and Interatrial Shunt Devices. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:75. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00075.
3. Rovner A, Valika AA, Kovacs A, Kates AM. Possible paradoxical embolism as a rare cause for an acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2006;23(5):407-9. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00228.x.
4. Krishnamoorthy S, Osman F, Nadir A, Creamer J. Acute ST-elevation myocardial infarction secondary to paradoxical embolism. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):406-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.177.
5. Hakim FA, Kransdorf EP, Abudiyab MM, Sweeney JP. Paradoxical coronary artery embolism - a rare cause of myocardial infarction. *Heart Views*. 2014;15(4):124-6. DOI: 10.4103/1995-705X.151089.
6. Kujime S, Hara H, Enomoto Y, Yoshikawa H, Itaya H, Noro M, et al. A case of paradoxical embolic ST-segment elevation myocardial infarction triggered by sleep apnea. *Intern Med*. 2012;51(14):1851-5. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7069.

- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
- Wilson AM, Ardehali R, Brinton TJ, Yeung AC, Vagelos R. Successful removal of a paradoxical coronary embolus using an aspiration catheter. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(11):633-6. DOI: 10.1038/ncpcardio0681.
- Singh A, Collins B, Qamar A, Gupta A, Fatima A, Divakaran S, et al. Study of young patients with myocardial infarction: Design and rationale of the YOUNG-MI Registry. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):955-961. DOI: 10.1002/clc.22774.
- DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, Gupta A, Collins BL, Biery D, Qamar A, et al. Cocaine and Marijuana Use Among Young Adults With Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(22):2540-2551. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.047.
- Singh A, Collins B, Biery D, Qamar A, Fatima A, Gupta A, et al. Prevalence of prevalence of substance abuse among adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71 (11 Supplement):A178. DOI: 10.1016/S0735-1097(18)30719-8.
- Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J*. 2002;78(915):27-30. DOI: 10.1136/pmj.78.915.27.
- Călin CD, Călin A, Lupu M, Bucșa A, Ginghină C. Acute embolic events—myocardial infarction and stroke, in the presence of an interatrial septal aneurysm. *J Med Life*. 2011;4(3):302-4. PMID: 22567057; PMCID: PMC3168822.
- Kei J, Avilla JK, Cavendish JJ. Rare case of myocardial infarction in a 19-year-old caused by a paradoxical coronary artery embolism. *Perm J*. 2015;19(2):e107-9. DOI: 10.7812/TPP/14-186.
- Meraj-ud Din Shah. A look at atrial septal aneurysm. *E-journal of Cardiology Practice*. 2012;10(17).
- Belkin RN, Hurwitz BJ, Kisslo J. Atrial septal aneurysm: association with cerebrovascular and peripheral embolic events. *Stroke*. 1987;18(5):856-62. DOI: 10.1161/01.str.18.5.856.
- Mügge A, Daniel WG, Angermann C, Spes C, Khandheria BK, Kronzon I, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients. A multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation*. 1995;91(11):2785-92. DOI: 10.1161/01.cir.91.11.2785.
- Janion-Sadowska A, Sadowski M, Zandecki L, Kurzawski J, Polewczyk A, Janion M. Pregnancy after myocardial infarction and coronary artery bypass grafting - is it safe? *Postępy Kardiol Interwencyjnej*. 2014;10(1):29-31. DOI: 10.5114/pwki.2014.41464.
- Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(14):1846-1860. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.
- Bredy C, Mongeon FP, Leduc L, Dore A, Khairy P. Pregnancy in adults with repaired/unrepaired atrial septal defect. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 24):S2945-S2952. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.130.
- Misra S, Conte J, Resar J. Left Atrial Thrombus Associated With Interatrial Septal Occluder 5 Years After Implantation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e002856. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002856.

#### Информация об авторах

**Чумаченко Наталья Владимировна**, к. м. н., кардиолог кардиологического отделения № 3 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5690-2482. E-mail: n-chumachenko@list.ru.

**Кижватова Наталья Владимировна**, к. м. н., кардиолог кардиологического отделения № 3 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, доцент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар, Российская Федерация). ORCID ID: 0000-0003-1477-5061, e-mail: kijnat@yandex.ru.

**Космачева Елена Дмитриевна**, д. м. н., заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID ID: 000-0001-8600-0199, e-mail: kkb1@mail.ru.

**Пахолков Андрей Николаевич**, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0002-3042-0992, e-mail: andrei\_298@mail.ru.

**Федорченко Алексей Николаевич**, д. м. н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5589-2040, e-mail: fedorchenko@mail.ru.

#### Information about the authors

**Natalya V. Chumachenko**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiology Department no. 3, Research Institute — Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5690-2482, n-chumachenko@list.ru.

**Nataliya V. Kijvatova**, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiology Department no. 3, Research Institute — Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Associate Professor of the Department of Therapy no. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1477-5061, kijnat@yandex.ru.

**Helen D. Kosmacheva**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Care, S.V. Ochapovsky Scientific institution — Regional Clinical Hospital no. 1, Head of the Department of Therapy no. 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 000-0001-8600-0199, kkb1@mail.ru.

**Andrey N. Pakholkov**, Surgeon, X-Ray Surgery Department, Research Institute — Ochapovsky Regional Hospital no. 1, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0002-3042-0992, andrei\_298@mail.ru.

**Aleksey N. Fedorchenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment Department Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5589-2040, fedorchenko@mail.ru.

Получено / Received: 30.07.2022

Принято к печати / Accepted: 04.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-97-107

## КРИТИЧЕСКАЯ КОАГУЛОПАТИЯ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

А. А. Рощина, М. И. Юпатова, Н. М. Никитина

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, Саратов, Россия

Важной особенностью патогенеза тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является разнообразие нарушений в свертывающей системе крови, что характеризуется усилением тромботических и микросудистых осложнений. Аномальная коагулопатия напрямую взаимосвязана с риском летального исхода у больных COVID-19. Пациенты с COVID-19 имеют разнообразные изменения системы гемостаза, подобно синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тромботической микроангиопатии или антифосфолипидному синдрому, что является результатом сочетания воспаления с эндотелиальной дисфункцией, тромбоцитопенией потребления, тромбозом сосудов микроциркуляторного русла. Точный механизм коагулопатии, связанной с COVID, все еще выясняется, но, учитывая вероятную многофакторность этиопатогенеза, потенцирующие взаимодействия между иммунной системой и системой гемостаза в настоящее время возможно использование термина ковид-ассоциированная коагулопатия. Мы сообщаем о летальном случае 51-летнего мужчины с тяжелой тромбоцитопенией, значительным повышением фибринолитической активности системы гемостаза, развитием кожно-геморрагического синдрома и тромботических осложнений (инфаркт миокарда), вероятно связанных с развитием ДВС-синдрома на фоне тяжелого течения COVID-19, осложненного тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС). Этот случай подчеркивает необходимость дополнительных исследований механизмов развития коагулопатии при COVID-19 для предотвращения тяжелого течения заболевания и летальных исходов.

**Ключевые слова:** ДВС-синдром, тромбоцитопения, фибринолиз, COVID-19, тяжелый острый респираторный синдром

**Для цитирования:** Рощина А. А., Юпатова М. И., Никитина Н. М. Критическая коагулопатия у пациента с тяжелым течением COVID-19. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(3):97-107. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-97-107.

**Контактное лицо:** Рощина Анна Алексеевна, ranna9@yandex.ru

## MARKABLE COAGULOPATHY IN THE PATIENT WITH SEVERE COVID-19

A. A. Roshchina, M. I. Yupatova, N. M. Nikitina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

The variative coagulation abnormalities with thrombotic and microvascular complications are distinguishing feature of the severe new coronavirus infection (COVID-19) pathogenesis. Abnormal coagulopathy is directly related to the risk of death in COVID-19 patients. In many patients with COVID-19, hemostasis disorders have been observed, which increase the risk of developing DIC (disseminated intravascular coagulation), thrombotic microangiopathy or antiphospholipid syndrome as a result of the pathogenetic factors combination: inflammatory response, endothelial dysfunction, increased platelet consumption, microvascular thrombosis. The mechanism of coagulopathy associated with COVID is still being found, COVID-associated coagulopathy exemplifies the potentiating multi-factor interactions between the immune system and the coagulation. We're reporting a fatal case of 51-year-old male with COVID-19, complicated by severe acute respiratory syndrome (SARS) and severe thrombocytopenia, markedly enhanced fibrinolytic activity with skin-hemorrhagic syndrome, thrombotic complication (myocardial infarction), probably related to the DIC. This case demonstrates the need more basic and clinical research is warranted to further our understanding of the role of coagulation disorders mechanism in COVID-19 to prevent severe outcomes and mortality.

**Keywords:** DIC, thrombocytopenia, fibrinolysis, COVID-19, severe acute respiratory syndrome

**For citation:** Roshchina A. A., Yupatova M. I., Nikitina N. M. Markable coagulopathy in the patient with severe COVID-19. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(3):97-107. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-97-107.

**Corresponding author:** Anna A. Roshchina, ranna9@yandex.ru

## Введение

Начиная с декабря 2019 г. мир «накрыла волна» заболеваемости COVID-19. Менее чем через 18 месяцев после начала пандемии во всем мире зарегистрировано около двухсот миллионов подтверждённых случаев заболевания и четыре миллиона смертей [1]. Важной особенностью патогенеза тяжёлого острого респираторного синдрома является коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, характеризующаяся усилением тромботических и микрососудистых осложнений. Уже в ранних отчётах из Китая описывалось, что риск смертельного исхода от тяжелой инфекции SARS-CoV-2 связан с аномальными нарушениями в свертывающей системе крови, подобными ДВС-синдрому [2]. В этом исследовании 71% умерших пациентов с COVID-19 соответствовали критериям ДВС-синдрома Международного общества тромбоза и гемостаза ISTH [3].

В целом частота развития ДВС-синдрома при COVID-19 невысока, составляя, по данным разных исследователей, от 1 до 8,7% даже при тяжёлом течении, что гораздо реже, чем при сепсисе, где ДВС-синдром встречается примерно в 30% случаев [2]. Наряду с прогрессированием COVID-19 присоединение вторичной инфекции и развитие бактериального сепсиса несомненно вносят свой вклад в частоту развития тяжёлой коагулопатии у данной категории пациентов.

Существуют некоторые различия между традиционным ДВС-синдромом, наблюдаемым при сепсисе, и коагулопатией, развивающейся у пациентов с тяжёлой формой COVID-19. Так, ДВС-синдром при сепсисе обычно приводит к более выраженной коагулопатии потребления и тромбоцитопении по сравнению с коагулопатией, наблюдаемой у пациентов с COVID-19 [4], у которых чаще возникают тромбозы, нежели кровотечения из-за гиперфибринолиза [5]. При инфекции SARS-CoV-2 нередко наблюдается склонность к развитию вторичной тромботической микроангиопатии (ТМА), поражающей сосудистую сеть лёгких, периодически сочетающейся с микроангиопатией в руслах других органов [6–7]. Критерием диагноза ТМА является комбинация таких признаков, как тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия, микроваскулярный тромбоз концевых артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Высказывалось предположение, что локальные лёгочные тромбы (в отличие от тромбозов легочной артерии (ТЭЛА)) при новой коронавирусной инфекции могут развиваться вследствие повреждения лёгочных сосудов и тяжёлого локального воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [7]. Изменения некоторых показателей гемостаза наряду с маркерами вос-

паления коррелируют с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19. В частности, повышение уровня фибриногена, продуктов деградации фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и D-димера напрямую взаимосвязано с тяжестью заболевания [8–10]. Развитие «цитокинового шторма» на фоне COVID-19, вызванное неконтролируемой активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, приводит к повышенной секреции интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина- $1\beta$ , 2, 6, 12, 16, что в конечном итоге приводит к гиперактивации макрофагов, подобный процесс запускает неконтролируемый системный воспалительный ответ и каскад микро- и микроваскулярных осложнений [10].

Известно, что COVID-19 способствует нарушению системы гемостаза по определённым механизмам. Во-первых, сам вирус непосредственно взаимодействует с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 на эндотелиальных клетках, что вызывает тяжёлое эндотелиальное воспаление с последующим сдвигом в сторону прокоагулянтного состояния и микрососудистой коагулопатии [11]. Во-вторых, микроорганизмы накапливают полифосфаты, которые активируют контактный путь свертывания крови [12]. В-третьих, активируется комплемент, тромбоциты и цитокины, такие как ИЛ-6, вызывая эндотелиальное повреждение. Также имеются данные об обнаружении антифосфолипидных антител у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии [13]. Инфекции, в том числе COVID-19, считаются триггерными факторами антифосфолипидного синдрома (АФС), в том числе катастрофического, однако никаких доказательств этого найдено не было, так как не выяснено, являются ли эти антитела реактивными или они сами являются одной из причин развития тромбоза [14]. Критерием диагноза АФС является сочетание признаков сосудистого тромбоза с наличием лабораторных маркеров — волчаночно-антикоагуляната, антител к кардиолипину, бета-2-гликопротеину.

