

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 4 / 2022

Том
Vol. 3



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

Т.3, №4, 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Дата выхода в свет: 28.12.2022 Зак. 726
Тираж: 100 экз. Цена свободная

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора и кандида-
та медицинских наук по специальностям: 3.1.18 – Внутренние болезни; 3.1.20 – Кардиология; 3.1.24 – Не-
врология; 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология. Все статьи публикуются бесплатно.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.3, №4, 2022

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

EDITORIAL BOARD

Babaeva A.R., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Bagmet A.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Brizhak Z.I., Dr. Sci. (Psychology), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Volkova N.I., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Vorobyev S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Goncharova Z.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Gorban V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Gorbljansky Yu.Yu., Dr. Sci. (Medicine), Prof. (Rostov-on-Don, Russia)
Dosaeva G.S., Dr. Sci. (Juridical), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kanorskiy 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)
Levitin 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)
Shatkhin 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)
Sytyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

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

Postal address:

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

Registered by the Federal service for
supervision of communications, information
technology and mass communications
(Roskomnadzor)

ПИ № ФЧ 77 – 77773 from January 29, 2020.

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.

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: 28.12.2022 Order 726
Circulation: 100. Price is free

The journal is included in the List of peer-reviewed scientific publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for the publication of the main results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences.

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРОГНОЗ И ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ 7-24

Чулков В.С., Николенко Е.С., Чулков Вл.С.

ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА У БЕРЕМЕННЫХ 25-31

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

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ (ЧАСТЬ III) 32-39

Оригинальные исследования

Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ЛИЦ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 40-47

Тукиш О.В., Гарганеева А.А., Кузелева Е.А., Округин С.А., Новикова О.М., Репин А.Н.

ПРЕДИКТОРЫ ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТИ АТИПИЧНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА 48-53

Тарловская Е.И., Омарова Ю.В.

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ПОЛИПРАГМАЗИИ 54-60

Ханов А.Г., Палухин С.И., Иценкова И.В., Кудинова Э.Е., Савченко О.А., Труфанова Т.И., Козаченко Я.В., Перцева Г.М., Борщева А.А., Литвиненко Е.А.

ТИПИРОВАНИЕ АНТИГЕНОВ HLA-A, -B И ГЕНА DRB1 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ РОСТОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА 61-69

Елисеева Л.Н., Отарова Ж.З., Ждамарова О.И., Давыдова А.Ф.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПОСОБА ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ 70-76

Батюшин М.М., Мухтарова А.В., Синельник Е.А.

ВЗАИМОСВЯЗЬ СУММАРНОЙ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА V1, МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТИВНОГО ПРОТЕИНА-1, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА-A В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ 77-83

Рудь Э.Г., Баязина Е.В., Телесманич Н.Р., Микашинович З.И.

КИСТОЗНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛАБОРАТОРНЫЙ АНАЛИЗ СЛЮНЫ И КРОВИ 84-91

Клинические случаи

Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Бутаева С.В., Смирнова В.Л., Мишина А.М.

ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ 92-99

Резникова Е.А., Бабаева А.Р., Видикер Р.В.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ЛИРАГЛУТИД: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ 100-106

Никитина Н.М., Александрова О.Л., Магдеева Н.А., Мелехина И.Ф., Пасечная Н.В.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ И COVID - 19: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ФОНЕ АНТИ-В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ 107-115

Мнение эксперта

Волкова Н.И., Волков А.В.

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ 116-124

Медицина и право

Шепелева Ю.Л., Петренко А.В.

К ВОПРОСУ О ПРАВОВОЙ ПОЛИТИКЕ СОВРЕМЕННОГО РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВА В СФЕРЕ БИМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ 125-128

CONTENTS:

Review

Koziołova N.A., Polyanskaya E.A., Mironova S.V.

TYPE TWO DIABETES MELLITUS AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE: PREVALENCE, PROGNOSIS AND CHOICE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY7-24

Chulkov V. S., Nikolenko E. S., Chulkov V. S.

WHITE-COAT HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN25-31

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

HEPATORENAL SYNDROME: NEW INSIGHTS ABOUT TREATMENT (PART III)32-39

Origins

Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V.

THE RELATIONSHIP OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 WITH CALCIFICATION OF THE THORACIC AORTA ACCORDING TO THE RESULTS OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION40-47

Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Tukish O. V., Okrugin S. A., Novikova O. M., Repin A. N.

PREDICTORS OF HIGH RISK OF ATYPICAL CLINIC OF MYOCARDIAL INFARCTION48-53

Tarlovskaia E.I., Omarova Y.V.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON THE VARIANT OF POLYPHARMACY54-60

Khanov A.G., Palukhin S.I., Ishchenkova I.V., Kudinova E.E., Trufanova T.I., Savchenko O.A., Kozachenko Ya.V., Pertseva G.M., Borshcheva A.A., Litvinenko E.A.

TYPING OF HLA-A, -B AND DRB1 ANTIGENS IN CLINICAL PRACTICE IN PATIENTS OF THE ROSTOV POPULATION FOR EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS61-69

Eliseyeva L.N., Otarova ZH.Z., Zhdamarova O.I., Davydova A.F.

CLINICAL EFFICACY OF A METHOD FOR IDENTIFYING PATIENTS AT HIGH RISK OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS70-76

Batiushin M.M., Mukhtarova A.V., Sinelnik E.A.

THE RELATIONSHIP OF THE TOTAL EXPRESSION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1, MONOCYTIC CHEMOATTRACTIVE PROTEIN-1, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-A IN RENAL TISSUE WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN GLOMERULONEPHRITIS77-83

Rud E.G., Balyazina E.V., Telesmanich N.R., Mikashinovich Z.I.

CYSTIC TRANSFORMATION OF THE PINEAL GLAND: CLINICAL FEATURES AND LABORATORY ANALYSIS OF SALIVA AND BLOOD84-91

Clinical cases

Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Butaeva S.V., Smirnova V.L., Mishina A.M.

SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION AND ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM IN GENERAL MEDICAL PRACTICE92-99

Reznikova E. A., Babaeva A. R., Vidiker R. V.

METABOLIC EFFECTS OF THE LIRAGLUTIDE: A DISCUSSION OF THE RESULTS OF CLINICAL OBSERVATIONS100-106

Nikitina N. M., Aleksandrova O. L., Magdeeva N. A., Melekhina I. F., Pasechnaya N. V.

COMBINATION OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH COVID-19: DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT107-115

Expert opinion

Volkova N.I., Volkov A.V.

SOME ISSUES OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE116-124

Medicine and law

Shepeleva Yu.L., Petrenko A.V.

TO THE QUESTION OF THE LEGAL POLICY OF THE MODERN RUSSIAN STATE IN THE FIELD OF BIOMEDICAL TECHNOLOGIES125-128

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер Южно-Российского журнала терапевтической практики. В номере представлены 3 обзорные статьи, которые посвящены актуальным проблемам клинической практики. Учитывая сложность ведения пациентов с ишемической болезнью сердца при наличии сахарного диабета 2 типа и микрососудистых осложнений, заслуживает внимания обзор Козиоловой Н.А., Полянской Е.А. и Мироновой С.В., в котором изложены современные представления о тактике ведения таких больных с акцентом на выбор антитромботической терапии. Одной из актуальнейших проблем посвящен обзор Чулкова В.С., Ниқоленко Е.С., Чулкова Вл.С., в котором авторы описывают подходы к диагностике артериальной гипертензии у беременных, уделяя особое внимание гипертензии белого халата. В данном номере журнала профессор Крутиков Е.С. с соавторами продолжают обсуждать вопросы ведения пациентов с гепаторенальным синдромом (часть III).



В оригинальных статьях представлены результаты исследований, отражающие патогенетические особенности резистентной артериальной гипертензии, поиск предикторов атипичного течения инфаркта миокарда, клиническую и биохимическую характеристику пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от варианта полипрагмазии, возможности ранней диагностики ревматоидного артрита с учетом генетических факторов, эффективность способа выявления пациентов с высоким риском атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите, особенности патогенеза гломерулонефрита. Надеемся, что разнообразие обсуждаемых проблем привлечет внимание читателей.

Несомненный интерес для практикующих врачей представляет описание диагностически трудных клинических случаев. Одной из сложных проблем терапевтической практики остается диагностика вторичных артериальных гипертензий, среди которых особое место занимает патология, связанная с избыточной продукцией кортизола. В статье Петрик Г.Г. с соавторами описаны два клинических случая артериальной гипертензии у женщин с различными патогенетическими вариантами эндогенного гиперкортицизма, подробно изложены принципы дифференциальной диагностики и современные подходы к лечению таких больных. В другой статье представлены результаты собственных клинических наблюдений, которые свидетельствуют об эффективности применения препарата лираглутид в терапии пациентов с ожирением не только для достижения целевых показателей снижения массы тела, но и для коррекции исходных нарушений метаболического статуса (Резникова Е.А., Бабаева А.Р., Видиқер Р.В.). По-прежнему актуальной остается проблема COVID-19 у коморбидных больных. В статье Ниқитиной Н.М. с соавторами представлено проспективное клиническое наблюдение пациента с тяжёлым течением гранулематоза с полиангиитом, осложнённого COVID 19 на фоне иммуносупрессии.

Заслуживает внимания статья о правовой политике современного российского государства в сфере биомедицинских технологий (Шепелева Ю.А., Петренко А.В.). Интересным представляется рассуждение о качестве оказания медицинской помощи в статье Волковой Н.И. и Волкова А.В.

В заключении хочу выразить слова благодарности всем авторам, которые присылали статьи в Южно-Российский журнал терапевтической практики, всем коллегам, принимавшим участие в подготовке номеров журнала к печати. Благодаря совместной плодотворной работе с 13.10.2022 Южно-Российский журнал терапевтической практики был включен в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Глубокоуважаемые коллеги! Поздравляю Вас с Новым 2023 годом! Желаю всем здоровья, успешной реализации планов, исполнения желаний, мира и добра в новом году!

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

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МИКРОСОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПРОГНОЗ И ВЫБОР АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Н.А. Козиолова, Е.А. Полянская, С.В. Миронова

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

В обзоре представлена информация о распространённости как сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) и его микрососудистых осложнений среди больных ишемической болезнью сердца (ИБС), так и ИБС среди больных с нарушениями углеводного обмена. Показано, что прогноз больных ИБС и СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, крайне неблагоприятен, и характеризуется значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, терминальной хронической болезни почек и нарушениями зрения. Отмечено, что, несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС, СД 2 типа и его микрососудистых осложнений, сохраняется высокий риск общей сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, выделены особые патогенетические механизмы тромботического риска и кровотечений. На основании проведённых больших рандомизированных клинических исследований в обзоре оценена эффективность и безопасность различных анти тромботических стратегий у больных стабильной ИБС, СД 2 типа при наличии микроваскулярных осложнений и коморбидной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микроваскулярные осложнения, ишемическая болезнь сердца, анти тромботическая терапия

Для цитирования: Козиолова Н.А., Полянская Е.А., Миронова С.В. Сахарный диабет 2 типа и микрососудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространённость, прогноз и выбор анти тромботической терапии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):7-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24

Контактное лицо: Козиолова Наталья Андреевна, nakoziolova@mail.ru.

TYPE TWO DIABETES MELLITUS AND MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE: PREVALENCE, PROGNOSIS AND CHOICE OF ANTITHROMBOTIC THERAPY

N.A. Koziołova, E.A. Polyanskaya, S.V. Mironova

E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The review presents the prevalence of both type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and its microvascular complications among patients with coronary heart disease (CHD), and CHD among patients with carbohydrate metabolism disorders. It is shown, that the prognosis of patients with CHD and type 2 DM, especially in the presence of microvascular complications, is extremely unfavorable, and is characterized by a significant increase in the risk of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, terminal stage of the chronic kidney disease and visual impairment. It was noted, that despite the successes achieved in the treatment of CHD, type 2 DM and its microvascular complications, there is a high risk of total, cardiovascular mortality and hospitalizations associated with cardiovascular diseases. In type 2 DM, especially in the presence of microvascular complications and comorbid pathology, special pathogenetic mechanisms of thrombotic risk and bleeding have been identified. Based on large randomized clinical trials, the review evaluated the efficacy and safety of various antithrombotic strategies in patients with stable CPB, type 2 DM in the presence of microvascular complications and comorbid pathology.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, microvascular complications, coronary artery disease, antithrombotic therapy

For citation: Koziolova N.A., Polyanskaya E.A., Mironova S.V. Type two diabetes mellitus and microvascular complications in patients with coronary artery disease: prevalence, prognosis and choice of antithrombotic therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):7-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24

Corresponding author: Natalya A. Koziolova, nakoziolova@mail.ru.

Сахарный диабет 2 типа — фактор высокого сердечно-сосудистого риска

Глобальная распространённость сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) по прогнозам резко возрастёт в ближайшие десятилетия по мере старения населения параллельно с растущим бременем избыточного веса и ожирения как в развитых, так и в развивающихся странах [1,2].

СД 2 типа характеризуется высокой частотой встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска. В одном из больших наблюдательных исследований, в которое было включено 20412 пациентов с СД 2 типа, было установлено, что почти 95% больных имели один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска, отличных от гипергликемии [3]. Целевые показатели гликированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у этих больных составили 26,5%, 27,8% и 42,6% соответственно. Только 4,1% пациентов достигали всех трёх целевых показателей.

СД 2 типа является самостоятельным признанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В большом проспективном когортном исследовании среди лиц ≥ 30 лет у 18% пациентов с СД 2 типа развился инцидент ССЗ в течение 5,5 лет наблюдения [5].

Хорошо известен мета-анализ 102 проспективных наблюдательных исследований ($n=698782$), который показал, что СД 2 типа увеличивает относительный риск (ОР) развития ИБС в 2 раза, коронарной смерти — в 2,31 раза, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) — на 82%, других сосудистых смертельных исходов — на 73% [6]. По оценкам этого мета-анализа, при распространённости среди взрослого населения в 10% на СД 2 типа приходится 11% случаев смерти от сосудистых заболеваний.

Распространённость ИБС и СД 2 типа

Распространённость ИБС среди больных СД 2 типа составляет в среднем 14–21% [7, 8]. Обзор 57 статей, опубликованных за последние 10 лет, в который было включено 4 549 481 больных с СД 2 типа, показал, что у 21,2% была диагностирована ИБС (42 статьи, $N = 3\,833\,200$), у 14,6% — стенокардия (4 исследования, $N = 354\,743$), у

10,0% ИМ (13 исследований, $N = 3\,518,833$) [9].

У 70–75% пациентов с установленной ИБС, по данным ряда наблюдательных исследований, выявляется сопутствующий СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 30% больных регистрируется явный СД 2 типа, у 10–20% определяют ранее не диагностированный СД 2 типа, у 25% больных верифицируют НТГ или предиабет [10, 11].

У больных СД 2 типа ИБС часто выявляется на более поздних стадиях заболевания при много-сосудистом поражении коронарного русла по сравнению с общей популяцией, поскольку у них часто наблюдается безболевого ишемия. В одном из наблюдательных исследований было продемонстрировано, что среди больных с СД 2 типа начиная с 30 лет без клинически установленной ИБС почти у 75% был выявлен распространённый коронарный атеросклероз с высокой степенью стенозирования, у 50% — мультифокальное атеросклеротическое поражение артерий [12]. Авторы сделали вывод о том, что у лиц с СД 2 типа атеросклеротический процесс развивается раньше, быстрее и более широко распространён.

В настоящее время уже выполнены исследования, которые продемонстрировали, что СД 2 типа является независимым предиктором тяжести ИБС при оценке по количеству поражённых коронарных артерий и жёстким сердечно-сосудистым конечным точкам у больных с семейной гиперхолестеринемией [13].

Прогноз больных с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ

ССЗ представляют собой основную группу причин заболеваемости и смертности у больных с СД 2 типа и возникают примерно на 15 лет раньше, чем у людей без нарушений углеводного обмена, и чаще встречаются у женщин [7, 14].

Есть сведения о том, что уровень смертности почти удваивается при сочетании СД 2 типа с ИМ или инсультом, что приводит к предполагаемому сокращению ожидаемой продолжительности жизни на 12 лет [15].

По данным систематического обзора 57 исследований между 2007 и 2017 гг., среди 4549481 больных с СД 2 типа смертность от ССЗ составила 50,3% (95%ДИ 37,0–63,7%) среди всех причин смертельных исходов [9]. Есть данные о том, что смертность от ССЗ у женщин с СД 2 типа выше,

чем у мужчин [16].

Субанализ РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) продемонстрировал структуру причин смерти среди больных с СД 2 типа [17]. За три года лечения среди 14671 включённого в РКИ больного с СД 2 типа было зарегистрировано 1084 смертельных исходов: 49% случаев были связаны с ССЗ, в 31% — зафиксированы не кардиоваскулярные причины, в 20% — причины были неизвестны. Среди сердечно-сосудистых причин смерти самой частой причиной была внезапная смерть (7%), ИМ стал причиной смерти в 21%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — в 12% случаев. Риск всех причин сердечно-сосудистой смерти был ниже среди пациентов без анамнеза ХСН. Рак стал самой частой причиной несердечно-сосудистых смертельных исходов (46% случаев). Авторы предполагают, что эффективное лечение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и профилактика ХСН может представлять собой способ снижения риска сердечно-сосудистой смерти среди больных с СД 2 типа.

В последние годы появились убедительные данные о том, что ССЗ и смертность у больных СД 2 типа не зависят от возраста больного и, соответственно, длительности СД 2 типа. Так, в Шведском национальном регистре, в который было включено 318083 больных с СД 2 типа, в течение 5,63 года наблюдения было найдено, что пациенты с диагнозом СД 2 типа в возрасте 40 лет и младше имели самый высокий избыточный риск для общей смертности (ОР — 2,05, 95% ДИ — 1,81–2,33), сердечно-сосудистой смертности (ОР — 2,72, 95% ДИ — 2,13–3,48), некардиоваскулярной смертности (ОР — 1,95, 95% ДИ — 1,68–2,25) и ХСН (ОР — 4,77, 95% ДИ — 3,86–5,89) и ИБС (ОР — 4,33, 3,82–4,91) [18]. Все риски постепенно ослабевали с каждым увеличением десятилетия возраста больного. Коэффициенты риска для большинства исходов были численно выше у молодых женщин с СД 2 типа. Следовательно, чем моложе возраст больного и, соответственно, короче длительность СД 2 типа, тем выше риск смертельных исходов, ИБС, ХСН, что в свою очередь имеет большее значение для определения сроков и интенсивности вмешательств для принятия клинических решений и оказания помощи молодым больным в дебюте СД 2 типа.

Ряд авторов предлагают выделять фенотипы среди больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые в значительной мере могут отличаться частоте сердечно-сосудистых событий и смертельным исходам. Кластерный анализ РКИ TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) и EXSCEL (Exenatide Study of

Cardiovascular Event Lowering) выделил 4 фенотипа: фенотип I включал мужчин белой расы с высокой распространенностью ИБС; фенотип II — пациентов азиатского происхождения с низким индексом массы тела; фенотип III — женщин с симптомами ИБС без коронарного атеросклероза; фенотип IV — пациентов с ХСН и дисфункцией почек [19]. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) встречалась в зависимости от фенотипа у 11,6%, 8,6%, 10,3% и 16,8% больных соответственно. Общая разница в сердечно-сосудистом риске для фенотипа с самым высоким и самым низким риском (фенотип IV против фенотипа II) была статистически значимой (ОР — 2,74, 95% ДИ — 2,29–3,29).

Микрососудистые осложнения СД 2 типа: распространённость и риск сердечно-сосудистых событий

В последние годы появляется информация о том, что наличие микрососудистых осложнений СД 2 типа вносит дополнительный негативный вклад в развитие смертельных исходов, преимущественно связанных с ССЗ [2].

Диабетические нефропатия, ретинопатия, кардиальная автономная нейропатия ответственны также за ухудшение качества жизни, инвалидность и преждевременную смерть, связанную с СД 2 типа.

Так, распространённость диабетической ретинопатии составляет среди больных с СД 34% [20]. Соотношение частоты верификации диабетической ретинопатии при СД 1 и 2 типа — 77,3% против 25,2% [21]. Среди всех случаев слепоты в мире диабетическая ретинопатия составляет 2,6% [20]. За последние 20 лет отмечается тревожный рост ухудшения зрения из-за диабетической ретинопатии на 27% и слепоты на 64%. После 20 лет течения почти у всех пациентов с первым и 60% пациентов со вторым типом СД развивается диабетическая ретинопатия [22]. Угрожающими зрению стадиями диабетической ретинопатии являются клинически значимый отёк соска зрительного нерва и пролиферативная стадия, включая отслойку сетчатки и кровоизлияния в стекловидное тело. В одном из наблюдательных исследований было показано, что среди 22 896 пациентов с СД 10,2% имели отёк соска зрительного нерва и/или пролиферативную диабетическую ретинопатию [21]. В одном из наблюдательных исследований было установлено, что смертность от всех причин была выше в группе больных с диабетической ретинопатией (38,7 умерших/1000 человеко-

лет) по сравнению с группой пациентов с несосудистыми осложнениями (18,1 умерших/1000 человеко-лет) [23]. Есть сведения о том, что диабетическая ретинопатия может быть использована в качестве независимого предиктора микроваскулярной коронарной дисфункции у пациентов с СД 2 типа без клинических проявлений ИБС [24].

Распространённость кардиальной автономной нейропатии среди больных СД 2 типа высока, варьируясь в широких пределах (от 31 до 73%) при отсутствии различий между мужчинами и женщинами [25]. Кардиальная автономная нейропатия определяется как нарушение кардиальной вегетативной нервной системы в результате повреждения нервных волокон, иннервирующих сердце, у больных с СД после исключения других причин. Кардиальная автономная нейропатия у больных с СД 2 типа связана с увеличением смертности, ССЗ, хронической болезни почек (ХБП).

В исследовании DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) кардиальная автономная нейропатия была тесно связана с безболевым ишемией миокарда независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [26]. Мета-анализ 12 перекрестных наблюдательных исследований подтвердил взаимосвязь кардиальной автономной нейропатии у больных с СД 2 типа с риском развития безболевого ишемии (ОР — 1,96, 95% ДИ — 1,53–2,51, $p < 0,001$) [27]. Исследование Valensi P. et al. (2001) показало, что кардиальная автономная нейропатия является даже лучшим предиктором больших сердечно-сосудистых событий, чем безболевая ишемия ($P = 0,04$) [28]. Патофизиология, связывающая эти два состояния у больных СД 2 типа, до сих пор неясна: предполагается наличие снижения болевого порога, изменение вегетативных воздействий на миокард и ишемических проявлений [29].

Диабетическая нефропатия — один из самых дискуссионных вопросов среди микрососудистых осложнений СД 2 типа как в определении, так и в диагностических критериях [30]. В большинстве международных и российских рекомендациях используется термин «диабетическая нефропатия». [31, 32].

Однако еще в 2007 г. Национальный почечный фонд США (KDOGI) внёс предложение о замене термина «диабетическая нефропатия» на «диабетическая болезнь почек (ДБП)», как долгосрочное широко распространённое серьёзное микрососудистое осложнение, определяемое как функциональные, структурные и клинические нарушения почек, вызванные СД [33]. Кроме того, ДБП тесно связана с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Из микросо-

судистых осложнений СД 2 типа ДБП может рассматриваться как наиболее неблагоприятное с точки зрения качества жизни и выживаемости пациентов.

Диагностические критерии диабетической нефропатии значительно различаются между различными рекомендациями. В одних рекомендациях диагностические критерии диабетической нефропатии представлены как преходящая альбуминурия, ретинопатия и отсутствие других заболеваний почек [34], в других — определение диабетической нефропатии базируется на четырёх основных критериях, таких как ренальная дисфункция, диабетическая ретинопатия, протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [35], в третьих — это клинический синдром при СД, который характеризуется преходящей альбуминурией (>300 мг/сут. или >200 мкг/мин.) в двух из трёх определений в течение 3–6 месяцев, прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и артериальная гипертензия [36].

Распространённость диабетической нефропатии в зависимости от стадии составляет 29–61%, согласно результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 64 [37]. На момент постановки диагноза СД 2 типа у 7,3% пациентов регистрировалась микроальбуминурия, через 5 лет её распространённость увеличилась до 17,3%, через 10 лет — до 24,9%, через 15 лет — до 28,0%. У 29% больных определялось снижение СКФ ниже 60 мл/мин./1,73 м² в конце периода наблюдения. От постановки диагноза СД 2 типа прогрессирование диабетической нефропатии до увеличения экскреции альбумина с мочой происходило на 2,0% в год, до протеинурии — на 2,8% в год, до увеличения сывороточного креатинина 175 мкмоль/л и выше или потребности в заместительной почечной терапии — на 2,3% в год.

По данным Ling W et al. (2020), которые собрали данные свидетельств о смерти за 17 лет из 108 стран в базе данных Всемирной организации здравоохранения о смертности в период с 2000 по 2016 гг. с кодированием осложнений СД, было зарегистрировано 7 108 145 случаев смерти от СД [38]. Среди них 26,8% (1 904 787 случаев) были связаны с микрососудистыми осложнениями в поврежденных органах. Среди них самая высокая частота смертельных исходов регистрировалась у больных с диабетической нефропатией (1 355 085 случаев, 71,1%), значительно реже — с периферической микроангиопатией (515 293 случая, 27,1%), нейропатией (28 697 случаев, 1,5%) и ретинопатией (5751 случай, 0,3%). В течение 17-летнего периода общая стандартизированная по возрасту доля смертей,

связанных с микрососудистыми осложнениями, увеличилась на 37,9%. Это увеличение было в основном обусловлено увеличением частоты диабетической нефропатии на 159,8%.

Тем не менее многие исследователи единодушны в том, что диабетическая нефропатия для больных с СД 2 типа и ССЗ является дополнительным фактором риска неблагоприятного прогноза. Так, в РКИ UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) пациенты с СД 2 типа и увеличением концентрации креатинина плазмы или получающие заместительную терапию имели ежегодную смертность 19,2% (95% ДИ — 14,0–24,4%). [37]. Отмечено также увеличение риска сердечно-сосудистой смерти при прогрессировании диабетической нефропатии ($p < 0,0001$) с годовым показателем 0,7% для больных в стадии отсутствия нефропатии, 2,0% для пациентов с увеличением экскреции альбумина с мочой, 3,5% для пациентов с протеинурией и 12,1% с увеличением креатинина плазмы или получающие заместительную почечную терапию. Больные с протеинурией чаще умирали в любой год наблюдения до того, как стала развиваться терминальная ХБП. В большом наблюдательном исследовании ($n=30834$), проведенном в Японии, целью которого было сравнение показателей смертности от конкретных причин у пациентов с СД 2 типа с различными микрососудистыми осложнениями и без них в течение 5 лет, было показано, что смертность от всех причин была самой высокой (51,4 умерших/1000 человеко-лет) в группе больных с диабетической нефропатией, даже выше, чем в группе пациентов с макрососудистыми осложнениями (45,2 умерших/1000 человеко-лет) [23]. В группе больных с диабетической нефропатией показатели смертности от ИБС, цереброваскулярных, инфекционных заболеваний и рака также были самыми высокими по сравнению с группами пациентов с другими микрососудистыми осложнениями.

Вклад медикаментозной терапии СД 2 типа и ИБС в снижении риска сердечно-сосудистых событий

ССЗ при СД 2 типа вносят существенный вклад в затраты на лечение. В одном из систематических обзоров определено, что ССЗ у пациентов с СД 2 типа несли значительную экономическую нагрузку как на уровне популяции, так и на уровне пациентов [9]. На уровне населения расходы на лечение ССЗ составляли от 20% до 49% от общих прямых затрат на лечение СД 2 типа. Средние годовые затраты на одного пациента для лечения ССЗ, ИБС, ХСН и инсульта были, со-

ответственно, на 112%, 107%, 59% и 322% выше по сравнению с пациентами с СД 2 типа без ССЗ. В среднем, лечение пациентов с ССЗ и СД 2 типа привело к увеличению затрат в диапазоне от 3418 до 9705 долларов США.