С учётом сложности этиопатогенеза нарушений системы гемостаза при COVID-19 появился общий термин для описания этих изменений — «ковид-ассоциированная коагулопатия» (КаКП). Условно выделяют три стадии: первая (характеризующаяся повышением уровня D-димера), вторая (характеризующаяся повышением уровня D-димера параллельно с умеренным удлинением протромбинового времени (ПТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и активизированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и легкой тромбоцитопенией), третья (соответствующая критическо-

му состоянию пациента, в то время как результаты лабораторных исследований приближаются к классическому ДВС-синдрому [15]). КакП сочетает в себе отдельные особенности различных нарушений гемостаза, однако отличается от каждого из них в целом [16]. Клинические проявления КакП также весьма противоречивы. Так, среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в отделение интенсивной терапии, осложнения со стороны гемостаза были выявлены у 40%. Интересно, что возникали как венозные (79 %), так и артериальные (21 %) тромбозы [17]. Геморрагические осложнения были обнаружены у 21 % пациентов с критически тяжёлым течением COVID-19 [18]. Н. Al-Samkari и соавт. (2020) к предикторам кровотечения относят тромбоцитопению менее  $150 \times 10^9$  /л и уровень D-димера более 2500 нг/мл [19]. К дополнительным факторам риска развития гематом у больных новой коронавирусной инфекцией относят пожилой и старческий возраст, наличие сахарного диабета [20].

Обобщая результаты проведённых исследований, можно сделать заключение о том, что коагулопатия при COVID-19, наиболее вероятно, является результатом сочетания воспаления с эндотелиальной дисфункцией, ДВС-синдрома, тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, что напрямую взаимосвязано с тяжестью заболевания. Точный механизм нарушений в системе гемостаза при COVID-19 всё ещё выясняется, но уже очевидна его многофакторность.

### Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение развития тяжёлой ковид-ассоциированной коагулопатии на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Мужчина, 51 год, заболел остро 8 июня 2020 г. с повышением температуры тела до  $37,5\text{--}38,6^\circ\text{C}$ , спустя три дня появился сухой кашель, потеря обоняния, чувство заложенности в грудной клетке. Лечился самостоятельно жаропонижающими средствами (парацетамол 3 грамма в сутки) с кратковременным эффектом. Спустя 3–4 дня появилась одышка в покое, смешанного характера, температура тела повысилась до гектических цифр:  $39\text{--}39,5^\circ\text{C}$ , в связи с чем был госпитализирован в районную больницу города Маркс (Саратовская область), где на 5-ый день от начала болезни (13 июня 2020) по результатам рентгенографии органов грудной клетки выявлены двусторонние полиморфные очаговые тени, склонные к слиянию, ориентировочно 50% поражения, диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония. При анализе мазка носо-

глотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к РНК Sars-Cov-2 получен положительный результат. В районной больнице проводилось лечение раствором Цефтриаксона 4 грамма в сутки внутривенно капельно, Дексаметазоном 20 мг в сутки внутривенно струйно, инфузионная терапия с эуфиллином в объёме 400 мл/сутки, однако одышка прогрессивно усиливалась (ЧДД 24–26 в минуту), сохранялась гипертермия до  $38,5^\circ\text{C}$ , нарастала слабость.

18 июня 2020 г. (10-ые сутки от начала заболевания) пациент был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в приёмное отделение инфекционной больницы по борьбе с новой коронавирусной инфекцией (Перинатальный центр) г. Саратова по экстренным показаниям в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью (ДН).

Из анамнеза известно, что пациент страдает сахарным диабетом 2 типа в течение 5-ти лет, регулярно принимает пероральные сахароснижающие средства (Глимепирид — 4 мг дважды в день, Метформин — 1000 мг один раз в день), не курит. В течение последних 7–8 лет отмечается артериальная гипертензия с повышением артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. максимально, регулярной антигипертензивной терапии не получает.

При поступлении (10-ый день заболевания) пациент предъявляет жалобы на выраженную слабость, одышку смешанного характера, кашель с трудноотделяемой желтоватой мокротой и повышение температуры тела до  $39^\circ\text{C}$ . При объективном осмотре сознание ясное, кожа обычной окраски, влажная, положение активное, частота дыхательных движений — 23–24 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) 89–90% при дыхании атмосферным воздухом, АД — 125 и 80 мм рт.ст., тоны сердца приглушены, аритмичны, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92–100 в минуту. Индекс массы тела (ИМТ) —  $32,5 \text{ кг/м}^2$  (ожирение 1 степени). С учётом выраженной интоксикации, гектической лихорадки, кашля с мокротой, изменений на рентгенограмме, снижения  $\text{SpO}_2$  ниже 90%, тахикардии, нормального уровня АД состояние расценено, как тяжёлое, суммарный балл, согласно протоколу оценки тяжести состояния пациента (NEWS), — 9 ( $\geq 7$ , высокий). В приёмном отделении выставлен диагноз — «U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлое течение. J18.8 Двусторонняя полисегментарная пневмония, Ro 2, тяжёлое течение, осложнённая ДН 1–2 степени).

В общем анализе крови (ОАК) при поступлении отмечался лейкоцитоз до  $19,6 \times 10^9$ /л, уровень лимфоцитов —  $4,2 \times 10^9$ /л, эритроцитов —  $4,14 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 148 г/л, обращала на

себя внимание умеренная тромбоцитопения  $80 \times 10^9/\text{л}$ . По данным биохимического анализа крови при поступлении, выявлено значительное повышение уровня острофазовых показателей: высокочувствительного С-реактивного белка (вч СРБ) — до 36 мг/л (норма до 5 мг/л), ферритина — до 662 мкг/л (норма 20–250 мкг/л), а также повышение креатинин фосфокиназы (КФК) до 1351 ЕД/л (норма 26–174 ЕД/л), экспресс-тест на тропонин I положительный (качественным методом, при наличии в пробе сTn I в концентрации выше чувствительности и cut-off, равной 0,5 нг/мл), повышение уровня трансаминаз (АЛТ — 166 Ед/л (до 40 Ед/л), АСТ — 385 Ед/л (до 40 Ед/л)), выявлены нарушения азотистого и углеводного обмена (креатинин — 160 мкмоль/л (норма 62–115 мкмоль/л), мочевины — 22,8 ммоль/л (норма — 3,2–7,3 ммоль/л), глюкоза — 12,6 ммоль/л (норма 3,7–6,1 ммоль/л), электролиты

(калий, натрий, магний, хлориды) — в пределах нормы. По результатам коагулограммы отмечалось повышение Д-димера до 1200 нг/мл (норма до — 500 нг/мл), ПТВ 19,3 секунд (11–16 секунд), остальные параметры оставались в пределах нормы: АЧТВ — 25,6 секунд (норма 21,1–36,5 секунд), фибриноген — 3,6 г/л (норма 2–4 г/л).

При выполнении ЭКГ диагностирована фибрилляция предсердий с ЧСС 90–105 ударов в минуту (рис. 1).

В стационаре проводилась постоянная оксигенотерапия увлажненным кислородом со скоростью потолка 5–6 л в минуту через лицевую неререверсивную маску с резервным мешком, на фоне которой  $\text{SpO}_2$  составляла 95%. С учётом длительности заболевания, сохранения гектической лихорадки, наличия лейкоцитоза, гнойного характера мокроты нельзя было исключить присоединение бактериальной инфекции. Произведена смена антибактериальной терапии, проводимой амбулаторно в течение 5 дней. Назначены защищенные цефалоспорины 3-го поколения (раствор Цефоперазона с сульбактамом 1+1 грамма два раза в сутки внутривенно капельно), а также антикоагулянтная терапия в профилактической дозе (раствор Эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки) в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 7 версия от 03.06.2020» [21], продолжена пероральная гипогликемическая терапия, назначены  $\beta$ -блокаторы (бисопролол 5 мг в сутки) с целью реализации стратегии ЧСС-контроль при фибрилляции предсердий неустановленной давности.

При наблюдении в течение суток обращало на себя внимание повышение лабораторных маркеров повреждения миокарда при отсутствии клинических признаков острого коронарного синдрома и соответствующих изменений на ЭКГ, что могло соответствовать острому повреждению миокарда, согласно четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (Европейское Общество Кардиологов, 2018) [22] на фоне COVID-19. Отмечено появление точечных, сливных геморрагий и экхимозов на коже верхних и нижних конечностей, живота. Сохранялась выраженная тромбоцитопения ( $80\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$ ), по данным коагулограммы — коагулопатия потребления с активацией местного фибринолиза, удлинение протромбинового времени (ПТВ) более чем в два раза от исходного, резкое снижение уровня фибриногена, повышение Д-димеров до 1600 нг/мл, нарастание уровня трансаминаз до 10 норм. Обсуждалось развитие второй-третьей стадии ДВС-синдрома, вторичной ТМА, антифосфолипидного синдрома. Необходимо отметить,

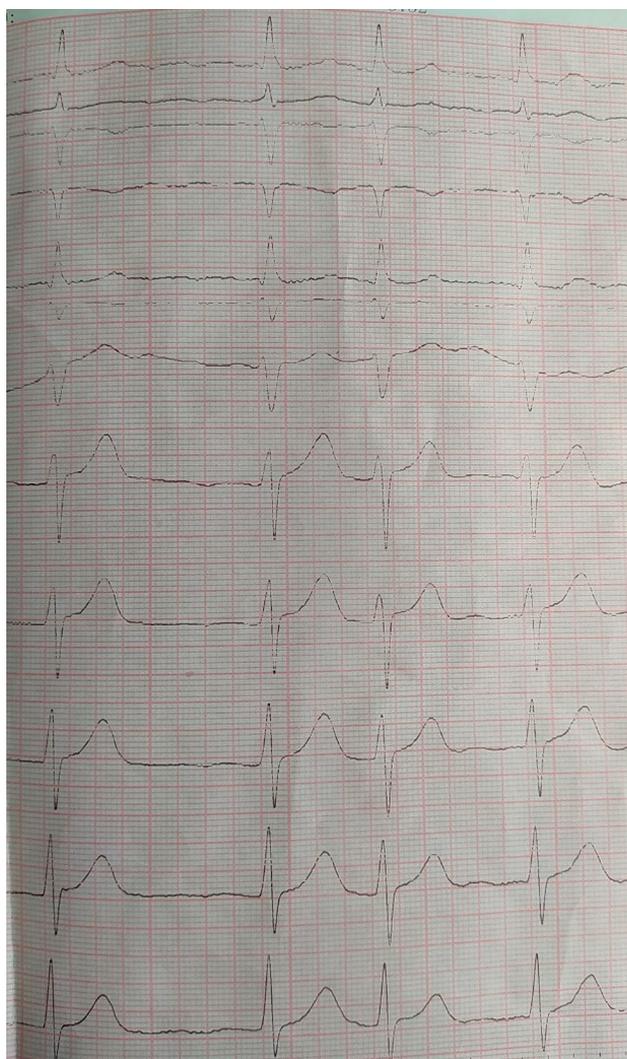


Рисунок 1. На ЭКГ нерегулярные интервалы RR, отсутствие зубцов P, волна фибрилляции f с различной амплитудой и формой. Электрическая ось сердца резко отклонена влево, QRS — 0,08 сек, QTc — 0,32 сек.

что для диагностики ДВС-синдрома основополагающими являются тесты определения содержания в крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) или продуктов деградации фибриногена (ПДФ), что свидетельствует об активизации фибринолиза, характерного для ДВС, однако определение Д-димеров является широкодоступной альтернативой в условиях стационарного обследования с использованием шкалы ДВС Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) (3).

На 12-ый день от начала заболевания, учитывая сохраняющуюся гипертермию до 38,5°C и появление кашля с отделением гнойной мокроты на фоне продолжающейся антибактериальной терапии, нарастание лейкоцитоза до  $18 \times 10^9/\text{л}$ , уровня вч СРБ — до 85 мг/л, роста уровня прокальцитонина крови (ПТК) — до 1,2 нг/мл (норма — менее 0,05 нг/мл), к лечению добавлен второй антибактериальный препарат — респираторный фторхинолон (Левифлоксацин 500 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки). Вновь обсуждалась высокая вероятность развития бактериального сепсиса.

Несмотря на постоянную кислородотерапию потоком 5–6 л/мин., одышка нарастала,  $\text{SpO}_2$  не превышала 93%, при дыхании атмосферным воздухом быстро снижалась до 86–85%. Была увеличена скорость потока кислорода до 10 л в минуту, к лечению добавлены системные пероральные глюкокортикоиды (ГК) (метилпреднизолон, 24 мг в сутки). С учётом декомпенсации углеводного обмена больной был переведён на инсулинотерапию (24 ЕД в сутки), доза антикоагулянтов в связи с развитием геморрагического син-

дрома и выраженной тромбоцитопенией не повышалась.

На 15-ый день заболевания в связи с прогрессированием тяжёлого острого респираторного синдрома (одышка в покое, ЧДД — 25 в минуту, снижение  $\text{SpO}_2$  до 84 % на фоне постоянной оксигенотерапии 10 л в минуту) и кожного геморрагического синдрома больной по тяжести состояния был переведён в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При осмотре в ОРИТ визуализировались множественные сливающиеся экхимозы, подкожные кровоизлияния по всему телу, особенно в области живота, коленных суставов, предплечий, голеней, местах подкожных инъекций с образованием булл, заполненных серозно-геморрагическим содержимым, развитием эпидермолиза кожи верхних и нижних конечностей (рис. 2–6). В ОАК нарастал лейкоцитоз ( $23,0 \times 10^9/\text{л}$ ) с нейтрофильным сдвигом, появилась анемия лёгкой степени, отмечено резкое падение уровня тромбоцитов до  $31 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень вч СРБ составил 135 мг/л, ПКТ крови — 2 нг/мл. Риск госпитальной летальности вследствие полиорганной недостаточности у больного с вероятным сепсисом был расценен как высокий (SOFA — 9 баллов). Начата неинвазивная искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с постоянным положительным давлением (режим СРАР) 10 см водного столба. На этом фоне  $\text{SpO}_2$  увеличилась до 94%. При исследовании кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови диагностировано компенсированное состояние: рН крови — 7,35,  $\text{pCO}_2$  — 45 мм рт ст,  $\text{pO}_2$  — 110 мм рт ст. В связи с неуклонным нарастанием



**Рисунок 2.** Подкожные экхимозы ладоней, пальцев, геморрагии околоногтевой, подногтевой зон. Фотография с разрешения пациента.



**Рисунок 3.** Подкожные геморрагии предплечий, туловища, везикулы, буллы, заполненные серозным содержимым, десквамация эпидермиса с раневой поверхностью. Фотография с разрешения пациента.



**Рисунок 4. Кожно-геморрагический синдром нижних конечностей, крупные буллы с серозным содержимым, трофические нарушения, подкожные гематомы. Фотография с разрешения пациента.**



**Рисунок 5. Подкожные гематомы, экхимозы живота в зоне инъекций гепарина. Фотография с разрешения пациента.**

лейкоцитоза высокий уровень ПКТ произведена смена антибактериальной терапии (добавлен антибиотик из группы карбапенемов Меропенем 3 г в сутки внутривенно капельно в сочетании с респираторным фторхинолоном Моксифлоксацин 400 мл в сутки внутривенно капельно), инфузионная терапия до 500 мл внутривенно капельно в сутки, парентеральное введение системных ГКС с увеличением дозы (Дексаметазон, 36 мг, в сутки внутривенно струйно), петлевых диуретиков (Фуросемид, 40 мг, внутривенно струйно), продолжена инсулинотерапия с увеличением дозы по уровню гликемии (54 ЕД инсулина короткого действия подкожно в сутки).

На 17-ый день от начала заболевания

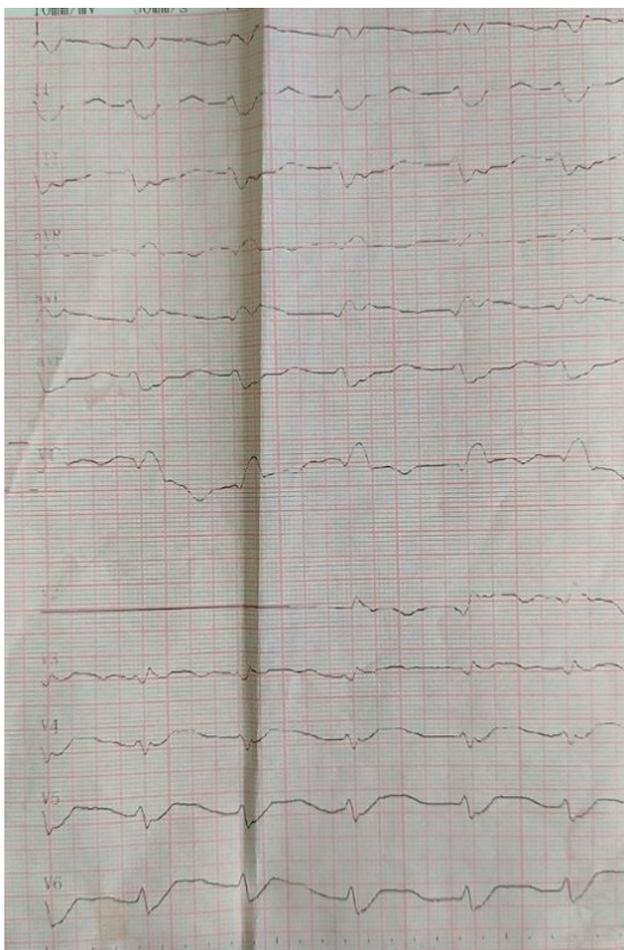
(25.06.2020) на фоне продолжающейся СРАР-терапии (РЕЕР — 11 см водного столба, FiO<sub>2</sub> — 100%) у пациента произошло резкое снижение АД до 70/40 мм рт. ст. при этом болей в области сердца не отмечалось. На ЭКГ (рис. 7) появилась бифасцикулярная блокада — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) и полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) на фоне сохраняющейся фибрилляции предсердий с ЧСС 120–130 в минуту. Тропониновый тест — положительный (качественным методом). По результатам коагулограммы отмечалось критическое снижение фибриногена (0,8 г/л), увеличение ПТВ в 2,5 раза, АЧТВ — в 3 раза, МНО — 6,5 с высоким риском кровотечения, уровень тромбоцитов в периферической крови снижен до  $35 \times 10^9/\text{л}$ , что свидетельствовало о преобладающей фибринолитической фазе коагулопатии.

Внезапная гипотония, появление маркеров повреждения миокарда, изменения на ЭКГ (новая блокада ЛНПГ), коагулопатия потребовали заподозрить острый тромбоз в системе коронарных артерий, диагностировать острый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка с подъёмом сегмента ST, осложнённый острой левожелудочковой недостаточностью Killip 4 (кардиогенный шок). Отсутствие болевого синдрома объяснялось наличием сахарного диабета с нейропатией, тяжёлым состоянием больного. Однако похожая симптоматика могла быть результатом тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии или локальным тромбообразованием *in situ* в системе легочных артерий — резкая гипотония, тахисистолическая форма фибрилляции предсердий, полная блокада ПНПГ.

Начата инфузия вазопрессоров (допамин 3 мкг/кг/час внутривенно капельно в виде непрерывной инфузии при помощи инфузомата), антикоагулянтная терапия (гепарин 1000 ЕД/час внутривенно струйно), двойная дезагрегантная терапия (нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и тикагрелора (180 мг), затем в поддерживающей). С учётом ограничений маршрутизации больных, связанных с COVID-19 в первую волну инфекции, перевод пациента в высокоспециализированный сосудистый центр, отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения был невозможен, выполнение ангиографии лёгочных артерий также было затруднено, продолжено лечение в условиях ОРИТ ковид-госпиталя. Основная проблема у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) на фоне тромбоцитопении заключается в принятии решения о возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и назначении антитромбоцитарных препаратов. В настоящее время нет оснований на убедительной доказательной базе рекоменда-



**Рисунок 6.** Подкожные гематомы, экхимозы плеча и предплечья. Фотография с разрешения пациента.



**Рисунок 7.** На ЭКГ фибрилляция предсердий тахисистолической формы с ЧСС 120–130 в минуту, электрическая ось сердца резко отклонена влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса (QRS 0,12 секунд), QTc 0,30 секунд.

ций, предлагающих оптимальный подход к ведению таких больных. Литературные данные этому по вопросу противоречивы, часть проведённых исследований свидетельствует о неблагоприятном клиническом и прогностическом значении тромбоцитопении при ОКС, другие же не показали неблагоприятного влияния тромбоцитопении на клинические проявления и долгосрочный прогноз [23].

К концу 17-го дня болезни показатели коагулограммы достигли пика по уровню АЧТВ, ПТВ, уровень фибриногена снизился до минимальных значений, прогрессировала тромбоцитопения (рис. 8), при этом Д-димеры были повышены до 2000 нг/мл.

Помимо кожно-геморрагического синдрома, впервые была выявлена гематурия (40 эритроцитов в поле зрения в общем анализе мочи), что характерно для терминальной стадии ДВС-синдрома, которая характеризуется генерализованным фибринолизом, возможными паренхиматозными кровотечениями, петехиальными высыпаниями на коже и внутренних органах, гематурией, полиорганной недостаточностью. Однако для истинной гипокоагуляционной стадии нетипично повышение уровня Д-димера, наблюдающееся у пациента, что может быть связано с особенностями течения именно «ковид-ассоциированной» коагулопатии. Генез ДВС-синдрома связан не только с наличием тяжёлого COVID-19, но и присоединением нозокомиальной инфекции (выраженный лейкоцитоз до  $28,2 \times 10^9/\text{л}$  с нейтрофильным сдвигом, повышение уровня ПКТ в 40 раз от верхней границы нормы — 2,0 нг/мл), развитием бактериального сепсиса. По данным рентгенографии органов грудной клетки, существенной динамики по объёму поражения лёгких от исходного не наблюдалось (45–50%), однако появились признаки сердечно-сосудистой недостаточности, а именно выраженное сгущение бронхо-сосудистого рисунка в прикорневых отделах.

С учётом доминирующих признаков коагулопатии потребления в стадии гипокоагуляции и с целью восполнения дефицита плазменных факторов свертывания крови перелиты две дозы плазмы объёмом 600 мл, после чего отмечалось снижение АЧТВ и ПТВ, рост уровня фибриногена. Однако состояние пациента оставалось крайне тяжёлым, клинического улучшения не отмечалось, кожно-геморрагический синдром прогрессировал. По данным лабораторного исследования, АЛТ — 225 Ед/л, АСТ — 362 Ед/л, мочевины — 21,9 ммоль/л, креатинин — 127 мкмоль/л, вч СРБ — 49,4 мг/л, ферритин — 685 мкг/л.

На 20-й день болезни (28 июня 2020) в 00.00 состояние пациента резко ухудшилось: сознание нарушилось (12 баллов по шкале комы

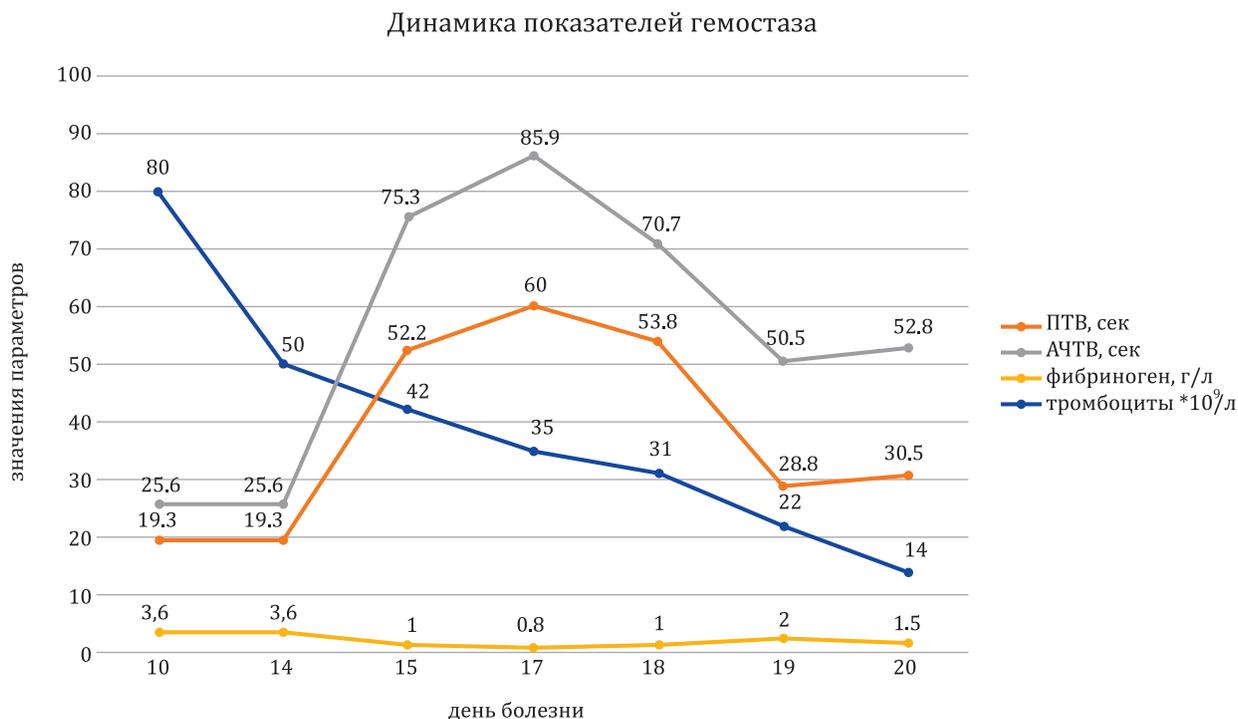


Рисунок 8. Показатели коагулограммы больного в течение 20 дней заболевания COVID-19.