У больных с СД 2 типа и стабильной ИБС риск ишемических и геморрагических событий значительно возрастает по мере ухудшения гликемического контроля. Так, в многоцентровом регистре CORONOR (Suivi d'une cohorte de patients Coronariens stables en région Nord-pas-de-Calais), в который было включено 4184 больных стабильной ИБС, из них 1297 пациентов с СД 2 типа, было определено, что риск ишемических событий в течение 5 лет наблюдения был выше у пациентов с СД 2 типа при уровне $HbA_{1c} \geq 7\%$ (ОР — 1,57, 95% доверительный интервал (ДИ) — 1,25–1,93) по сравнению с больными при уровне $HbA_{1c} < 7\%$ (ОР — 1,06, 95% ДИ — 0,83–1,36) [39]. По сравнению с пациентами, не страдающими СД 2 типа, риск кровотечений, оцененный по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium) в 3 балла и более, был статистически значимо выше у пациентов с СД 2 типа даже при уровне $HbA_{1c} < 7\%$ (ОР — 1,66, 95% ДИ — 1,04–2,67), как и у пациентов с уровнем $HbA_{1c} \geq 7\%$ (ОР — 1,75, 95% ДИ — 1,07–2,86).

Аналогичные данные были получены в другом наблюдательном исследовании, в который было включено 26 435 пациентов с СД 2 типа с 2012 по 2016 гг. [40]. Клиническими переменными в исследовании были HbA_{1c} , вес, рост, индекс массы тела, артериальное давление, ХС ЛПНП, статус курения и предшествующие ССЗ. Пациенты с СД 2 типа имели более высокую вероятность госпитализации из-за ССЗ при $HbA_{1c} \geq 9\%$ (ОР — 1,151, 95% ДИ — 1,032–1,284).

Тем не менее, результаты ряда РКИ по оценке эффективности и безопасности сахароснижающих препаратов из групп ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа у больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями продемонстрировали статистически значимое снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций, связанных с ХСН [41].

Контроль факторов сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа может снижать риск развития ИБС. Так, в объединенном анализе двух больших наблюдательных исследований было продемонстрировано, что увеличение использования липидкорректирующих препаратов, обеспечивающих снижение ХС ЛПНП, позволило снизить заболеваемость ИБС на 33,6%, смертность от ИБС — на 27,2% у больных с СД 2 типа [42]. Тем не менее, авторы сделали вывод о том, что, несмотря на снижение этих показателей,

СД 2 типа по-прежнему связан с повышенным риском заболеваемости и смертности от ИБС, что подчёркивает необходимость продолжения профилактики его развития и управления сердечно-сосудистыми факторами риска. Этот вывод согласуется с данными трёхлетнего ретроспективного когортного исследования, в котором приняли участие 407 161 человек с СД 2 типа [7]. Исследователи отмечают, что, несмотря на улучшение кардиологической помощи, СД 2 типа по-прежнему удваивает риск смерти от ИМ, особенно у женщин: ОР 1,81 у женщин (95%ДИ — 1,27–2,59) против 1,48 у мужчин (95% ДИ — 1,10–1,99).

Пациенты с СД 2 типа и ИБС получают большую пользу от эзетимиба и ингибиторов PCSK9 из-за их более высокого абсолютного риска ССЗ по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена [43].

Хорошо известен факт, что ингибиторы ан-

гиотензинпревращающего фермента снижают риск ИМ и смертности от всех причин у пациентов с СД 2 типа, атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и застойной ХСН [44].

По данным Шведского регистра, несмотря на успехи за последние 15 лет в лечении больных СД 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, остается высокий остаточный риск смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ССЗ [45].

Патогенетические механизмы тромботических и геморрагических событий при СД 2 типа

В основе высокого тромботического риска у больных СД 2 типа лежат дополнительные патогенетические механизмы (рис.) [46].

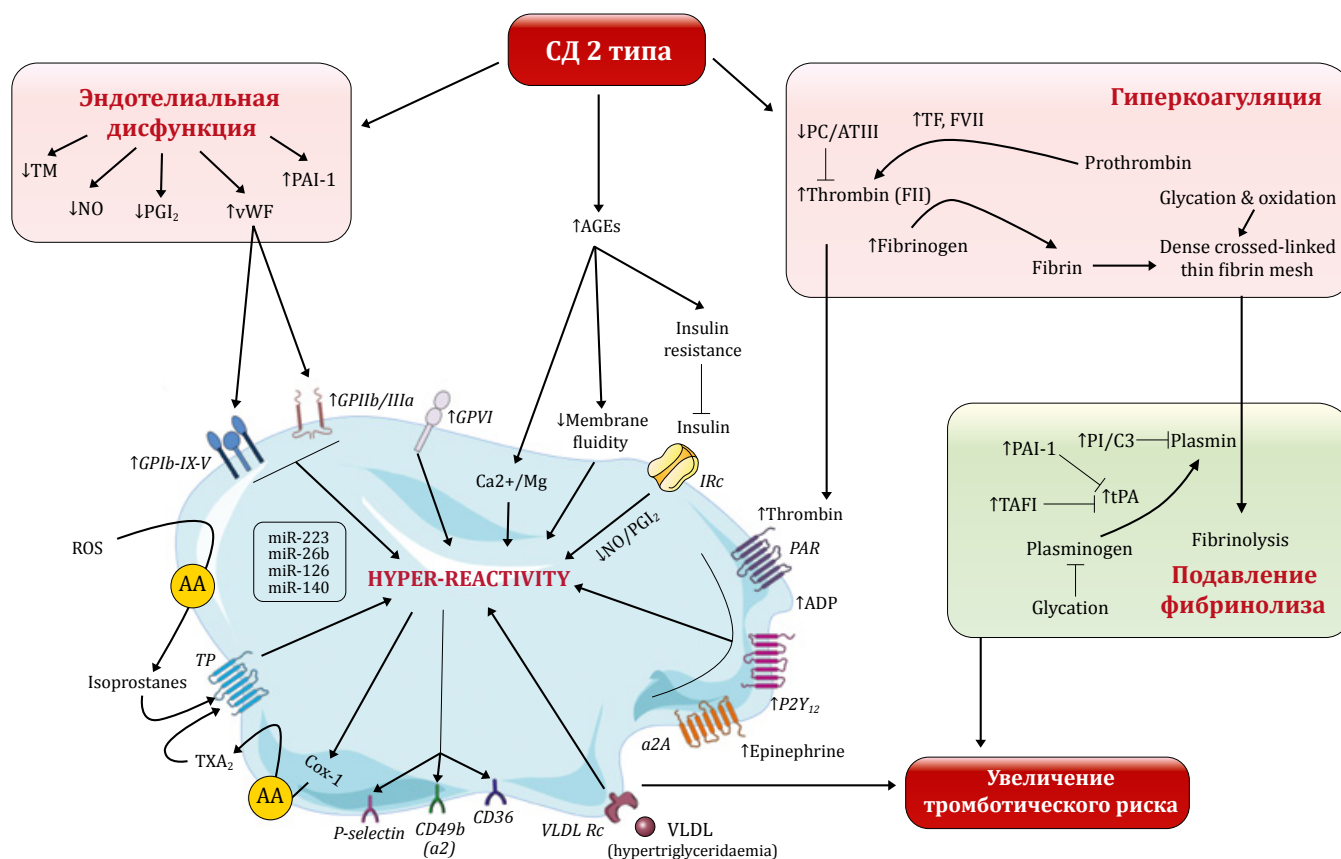


Рисунок. Патогенетические механизмы высокого тромботического риска у больных СД 2 типа.

Примечания: AA — арахидоновая кислота, ADP — аденозин дифосфат, AGE — конечные продукты гликозилирования, C3 — комплемент 3, Cox — циклооксигеназа, GP — гликопротеин, IRc — рецептор инсулина, miR — микроРНК, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, PAR — рецептор, активируемый протеазами, PC/ATIII — комплекс белка С b антитромбина III, PGI₂ — простагландин, PI — ингибитор плазминогена, ROS — реактивные формы кислорода, TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, TF — тканевой фактор, TM — тромбомодулин, tPA — активатора тканевого плазминогена, TR — рецептор тромбосана, TXA₂ — тромбосан A₂, VLDL — липопротеиды очень низкой плотности, vWF — фактор Виллебранда.

Предполагается, что СД 2 типа, являясь индуктором эндотелиальной дисфункции, связан с последующим снижением экспрессии/высвобождения молекул, которые могут уменьшить активацию тромбоцитов и связанное с этим образование тромба. На уровне тромбоцитов существует несколько механизмов, с помощью которых при СД 2 типа может увеличиваться восприимчивость тромбоцитов к активации: более высокое содержание конечных продуктов гликозилирования, обуславливающих резистентность к инсулину и изменяющих текучесть мембраны; усиленный окислительный стресс, приводящий к образованию изопростанов, которые в свою очередь индуцируют активацию тромбоцитов путем взаимодействия с рецептором тромбоксана; более высокая продукция тромбоксана; повышенная экспрессия нескольких типов рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов; более высокая реактивность нескольких агонистов тромбоцитов.

Что касается коагуляции, СД 2 типа связан с более высокими количествами тканевого фактора, тромбина и фибриногена, последний, в сочетании с более низким содержанием антикоагулянтных белков (комплекс белка С и антитромбина III) способствует образованию фибриновой сетки, которая подвергается гликозилированию и окислительным модификациям, становясь более плотной и устойчивой к фибринолизу.

СД 2 типа также связан с гипофибринолитическим состоянием, характеризующимся более высоким содержанием ингибиторов активатора тканевого плазминогена, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 и тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, и повышенным включением антифибринолитических белков в тромб (ингибитор плазмина и комплемент), которые в совокупности снижают эффективность фибринолиза.

С другой стороны, имеются сведения о том, что СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, взаимосвязан и с риском кровотечений [47]. Гематурия наблюдалась у 15% больных СД 2 типа, как было показано в одном из обсервационных исследований (n=1958), и была взаимосвязана с диабетической нефропатией, протеинурией, более молодым возрастом больных и меньшей давностью СД 2 типа [48]. Гематурия была статистически значимо ассоциирована с увеличением ОР (ОР — 1,39, 95% ДИ — 1,10–1,76, $p < 0,001$) терминальной стадии ХБП, особенно у пациентов с 1–3 стадиями, или соотношением белка мочи к креатинину < 1500 мг/г. Отношение шансов (ОШ) при наличии гематурии для быстрого прогрессирования ХБП составило 1,81 (95% ДИ — 1,29–2,53, $p < 0,001$). Okada S. et al. (2020) предполагают,

что даже микроскопическая гематурия является фактором риска терминальной ХБП при диабетической нефропатии, независимо от уровня протеинурии и почечной патологии [49].

В свою очередь в наблюдательном исследовании Zhang J, et al. (2018) было показано, что диабетическая ретинопатия взаимосвязана с тяжестью клубочковых поражений, являясь независимым фактором риска почечных исходов у пациентов с диабетической нефропатией [50]. При этом тяжёлые кровотечения при офтальмологических вмешательствах не зависят от приёма антиагрегантных или антикоагулянтных препаратов или их комбинаций, будучи взаимосвязаны с такой коморбидной патологией, как СД 2 типа и стеноз сонной артерии [48]. Следовательно, встаёт вопрос о соотношении частоты ишемических и геморрагических событий у больных ИБС и СД 2 типа, ответ на который позволит определить эффективный и безопасный выбор антитромботической терапии.

Для решения этого вопроса из регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) были отобраны стабильные пациенты с высоким риском атеротромботических событий, которые имели один и более критериев, соответствующих критериям включения в РКИ COMPASS, для оценки баланса рисков ишемических событий, представленных первичной конечной точкой (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт), и тяжёлых кровотечений, включающих геморрагический инсульт, госпитализации по поводу кровотечений и кровотечения, потребовавшие геотрансфузии в течение 4 лет наблюдения [51]. Пациенты были классифицированы по критериям, соответствующим критериям включения РКИ COMPASS следующим образом: возраст > 65 лет имели 81,5% больных, СД 2 типа — 41,0%, умеренную ХБП — 40,2%, заболевания периферических артерий — 33,7%, статус курильщика — 13,8%, ХСН — 13,3%, ишемический инсульт — 11,1%, бессимптомный стеноз сонной артерии — 8,7% пациентов. Каждый критерий был связан с последовательным увеличением ОР ишемических и геморрагических событий. Риск ишемических событий был значительно выше, чем риск кровотечений, независимо от количества критериев включения РКИ COMPASS, которые были определены у каждого больного. При наличии у больных от 1 до 4 критериев частота ишемических событий в течение 4 лет составила соответственно 7,0% (95% ДИ — 5,6–8,7%), 12,5% (95% ДИ — 11,1–14,1%), 16,6% [95% ДИ — 14,7–18,6%) и 21,8% (95% ДИ — 19,9–23,9%), частота кровотечений была статистически значимо ниже и составила соответственно 1,5% (95% ДИ — 0,9–2,1%), 1,8% (95% ДИ — 1,3–2,2%),

2,0% (95% ДИ — 1,5–2,6%), 3,2% (95% ДИ — 2,6–3,9%). Авторы сделали вывод о том, что в популяции стабильных пациентов с высоким риском атеротромботических событий, независимо от количества факторов высокого ишемического риска, абсолютное увеличение частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта значительно превышает риск тяжёлых кровотечений, что является показанием для применения антитромботической терапии у данной категории больных.

Выбор антитромботической терапии при СД 2 типа и стабильной ИБС

СД 2 типа является самостоятельным фактором высокого ишемического риска у больных с многососудистой ИБС, согласно международным и российским рекомендациям [52, 53].