Глазго (ШКГ), отмечено нарастание дыхательной недостаточности, развитие острого респираторного дистресс-синдрома (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 мм рт.ст.), выраженного отёка верхних и нижних конечностей с критическим нарушением микроциркуляции, АД — 100/60 мм рт. ст. на фоне вазопрессорной терапии. Начата ИВЛ аппаратом «Newport e360» в режиме VCV с параметрами: f — 16 в минуту, Vt — 500 мл, PEP — 8,0 см вод. ст., P max — 20 см вод. ст., FiO<sub>2</sub> — 100%, SatO<sub>2</sub> — 94%. Через два часа сознание пациента — 4–5 баллов по ШКГ, периферический и центральный (на сонных артериях) пульс не определялись, по ЭКГ-монитору — крупноволновая фибрилляция желудочков. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, включая дефибрилляцию, трёхкратно с интервалом 2 минуты, непрямой массаж сердца с частотой компрессий грудной клетки 100–120 в минуту, по кардиомонитору зарегистрирована асистолия. Продолжен непрямой массаж сердца, введение адреналина гидрохлорида 1 мг внутривенно струйно каждые 3 минуты (суммарно 1 мг/мл — 10 мл). Через 30 минут безуспешной реанимации в полном объёме зафиксирована биологическая смерть больного.

Был сформулирован посмертный диагноз. Основной — «1. Ишемическая болезнь сердца. Острый трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка. Гипертоническая болезнь III стадия, неконтролируемая, риск очень высокий IV. 2. Коронавирусная

инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжёлое течение».

Фоновый — «Сахарный диабет 2 типа, декомпенсированный. Ожирение 1 степени».

Осложнение — «Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности. ДВС-синдром, IV фаза. Геморрагический синдром. Тромбоцитопения. Печёчно-почечная недостаточность. Острая сердечная недостаточность. Тяжёлый острый респираторный синдром. Состояние после реанимации и ИВЛ».

Протокол патологоанатомического вскрытия: паренхиматозная дистрофия, острое общее венозное полнокровие внутренних органов, головной мозг отёчен, вклинивание стловых структур в большое затылочное отверстие, в миокарде на разрезе передней стенки левого желудочка обнаружен очаг пестрого вида 3×4 см, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий сердца до 60% нисходящей ветви правой коронарной артерии, концентрическая гипертрофия миокарда (масса миокарда — 360 г, толщина стенки левого желудочка — 1,7 см, правого — 0,4 см), лёгкие уплотнены, мелкоочаговые альвеолярные кровоизлияния, отёк лёгких, с поверхности разрезов стекает жидкая пенящая кровь, в просвете бронхов обильная грязно-серая пенящая жидкость — серозно-гнояная пневмония. Множественные кровоизлияния в слизистую желудка. Крупнокапельная дистрофия гепатоцитов. Некроз извитых канальцев почек. Вторично-

сморщенные почки. Гиперплазия селезенки с обильным соскобом.

Таким образом, имеется совпадение диагнозов.

Сепсис, синдром полиорганной недостаточности, ДВС — синдром явились осложнением COVID-19. Коагулопатия на фоне тяжёлого течения COVID-19 способствовала декомпенсации коронарного кровообращения, развитию инфаркта миокарда с летальным исходом.

### Обсуждение

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19) вызывает целый спектр патологических состояний, в патогенезе которых лежит тяжёлое провоспалительное состояние, что может быть связано с уникальной коагулопатией и прокоагулянтной эндотелиальной дисфункцией. Эндотелиальный тропизм SARS-CoV2 может также изменить клиническую картину COVID-19 у восприимчивых пациентов и вызвать обострение основных сосудистых заболеваний. Первоначально инфекция COVID-19 вызывает заметное повышение уровня продуктов деградации фибриногена и D-димера/фибриногена. Это связано с системной гиперкоагуляцией и частыми венозными тромбозами/тромботическими осложнениями, а также микрососудистыми тромботическими нарушениями, которые встречаются гораздо чаще, чем развернутый ДВС-синдром и кровотечения. Мы рассмотрели пример критической коагулопатии, генез которой очевидно связан с тяжёлым течением COVID-19. У представленного в клиническом наблюдении пациента выявлены следующие нарушения гемостаза: значительное снижение тромбоцитов при явлениях фибринолиза (повышение ПТВ, АЧТВ, падение уровня фибриногена, выраженный кожно-геморрагический синдром, в последующем развитие острого тромбоза коронарной артерии и инфаркта миокарда). Указанные нарушения системы гемостаза наблюдались на фоне тяжёлого течения COVID-19 острого респираторного синдрома у больного с предсуществующей патологией сердечно-сосудистой системы, ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Учитывая сочетание доминирующих гипокоагуляционных механизмов с развитием тромбоза в системе коронарных артерий наиболее вероятно развитие ДВС-синдрома у представленного пациента.

С учётом его длительного пребывания в стационаре, постоянно высокого уровня лейкоцитоза, повышения ПКТ, спленомегалии и обильного соскоба селезенки (по результатам вскрытия) наиболее вероятно присоединение нозокомиальной инфекции и развитие сепсиса, что усугубило течение коагулопатии. Рассматривался вариант ТМА как при-

чина тромбоцитопении, анемии и полиорганной дисфункции. Однако истинно микроангиопатический гемолитический характер анемии не установлен, поражение почек за время наблюдения носило транзиторный кратковременный характер, поражения ЦНС не наблюдалось, а эффект от плазмотрансфузии был сомнительным. Ещё одной версией причины тромбоза коронарных сосудов было развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома, так как подобные нарушения возможны при критическом течении COVID-19, учитывая, что SARS-CoV2 может потенцировать патогенные эффекты, включая активацию эндотелиальных клеток, моноцитов, тромбоцитов и комплемента, что приводит к провоспалительному состоянию и протромботическим явлениям [24]. Однако при АФЛ синдроме исходно преобладает гиперкоагуляционное состояние, а у нашего пациента — гипокоагуляция. Патогенез и механизмы коагулопатии при COVID-19 сложны и разнообразны, каждый причинный фактор можно рассматривать по отдельности и в совокупности. Сложность диагностики нарушений гемостаза заключалась в проблеме полноценного исследования всех маркеров нарушения гемостаза, в том числе исследования антитромбина III при малоэффективной гепаринотерапии, проблеме выполнения специализированного обследования (КТ-ангиопульмонографии, коронарографии) и лечения в первую волну коронавирусной инфекции 2020 г. Объём трансфузии свежезамороженной плазмы, необходимой в фазу гипокоагуляции, был ограничен в первую очередь развитием острого инфаркта миокарда, риском гипертонии, по этой же причине возникли сложности с переливанием тромбоконцентрата и криопреципитата. Наличие исходной тромбоцитопении у пациента при госпитализации и её прогрессирование на фоне инфекции наводило на мысль о первичной иммунной тромбоцитопении, однако введение препаратов иммуноглобулина G не рассматривалось с учётом возможного увеличения риска тромбозов у данной категории больных [25] и ввиду низкой доказательной базы эффективности их применения у пациентов с COVID-19 и сепсисом.

Непосредственной причиной смерти явилось развитие тромботических осложнений коагулопатии — инфаркта миокарда. С учётом того, что инфаркт миокарда диагностирован на фоне тяжёлой гипоксии (ТОРС) пациента, потребовавшей кислородной поддержки вплоть до инвазивной ИВЛ, и с учётом тахикардии можно было бы обсуждать 2 тип инфаркта миокарда (несоответствие потребностей миокарда в кислороде и его доставке, не связанном с атеротромбозом коронарной артерии), согласно классификации типов инфаркта миокарда 2018 г. [22]. В то же время выявленное на аутопсии атеросклеротическое поражение коро-

нарных артерий у пациента с факторами кардиоваскулярного риска (ожирение, декомпенсированный сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия) делает ИБС основной причиной развития атеротромбоза у данного пациента. Эти факторы (ТОРС, сепсис, ДВС-синдром, атеротромбоз) создали «порочный круг», приведший к неблагоприятному исходу заболевания у данного пациента.

### Заключение

В заключении следует отметить, что острый интерес клиницистов к проблеме COVID-19 связан с разнообразием и малоизученностью патологических процессов, происходящих под влиянием вируса SARS-CoV-2 в организме, однако известно, что одним из неизменных спутников тя-

желого течения COVID-19 является нарушение в системе гемостаза с наличием тромботических и микрососудистых осложнений, а аномальная коагулопатия напрямую взаимосвязана с риском летального исхода у данной категории больных.

Необходимость дифференциальной диагностики разнообразных нарушений системы гемостаза трактует потребность в проведении доступных разнообразных диагностических тестов. Расширение представлений о разнообразии факторов и механизмов коагулопатии у больных COVID-19 определяют необходимость повышения информированности практикующих врачей о данной патологии.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2021;71:111–116. DOI: 10.1016/j.coi.2021.07.003
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
3. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
4. Hoechter DJ, Becker-Pennrich A, Langrehr J, Bruegel M, Zwissler B, Schaefer S, et al. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. *Thromb Res.* 2020;196:186–192. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.030
5. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681–686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
7. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1230–1232. DOI: 10.1055/s-0040-1712097
8. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2539–2547. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314872
9. Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP, Maghfirah I, Rachmi DA, A'yun MQ, et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2021;77(2):221–231. DOI: 10.3233/CH-200978
10. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
12. Baker CJ, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate in thrombosis, hemostasis, and inflammation. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):18–25. DOI: 10.1002/rth2.12162
13. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
14. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2020;13:1179544120978667. DOI:10.1177/1179544120978667
15. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15–27. DOI: 10.1159/000512007
16. Юпатов В.Д., Пономарева Е.Ю. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: патогенетические особенности и практические аспекты диагностики и лечения (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2021;17(4):741–746. eLIBRARY ID: 48155719
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. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275. DOI: 10.1186/s13054-020-03025-y
19. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. DOI: 10.1182/blood.202006520

20. Mechineni A, Nanavati S, Solis RA, Ismail M. Dilemma of systemic anticoagulation: a COVID-19 patient with spontaneous chest wall hematoma. *Chest*. 2020;158(4):A409. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.400
21. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В., Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Байбарина Е.Н. и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). *Министерство здравоохранения Российской Федерации*. 2020. С. 165
22. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Vanhals JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
23. Liu S, Song C, Zhao Y, Guan C, Zhu C, et al. Impact of baseline thrombocytopenia on the long-term outcome of patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: An analysis of 9,897 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2019;93(1):764-771. DOI: 10.1002/ccd.28030
24. Merrill JT, Erkan D, Winakur J, James JA. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):581-589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5
25. Rungjirajitranon T, Owattanapanich W. A serious thrombotic event in a patient with immune thrombocytopenia requiring intravenous immunoglobulin: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):25. DOI: 10.1186/s13256-018-1955-x.

## Информация об авторах

**Рощина Анна Алексеевна**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. Минздрава России, г. Саратов, Россия; ORCID ID: 0000-0002-6312-0427; e-mail: ranna9@yandex.ru.

**Юпатова Мария Игоревна**, ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия; ORCID ID: 0000-0002-8120-4424; e-mail: agent.smi@mail.ru.

**Никитина Наталья Михайловна**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Россия; ORCID ID: 0000-0002-0313-1191; e-mail: nikina02@yandex.ru.

## Information about the authors

**Anna A. Roshchina**, PhD, Associate Professor of the Hospital Therapy Department of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia; ORCID ID: 0000-0002-6312-0427; e-mail: ranna9@yandex.ru.

**Maria I. Yumatova**, Resident of the Hospital Therapy Department of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia; ORCID ID: 0000-0002-8120-4424; e-mail: agent.smi@mail.ru.

**Natalia M. Nikitina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Hospital Therapy Department of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia; ORCID ID: 0000-0002-0313-1191; e-mail: nikina02@yandex.ru.

Получено / Received: 21.06.2022

Принято к печати / Accepted: 26.08.2022

© Шавкута Г.В., 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-108-115

## ХРОНИЧЕСКАЯ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ

Г. В. Шавкута

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

Несмотря на возросший интерес научной общественности к заболеваниям, ассоциированным с атеросклерозом, широкое применение и доступность в клинической практике диагностических методов исследования (доплеровское ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), позволяющих визуализировать сосуды брюшной полости, хроническая мезентериальная ишемия остается недооценённым, недиагностированным и недостаточно изученным заболеванием, главным образом из-за отсутствия знаний и осведомленности среди врачей, что приводит к задержкам диагностики, отсроченному лечению пациентов и значительно повышает риск летального исхода. В настоящее время разработаны и внедряются новые рекомендации по клинико-физикальной, лабораторной и инструментальной диагностике хронической мезентериальной ишемии. Эти документы должны помочь врачам первичного звена здравоохранения в раннем выявлении этого заболевания, оптимизации лечения и снижении смертности от данной патологии. В лекции освещены вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинического течения, лабораторной и инструментальной диагностики, а также возможности консервативного и хирургического лечения хронической мезентериальной ишемии.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, хроническая мезентериальная ишемия, атеросклероз сосудов брюшной полости, абдоминальная боль, ситофобия, клинико-лабораторная и инструментальная диагностика, хирургическое лечение

**Для цитирования:** Шавкута Г. В. Хроническая мезентериальная ишемия. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(3):108-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-108-115.