Поэтому в европейских рекомендациях указано, что следует рассмотреть дополнительное назначение к ацетилсалициловой кислоте второго антитромботического препарата для долгосрочной вторичной профилактики у больных СД 2 типа и ИБС без высокого риска кровотечений с уровнем доказательности IIa A [52]. Однако эффективность и безопасность различных антитромботических препаратов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в плане снижения риска развития смертельных исходов, ишемических событий и увеличения кровотечений может значительно отличаться в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, особенно в сравнении с больными ИБС без СД 2 типа.

Доказательная база эффективности и безопасности, комбинированной антитромботической терапии у больных стабильной ИБС и СД 2 типа представлена в таблице [54].

Таблица

Эффективность и безопасность антитромботической терапии у больных стабильной ИБС и СД 2 типа по данным РКИ

Трайл	Популяция	Терапия/Длительность	Первичные конечные точки	Пациенты с СД 2 типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2 типа (%)
CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) [55]	Стабильная ИБС после ИМ с высоким атеротромботическим риском	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел против аспирина, 28 месяцев	СС смерть, ИМ, инсульт, кровотечения	6555	СС события: 6,7% против 7,7%; P = 0,048 без нефропатии; 11,4% против 12,0%; P = 0,84 с нефропатией без статистически значимых различий по риску кровотечений
DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) [56]	Стабильная ИБС после первичного или планового ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием	Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел или прасугрел против ацетилсалициловой кислоты, 30 месяцев	Тромбоз стента, смерть, ИМ или инсульт, умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и BARC	3391	СС события: 6,6% против 7,0% (ОР 0,92, 95% ДИ 0,71–1,20). Риск кровотечений такой же, как в общей популяции (2,53% против 1,57%, ОР 1,61, 95% ДИ 1,21–2,16, P=0,001; interaction P=0,61)
TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50) [57]	Стабильная ИБС после ИМ (от 2 недель до 12 мес)	Ацетилсалициловая кислота (98%) + тиаенопиридины (74,7%) в первый год ИМ, далее ацетилсалициловая кислота или тиаенопиридины в комбинации с ворапаксаром сульфатом 2,5 мг в сутки в сравнении с монотерапией, 3 года	Большие СС события (СС смерть, нефатальный ИМ, инсульт), умеренные и тяжелые кровотечения по GUSTO и TIMI	3623	Большие СС события: 11,4% против 14,3% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60–0,89) Риск умеренных и тяжелых кровотечений по GUSTO (4,4% против 2,6%, ОР 1,60, 95% ДИ 1,07–2,40, P=0,020; interaction P=0,93) Риск клинически значимых кровотечений по TIMI (17,1% против 11,4%, ОР 1,50, 95% ДИ 1,24–1,82)

Таблица (окончание)

Трайл	Популяция	Терапия/ Длительность	Первичные конечные точки	Пациен- ты с СД 2 типа (n)	Первичные конечные точки у больных с СД 2 типа (%)
PEGASUS TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) [58]	Больные ИБС после ИМ	Ацетилсалициловая кислота 75-100 мг в сутки против ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг в сутки + тикагрелор 60 мг дважды в день, 33 месяца	СС смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	6806	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 11,6%, тикагрелор 60 мг: 10, 0%, ОР: 0,83(95%ДИ 0,69–1,04) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 0,9%, тикагрелор 60 мг: 2,5%, ОР 2,47 (95% ДИ 1,40–4,35)
COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [59]	Стабильная ИБС с многососудистым поражением коронарного русла, с или без ИМ, ЧКВ, КШ в анамнезе	Ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки против ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки + ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки против ривароксабан 5 мг дважды в сутки, 1,95 лет	Большие СС события, фатальные кровотечения, симптоматические кровотечения в критический орган или область, кровотечения, приводящие к повторным операциям, госпитализациям или обращениям	9098	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 6,9%, аспирин + ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки: 5,0% ОР 0,72 (95%ДИ 0,58–0,88) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 1,9%, аспирин + ривароксабан 2,5 мг дважды в сутки: 3,2% ОР 1,65 (1,20–2,27)
THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) [60]	Больные 50 лет и старше с СД 2 типа, и ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе	Ацетилсалициловая кислота 150 мг в сутки против тикагрелора 60 мг дважды в сутки + ацетилсалициловая кислота, 40 месяцев	СС смерть, ИМ, инсульт, большие кровотечения по TIMI	19220	СС события: Ацетилсалициловая кислота: 8,5%, тикагрелор: 7,7% ОР 0,90 (95%ДИ 0,81–0,99) Большие кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 1,0%, тикагрелор: 2,2%, ОР 2,32 (95% ДИ 1,82–2,94) Интракраниальные кровотечения: Ацетилсалициловая кислота: 0,5%, тикагрелор: 0,7%, ОР 1,71 (95% ДИ 1,18–2,48), P<0,005 Досрочное прерывание лечения: Ацетилсалициловая кислота 25,4%, тикагрелор: 34,5%, ОР 1,50 (95%ДИ 1,42–1,58), P<0,001

Примечания. ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, ОР — относительный риск, СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа, СС события — сердечно-сосудистые события, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, GUSTO — Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries, TIMI — Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Таким образом, эффективность и безопасность комбинации клопидогрела с аспирином представлена лишь в одном *post hoc* анализе CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) у больных с СД 2 типа (n=6555) после ИМ в течении 28 месяцев терапии и одном субанализе DAPT (The Dual Antiplatelet Therapy) у больных с СД 2 типа после чрескожного коронар-

ного вмешательства (ЧКВ) в течение 30 месяцев, в котором также оценивались эффективность и безопасность прасугрела [55, 56]. Даже при высокой эффективности и безопасности двойной антитромбоцитарной терапии клопидогрела или прасугрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в этих субанализах уровень и класс доказательности не может соответствовать IIА А. Более того, снижение ОР сердечно-сосудистых

событий при использовании комбинации клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой у больных стабильной ИБС, СД 2 типа и диабетической нефропатией было статистически не значимо, как и комбинация прасугрела/или клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у больных СД 2 типа после ЧКВ при сохранении высокого ОР умеренных и тяжёлых кровотечений по GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) и BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Кроме этого, в РКИ DAPT в целом при комбинации ингибиторов P2Y₁₂ с ацетилсалициловой кислотой было определено статистически значимое увеличение смертности, не связанной с ССЗ (ОР — 2,23 95% ДИ — 1,32–3,78, $p=0,002$).

В субанализе РКИ TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events-TIMI 50) оценка эффективности и безопасности ворапаксара у больных СД 2 типа затруднена из-за того, что в анализ включали пациентов с ИМ, начиная с первого года после индексного события, согласно дизайну исследования, и исключали больных с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, что в инструкции к препарату в США стало противопоказанием [57]. Несмотря на то, что у больных с СД 2 типа после ИМ ворапаксар в комбинации с двойной антитромбоцитарной терапией в первый год и далее до 3 лет в комбинации преимущественно с ацетилсалициловой кислотой, продемонстрировал снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий при сохранении риска умеренных и тяжёлых кровотечений по GUSTO, снижение ОР общей ($p=0,360$) и сердечно-сосудистой смертности ($p=0,430$) не было достигнуто.

При оценке результатов субанализа РКИ PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis In Myocardial Infarction 54), в который включены больные с СД 2 типа после ИМ, было найдено, что тикагрелор (объединенный анализ доз 60 мг и 90 мг в сутки) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой статистически значимо снижает риск первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) на 16% (ОР — 0,84, 95% ДИ — 0,72–0,99) [58].

Однако при пересчёте на дозу тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки дополнительно к ацетилсалициловой кислоте, которая указана в рекомендациях и инструкции к препарату для больных после ИМ с СД 2 типа, статистически значимого снижения ОР первичной конечной точки не было получено (ОР — 0,83, 95% ДИ — 0,69–1,04).

При этом статистически значимо увеличивается ОР больших кровотечений по TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (ОР — 2,47, 95% ДИ — 1,40–4,35, $p=0,0018$). Ограничением назначения двойной антитромбоцитарной терапии тикагрелора 60 мг 2 раза в день и ацетилсалициловой кислоты является давность ИМ более 2 лет, при которой эффективность такой стратегии становится клинически не значимой [61].

Уникальное по своему дизайну было выполнено РКИ THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study), в котором была предпринята попытка предотвратить риск развития больших сердечно-сосудистых событий у больных СД 2 типа и стабильной ИБС без ИМ и инсульта в анамнезе при использовании комбинации тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой в течение 40 недель лечения [60]. Несмотря на снижение ОР больших СС событий (ОР 0,90, 95% ДИ — 0,81–0,99, $p=0,04$), отмечалось увеличение ОР больших кровотечений по TIMI более, чем в 2 раза (ОР — 2,32, 95% ДИ — 1,82–2,94, $p < 0,001$), интракраниальных кровотечений (ОР — 1,71, 95% ДИ — 1,18–2,48, $p < 0,005$), и в 1,5 раза чаще было зафиксировано досрочное прерывание терапии в группе тикагрелора (ОР — 1,50, 95% ДИ — 1,42–1,58, $p < 0,001$). Хотя в группе больных СД 2 типа и ИБС, которым было выполнено ЧКВ, снижение ОР первичной конечной точки было более выражено без увеличения риска интракраниальных кровоизлияний [62].

Наиболее убедительные результаты эффективности и безопасности двойной антитромботической терапии были продемонстрированы в субанализе РКИ COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) у больных стабильной ИБС [59]. При наличии СД 2 типа и стабильной ИБС применение ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки привело к снижению ОР первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) на 28% (ОР 0,72, 95% ДИ 0,58–0,88), ОР увеличения больших кровотечений по критериям ISTH (International Society on Thrombosis Haemostasis) не превышал значений, представленных в общей популяции больных с ИБС и периферическим атеросклерозом, и составил 1,65 (95% ДИ — 1,20–2,27). Увеличения риска смертельных, интракраниальных кровотечений, кровотечений в критический орган на двойной антитромботической терапии в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой не отмечено. Снижение ОР суммарного показателя

наиболее тяжёлых кровотечений (кровотечение со смертельным исходом, внутричерепные кровотечения или кровоизлияния в критический орган) и значимых сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ) составило 25% (ОР — 0,75; 95% ДИ — 0,62–0,92). Эффективность и безопасность комбинации ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки не зависит от давности ИМ, формы стабильной ИБС.

В субанализе РКИ COMPASS, выполненном специально для больных СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ (n=9098, 36 месяцев лечения), было продемонстрировано, что двойная терапия ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных с ишемическими событиями в анамнезе (ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака) снижает ОР СС смерти, нефатального ИМ или инсульта на 27% (ОР — 0,73, 95% ДИ — 0,59–0,91, p=0,006), при наличии ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) в анамнезе — на 25% (ОР — 0,75, 95% ДИ — 0,59–0,95, p=0,02), при наличии ишемических событий, ЧКВ или КШ — на 26% (ОР — 0,74, 95% ДИ — 0,61–0,91, p=0,004) [63]. Увеличение ОР больших кровотечений по ISTH у больных с СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ было сопоставимо с увеличением ОР в общей популяции больных РКИ COMPASS. Дополнительно применение ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных СД 2 типа и атеросклеротическими ССЗ обеспечивало снижение ОР инсульта на 37% (ОР — 0,63, 95% ДИ — 0,46–0,90, p=0,01), ампутаций — на 50% (ОР — 0,50, 95% ДИ — 0,25–1,00, p=0,04), общей смертности — на 19% (ОР — 0,81, 95% ДИ — 0,65–1,00, p=0,05).

Выбор антитромботической терапии у больных СД 2 типа после плановой реваскуляризации коронарных артерий

Одним из дискуссионных вопросов остается выбор плановой реваскуляризации у больных СД 2 типа и ИБС при наличии показаний. В одном из последних мета-анализов 25 наблюдательных и РКИ было вновь определено, что у пациентов с СД 2 типа, которым было выполнено КШ, значительно снижался ОР 5-летней общей смертности, больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, ИМ и потребности в повторной реваскуляризации [64]. У больных СД 2 типа, перенёсших плановое ЧКВ, имелась лишь тенденция снижения риска инсульта. Авторы мета-анализа отмечают, что внедрение в клиническую практику стентов с

лекарственным покрытием новых поколений, значительно нивелируют различия по прогнозу между плановыми КШ и ЧКВ, но КШ пока продолжает превосходить.

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, решение о необходимости реваскуляризации и выборе её метода у пациентов с СД 2 типа и многососудистой ИБС определяется «кардиологической командой» [65]. Для больных с СД 2 типа и трёхсосудистым поражением коронарного русла предпочтительным методом остается КШ. ЧКВ может быть рассмотрено, если больные с СД 2 типа имеют противопоказания к проведению КШ и/или высокий риск осложнений в пери- и послеоперационном периоде.

В связи с тем, что в больших РКИ показана необходимость долгосрочных антитромботических стратегий больным ИБС, СД 2 типа после выполнения процедур плановой реваскуляризации, встаёт вопрос о сроках продолжения двойной антитромбоцитарной терапии и возможности переключения на антитромботическую терапию с включением антикоагулянта ривароксабана, которая реально может улучшить прогноз данной категории больных.

В тех же рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по коронарной реваскуляризации длительность двойной антитромбоцитарной терапии после проведения плановой ЧКВ при использовании стента с лекарственным покрытием может ограничиться 1–3 месяцами с переходом на монотерапию ингибиторами P2Y₁₂ для снижения риска кровотечений [65]. При низком риске кровотечений рекомендуется длительность двойной терапии ацетилсалициловой кислотой и ингибитором P2Y₁₂ после плановой ЧКВ до 6 месяцев, более длительный приём нецелесообразен. Следовательно, можно предположить, что для снижения ОР смертельных исходов больным ИБС и СД 2 типа при отсутствии высокого геморрагического риска через 6 месяцев после проведения планового ЧКВ можно отменить ингибитор P2Y₁₂ и к ацетилсалициловой кислоте добавить ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки. Так в субанализе РКИ COMPASS среди 16560 больных со стабильной ИБС у 9862 (59,6%) пациентов в анамнезе было выполнение плановой ЧКВ, причем 35,7% больных имели СД 2 типа [66]. Давность выполнения ЧКВ у 5% больных составила менее 1 года, следовательно, у этой категории больных назначение комбинации ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты было проведено в эти же сроки. У 20,3% давность выполнения ЧКВ была от 1 до 2 лет, у 12% больных — от 2 до 3 лет, у 62,2% — более 3 лет. Независимо от наличия в анамнезе больных

ЧКВ, комбинация ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой приводила к снижению ОР больших сердечно-сосудистых событий на 26% (ОР — 0,74, 95% ДИ — 0,61–0,88] и общей смертности — на 27% (ОР — 0,73, 95% ДИ — 0,58–0,92) при увеличении ОР больших кровотечений как общей популяции исследования (ОР — 1,72, 95% ДИ — 1,34–2,21). У пациентов с ЧКВ в анамнезе двойная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой обеспечивала снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий независимо от давности выполнения реваскуляризации (уже через 1 год и до 10 лет; Р-взаимодействие=0,65).

В отношении КШ у больных стабильной ИБС имеются данные РКИ о том, что двойная антитромбоцитарная терапия с ацетилсалициловой кислотой или монотерапия ингибиторами P2Y₁₂ не приводят к улучшению показателей проходимости трансплантата или клинических исходов по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, по крайней мере, при использовании искусственного кровообращения [67]. Защитные эффекты двойной антитромбоцитарной терапии, как правило, наблюдались только у пациентов, перенёсших КШ без применения аппарата искусственного кровообращения. В целом, добавление тиенопиридинов увеличивало риск больших кровотечений. Для больных с СД 2 типа был выполнен *post hoc* анализ нерандомизированного исследования FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease), в котором сравнивалась эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой, назначаемых через 30 дней после КШ [68]. Не было выявлено существенной разницы в снижении первичной конечной точке (общая смертность, нефатальный ИМ или инсульт) в течение 5 лет наблюдения между пациентами, получавшими двойную антитромбоцитарную терапию или монотерапию ацетилсалициловой кислотой (12,6% против 16,0%; ОР — 0,83; 95% ДИ — 0,54–1,27; $p=0,39$). Первичная конечная точка была аналогичной в подгруппах с ИМ до КШ (15,2% против 16,5%; ОР — 1,06; 95% ДИ — 0,53–2,10; $p=0,88$) и со стабильной стенокардией (11,6% против 15,8%; ОР — 0,82, 95% ДИ — 0,50–1,343; $p=0,42$). Результаты в обеих групп лечения также были сопоставимы по показателю SYNTAX (Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery), продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии, полноте реваскуляризации и при проведении КШ без использования аппарата искусственного кровообращения.

Группы также статистически значимо не отличались по частоте развития больших кровотечений (5,6% против 5,7%; ОР — 1,00, 95% ДИ — 0,50–1,99; $p=0,99$), потребности в трансфузии крови (4,8% против 4,5%; ОР — 1,09; 95% ДИ — 0,51–2,34; $p=0,82$), или госпитализаций по поводу кровотечений (2,6% против 3,3%; ОР — 0,85, 95% ДИ — 0,34–2,17; $p=0,74$). Авторы сделали вывод, что рутинное использование двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с СД 2 типа после КШ в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой не может быть клинически оправдано.

Но в настоящее время имеются доказательства того, что применение антикоагулянтной терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой даже в ранние сроки после КШ может снизить частоту серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в заранее спланированном субисследовании РКИ COMPASS, в которое было включено 1448 пациентов через 4–14 дней после операции КШ (75,3% с использованием аппарата искусственного кровообращения), в том числе у 37,7% больных был СД 2 типа, у 62,2% — перенесённый ИМ, было продемонстрировано, что комбинация ривароксабана 2,5 мг два раза в день плюс ацетилсалициловая кислота 100 мг в день в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой 100 мг в день была связана с аналогичным снижением ОР больших сердечно-сосудистых событий, наблюдаемых в общем РКИ COMPASS, хотя не уменьшался ОР окклюзии шунта, определяемой по данным компьютерной ангиографии через 1 год у пациентов с операцией КШ [69]. Тем не менее, частота окклюзии венозного шунта через 1 год ($\approx 9\%$) была существенно ниже в субисследовании COMPASS, чем в других РКИ, и ниже, чем предполагали исследователи при разработке дизайна [70]. Также следует отметить, что в первые 30 дней после операции КШ не было ни одного смертельного кровотечения или тампонады сердца, несмотря на начало антикоагулянтной терапии уже через 4–14 дней после операции. Следовательно, как заключают авторы, разумно и безопасно использовать комбинацию ривароксабана 2,5 мг два раза в день плюс ацетилсалициловая кислота у пациентов, перенесших операцию КШ [69].

Выбор антитромботической терапии у больных ИБС и диабетической нефропатией

Предполагается, что у каждого четвертого больного с СД 2 типа и ИБС развивается диабетическая нефропатия со снижением СКФ <60 мл/мин./1,76 м², как было выявлено в РКИ THEMIS

[60]. Наличие диабетической нефропатии, как известно, ассоциируется не только с риском развития атеротромботических событий, но и увеличением частоты кровотечений [71]. В результате из-за опасений увеличения риска кровотечений в реальной клинической практике при выборе антитромботической терапии для больных высокого ишемического риска в сочетании с ХБП часто применяется не двойная терапия, а монотерапия ацетилсалициловой кислотой. Данные большого регистра больных с ИБС указывают на то, что около половины больных реальной клинической практики соответствует критериям включения, которые использовались в РКИ COMPASS, и им показана комбинированная терапия ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой [72].

В РКИ COMPASS среди больных ИБС и атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий, у которых в 22% случаев регистрировалась ХБП, в 37% — СД 2 типа, частота больших сердечно-сосудистых событий у больных с ренальной дисфункцией превышала частоту больших кровотечений более чем 3 раза: 8,4% против 2,7% [73]. Поэтому принципиально важно отметить, что применение двойной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислотой 100 мг в сутки у больных высокого ишемического риска со СКФ < 60 мл/мин./1,76 м² обеспечивает даже более низкий ОР больших кровотечений по критериям ISTH (ОР — 1,47, 95% ДИ — 1,05–2,07) в сравнении с больными без ренальной дисфункции (ОР — 1,81, 95% ДИ — 1,44–2,28) при сохранении высокой эффективности в снижении ОР сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта (ОР — 0,75, 95% ДИ — 0,6–0,94).

Выбор антитромботической терапии у больных ИБС с высокой частотой коморбидности и полипрагмазии

Наряду с тем, что у больных ИБС самой частой сопутствующей патологией, как было найдено в одном из больших мета-анализов наблюдательных исследований, является перенесённый ИМ и СД 2 типа, данная патология характеризуется высокой частотой регистрации коморбидных заболеваний в целом [74]. В одном из сетевых анализов сопутствующих физических и психических заболеваний с использованием крупномасштабных административных баз данных среди 1035338 госпитализированных пациентов с ИБС при выписке среднее количество сопутствующих заболеваний составило 5, а доля пациентов, по крайней мере с двумя сопутствующими заболеваниями, — 90,59% [75]. Мужчины демонстри-

ровали большее количество сопутствующих заболеваний, чем женщины, особенно у лиц старше 70 лет. Поэтому важно отметить, что по мере увеличения частоты коморбидной патологии у больных ИБС и атеросклерозом периферических артерий (мультифокальный атеросклероз, снижение СКФ < 60 мл/мин./1,75 м², ХСН, СД 2 типа) комбинация ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой обеспечивала снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, которое возрастало по мере увеличения исходного риска, связанного с коморбидной патологией [76].

Высокая коморбидность всегда взаимосвязана с полипрагмазией. Так, в одном из ретроспективных наблюдательных исследований, в котором оценивалась частота полипрагмазии (5 и более препаратов) среди 607 больных с СД 2 типа, было определено, что среднее количество принимаемых препаратов составило 6,7±2,5 [77]. 77,9% пациентов с СД 2 типа имели полипрагмазию. Среднее количество препаратов, применяемых пациентами в группе полипрагмазии, составило 7,7±1,7. У пациентов с СД 2 типа полипрагмазия была выше у женщин, людей старшего возраста, с длительным анамнезом СД и наличием коморбидной патологии.

В свою очередь полипрагмазия — это один из главных факторов лекарственных взаимодействий, которые могут быть причиной осложнений и неблагоприятного прогноза. В одном из наблюдательных исследований, в который было включено 444 больных с СД 2 типа в возрасте 65 лет и старше, лекарственные взаимодействия были проанализированы с использованием платформы Micromedex [78]. В общей сложности 8,7% пациентов имели потенциально серьезные клинически значимые лекарственные взаимодействия. В одном из наблюдательных исследований был сделан вывод, что при приёме прямых пероральных антикоагулянтов риск кровотечений может увеличиваться, если у больного регистрируется одновременно три и более лекарственных взаимодействий, особенно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [79].

Поэтому крайне актуальным с позиций коморбидности, полипрагмазии и лекарственных взаимодействий является субанализ РКИ COMPASS, в котором была дана оценка того, насколько различаются преимущества и риски применения ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота у пациентов с ИБС, периферическим атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями, получающими несколько лекарственных препаратов [80]. Оказалось, что по мере увеличения количества принимаемых препаратов, возрастает и частота встречаемости СД

2 типа: при приёме трёх лекарственных средств у каждого четвертого больного выявлялся СД 2 типа, при приёме четырёх — у половины пациентов, при применении пяти и более препаратов — у 75,4%. Риск ишемических событий был выше у пациентов с полипрагмазией (ОР — 1,7, 95% ДИ — 1,5–2,1 для >4 против 0–2) и полиморбидностью (ОР — 2,3, 1,8–2,1 для >3 против 0–1). Полиморбидность (но не полипрагмазия) была связана с более высоким риском больших кровотечений. При этом эффективность, безопасность и чистая клиническая польза ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки не были взаимосвязаны количеством принимаемых лекарственных средств или сопутствующих заболеваний. Пациенты, принимавшие большее количество препаратов, получили наибольшее снижение суммарного риска клинических значимых событий, связанных как ишемическими, так и геморрагическими осложнениями, при добавлении ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки к ацетилсалициловой кислоте (1,1% против 0,4% снижения при >4 против 0–2 сердечно-сосудистых препаратов).

И в заключение хотелось бы привести результаты независимого сетевого мета-анализа 4 РКИ, в котором оценивалась эффективность и безопасность долгосрочных антитромботических стратегий у пациентов с хроническим коронарным синдромом [81]. В мета-анализ были включены РКИ THEMIS, в котором у всех больных был СД 2 типа, COMPASS, PEGASUS-TIMI 54 и DAPT, в которых СД 2 типа регистрировался у каждого третьего больного. ОШ и 95%ДИ были рассчитаны как мера размера эффекта. Результаты сетевого мета-анализа показали, что по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой снижение ОР больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий составило 0,86; (95% ДИ, 0,80–0,93) для тикагрелора плюс ацетилсалициловая кислота, 0,89 (95% ДИ, 0,78–1,02) для монотерапии ривароксабаном в дозе 5 мг в сутки, 0,74 (95% ДИ — 0,64–0,85) для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота и 0,72 (95% ДИ, 0,60–0,86) для тиаенопиридина плюс аспирин. По сравнению с монотерапией аспирином, увеличение ОР больших кровотечений составило 2,15 (95% ДИ, 1,78–2,59) для тикагрелора плюс ацетилсалициловая кислота, 1,51 (95% ДИ, 1,23–1,85) для монотерапии ривароксабаном и 1,68 (95% ДИ, 1,37–2,05) для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота, 1,68 (95% ДИ, 1,16–2,43 для умеренных кровотечений по GUSTO) для тиаенопиридинов в комбинации с ацетилсалициловой кислотой. Снижение ОР общей смертности было обнаружено только для ривароксабана плюс ацетилсалициловая кислота по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой

(ОШ, 0,76; 95% ДИ, 0,65–0,90), тикагрелором плюс ацетилсалициловая кислота (ОШ, 0,79; 95% ДИ, 0,66–0,95), монотерапией ривароксабаном (ОШ, 0,82; 95% ДИ, 0,69–0,97) и схемы тиаенопиридинов плюс ацетилсалициловая кислота (ОШ, 0,58; 95% ДИ, 0,41–0,82). В заключении авторы сделали вывод, что все антитромботические стратегии в сочетании с ацетилсалициловой кислотой значительно снижали частоту больших неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и увеличивали риск больших кровотечений по сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой. Учитывая исходы всех ишемических, геморрагических событий и смертности от всех причин, ривароксабан плюс ацетилсалициловая кислота, по-видимому, является предпочтительным долгосрочным антитромботическим режимом для пациентов с хроническим коронарным синдромом и факторами высокого риска.