**Контактное лицо:** Шавкута Галина Владимировна, semmed@mail.ru

## CHRONIC MESENTERIC ISCHEMIA

G. V. Shavkuta

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

Despite the increased interest of the scientific community in diseases associated with atherosclerosis, the widespread use and availability in clinical practice of diagnostic research methods (Doppler ultrasound, CT, MRI), allowing to visualize the vessels of the abdominal cavity, chronic mesenteric ischemia remains an underestimated, undiagnosed and insufficiently studied disease, mainly due to the lack of knowledge and awareness among doctors, which leads to delays in diagnosis and delayed treatment of patients, which significantly increases the risk of death. Currently, new recommendations for clinical, physical, laboratory and instrumental diagnostics of chronic mesenteric ischemia have been developed and are being implemented. These documents should help primary care physicians in early detection of this disease, optimization of treatment and reduction of mortality from this pathology. The lecture highlights the issues of etiology, pathogenesis, classification, clinical course, laboratory and instrumental diagnostics, as well as the possibilities of conservative and surgical treatment of chronic mesenteric ischemia.

**Keywords:** clinical recommendations, chronic mesenteric ischemia, atherosclerosis of abdominal vessels, abdominal pain, sitophobia, clinical laboratory and instrumental diagnostics, surgical treatment

**For citation:** Shavkuta G. V. Chronic mesenteric ischemia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(3):108-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-108-115.

**Corresponding author:** Galina V. Shavkuta, semmed@mail.ru

## Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ)

Совершенствование методов визуализации (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, доплер УЗИ, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и др.) и их доступность в реальной клинической практике привели к расширению возможности раннего выявления хронической мезентериальной ишемии (ХМИ) и своевременного оперативного лечения для купирования клинической симптоматики, улучшения качества жизни и снижения риска развития острой мезентериальной ишемии с летальным исходом.

Впервые о поражении непарных висцеральных ветвей брюшной аорты было упомянуто в 1834 г. на вскрытии немецкий патологоанатом. F. Tiedemann обнаружил окклюзию ствола верхней брыжеечной артерии. В 1904 г. G. Vacelli ввел термин *angina abdominalis* («брюшная ангина») [1, 2]. В настоящее время предложено несколько терминов, описывающих данное состояние: «хроническая мезентериальная ишемия», «абдоминальная ангина», «мезентериальная артериальная недостаточность» и др. [3, 4]. В отечественной литературе общепринятым является термин «хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения» [5]. В МКБ-10 присутствует шифр К 55.1 «Хронические сосудистые болезни кишечника» [6], в МКБ-11 — DD 31 «Хронические сосудистые расстройства кишечника» [7].

По мнению ряда европейских и мировых экспертов, до настоящего времени ХМИ остается недооцененным и недостаточно изученным заболеванием, главным образом из-за отсутствия знаний и осведомленности среди врачей, что приводит к задержкам диагностики и отсроченному лечению пациентов с ХМИ [8–12].

### Определение ХМИ

Хроническая мезентериальная ишемия (ХМИ) — заболевание, возникающее при хроническом нарушении кровообращения по непарным висцеральным ветвям брюшной аорты, клинически проявляющееся болями в животе, возникающими после приема пищи, нарушениями моторно-секреторной и абсорбционной функции кишечника, прогрессирующим похуданием [13–15].

## Эпидемиология

Распространённость бессимптомного стеноза чревной артерии и/или верхней брыжеечной артерии, по данным некоторых авторов, у больных до 65 лет составляет 3%, увеличивается с возрастом и составляет 18% у больных старше 65 лет, а у лиц 80 лет и старше может достигать 67% [17–19].

**ХМИ развивается, как правило, при многососудистом поражении мезентериальных артерий, в то время как изолированные стенозы артерий не вызывают ишемию кишечника** [20, 21]. Однако, реваскуляризация только одной мезентериальной артерии при изолированном стенозе приводит к купированию клиники ишемии кишечника [19, 22–25].

### Факторы риска [11]

Факторы, предрасполагающие к атеросклерозу, связаны с повышенным риском развития ХМИ.

К ним относятся следующие:

- возраст;
- курение;
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- гиперхолестеринемия (хотя у ряда пациентов может наблюдаться и гипохолестеринемия из-за их хронического недоедания).

**Возраст.** Возникновение стенозирующего поражения мезентериальных артерий находится в тесной корреляционной связи с возрастом пациента.

В исследовании O. Jarvinen и соавторов по данным аутопсий 120 пациентов без предварительной выборки стенозы брыжеечных артерий были выявлены у 67% пациентов в возрасте 80 лет и более, в то время как у пациентов в возрасте до 40 лет этот показатель составил всего 6%. Согласно данным K. Hansen, несмотря на высокую частоту (17,5%) выявляемости стенозов мезентериальных артерий у пожилых пациентов в возрасте старше 65 лет, частота стенозов для разных возрастных групп варьировалась в диапазоне 14,5–21,1%, без тенденции к прогрессированию в зависимости от возраста (65–69 лет — 21,1%; 70–74 года — 14,2%; 75–79 лет — 19,7%; 80 лет и старше — 18,6%).

**Курение.** Курение является одним из основных факторов риска развития атеросклероза мезентериальных артерий. По данным разных авторов, среди пациентов с ХМИ курильщиками яв-

ляются 52–75%.

### Другие факторы риска атеросклероза.

В большинстве оцениваемых групп пациентов с ХМИ, артериальная гипертензия встречается у 37–67%, атеросклероз артерий нижних конечностей — у 55%, сахарный диабет — у 48%, хроническая коронарная болезнь сердца — у 43%, дислипидемия — у 10% пациентов.

### Анатомо-физиологические особенности мезентериального кровообращения

Кровоснабжение органов пищеварения осуществляется брюшным отделом аорты и её ветвями. От брюшной аорты отходят брыжеечные артерии. Чревная артерия является первой ветвью, она отходит от передней поверхности аорты ниже аортального отверстия диафрагмы и последовательно разветвляется на селезёночную, печёночную и левую желудочную артерии. Тромбоэмболия в ней возникает редко, так как чревная артерия достаточно короткая и очень быстро делится на ветви [8, 27–29].

Вторая ветвь брюшной аорты — верхняя

брыжеечная артерия — отходит от передней поверхности брюшной аорты и расположена на 1 см ниже чревного ствола на уровне L1. Она идет в каудальном направлении вдоль аорты и делится на множество ветвей: нижнюю панкреатодуоденальную артерию, юенальную артерию, подвздошные артерии, подвздошно-толстокишечную артерию, правую и среднюю толстокишечную артерии [8, 27–29].

Третья ветвь брюшной аорты — нижняя брыжеечная артерия. Она берёт начало от переднебоковой стенки аорты на уровне тела L3 позвонка, на 4 см выше бифуркации аорты, и делится на восходящую левую толстокишечную артерию и нисходящие сигмовидную и верхнюю прямокишечную артерии [8, 27–29] (рис.1).

Верхняя и нижняя брыжеечные артерии анастомозируют с помощью краевой артерии Драммонда, которая является продолжением артериального круга, вдоль внутреннего края толстой кишки. Второй крупной коллатералью является дуга Риолана, объединяющая ветви верхней и нижней брыжеечных артерий. Сосуд образует короткую петлю, которая проходит рядом с корнем брыжейки [8, 27–29] (рис.2).

## Артериальная система ободочной кишки

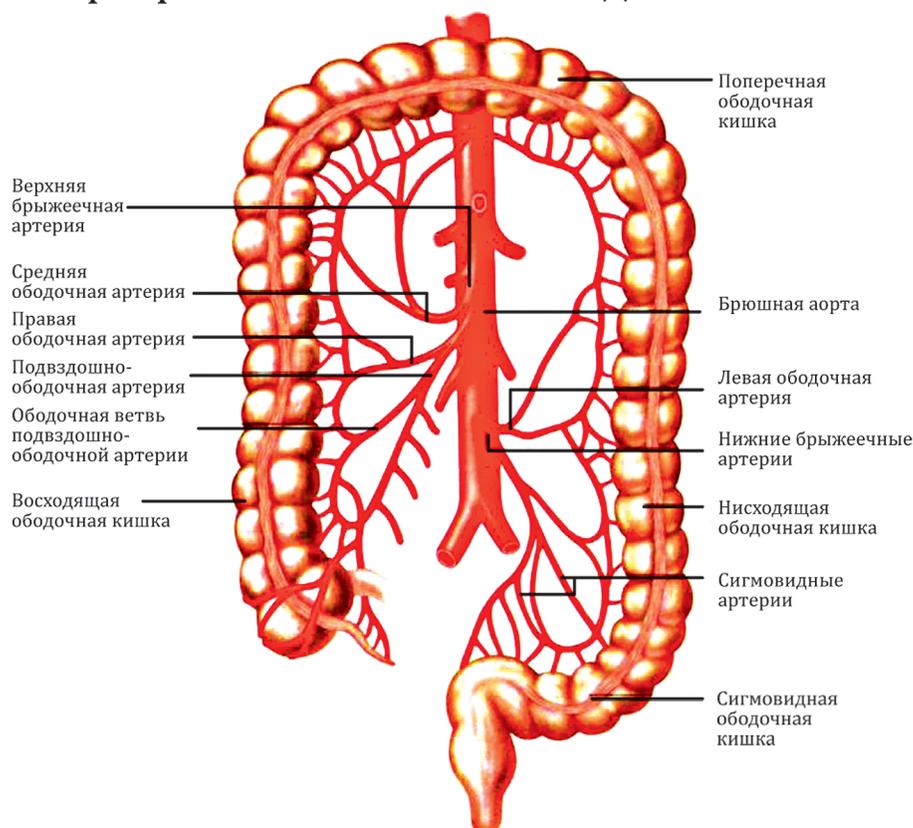


Рисунок 1. Особенности мезентериального кровообращения.

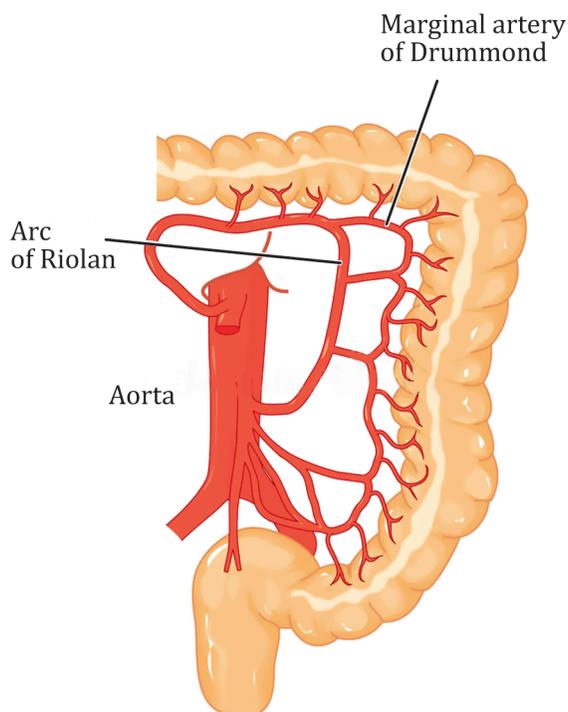


Рисунок 2. Коллатеральное мезентериальное кровоснабжение.

### Классификация ХМИ

Существует две формы мезентериальной ишемии — чревная и брыжеечная.

Для чречной формы характерны экстравазальные поражения, для брыжеечной — эндовазальные.

Чречная артерия вследствие своего анатомического расположения, как правило, сдавливается ножками диафрагмы, гипертрофированными ганглиями чречного сплетения, серповидной связкой, опухолями, ретроперитонеальным фиброзом, спайками.

Среди эндовазальных поражений чаще встречается атеросклероз, который поражает устье брыжеечных сосудов (то есть чречного ствола, верхней брыжеечной артерии, нижней брыжеечной артерии) [16]. Значительно реже причинами эндовазальных поражений являются аневризмы, неспецифический аорто-артериит, облитерирующий тромбангиит и фиброзно-мышечная дисплазия [2].

Аорто-артериит поражает проксимальные отделы артерий. Фиброзно-мышечная дисплазия характеризуется множественными сужениями ствола артерии, чередующимися с участками расширения. На ангиограмме артерия имеет характерный вид «нитки бус». Облитерирующий тромбангиит поражает в основном периферические артерии [2, 30, 31]. Атеросклероз и неспецифический аорто-артериит являются системны-

ми заболеваниями и нередко проявляются сочетанием поражения непарных висцеральных ветвей с патологией других сосудистых бассейнов [1, 2, 32, 33].

### Клинико-физикальное обследование

Общепризнано, что симптомы при ХМИ проявляются, если в процесс вовлекается по крайней мере два брыжеечных сосуда, хотя могут развиваться и у пациентов с заболеванием одного сосуда, особенно ВБА [8, 16].