Заключение

Таким образом, СД 2 типа и микрососудистые осложнения являются самостоятельными факторами риска развития ССЗ и ИБС. За последние 30 лет выросла распространённость как СД 2 типа и его микрососудистых осложнений среди больных ИБС, так и ИБС среди больных с нарушениями углеводного обмена. Прогноз для больных ИБС и СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, крайне неблагоприятен, и характеризуется значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, терминальной ХБП и нарушениями зрения. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ИБС, СД 2 типа и его микрососудистых осложнений, сохраняется высокий риск общей, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций, связанных с ССЗ. СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, связан со значительным увеличением риска тромботических событий, превалирующим над возрастанием риска кровотечений. Двойная антитромботическая стратегия для больных ИБС и СД 2 типа в сравнении с монотерапией ацетилсалициловой кислотой с учётом значительно большей клинической пользы может быть рассмотрена как наиболее предпочтительная стратегия, независимо от наличия микрососудистых осложнений и коморбидной патологии, полипрагмазии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):25-32. doi: 10.1177/2047487319878371
3. An L, Wang Y, Cao C, Chen T, Zhang Y, Chen L, et al. Screening cardiovascular risk factors of diabetes patients in the primary diabetes clinics. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(30):e26722. doi: 10.1097/MD.0000000000002672
4. Scheen A, Standl E, Tuomilehto J, Zannad F. Addressing cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Roundtable. *Eur Heart J.* 2019;40(34):2907-19. doi: 10.1093/eurheartj/ehy677
5. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-52. doi: 10.1093/eurheartj/eh142
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
7. Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F, Caroli S, Greci M, Giorgi Rossi P, et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol.* 2015;2015:914057. doi: 10.1155/2015/914057
8. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0
9. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
10. Standl E, Khunti K, Hansen TB, Schnell O. The global epidemics of diabetes in the 21st century: Current situation and perspectives. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2_suppl):7-14. doi: 10.1177/2047487319881021
11. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia.* 2019;62(1):3-16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2
12. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):946-53. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02065-x
13. Liu MM, Peng J, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Impact of diabetes on coronary severity and cardiovascular outcomes in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;28(16):1807-16. doi: 10.1093/eurjpc/zwab042
14. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation.* 2016;133(24):2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
15. The Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA.* 2015;314(1):52-60. doi: 10.1001/jama.2015.7008
16. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8
17. Sharma A, Green JB, Dunning A, Lokhnygina Y, Al-Khatib SM, Lopes RD, et al. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1763-1770. doi: 10.2337/dc17-1091
18. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation.* 2019;139(19):2228-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
19. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Udell JA, Goodman SG, et al. Cluster Analysis of Cardiovascular Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Potential Approach to Precision Medicine. *Diabetes Care.* 2022;45(1):204-12. doi: 10.2337/dc20-2806
20. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1643-9. doi: 10.2337/dc15-2171. Erratum in: *Diabetes Care.* 2016;39(11):2096.
21. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64. doi: 10.2337/dc11-1909
22. Oshitari T. Neurovascular Impairment and Therapeutic Strategies in Diabetic Retinopathy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;19(1):439. doi: 10.3390/ijerph19010439
23. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, Mochizuki M, Kojima R, Yamagata Z, et al. Cause-specific mortality rates in patients with diabetes according to comorbid macro- and microvascular complications: BioBank Japan Cohort. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(1):e00181. doi: 10.1002/edm2.181

24. Wang Q, Zhang Z, Chai Q, Shan Y, Lu D, Chen Y, et al. Correlation Between Retinopathy and Coronary Microcirculation Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur J Ophthalmol*. 2022;11206721221074201. doi: 10.1177/11206721221074201
25. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:419-34. doi: 10.2147/DMSO.S129797
26. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1954-61. doi: 10.2337/diacare.27.8.1954. Erratum in: *Diabetes Care*. 2005;28(2):504.
27. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
28. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2001;24(2):339-43. doi: 10.2337/diacare.24.2.339
29. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17
30. Rossing P, Persson F, Frimodt-Møller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther*. 2018;14 Suppl 1:S31-S37. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.007
31. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol*. 2014;592(18):3997-4012. doi: 10.1113/jphysiol.2014.272328.
32. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации, 2021. *Сахарный диабет*. 2020;23(25):4-102. doi: 10.14341/DM202025
33. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2 Suppl 2):S12-154. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.12.005
34. Selby NM, Taal M. W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(Suppl. 1):3-15. doi: 10.1111/dom.14007
35. Bermejo S, Pascual J, Soler M. J. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clinical Kidney Journal*. 2017;10:255-6. doi: 10.1093/ckj/sfw137
36. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2010;93(Suppl. 6):S228-S241. PMID: 21280541
37. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x
38. Ling W, Huang Y, Huang YM, Fan RR, Sui Y, Zhao HL. Global trend of diabetes mortality attributed to vascular complications, 2000-2016. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):182. doi: 10.1186/s12933-020-01159-5
39. Lemesle G, Meurice T, Tricot O, Lamblin N, Bauters C. Association of Diabetic Status and Glycemic Control With Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Stable Coronary Artery Disease: The 5-Year CORONOR Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(10):e008354. doi: 10.1161/JAHA.117.008354
40. Guillen-Aguinaga S, Forga L, Brugos-Larumbe A, Guillen-Grima F, Guillen-Aguinaga L, Aguinaga-Ontoso I. Variability in the Control of Type 2 Diabetes in Primary Care and Its Association with Hospital Admissions for Vascular Events. The APNA Study. *J Clin Med*. 2021;10(24):5854. doi: 10.3390/jcm10245854
41. Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *Eur J Intern Med*. 2022;96:26-33. doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.008
42. Carson AP, Tanner RM, Yun H, Glasser SP, Woolley JM, Thacker EL, et al. Declines in coronary heart disease incidence and mortality among middle-aged adults with and without diabetes. *Ann Epidemiol*. 2014;24(8):581-7. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.05.007
43. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Managing dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(16):2221-34. doi: 10.1080/14656566.2021.1912734
44. Strauss MH, Hall AS. The Divergent Cardiovascular Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2018;42(2):124-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.09.011
45. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18. doi: 10.1056/NEJMoa1608664
46. Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, Vilahur G, Gorog DA, Angiolillo DJ, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-59. doi: 10.1093/eurheartj/ehab128
47. Kisioglu SV, Habiboglu I, Gunay YE, Durak S, Karakullukcu S, Fidan S. Gastrointestinal Bleeding Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2022;32(1):15-9. doi: 10.29271/jcpsp.2022.01.15
48. Lin HY, Niu SW, Kuo IC, Lim LM, Hwang DY, Lee JJ, et al. Hematuria and Renal Outcomes in Patients With Diabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(3):268-76. doi: 10.1016/j.amjms.2018.06.005
49. Okada S, Samejima KI, Matsui M, Morimoto K, Furuyama R, Tanabe K, et al. Microscopic hematuria is a risk factor for end-stage kidney disease in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001863
50. Zhang J, Wang Y, Li L, Zhang R, Guo R, Li H, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy. *Ren Fail*. 2018;40(1):243-51. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456453

51. Darmon A, Sorbets E, Ducrocq G, Elbez Y, Abtan J, Popovic B, et al. REACH Registry Investigators. Association of Multiple Enrichment Criteria With Ischemic and Bleeding Risks Among COMPASS-Eligible Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3281-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.046
52. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group. 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.
53. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
54. Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Выбор антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2020;60(4):109-119. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1042
55. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1359-63. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.342
56. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
57. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP, Angiolillo DJ, Dalby AJ, Dellborg M, et al. Vorapaxar in patients with diabetes mellitus and previous myocardial infarction: findings from the thrombin receptor antagonist in secondary prevention of atherothrombotic ischemic events-TIMI 50 trial. *Circulation*. 2015;131(12):1047-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013774
58. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2732-2740. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529
59. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, Dagenais G, Dyal L, Lanus F, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10117):205-218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3. Erratum in: *Lancet*. 2017; PMID: 29132879
60. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1309-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1908077
61. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, Steg PG, Im KA, Cohen M, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(4):200-6. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz020
62. Leiter LA, Bhatt DL, McGuire DK, Teoh H, Fox K, Simon T, et al. THEMIS Steering Committee and Investigators. Diabetes-Related Factors and the Effects of Ticagrelor Plus Aspirin in the THEMIS and THEMIS-PCI Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(19):2366-77. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.298
63. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. COMPASS Steering Committee and Investigators. Role of Combination Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Insights From the COMPASS Trial. *Circulation*. 2020;141(23):1841-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448
64. El-Andari R, Bozso SJ, Fialka NM, Kang JJ, Nagendran J, Nagendran J. Coronary Revascularization for Patients with Diabetes Mellitus: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2022. doi: 10.1097/SLA.0000000000005391
65. Writing Committee Members, Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(2):197-215. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.005
66. Baine KR, Welsh RC, Connolly SJ, Marsden T, Bosch J, Fox KAA, et al. COMPASS Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention (COMPASS-PCI). *Circulation*. 2020;141(14):1141-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044598. Erratum in: *Circulation*. 2020;141(23):e905.
67. Sellke FW. Secondary prevention after coronary artery bypass grafting: Anticoagulation and antiplatelet therapy is only one factor. *J Card Surg*. 2021;36(3):1100-2. doi: 10.1111/jocs.15286
68. van Diepen S, Fuster V, Verma S, Hamza TH, Siami FS, Goodman SG, et al. Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin Monotherapy in Diabetics With Multivessel Disease Undergoing CABG: FREEDOM Insights. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):119-27. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.043
69. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, Connolly S, Bosch J, Fox KAA, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):121-30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.048
70. Alexander JH. Antithrombotic Therapy Following CABG: For the Patient, Not the Bypass Graft. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(2):131-3. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.049
71. Gao C, Tomaniak M, Takahashi K, Kawashima H, Wang R, Hara H, et al. Ticagrelor monotherapy in patients with concomitant diabetes mellitus and chronic kidney disease: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):179. doi: 10.1186/s12933-020-01153-x
72. De Luca L, Formigli D, Meessen J, Uguccioni M, Cosentino N, Paolillo C, et al. START Investigators. COMPASS criteria applied to a contemporary cohort of unselected patients with stable coronary artery diseases: insights from the START registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(5):513-20. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa054

73. Fox KAA, Eikelboom JW, Shestakovska O, Connolly SJ, Mehta SR, Yusuf S. Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Vascular Disease and Renal Dysfunction: From the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2243-50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.048
74. Rashid M, Kwok CS, Gale CP, Doherty P, Olier I, Sperrin M, et al. Impact of co-morbid burden on mortality in patients with coronary heart disease, heart failure, and cerebrovascular accident: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(1):20-36. doi: 10.1093/ehjqcco/qcw025
75. Zhou D, Wang L, Ding S, Shen M, Qiu H. Phenotypic Disease Network Analysis to Identify Comorbidity Patterns in Hospitalized Patients with Ischemic Heart Disease Using Large-Scale Administrative Data. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(1):80. doi: 10.3390/healthcare10010080
76. Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, Bosch J, Connolly SJ, Anand SS, et al. Mortality Benefit of Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(1):14-23. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.083
77. Inci H. Evaluation of multiple drug use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Int*. 2021;12(4):399-404. doi: 10.1007/s13340-021-00495-5
78. Al-Musawe L, Torre C, Guerreiro JP, Rodrigues AT, Raposo JF, Mota-Filipe H, Martins AP. Drug-drug interactions and inappropriate medicines impact on glycemic control and kidney function in older adults with diabetes-attending specialty care institution. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(9):1397-407. doi: 10.1007/s00228-021-03107-y
79. Cook HE, Hewitt JH, Patterson EP, Randolph AE. Impact of Drug Interactions on Major Bleed Rates in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants. *J Pharm Pract*. 2022;8971900211059411. doi: 10.1177/08971900211059411
80. Vanassche T, Verhamme P, Anand SS, Shestakovska O, Leong DP, Fox KAA, et al. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in patients with polypharmacy and multimorbidity: an analysis from the COMPASS trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;pvab050. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab050
81. Zhu H, Xu X, Fang X, Ying F, Song L, Gao B, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Antithrombotic Strategies in Patients With Chronic Coronary Syndrome: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(6):e019184. doi: 10.1161/JAHA.120.019184

Информация об авторах

Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: nakoziolova@mail.ru.

Полянская Елена Александровна, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Миронова Снежана Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. E-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru.

Information about the authors

Natalya A. Koziołova, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases №2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. e-mail nakoziolova@mail.ru.

Elena A. Polyanskaya, assistant professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases №2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: eapolyanskaya@gmail.com.

Snezhana V. Mironova, PhD, assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases #2, E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. E-mail: sv.mironova.2017@yandex.ru.

Получено / Received: 22.11.2022

Принято к печати / Accepted: 28.11.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-25-31

ГИПЕРТЕНЗИЯ БЕЛОГО ХАЛАТА У БЕРЕМЕННЫХ

В.С. Чулков, Е.С. Николенко, Вл.С. Чулков

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Гипертензивные расстройства при беременности представляют собой глобальную медико-социальную проблему, осложняя 2–8% беременностей, и ассоциируются с высокими материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью. Традиционное измерение артериального давления в клинической практике является наиболее часто используемой процедурой диагностики и контроля лечения артериальной гипертензии, но подвержено значительным неточностям, обусловленным, с одной стороны, присущей вариабельностью самого артериального давления (АД), а с другой — погрешностями, возникающими из-за методики измерения и условий. Высокое АД, обнаруженное на визите у врача, должно подтверждаться 24-часовым амбулаторным мониторингом АД и домашним мониторингом АД, что отличает хроническую артериальную гипертензию от гипертензии белого халата, при которой АД повышено в клинике, но остаётся нормальным дома, что важно для предотвращения чрезмерного лечения и диагностики маскированной артериальной гипертензии. Гипертензия белого халата не является доброкачественным состоянием, при котором были показаны более высокие риски развития преэклампсии, преждевременных родов и рождения маловесных детей. В связи с этим клиницистам крайне важно быть осведомленными о факторах риска и исходах, связанных с гипертензией белого халата. Беременные должны находиться под пристальным наблюдением и медицинским контролем как во время беременности, так и после родов для выявления поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых факторов риска и метаболического синдрома.