Всем пациентам с подозрением на ХМИ для верификации диагноза рекомендуется провести сбор жалоб и анамнеза для определения характеристик абдоминального болевого синдрома и выявления его связи с приемом пищи, диспепсическими явлениями, динамикой массы тела [8, 13, 16].

Ведущим клиническим симптомом является боль в животе [6, 8, 16, 32–34].

### Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) предложена следующая патогенетическая классификация болей в животе [34]:

1. Спастические боли (колики), которые вызываются спазмом гладкой мускулатуры, возникают при органической патологии (билиарная, почечная, кишечная колика) или функциональных расстройствах (синдроме раздраженного кишечника (СРК)) [35].

2. Боли от растяжения полых органов (ноющего или тянущего характера без четкой локализации).

3. Боли, зависящие от нарушения местного кровообращения, а именно ангиоспастические (приступообразные) и стенотические («брюшная жаба»), которые возникают на высоте пищеварения вследствие тромбоза или эмболии сосудов [35].

Абдоминальная ишемия характеризуется появлением постпрандиальной боли в животе, возникающей через 20–40 минут после еды, сохраняющейся в течение 1–3 часов. Встречается в 90% случаев [8, 33].

Боль может локализоваться в околопупочной области (при ишемии чречной артерии), в правой половине живота (при ишемии верхней брыжеечной артерии), в левой половине живота (при ишемии в бассейне нижней брыжеечной артерии); боль может мигрировать при сегментарной ишемии.

Характер боли зависит как от выраженности

сосудистых нарушений, так и от индивидуальных особенностей висцеральной чувствительности и может варьироваться от чувства тяжести в эпигастрии до ноющих жгучих болей [36].

Начальная стадия заболевания характеризуется появлением боли после употребления трудноперевариваемой пищи (молочной, мясной). В дальнейшем боль возникает после приёма любой пищи даже в небольшом количестве, усиливается, становится постоянной, интенсивной, что заставляет больных ограничивать себя в еде [2]. Развивается страх приема пищи (ситофобия).

Боль может купироваться спазмолитиками и/или нитроглицерином

Боль может провоцироваться подъёмом или снижением артериального давления, приступами стенокардии.

### Другие симптомы:

- Прогрессирующая потеря веса, вплоть до кахексии (у 61–94% пациентов). Потеря веса может достигать 10–15 кг. Однако у ряда пациентов на момент постановки диагноза вес может быть нормальным или даже повышенным, что приводит к задержке диагностики и установки правильного диагноза [8].

- Чувство раннего насыщения (обычно у пациентов с закупоркой чревного ствола).

- Боли в животе после физической нагрузки (43–76%) [8].

- Тошнота (5–84%), рвота.

- Вздутие живота.

- Диарея (при ишемии верхней брыжеечной артерии, встречается в 19–61%), запоры (при ишемии в бассейне НБА).

Европейские эксперты со 100%-ной вероятностью указывают, что ХМИ следует предполагать у пациентов с необъяснимой болью в животе, которая инициируется приёмом пищи, сопровождается потерей веса (>5% массы тела), адаптированным режимом питания (чтобы избежать жалоб на боли в животе, пациент употребляет пищу в малом объёме) или диареей [8].

По мнению ряда авторов, классическая триада при ХМИ встречается лишь у 16–22% пациентов [30, 37, 38]. Однако отсутствие классической триады не исключает диагноза ХМИ [8].

При тщательном сборе анамнеза необходимо уточнить наличие заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом (хронической ишемии головного мозга, артериальной гипертензии, хронической ишемической болезни сердца, периферического атеросклероза; а также метаболического синдрома, сахарного диабета).

При осмотре необходимо выявить признаки недостаточности питания (кахексию).

При пальпации определяется болезненность и пульсация брюшной аорты [5]. При аускультации — систолический шум на 2–4 см ниже мечевидного отростка по срединной линии. Шум появляется только при стенозе артерии от 70 до 90 % и выслушивается менее чем у половины больных [1, 33].

Одновременно могут выявляться признаки заболевания периферических сосудов: сосудистый шум, аномалии при исследовании пульса нижних конечностей, повышенная бледность/покраснение конечностей, незаживающая рана нижней конечности, гангрена нижней конечности [39].

Следует учитывать тот факт, что данные, полученные при объективном обследовании, часто не соответствуют клинической картине, и в некоторых случаях при проведении обследования не удастся выявить сколько-нибудь значимых признаков заболевания.

### Диагностика ХМИ

Провокационные пробы:

- Физические: длительный физический труд в наклонном положении, поднятие тяжестей, бег, быстрая ходьба, прыжки.

- Лекарственные: провоцирующие проявления абдоминальной ишемии (вазоспастические средства) и ликвидирующие его (вазодилаторы) [40].

### Лабораторная диагностика [40]:

- общий анализ крови (ОАК);
- общий анализ мочи (ОАМ);
- биохимический анализ крови: определение уровня глюкозы, креатинина, мочевого кислоты, альбумина, билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), амилазы, липазы [41];

- липидограмма (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП);

- гемостазиограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время (ПТИ), D-димер, фибриноген);

- копрограмма.

### Инструментальная диагностика:

- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС);
- УЗИ органов брюшной полости;
- фиброколоноскопия (ФКС);
- КТ брюшной полости;
- ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брюшного отдела аорты и ее ветвей + брахиоцефальные артерии (БЦА) + периферических артерий;
- компьютерная ангиография (КА);
- электрокардиография (ЭКГ);
- эхокардиография (ЭХО-КГ);
- велоэргометрия для выявления экстравазальной компрессии чревного ствола;
- ЭндоУЗИ;
- лапароскопия;
- консультация кардиолога (из-за высокой частоты ишемической болезни сердца этим пациентам необходима консультация кардиолога для оценки потенциальных рисков, связанных с хирургическим вмешательством).

### Лечение

Отсутствие лечения у таких пациентов может привести к возникновению острого нарушения висцерального кровообращения, смертность при развитии которого составляет 70–90% [30, 37, 42].

Консервативное лечение показано пациентам в компенсированной стадии и оперированным больным — с целью реабилитации в послеоперационном периоде [1].

Цели лечения включают облегчение имеющихся симптомов, предотвращение развития и прогрессирования острой мезентериальной ишемии и улучшение общего качества жизни [16].

#### Консервативная терапия:

1. Оценка питания и нутритивная поддержка.
2. Отказ от курения.
3. Отказ от приёма алкоголя.
4. Снижение веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25 связан с более низкой долгосрочной выживаемостью после открытой реваскуляризации).
5. Терапия ниратами может обеспечить кратковременное облегчение, но не является лечебной.
6. Показана антикоагулянтная терапия варфарином в сочетании с антитромбоцитарной и антисекреторной терапией.

7. При атеросклеротическом генезе заболевания — статины.

8. При неспецифическом аорто-артериите и облитерирующем тромбангите в стадии обострения воспалительного процесса проводится лечение глюкокортикоидами, в том числе пульстерапия, часто в комбинации с цитостатиками, при необходимости — гемосорбция, плазмаферез [2, 30, 31].

Необходимо рассмотреть возможность реваскуляризации (чрескожная эндоваскулярная или открытая хирургическая операция, эндартерэктомия или шунтирование) у симптоматических пациентов с документированным тяжёлым стенозом.

### Хирургическое лечение

Рекомендуется выполнить реваскуляризацию всем пациентам с симптомной ХМИ, вызванной однососудистым и/или многососудистым стенозирующим атеросклеротическим поражением [13].

Вероятность ХМИ и клинического успеха реваскуляризации выше у пациентов с многососудистым заболеванием, чем у пациентов с заболеванием одного сосуда. Клинический успех реваскуляризации колеблется от 90 до 100% у пациентов с вовлечением двух или трёх брыжеечных артерий [26].

Не рекомендуется откладывать оперативное лечение (реваскуляризацию) пациентам с прогрессирующей ХМИ (выраженная кахексия, диарея, боль покоя) для консервативного восстановления нутритивного статуса в качестве предоперационной подготовки [13].

Основной мишенью для реваскуляризации является верхняя брыжеечная артерия. Уровень рекомендации — 2-я степень (слабая), качество доказательств — В (умеренное) [16].

Эндоваскулярные процедуры выполняют чаще и обеспечивают более низкие показатели послеоперационной заболеваемости по сравнению с открытыми процедурами; однако неясно, действительно ли они превосходят открытые процедуры, поскольку они потенциально имеют более высокие показатели долгосрочного рецидива заболевания. Реваскуляризация также может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов, перенёвших хирургические вмешательства на аорте или почечных артериях по другим причинам [16].

Эндоваскулярное лечение с помощью ангиопластики и внутрисосудистых стентов в значительной степени заменило открытое хирургическое шунтирование в качестве

первого варианта лечения реваскуляризации брыжейки.

Как бедренные, так и плечевые артерии являются подходящими местами доступа, хотя открытый плечевой доступ может быть предпочтительным, исходя из ориентации брыжеечных сосудов (то есть сзади к передней части, от головной части к хвостовой), благоприятных векторных сил, связанных с антеградным введением различных эндоваскулярных катетеров и устройств, и небольшого размера плечевой артерии с присущим риском травмы или тромбоза, связанного с чрескожным доступом.

Эндоваскулярные вмешательства являются методом выбора у пациентов с ХМИ при атеросклеротическом поражении чревной и верхней брыжеечной артерии и противопоказаны при экстравазальной компрессии чревной артерии серповидной связкой и ножками диафрагмы, фиброзно-мышечной дисплазии и неспецифическом аорто-артериите [1, 16].

После реваскуляризации по поводу ХМИ для выявления рецидивирующих стенозов необходимо дальнейшее наблюдение пациентов с обследованием мезентериального кровотока. Возможный график ультразвукового наблюдения: в течение первого месяца после процедуры, затем — два раза в год в течение первых 2-х лет, а затем ежегодно. Уровень рекомендации — 2 класс (слабый), качество доказательств — С (низкое) [1, 13, 16].

Рекомендуется выполнять КТ ангиографию или катетерную артериографию для подтверждения любых рестенозов, выявленных при обследовании у пациентов с симптомами, соответствующими ХМИ. Уровень рекомендации — 1 класс (сильный), качество доказательств — С (низкое) [16].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Иванов Ю.В., Чупин А.В., Сазонов Д.В., Лебедев Д.П. Синдром хронической абдоминальной ишемии в практике общего хирурга. *Клиническая практика*. 2014;2:61–72. eLIBRARY ID: 22450755
2. Иваненко А.А. Синдром хронической абдоминальной ишемии. *Новости медицины и фармации*. 2011;1(358):37–43. EDN RPZIYF. eLIBRARY ID: 20928347
3. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. *Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь*. Москва: Медицина, 2001. 309 с. ISBN 5-225-04636-3
4. Сохач А.Я., Солгалова С.А., Кечеджиева С.Г. Абдоминальная ишемическая болезнь. Что нужно знать врачам первичного звена здравоохранения? *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2017;(14):46–54. eLIBRARY ID: 29864408
5. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. *Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения*. Москва: Анахарсис, 2003. 136 с. ISBN 5-901352-18-1
6. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем*. Десятый пересмотр (МКБ-10). Всемирная организация здравоохранения. Швейцария, Женева, 1992, последнее переиздание — 2016. 2174 с. (переиздание 2016). ISBN
7. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем*. Одиннадцатый пересмотр (МКБ-11) Всемирная организация здравоохранения. 2019.
8. Terlouw L.G., Moelker A., Abrahamsen J., Acosta S., Bakker O.J., Baumgartner I., et al. European guidelines on chronic mesenteric ischaemia - joint United European Gastroenterology, European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology, Netherlands Association of Hepatogastroenterologists, Hellenic Society of Gastroenterology, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, and Dutch Mesenteric Ischemia Study group clinical guidelines on the diagnosis and treatment of patients with chronic mesenteric ischaemia. *United European Gastroenterology Journal*. 2020; 8(4):371–395. DOI: 10.1177/2050640620916681
9. Kolkman J.J., Mensink P.B.F., van Petersen A.S., Huisman A.B., Geelkerken R.H. Clinical approach to chronic gastrointestinal ischaemia: from 'intestinal angina' to the spectrum of chronic splanchnic disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2004;(241):9–16. DOI: 10.1080/00855920410010933.
10. Thomas J.H., Blake K., Pierce G.E., Hermreck A.S., Seigel E. The clinical course of asymptomatic mesenteric arterial stenosis. *J Vasc Surg*. 1998;27(5):840–844. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70263-0.
11. Ter Steege R.W., Sloterdijk H.S., Geelkerken R.H., Huisman A.B., van der Palen J., Kolkman J.J. Splanchnic artery stenosis and abdominal complaints: clinical history is of limited value in detection of gastrointestinal ischemia. *World J Surg*. 2012;36(4):793–799. DOI: 10.1007/s00268-012-1485-4.
12. Tu Y., Abell T.L., Raj S.R., Mar Ph.L. Mechanisms and management of gastrointestinal symptoms in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14031. DOI: 10.1111/nmo.14031.
13. *Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации*. Атеросклероз мезентериальных артерий. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Москва, 2018. 41 с.
14. Van Dijk L.J., van Noord D., de Vries A.C., Kolkman J.J., Geelkerken R.H., Verhagen H.J. et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):179–188. DOI: 10.1177/2050640618817698
15. *Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации*. Синдром компрессии чревного ствола брюшной аорты (утв. Минздравом России). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Москва, 2018.
16. Huber T.S., Bjorck M., Chandra A., Clouse W.D., Dalsing M.C., Oderich G.S. et al. Chronic mesenteric ischemia: clinical practice guideline from the society for vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2021;73(1):87–115. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.10.029
17. Mensink P.B., Moons L.M., Kuipers E.J. Chronic gastrointestinal ischaemia: Shifting paradigms. *Gut*. 2011;60(5):722–737. DOI: 10.1136/gut.2009.199695