Ключевые слова: беременность, гипертензивные расстройства при беременности, гипертензия белого халата, артериальное давление, преэклампсия

Для цитирования: Чулков В. С., Николенко Е. С., Чулков Вл. С. Гипертензия белого халата у беременных. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-25-31

Контактное лицо: Василий Сергеевич Чулков, vschulkov@rambler.ru

WHITE-COAT HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN

V.S. Chulkov, E.S. Nikolenko, Vl.S. Chulkov

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Hypertensive disorders during pregnancy remain a global medical and social problem, complicating 2–8% of pregnancies and associated with high maternal and perinatal morbidity and mortality. The traditional measurement of blood pressure in clinical practice is the most commonly used procedure for the diagnosis and control of the treatment of hypertension, but it is subject to significant inaccuracies caused, on the one hand, by the inherent variability of blood pressure itself (BP), and on the other hand, by errors arising from measurement methods and conditions. A high BP detected in the clinic should be confirmed by out-of-office BP measurement, 24-hour ambulatory BP monitoring, or home BP monitoring, which distinguishes chronic hypertension from white coat hypertension, in which blood pressure is elevated in the clinic, but remains normal at home, which is important to prevent excessive treatment and diagnosis of masked hypertension. White-coat hypertension is not a benign condition in which higher risks of developing preeclampsia, premature birth and small-for-gestational-age infants have been shown. In this regard, it is extremely important for clinicians to be aware of the risk factors and outcomes associated with white coat hypertension. Pregnant women should be medically monitored both during pregnancy and after delivery to detect target organ damage, cardiovascular risk factors and metabolic syndrome.

Keywords: pregnancy, hypertensive disorders during pregnancy, white coat hypertension, blood pressure, preeclampsia

For citation: Chulkov V. S., Nikolenko E. S., Chulkov Vl. S. White-coat hypertension in pregnant women. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):25-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-25-31

Corresponding author: Vasilii S. Chulkov, vschulkov@rambler.ru

Определение и факторы риска гипертензии белого халата

Гипертензия белого халата (ГБХ) диагностируется в том случае, когда отмечается повышение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. на амбулаторном приеме, при этом, по домашним измерениям, цифры АД стабильно остаются в пределах нормальных показателей [1–3].

Эффект ГБХ встречается достаточно часто (примерно в 30% случаев) на ранних сроках беременности, что соответствует распространенности вне беременности. Кроме того, показано, что частота встречаемости увеличивается с возрастом [4].

Международное общество по изучению артериальной гипертензии (АГ) у беременных (ISSHP) рекомендует рассматривать ГБХ в качестве диагноза только у женщин до 20 недель беременности [2]. Повышение артериального давления на поздних сроках беременности, наблюдаемое только на приеме у медицинских работников, считается специфичным для беременности. Однако во многих проанализированных исследованиях данная градация в диагностике ГБХ не соблюдалась [5].

Для выявления ГБХ принято использовать 24-часовой амбулаторный мониторинг АД (СМАД) или домашний мониторинг артериального давления (ДМАД) [6]. В качестве верхнего референсного предела домашнего измерения АД у здоровых беременных женщин общепринят показатель АД 135/85 мм рт. ст., используемый при дифференциальной диагностике ГБХ от других гипертензивных расстройств [7]. С помощью СМАД было показано, что у 30% женщин с диагностированной гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) на сроке 20 недель и более в действительности определялся эффект ГБХ. Количество выявленных случаев возросло примерно до 70% к третьему триместру беременности [8].

При изучении факторов, способствующих возникновению ГБХ, было выявлено, что данное состояние значительно чаще встречается у первородящих женщин, чем у повторнородящих. На ранних сроках беременности более характерно повышение САД, на поздних — повышение ДАД [9]. Также было выявлено, что гипертензивные расстройства, в том числе ГБХ, более распространены среди беременных женщин с ранее существовавшим сахарным диабетом 2 типа. Согласно результатам проведенного исследования, у 14% женщин с ранее существовавшим диабетом было впервые выявлено клиническое (офисное) АД $\geq 135/85$ мм рт.ст. на ранних сроках беременности. При этом ГБХ присутствовала у 84%

этих женщин, что составило 12% всей когорты; хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) диагностирована в 14% случаев, а у остальных отмечена нормотензия (74%). Женщины с ГБХ имели более высокую величину ИМТ до беременности и более высокие цифры АД по домашним измерениям по сравнению с женщинами с нормотензией [10].

Кроме того, отмечается увеличение распространенности нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) среди беременных с ГБХ и гипертензивными расстройствами по сравнению с лицами с нормотензией. Самая высокая распространенность дислипидемии отмечается в группе женщин с ГБХ (41,6%), за ней следует группа пациентов со стойкой артериальной гипертензией (35,5%) и 19,6% приходится на группу с нормотензией [11, 12].

В исследовании Björklund et al. (2002) была выявлена высокая частота метаболических нарушений (чувствительность к инсулину, повышенный уровень глюкозы в крови натощак, НТГ и повышенный уровень инсулина в сыворотке крови) и тахикардии, которые развивались спустя многие годы у пациентов с ГБХ и стойкой артериальной гипертензией [13].

Следует отметить, что сочетание с гиперлипидемией, нарушениями углеводного обмена и склонностью к избыточному весу связывает ГБХ с метаболическим синдромом [4].

Факторы риска ГБХ, возникновение которой ранее объяснялось реакцией на стресс, также включают в себя женский пол, курение и уровень вариабельности систолического АД в дневные часы. Отмечено, что сосудистое старение артерий — доминирующая детерминанта эффекта «белого халата». У пациентов с ГБХ определяются более высокие показатели скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны, индекса аугментации, являющимся независимым предиктором атеросклеротического поражения сонных артерий, и увеличение амплитуды отраженной волны давления [14].

Несмотря на то, что ГБХ провоцируется связанной со стрессом активацией симпатической нервной системы, реакция артериального давления на усиленное сердечное сокращение и периферическую вазоконстрикцию заметно проявляется при сосудистом артериальном старении. Это проявляется увеличением артериальной жесткости и отражения пульсовой волны, что приводит к увеличению АД. Поскольку сосудистое старение, а именно увеличение артериальной жесткости и снижение податливости сосудистой стенки, — признанный основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и поражения органов-мишеней, а также основной патофизиологический фактор, объясняю-

щий возникновение ГБХ, следовательно ГБХ ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и более высокой смертностью от ССЗ впоследствии [15].

Влияние гипертензии белого халата на исходы беременности

Согласно проведённому анализу литературных данных, у женщин с диагностированной ГБХ на ранних сроках беременности в 2 раза чаще развиваются гипертензивные расстройства во время беременности по сравнению с нормотензивными женщинами [10, 16].

По разным данным, амбулаторный мониторинг артериального давления на ранних сроках беременности показывает, что у 40% женщин впоследствии развивается ГАГ [8, 17]. Женщины с диагностированной ГБХ до 20 недели беременности демонстрируют в 5 раз больший риск развития преэклампсии по сравнению с нормотензивными женщинами. [5, 18, 19]. При этом риск развития преэклампсии был незначительно выше по сравнению с нормотензивными женщинами, когда ГБХ диагностировали на любом сроке беременности [5]. Согласно результатам ретроспективного когортного исследования, было подтверждено, что ГБХ, диагностированная в первом триместре беременности, является фактором риска развития преэклампсии и гестационной гипертензии на поздних сроках беременности [20].

Развитие осложнений при гипертензивных расстройствах во время беременности характерно как для матерей, так и для младенцев [21–25]. По данным большинства исследований, обнаружение ГБХ на любом сроке беременности в 2–3 раза повышало риск преждевременных родов и рождения маловесных детей [5, 19]. В то же время эти результаты могут иметь ограничения, учитывая рекомендации Международного общества по изучению АГ у беременных (ISSHP), о включении в диагноз ГБХ только женщин до 20 недели беременности. Следовательно, при ведении женщин на протяжении всей беременности необходимо своевременно диагностировать ГБХ до 20 недели беременности [5].

В целом, ГБХ, диагностированная во время беременности, имеет более благоприятный прогноз: риск преэклампсии, рождения малых для гестационного возраста новорождённых, преждевременных родов значительно ниже при ГБХ по сравнению с женщинами с гестационной гипертензией [8, 18, 26]. Роды женщин с ГБХ происходят в среднем на 1,06 недели позже, чем у женщин с ХАГ [19].

На основании этого можно сделать вывод, что ГБХ связана с худшими перинатальными и

материнскими исходами по сравнению с нормотензией, но с лучшими — в сравнении с ГАГ и ХАГ, занимая промежуточный риск по развитию осложнений [27, 28].

ГБХ и поражение органов-мишеней

У пациентов с диагностированной ГБХ в отличие от нормотензивных субъектов отмечается значимое увеличение риска развития АГ и смертности в отдалённом аспекте. Это обусловлено тем, что при ГБХ так же, как и при гипертонической болезни, выявляется гиперактивность симпатической нервной системы, что способствует повреждению органов-мишеней [28]. Вне беременности пациенты с ГБХ также демонстрируют повышенный по сравнению с нормотензивными лицами риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней [29].

Изменения метаболического профиля в виде повышения уровней проатерогенных фракций холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты и глюкозы в сочетании с повышением амбулаторного АД и повышенной вариабельностью АД способствуют развитию субклинического поражения органов-мишеней на сердечном, сосудистом и почечном уровнях [30, 31]. Риск субклинического поражения органов-мишеней при ГБХ является промежуточным между нормотензией и стойкой АГ. На кардиальном уровне ГБХ приводит к увеличению индекса массы миокарда левого желудочка, снижению соотношения раннего и позднего митрального потока (показателя растяжимости левого желудочка) и увеличению диаметра левого предсердия [4, 32].

Повреждение органов-мишеней не ограничивается сердцем, затрагивая и сосуды. При ГБХ определяется субклиническое повреждение сонных артерий, оцениваемое с помощью ультрасонографии [31]. Общая толщина интимы-медиа (ТИМ) общей сонной артерии, которая рекомендована к использованию для измерения прогрессирования атеросклероза у пациентов с ГБХ, прогрессивно увеличивается от нормотензивного состояния до ГБХ и устойчивой АГ. Увеличение ТИМ также ассоциировано с уровнем триглицеридов, возрастом и средним АД, по данным СМАД [33]. Также при ГБХ отмечается увеличение скорости пульсовой волны, увеличение степени раннего субклинического повреждения почек, оцениваемого по микроальбуминурии и развитию ретинопатии [7, 9, 15, 14]. В 16-летнем исследовании PAMELA было определено, что долгосрочный риск смертности от ССЗ и их осложнений повышен именно при стабильной

форме ГБХ, характеризующейся постоянным повышением клинического (офисного) АД на каждом амбулаторном приёме [31].

Диагностика гипертензии белого халата

На этапе дифференциальной диагностики персистирующей ГБХ и начальных проявлений развивающейся АГ во время беременности возникает ряд трудностей. Крайне важно уметь отличать ГБХ и ХАГ, являющуюся фактором риска перинатальной смертности как на ранних, так и на поздних сроках гестации [34, 7].

Международное общество по изучению АГ у беременных (ISSHP) рекомендует женщинам с выявленным повышенным АД на амбулаторном приеме $\geq 140/90$ мм рт.ст., диагностированным до 20 недели беременности, проводить СМАД, предусматривающий частые автоматические измерения артериального давления во время бодрствования и сна в течение 24 часов [2]. Данное исследование способно помочь в дифференциальной диагностике истинной АГ во время беременности от ГБХ.

Измерение АД в домашних условиях (ДМАД) является приемлемой альтернативой при недоступности СМАД. ДМАД следует проводить два раза в день, утром и вечером, и затем усреднять за 7-дневный период. Среднее АД $\leq 130/80$ мм рт.ст. во время бодрствования и/или $\leq 115/70$ мм рт.ст. во время сна считается нормальным. Наличие ГБХ оценивается на основании полученных пороговых данных. Если АД за 24 часа в состоянии бодрствования составляет $\geq 130/80$ мм рт.ст. и/или $\geq 115/70$ мм рт.ст. во время сна, выставляется диагноз «Хроническая АГ» [5, 35].

«Золотым стандартом» для исключения маскированной АГ и ГБХ является СМАД [1, 2, 35]. С помощью СМАД также оценивается суточный профиль, то есть отношение САД (или ДАД) ночью к САД (или ДАД) днем [12, 17, 36, 16]. Суточный профиль имеет важную прогностическую ценность относительно риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [36]. У пациентов с ГБХ диагностируются более переменчивый циркадный ритм по сравнению с пациентами с нормотензией, более высокое пульсовое давление и нормальный профиль суточного снижения АД. Суточный профиль «нон-диппер», по данным СМАД, представляющий собой недостаточное падение АД в ночное время по сравнению с дневным, у пациентов с ГБХ связан со снижением ригидности сосудистой стенки артерий [4]. Кроме того, данный профиль следует оценивать как клинически значимый независимый фактор риска развития преэклампсии

и сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем [37, 38, 17]. Следовательно, СМАД важен для оценки суточных колебаний АД у беременных женщин [2, 5, 7].

Общепринятый верхний предел домашнего АД 135/85 мм рт.ст., используемый при дифференциальной диагностике ГБХ во время беременности, в последнее время был поставлен под сомнение [39]. Нормальными клиническими (офисными) значениями АД днём у беременных признаются показатели АД менее 130/77 мм рт.ст. на сроке ≤ 22 недель, 133/81 мм рт.ст. — в 26–30 недель, 135/86 мм рт.ст. — на сроке 30 недель [26, 7]. На поздних сроках беременности верхний референтный предел составляет 140/91 мм рт.ст. для клинического (офисного АД) и 123/78 мм рт.ст. — для домашнего АД. Средняя разница между клиническим (офисным) АД и домашним АД у здоровых беременных женщин составляет 10 мм рт.ст. [39]. Суточные колебания АД во время беременности составляют ночное снижение САД/ДАД на 12–14% и 18–19% соответственно. Отмечается, что ночное снижение АД ослабевает перед возникновением нефропатии на фоне ГАГ [7].

Согласно результатам исследования, проведённого в Японии среди беременных женщин, повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. по СМАД увеличивает риск рождения маловесных новорожденных в 1,74 раза [40, 41].

Биомаркёры гипертензии белого халата в общей популяции

Исследования маркёров повреждения эндотелия и ангиогенеза, которые указывают на повышенный риск неблагоприятного прогноза показали, что ГБХ в общей популяции связана со значительно более высокими уровнями эндотелина-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста [42]. Относительно количества оксида азота (NO) у пациентов с ГБХ сохраняется ряд разногласий. Согласно данным одних исследований, у пациентов с ГБХ определялись более высокие уровни NO по сравнению с пациентами с нормотензией, а также со стабильной гипертензией [43]. В то же время ряд других исследователей не выявили существенной разницы в уровне NO у пациентов с ГБХ и нормотензивными лицами [44].