18. Roobottom C.A., Dubbins P.A. Significant disease of the celiac and superior mesenteric arteries in asymptomatic patients: predictive value of Doppler sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161(5):985–988. DOI: 10.2214/ajr.161.5.8273642
19. Матаев М.М., Папоян С.А., Мутаев О.М. *Хроническое нарушение мезентериального кровообращения: клиника, диагностика, лечение.* Методические рекомендации для студентов. Москва. 2021. С. 29.
20. Wilson D.B., Mostafavi K., Craven T.E., Ayerdi J., Edwards M.S., Hansen K.J. Clinical course of mesenteric artery stenosis in elderly americans. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2095–2100. DOI: 10.1001/archinte.166.19.2095
21. Park C.M., Chung J.W., Kim H.B. Shin S.J., Park J.H. Celiac axis stenosis: Incidence and etiologies in asymptomatic individuals. *Korean J Radiol.* 2001;2(1):8–13. DOI: 10.3348/kjr.2001.2.1.8
22. Mensink P.B., van Petersen A.S., Geelkerken R.H., Otte J.A., Huisman A.B., Kolkman J.J. Clinical significance of splanchnic artery stenosis. *Br J Surg.* 2006;93(11):1377–1382. DOI: 10.1002/bjs.5481
23. Van Noord D., Kuipers E.J., Mensink P.B. Single vessel abdominal arterial disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):49–60. DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.012
24. Van Dijk L.J.D., Moons L.M.G., van Noord D., Moelker A., Verhagen H.J.M., Bruno M.J. et al. Persistent symptom relief after revascularization in patients with single-artery chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;68(3):779–785. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.038
25. Otte J.A., Geelkerken R.H., Oostveen E., Mensink P.B.F., Huisman A.B., Kolkman J.J. Clinical impact of gastric exercise tonometry on diagnosis and management of chronic gastrointestinal ischemia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(7):660–666. DOI: 10.1016/s1542-3565(05)00155-2
26. Yngvadottir Y., Karlsdottir B. R., Hreinsson J. P. Ragnarsson G., Mitev R.U.M., Jonasson J.G. et al. The incidence and outcome of ischemic colitis in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6-7):704–710. DOI: 10.1080/00365521.2017.1291718
27. Pellerito J.S., Polak J.F. *Introduction to Vascular Ultrasonography.* Seventh edition. Philadelphia: Elsevier, 2020. 878 p. ISBN: 978-0-323-42882-8
28. Gray B.H., Sullivan T.M. Mesenteric Vascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001;3(3):195–206. DOI: 10.1007/s11936-001-0038-1.
29. Van Noord D., Kuipers E.J., Mensink P.B. Single vessel abdominal arterial disease *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(1):49–60. DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.012.
30. Danford C.J., Lin S.C., Wolf J.L. Sclerosing Mesenteritis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(6):867–873. DOI: 10.14309/ajg.000000000000167
31. Tabriziani H., Ahmad A., Bergamaschi R., Frishman W.H.A Nonsurgical Approach to Mesenteric Vascular Disease. *Cardiol Rev.* 2018;26(2):99–106. DOI: 10.1097/CRD.000000000000180
32. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(8):164–221. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-164-221
33. Богатырев В.Г., Маринчук Н.Т., Шавкута Г.В., Терентьев В.П., Ткачев А.В. *Абдоминальная ишемия: учебное пособие.* Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ. 2018. 78 с.
34. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Баранская Е.К. Осипенко М.Ф. и др. Клинические рекомендации РГА по ведению пациентов с абдоминальной болью. *РЖГГК.* 2015;25(4):71–80. eLIBRARY ID: 24171611
35. Цапак Т.А. Абдоминальная боль - навигатор на пути к диагнозу. *Крымский терапевтический журнал.* 2008.;2. (1). С. 23–27.
36. Безнососов Н.С., Шурова Т.И., Корниенко Т.Г., Калугин А.А., Виноходова Г.В., Вотрина Н.С. Синдром хронической абдоминальной ишемии как диагностическая проблема. *Архивъ внутренней медицины.* 2015;2(22):65–68. eLIBRARY ID: 23676537
37. Kolkman J.J., Geelkerken R.H. Diagnosis and treatment of Chronic Mesenteric Ischemia: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(1):49–57. DOI: 10.1016/j.bpg.2017.01.003
38. Van Dijk L.J., Noord D., de Vries A.C., Kolkman J.J., Geelkerken R.H., Verhagen H.J. et al. Clinical management of chronic mesenteric ischemia. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(2):179–188. DOI: 10.1177/2050640618817698
39. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей.* Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов. Российское общество хирургов. Российское кардиологическое общество. Российская ассоциация эндокринологов. Москва, 2019. 89 с.
40. Тарбаева Н.В. Синдром хронической абдоминальной ишемии, роль методов рентгеноэндоваскулярной хирургии в его лечении (обзор литературы). *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2007;1(2)73–79. eLIBRARY ID: 13033044
41. Лялюкова Е.А., Дроздов В.Н., Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Стародубцев А.К., Кургузова Д.О. Диспепсия неуточненная: дифференциальный диагноз, тактика ведения пациента на амбулаторном этапе. *Лечащий врач.* 2018;8:5. eLIBRARY ID: 35578460
42. Alahdab F., Arwani R., Pasha A.K., Razouki Z.A., Prokop L.J., Huber T.S. et al. A systematic review and meta-analysis of endovascular versus open surgical revascularization for chronic mesenteric ischemia. *J Vasc Surg.* 2018;67(5):1598–1605. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.12.046

**Информация об авторе**

**Шавкута Галина Владимировна**, д. м. н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

**Information about the author**

**Galina V. Shavkuta**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Получено / Received: 16.08.2022

Принято к печати / Accepted: 20.08.2022

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-116-120

## РЕАЛИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Пономарева Е. Ю., Ребров А. П.

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

В статье обсуждается понятие «технология» в образовательном процессе, роль технологий в высшем медицинском образовании; представлена реализация некоторых образовательных технологий, используемых в высшем медицинском образовании в процессе преподавания госпитальной терапии. В статье авторы рассматривают ситуационную задачу как разновидность «кейс-технологии» в преподавании госпитальной терапии..

**Ключевые слова:** учебный процесс, образовательные технологии, кейс-технологии, ситуационная задача

**Для цитирования:** Пономарева Е. Ю., Ребров А. П. Реализация образовательных технологий в процессе преподавания госпитальной терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-116-120.

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

## IMPLEMENTATION OF EDUCATIONAL TECHNOLOGIES IN THE PROCESS OF TEACHING HOSPITAL THERAPY

E. Yu. Ponomareva, A. P. Rebrov

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

The article discusses the concept of “technology” in the educational process, the role of technology in higher medical education; presents the implementation of some educational technologies used in higher medical education, in the process of teaching hospital therapy. In the article, the authors consider the situational task as a kind of “case technology” in teaching hospital therapy.

**Keywords:** educational process, educational technologies, case technologies, situational task

**For citation:** Ponomareva E. Yu., Rebrov A. P. Implementation of educational technologies in the process of teaching hospital therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-3-116-120.

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

### Понятие «технология» в образовательном процессе, роль технологий в высшем медицинском образовании, цель и задачи работы

Технологический подход в педагогическом процессе — важное условие совершенствования качества высшего медицинского образования [1]. «Технология» с греческого переводится как «наука о достижении искусства или мастерства». Термин, заимствованный из производственной сферы, применяется в образовании чаще как поэтапная реализация того или иного метода, принципа с помощью определенных форм организации педагогического процесса. В этом смысле ближе всего к пониманию сути термина находятся определения педа-

гогической технологии как содержательной техники реализации учебного процесса [2] и как системного метода создания, применения и определения всего процесса преподавания и усвоения знаний с учётом технических и человеческих ресурсов и их взаимодействия, ставящий своей задачей оптимизацию форм образования (ЮНЕСКО) [1].

Технология обучения — совокупность средств и методов воспроизведения теоретически обоснованных процессов обучения и воспитания, позволяющих успешно реализовывать поставленные образовательные цели. Технология обучения предполагает соответствующее научное проектирование, при котором формулируются эти цели, возможность поэтапной реализации и итоговой оценки достигнутых результатов. Выбор технологии об-

учения определяется особенностями дидактической задачи в каждом конкретном случае и подчиняется всем правилам принятия оптимальных решений [1].

Целью профессионального образования вообще и медицинского в частности является подготовка квалифицированного работника соответствующего уровня и профиля, конкурентоспособного на рынке труда, компетентного, свободно владеющего профессией и ориентирующегося в смежных областях деятельности, готового к постоянному профессиональному росту, социальной и профессиональной мобильности [2]. Результатами освоения образовательных программ сегодня являются компетенции, овладение которыми рассматривается как основная цель обучения. Перечень компетенций — комплексная профессиональная модель, соответствие которой является основной целью высшего профессионального образования. По каждой медицинской специальности профессиональный стандарт высшего образования определяет фиксированное количество компетенций, из которых основополагающая роль отводится профессиональным компетенциям, но уделяется внимание универсальным, культурным<sup>1</sup>.

**Цель работы** — представить реализацию некоторых образовательных технологий, используемых в высшем медицинском образовании, в процессе преподавания госпитальной терапии.

#### **Краткая характеристика образовательных технологий, использующихся в высшем медицинском образовании, опыт их использования на кафедре госпитальной терапии**

Изучение имеющихся в литературе сведений по использованию методов преподавания в медицинской высшей школе позволило сделать вывод, что авторы склонны подразделять их на традиционные и инновационные [3]. К традиционным обычно относят классические формы образовательного процесса в вузе, такие как чтение лекций, проведение практических и семинарских занятий, зачеты и экзамены, к инновационным — кейс-технологии, проблемно-модульная организация обучения, деловые и ролевые игры, внедрение электронных образовательных ресурсов, интерактивных методов и т. п. На клинических кафедрах традиционными формами являются клинический разбор пациента, работа «у постели больного» в процессе самосто-

ятельной курации пациентов. При этом традиционным формам принято приписывать недостатки (активная роль преподавателя при пассивной и ведомой — обучающегося, как следствие — недостаточная эффективность и т. п.). Правда, даже критиками традиционных методов признается, что полностью отойти от них невозможно, ибо только работа с реальными пациентами представляет собой более или менее адекватную модель будущей деятельности практического врача. Многолетний опыт преподавания клинической дисциплины позволяет со всей ответственностью утверждать, что нет никаких противоречий между традиционными и инновационными технологиями. Более того, процесс сближения и взаимного проникновения разнообразных методов преподавания позволяет использовать их в учебном процессе максимально эффективно. Так, клинический разбор при должном методическом подходе, преподнесении и оснащении — прекрасная, (возможно, лучшая) модель кейс-технологии в клиническом преподавании. Это следует даже из самого названия данной технологии обучения (англ. Case study — метод конкретных ситуаций) [1], позволяющей анализировать информацию, разбираться в сути проблемы и принимать оптимальные варианты решения, исходя из реальной, в данном случае, клинической ситуации. Даже деление на полевые (реальные) и кресельные (вымышленные) кейсы, предложенное разработчиками кейс-технологии [1], вполне вписывается в практику клинического преподавания (реальные пациенты и вымышленные истории на основе реальных, например, в форме ситуационных задач). Работа с пациентом на практическом занятии с последующим подробным разбором всех её этапов подразумевает и постановку цели (поставить диагноз, назначить лечение), и формулировку конкретизирующих достижение цели задач (собрать полноценную и квалифицированную информацию, должным образом её проанализировать, наметить план дальнейшего обследования), и независимую проверку своих действий по пути к достижению цели — формулировке диагноза, назначению лечения. Правильно построенная диагностическая работа, увенчавшаяся результатом — лучшее доказательство усвоения студентом профессиональных компетенций. Все профессиональные компетенции, сформулированные в стандарте высшего медицинского образования, подразумевают основные виды врачебной деятельности<sup>2</sup>. Понятие «клиническое мышление» в практическом аспекте сводится к сбору полноценной и достоверной инфор-

<sup>1</sup> Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, уровень высшего образования специалитет, специальность 31.05.01 «лечебное дело» (приложение к приказу Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 г. № 95). <http://fgosvo.ru/310501>

<sup>2</sup> Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования, уровень высшего образования специалитет, специальность 31.05.01 «лечебное дело» (приложение к приказу Министерства образования и науки Российской Федерации от 9 февраля 2016 г. № 95). <http://fgosvo.ru/310501>

мации, её адекватному анализу в процессе диагностики и лечения.

Для методического обеспечения курации пациентов сотрудниками кафедры подготовлены методические пособия, где структурированы основные формы врачебной работы у постели больного [4]. Работа в малых группах студентов при самостоятельной курации пациентов с последующим совместным обсуждением и анализом результатов может быть трансформирована в деловую или ролевую игру (с распределением ролей в диагностическом процессе) и т. п. Игровые технологии с успехом могут быть применены на практическом занятии, в том числе для контроля знаний. Даже тестирование, вошедшее в рутинные методы контроля знаний, может с успехом применяться в учебном процессе, и с реализацией этого положения связана подготовка совместно со студентами учебного пособия [5]. В этом пособии на базовые вопросы тестового контроля по дисциплине не просто дается вариант ответа, но прилагаются подробные пояснения как верных, так и неверных вариантов ответов с указанием источников информации. Привлечение студентов к этой работе оказалось весьма успешным опытом и хорошей мотивацией к глубокому и последовательному изучению теоретических источников.

Основой системы повышения качества подготовки в современном медицинском вузе вообще и в Саратовском государственном медицинском университете им. В. И. Разумовского в частности стало применение педагогических средств, интегрирующих новые и традиционные образовательные технологии. Инновационный характер образования обеспечивается внедрением новых образовательных технологий, развитием интерактивных форм обучения, использованием тренажеров, позволяющих имитировать реальные ситуации, современных обучающих программ. Включение компьютерных технологий в учебный процесс позволило повысить его эффективность и существенно расширить диапазон применяемых видов познавательной деятельности. Так, чтение лекций сегодня невозможно представить без сопровождения мультимедийной презентацией, что позволяет существенно облегчить усвоение материала: ясно и кратко сформулировать основные положения, повысить иллюстративность преподавания, предоставив возможность визуализации симптомов, методов диагностики и т. п.

### **Ситуационная задача как разновидность «кейс-технологии» в преподавании госпитальной терапии**

Ситуационные задачи в клинике внутренних болезней — обязательный компонент учебного и эк-

заменационного процессов, включая государственную междисциплинарную аттестацию выпускников. Ориентация на данную форму обучения осуществляется, исходя из возможностей её использования не только для оценки знаний, но и для формирования важных профессиональных компетенций будущих врачей по квалифицированному анализу информации о пациенте, диагностике, планированию дополнительного обследования, назначению лечения.

В соответствии с целями применения в учебном процессе можно классифицировать ситуационные задачи по степени сложности. В начале обучения студенты решают достаточно простые задачи, с однозначно сформулированными вопросами. По мере совершенствования их знаний и умений задачи усложняются, вопросы предполагают выбор ситуаций для дифференциальной диагностики, заставляют анализировать информацию по мере её поступления, корректировать первоначальное мнение в зависимости от полученных новых данных и т. п. Каждая из задач подобного типа представляет собой клинический разбор в миниатюре. Не заменяя собой курацию реального пациента, такие задачи могут подготовить будущего врача к практической работе, так как решение каждой из них является своеобразным тренингом клинического мышления.

В преподавании клинических дисциплин решение ситуационных задач используется на протяжении многих лет как один из видов проблемного обучения. Ситуационные задачи, сформулированные в виде кратких клинических случаев, с приложением к ним вопросов и пояснений, применяются в преподавании и для контроля знаний, и для обучения. Некоторые учебники для студентов и врачей, повышающих квалификацию, написаны именно в такой форме (R. Myers, 1998, Harrison, 2008 и др.). В 2016 г. сотрудниками кафедры также создано подобное пособие [5].

На протяжении нескольких лет кафедра госпитальной терапии использует в учебном процессе ситуационные задачи в мультимедийном представлении. Каждая из этих задач представляет собой клиническую ситуацию. В ней представлены краткие анамнестические сведения и данные объективного исследования пациента, результаты дополнительного обследования, при необходимости — иллюстративный материал, а также динамические изменения в состоянии пациента. Вопросы формулируются по каждому блоку информации в виде тестов с необходимостью выбора одного или нескольких верных ответов.

При решении подобной задачи группой студентов реализуются принципы самостоятельной работы каждого студента, последовательного развития ситуации, оцениваются навыки принятия лечеб-

ных решений, планирования дополнительного обследования или привлечения консультантов. Каждая из задач в виде мультимедийной презентации имеет две формы представления — в вышеизложенном виде и в режиме обучения. В этом случае на каждый поставленный вопрос даётся подробный ответ с пояснениями не только верных, но и ошибочных ответов, а также причин допущенных ошибок. Это основная форма представления ситуационной задачи в учебном процессе, так как позволяет структурировать клиническое мышление на каждом из его этапов, представить диагностический процесс как непрерывный поиск истины в условиях динамично меняющейся проблемной клинической ситуации. Решение проблемы в целом (установление верного диагноза, назначение адекватной терапии) состоит из ответов на множество промежуточных вопросов на пути к конечному результату. Как и в реальной клинической практике, в задачах используется иллюстративный материал: рентгенограммы, ЭКГ, данные ЭХОКГ, видеозаписи контрастных исследований и т. п. Вопросы «встроенного» тестового контроля могут касаться трактовки и интерпретации этих материалов. Подобная работа с иллюстративным материалом способствует формированию одной из важных профессиональных компетенций — владению современными методами лабораторной и инструментальной диагностики.

Ситуационная задача в режиме обучения всегда является предметом обсуждения в группе. Следовательно, она при необходимости может быть трансформирована в деловую игру (распределение ролей между студентами), дискуссию по конкретной проблеме. Использование предлагаемой технологии в преподавании позволяет повысить наглядность, информативность и интерактивность обучения. Преподаватель имеет возможность оценить степень восприятия вопросов, информации, уловить типичные ошибки и подробнее остановиться на моментах, вызывающих затруднения. Мультимедийная презентация в отличие от бумажных носителей позволяет быстро внести необходимые изменения в содержание задачи, формулировку вопросов, проиллюстрировать необходимые пояснения учебного материала и т. п. Наконец, подготовка каждой такой задачи способствует повышению профессиональной компетентности преподавателей.

К созданию ситуационных задач по базовым модулям дисциплины «Госпитальная терапия» в рамках учебно-исследовательской работы (УИР) активно привлекаются успешно занимающиеся студенты старших курсов, ординаторы. Эта форма образовательной деятельности в отличие от традиционно принятых в практике форм УИР (реферат, обзор литературы и т. п.), по мнению са-

мых обучающихся, интереснее и более тесно связана с решением конкретных клинических проблем. За основу проблемной ситуации берётся реальная история болезни пациента, ведение или курация которого непосредственно осуществляется автором задачи на практическом занятии, дежурстве, при работе в палате и т. п. Трансформируя клиническую ситуацию в задачу, обучающийся сталкивается с необходимостью более глубокого изучения проблемы (знания особенностей той или иной нозологической формы, методов диагностики, трудностей дифференциально-диагностического поиска и т. п.). Следовательно, он вынужден обратиться к изучению дополнительной литературы по данной проблеме, самостоятельному поиску иллюстративного материала. Определяющая роль в процессе создания задачи — формулировка цели, определение и конкретизация задач, рекомендация базовых источников литературы, контроль и редакция — принадлежит преподавателю, что укрепляет сотрудничество и профессиональное взаимодействие обучающегося и преподавателя. Привлечение студентов и ординаторов к созданию ситуационных задач позволяет охватить много разнообразных клинических ситуаций, возникающих в практической работе у больных с одной и той же нозологической формой.

Систематическое применение данной образовательной технологии в повседневном учебном процессе повышает заинтересованность обучающихся, улучшает восприятие материала. Подобная форма положительно воспринимается студентами, что выяснено в процессе непосредственного общения с ними и по результатам их анонимного анкетирования. Сотрудниками кафедры постоянно осуществляется как разработка новых заданий, так и редактирование уже имеющихся с целью повышения эффективности использования в учебном процессе. Таким образом, ситуационной задаче отводится особая роль в учебном процессе в связи с возможностями её использования не только для оценки знаний, но и для формирования профессиональных компетенций будущих врачей по квалифицированному сбору и обработке первичной информации о пациенте, диагностике, планированию дополнительного обследования, назначению лечения. В этом смысле ситуационная задача — эквивалент и модель клинического разбора реального пациента, да и составляется она чаще всего на основе реальной клинической истории. «С педагогической точки зрения гораздо ценнее история, связанная с человеческой судьбой, чем отдельный абстрактный факт» (Б. Лаун). Не случайно третий этап государственной междисциплинарной аттестации выпускников и заключительный этап государственной аккредитации специалистов проводится в форме решения ситуационных задач.

Проведение профессиональных конкурсов используется в сфере школьного и высшего образования как в нашей стране, так и за рубежом и преследует цель профессиональной селекции: отбора наиболее талантливых, способных к развитию обучающихся [6,7]. С 2007 г. кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского возобновила ежегодное проведение внутривузовских олимпиад по внутренним болезням для студентов 5 и 6 курсов, а с 2008 г. опыт организации студенческих олимпиад по терапии распространен нами на постдипломный этап обучения. Олимпиада по терапии как образовательная технология и компонент воспитательного процесса в вузе подробно описана нами ранее [7].

### Заключение

Таким образом, основой системы повышения качества подготовки в современном медицинском вузе вообще и в СГМУ в частности стало применение педагогических средств, интегрирующих новые и традиционные образовательные технологии. При преподавании клинической терапевтической дисциплины решающее значение принадлежит формированию профессиональных компетенций, содержание которых сводится к навыкам сбора информации о пациенте, её анализа, синтеза, планирования и действий, направленных на оказа-

ние помощи, на основе перечисленных выше процессов. Указанные процессы лежат в основе формирования клинического мышления у будущего врача. Традиционные форматы образовательного процесса, такие как клинический разбор, курация пациентов, написание истории болезни, эпикризов и т. п., от этой интеграции выигрывают и обогащаются. Проблемно ориентированное преподавание всегда было неотъемлемой частью учебного процесса на кафедре госпитальной терапии, а модульная организация является такой же естественной и проистекает из самого содержания терапии как клинического направления. Ситуационной задаче отводится особая роль в учебном процессе в связи с возможностями её использования для формирования профессиональных компетенций будущих врачей по квалифицированному сбору и обработке первичной информации о пациенте, диагностике, планированию дополнительного обследования, назначению лечения. Игровые и соревновательные формы, а также активное привлечение студентов к участию в организации образовательного процесса, способствуют созданию образовательной среды, повышению интереса к преподаваемой дисциплине и мотивации к профессиональному росту участников.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Образовательные технологии в высшей медицинской школе: Электронный учебник / коллектив авторов.* Под ред. В.Б. Мандрикова. Волгоград; 2016.
2. Беспалько В.П. *Слагаемые педагогической технологии.* М.: Педагогика; 1989.
3. Мальцева А.Н. Современные методы в учебном процессе медицинского ВУЗа. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;(4). DOI: 10.17513/srno.29040
4. *Алгоритмы работы с пациентами в клинике внутренних болезней.* Учебное пособие для студентов. Под общей редакцией проф. А.П.Реброва. Саратов: ООО Издательский центр «Наука»; 2017.
5. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Рощина А.А. с соавт. *Самостоятельная подготовка по внутренним болезням в тестах и задачах с ответами и пояснениями.* Пособие для студентов. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та; 2016.
6. Репина Е. Г. Студенческое олимпиадное движение как инструмент поиска одарённой молодёжи и педагогической работы с ней: принципы организации и опыт проведения. *Самарский научный вестник.* 2017;6(3):297-302. eLIBRARY ID: 29937516
7. Пономарева Е.Ю., Дорогойкина К.Д., Сафарова К.Н., Ребров А.П. Олимпиада по терапии как образовательная технология и элемент воспитательного процесса в медицинском вузе. *Терапия.* 2018;7-8:12-17. DOI: 10.18565/therapy.2018.7-8.12-17

### Информация об авторах

**Пономарева Елена Юрьевна**, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, e-mail [ponomareva\\_elena1@mail.ru](mailto:ponomareva_elena1@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-6187-7525.

**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, e-mail [andreyrebrov@yandex.ru](mailto:andreyrebrov@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

### Information about the authors

**Elena Yu. Ponomareva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: [ponomareva\\_elena1@mail.ru](mailto:ponomareva_elena1@mail.ru), ORCID ID: 0000-0001-6187-7525.

**Andrey P. Rebrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, e-mail: [andreyrebrov@yandex.ru](mailto:andreyrebrov@yandex.ru), ORCID ID: 0000-0002-3463-7734.

Получено / Received: 11.01.2022

Принято к печати / Accepted: 09.02.2022