Согласно разным исследованиям, ассоциации уровней гомоцистеина и асимметричного диметиларгинина с развитием эндотелиальной дисфункции, неоднородны. В одном исследовании не было обнаружено существенных различий в уровнях гомоцистеина среди пациентов с ГБХ и пациентов с нормотензией, тогда как другое исследование продемонстрировало значительно более высокие уровни гомоцистеина у пациентов

с ГБХ по сравнению с нормотензивными пациентами. При этом у пациентов с существовавшей стабильной АГ уровни гомоцистеина были значительно выше, чем у пациентов с ГБХ [45, 46]. Уровни ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ-1) и фактора фон Виллебранда не различались между группами ГБХ и нормотензией [4, 47].

Заключение

ГБХ, ранее считавшаяся простой реакцией симпатической нервной системы на стресс, на самом деле имеет в своей основе гораздо более сложные механизмы. Так, продемонстрирована патогенетическая роль повышенной артериальной жесткости в развитии ГБХ [14]. ГБХ сопровождается метаболическими нарушениями, проявляющимися гиперлипидемией, нарушением углеводного обмена и тенденцией к избыточному весу. Будучи основанным на клинических и лабораторных характеристиках, ГБХ относится к спектру нарушений АД с промежуточным риском между нормотензией и устойчивым гипертензивным расстройством.

ГБХ сопровождается поначалу бессимптомным поражением органов-мишеней, что увеличивает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, а также способствует прогрессированию начальных изменений метаболического обмена [33].

Диагностированная ГБХ во время беременности не является доброкачественным состоянием, она связана с повышенным риском развития преэклампсии и гестационной АГ и с рядом неблагоприятных перинатальных исходов, такими как увеличение частоты преждевременных родов и рождения маловесных новорожденных [5, 6, 9, 17].

В связи с этим клиницистам крайне важно быть осведомленными о факторах риска и исходах, связанных с ГБХ. Пациенты с ГБХ должны находиться под пристальным наблюдением и контролем. Следует тщательно обследовать больных с ГБХ для выявления поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых факторов риска и метаболического синдрома [33].

Кроме того, следует широко использовать СМАД и ДМАД на этапе диагностики и контроля ГБХ, с целью проведения ряда превентивных мер для предупреждения развития поражения органов-мишеней впоследствии [36].

Согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии и Руководства Европейского общества кардиологов, при ГБХ без дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска терапевтический подход может быть ограничен эффективными изменениями образа жизни, такими как регулярная аэробная физическая активность, снижение веса, ограничение потребления соли и отказ от курения. Это должно сопровождаться тщательным клиническим и лабораторным наблюдением за беременными с ГБХ, включая регулярные измерения АД в домашних условиях на протяжении всего периода беременности и периодическое проведение СМАД [48].

Международное общество по изучению АГ у беременных (ISSHP) не предполагает наблюдения за беременностью при наличии ГБХ в отношении перинатальных исходов: не рассматривается мониторинг для выявления малых для гестационного возраста новорожденных или преждевременных родов при отсутствии риска развития преэклампсии [2]. В то же время ряд авторов настаивает на проведении мониторинга упомянутых неблагоприятных перинатальных исходов и оценки состояния плода при ГБХ [7, 19].

В настоящее время отсутствует достаточное количество информации о потенциальной пользе стратегии профилактики развития преэклампсии при ГБХ, а именно назначение низких доз аспирина беременным женщинам с таким диагнозом [7, 49]. Перспективным направлением может быть выделение группы высокого риска у беременных с ГБХ и признаками раннего сосудистого старения [14]. Кроме того, в следует рассмотреть комплексный скрининг по данным оценки клинических факторов, измерения АД, доплерометрии маточных артерий и исследования ряда сывороточных биомаркеров для оценки вероятности развития гипертензивных расстройств и ассоциированных с ними осложнений во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):91-134. doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-91-134
2. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupta S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008

3. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):46-54. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4181
4. Sipahioglu NT, Sipahioglu F. Closer look at white-coat hypertension. *World J Methodol*. 2014;4(3):144-50. doi: 10.5662/wjm.v4.i3.144
5. Roberts JM, Countouris M. White Coat Hypertension in Pregnancy: The Challenge of Combining Inconsistent Data. *Hypertension*. 2020;76(1):35-37. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15056
6. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Yamamoto M, Akutsu K, et al. Blood pressure measured in the clinic and at home during pregnancy among nulliparous and multiparous women: the BOSHI study. *Am J Hypertens*. 2013;26(1):141-8. doi: 10.1093/ajh/hps002
7. Metoki H, Iwama N, Hamada H, Satoh M, Murakami T, Ishikuro M, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement. *Hypertens Res*. 2022;45(8):1298-1309. doi: 10.1038/s41440-022-00965-6.
8. Magee L, von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. *The FIGO textbook of pregnancy hypertension*. London: The Global Library of Women's Medicine; 2016.
9. Antza C, Cifkova R, Kotsis V. Hypertensive complications of pregnancy: A clinical overview. *Metabolism*. 2018;86:102-111. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.011
10. Vestgaard M, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, Andersen LLT, Jensen DM, Damm P, et al. White coat hypertension in early pregnancy in women with pre-existing diabetes: prevalence and pregnancy outcomes. *Diabetologia*. 2019;62(12):2188-2199. doi: 10.1007/s00125-019-05002-9.
11. de la Sierra A, Vinyoles E, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Prevalence and clinical characteristics of white-coat hypertension based on different definition criteria in untreated and treated patients. *J Hypertens*. 2017;35(12):2388-2394. doi: 10.1097/HJH.0000000000001493
12. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119843700. doi: 10.1177/2050312119843700
13. Björklund K, Lind L, Vessby B, Andrén B, Lithell H. Different metabolic predictors of white-coat and sustained hypertension over a 20-year follow-up period: a population-based study of elderly men. *Circulation*. 2002;106(1):63-8. doi: 10.1161/01.cir.0000019737.87850.5a
14. Sung SH, Cheng HM, Wang KL, Yu WC, Chuang SY, Ting CT, et al. White coat hypertension is more risky than pre-hypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 2013;61(6):1346-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00569
15. Karter Y, Curgunlu A, Altinışık S, Ertürk N, Vehid S, Mihmanli I, et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press*. 2003;12(5-6):307-13. doi: 10.1080/08037050310021406
16. Rath W, Tsikouras P, Schlembach D. Ambulante und häusliche Blutdruckmessung bei hypertensiven Schwangeren [Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement in Hypertensive Pregnant Women]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2020;224(6):333-338. (In German). doi: 10.1055/a-1266-7401
17. Lima JMO, Lobo RU, Rodrigues DHDS, Viana AB Jr, Silva RP. What happened after birth to pregnant women undergoing ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) for the diagnosis of hypertension? *J Hum Hypertens*. 2020;34(12):814-817. doi: 10.1038/s41371-020-00418-y
18. Ditisheim A, Wuerzner G, Ponte B, Vial Y, Irion O, Burnier M, et al. Prevalence of Hypertensive Phenotypes After Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2018;71(1):103-109. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09799
19. Johnson S, Liu B, Kalafat E, Thilaganathan B, Khalil A. Maternal and Perinatal Outcomes of White Coat Hypertension During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2020;76(1):157-166. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14627
20. Ohkuchi A, Hirashima C, Arai R, Takahashi K, Suzuki H, Ogoyama M, et al. Temporary hypertension and white coat hypertension in the first trimester as risk factors for preeclampsia. *Hypertens Res*. 2019;42(12):2002-2012. doi: 10.1038/s41440-019-0307-6
21. Duffy J, Cairns AE, Richards-Doran D, van 't Hooft J, Gale C, Brown M, et al. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. *BJOG*. 2020;127(12):1516-1526. doi: 10.1111/1471-0528.16319
22. Duffy JMN, Cairns AE, Magee LA, von Dadelszen P, van 't Hooft J, Gale C, et al. Standardising definitions for the pre-eclampsia core outcome set: A consensus development study. *Pregnancy Hypertens*. 2020;21:208-217. doi: 10.1016/j.preghy.2020.06.005
23. Синицын С.П., Чулков В.С., Вереина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных с факторами тромбогенного риска: особенности течения различных клинических форм, состояние органов-мишеней и показатели гемостаза. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(5):580-584. eLIBRARY ID: 23659364
24. Богданов С.В., Волкова Э.Г., Вереина Н.К., Жаворонкова Е.Ю., Коваленко Д.Б., Левашов С.Ю., и др. *Артериальная гипертензия у беременных. Терапевтические аспекты проблемы*. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия. 2010.
25. Брыткова Я.В., Стрюк Р.И. Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2017;57(1):65-70. doi: 10.18565/cardio.2017.1.65-70.
26. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG*. 2005;112(5):601-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00516.x
27. Furuta M, Sandall J, Cooper D, Bick D. The relationship between severe maternal morbidity and psychological health symptoms at 6-8 weeks postpartum: a prospective cohort study in one English maternity unit. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:133. doi: 10.1186/1471-2393-14-133
28. Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dell'Oro R, Seravalle G, Grassi G. White-Coat Hypertension Without Organ Damage: Impact on Long-Term Mortality, New Hypertension, and New Organ Damage. *Hypertension*. 2022;79(5):1057-1066. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18792. Erratum in: *Hypertension*. 2022;79(11):e143. PMID: 35191312.
29. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019;105(16):1273-1278. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313453

30. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G, et al. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(8):1672-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832832be5f9
31. Mancia G, Facchetti R, Grassi G, Bombelli M. Adverse prognostic value of persistent office blood pressure elevation in white coat hypertension. *Hypertension*. 2015;66(2):437-44. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05367
32. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33(1):24-32. doi: 10.1097/HJH.0000000000000416
33. Grassi G. White-coat hypertension: not so innocent. *E-Journal of Cardiology Practice*. 2016;14(26).
34. Grover S, Brandt JS, Reddy UM, Ananth CV. Chronic hypertension, perinatal mortality and the impact of preterm delivery: a population-based study. *BJOG*. 2022;129(4):572-579. doi: 10.1111/1471-0528.16932
35. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35-e66. doi: 10.1161/HYP.0000000000000087
36. Benschop L, Duvekot JJ, Versmissen J, van Broekhoven V, Steegers EAP, Roeters van Lennep JE. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia. *Hypertension*. 2018;71(3):491-498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338
37. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol*. 2015;31(5):549-68. doi: 10.1016/j.cjca.2015.02.016
38. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011;342:d3621. doi: 10.1136/bmj.d3621
39. Vestgaard M, Carstens S, Sørensen J, Kjærhus N, Søgaard S, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, Damm P, et al. Home blood pressure in pregnancy-the upper reference limit. *Blood Press Monit*. 2019;24(4):191-198. doi: 10.1097/MBP.0000000000000386
40. Hoedjes M, Berks D, Vogel I, Franx A, Duvekot JJ, Steegers EA, et al. Poor health-related quality of life after severe preeclampsia. *Birth*. 2011;38(3):246-55. doi: 10.1111/j.1523-536X.2011.00477.x
41. Eguchi K, Ohmaru T, Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, et al. Ambulatory BP monitoring and clinic BP in predicting small-for-gestational-age infants during pregnancy. *J Hum Hypertens*. 2016;30(1):62-7. doi: 10.1038/jhh.2015.20
42. Pierdomenico SD, Cipollone F, Lapenna D, Bucci A, Cuccurullo F, Mezzetti A. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15(11):946-52. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02993-x
43. Karter Y, Aydin S, Curgunlu A, Uzun H, Ertürk N, Vehid S, et al. Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004;18(11):809-14. doi: 10.1038/sj.jhh.1001752
44. Guven A, Tolun F, Caliskan M, Ciftci O, Muderrisoglu H. C-reactive protein and nitric oxide level in patients with white coat hypertension. *Blood Press*. 2012;21(5):281-5. doi: 10.3109/08037051.2011.649541
45. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoğlu I, Karter Y, Genç H, Vehid S. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(8):629-33. doi: 10.1038/sj.jhh.1001867
46. Pierdomenico SD, Bucci A, Lapenna D, Lattanzio FM, Talone L, Cuccurullo F, et al. Circulating homocysteine levels in sustained and white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2003;17(3):165-70. doi: 10.1038/sj.jhh.1001524
47. Martin C, Cameron J, McGrath B. Mechanical and circulating biomarkers in isolated clinic hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):402-8. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04886.x
48. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
49. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:12-19. doi: 10.18565/aig.2018.8.12-18

Информация об авторах

Чулков Василий Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-0952-6856. e-mail: vschulkov@rambler.ru.

Николенько Екатерина Сергеевна, ординатор 2-го года обучения кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-4958-4695. e-mail: nikolenkokate@yandex.ru.

Чулков Владислав Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1948-8523. e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

Information about the authors

Vasili S. Chulkov, Dr. Sc. (Med), Professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0952-6856. e-mail: vschulkov@rambler.ru.

Ekaterina S. Nikolenko, resident of the 2nd year of study of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4958-4695. e-mail: nikolenkokate@yandex.ru.

Vladislav S. Chulkov, Cand. Sc. (Med), Associate professor of the Department of Faculty Therapy, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1948-8523. e-mail: vlad.chulkov.1989@mail.ru.

Получено / Received: 15.11.2022

Принято к печати / Accepted: 07.12.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ (ЧАСТЬ III)

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

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

Гепаторенальный синдром — распространённое и серьёзное осложнение у пациентов с циррозом печени, приводящее к прогрессированию основного заболевания и высокой смертности. Ведение пациентов с гепаторенальным синдромом требует систематического подхода. Несмотря на то, что фармакологические методы лечения продемонстрировали положительное влияние на снижение смертности, идеальным вариантом лечения этого синдрома является трансплантация печени с трансплантацией почек. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации фармакологических и немедикаментозных подходов к лечению гепаторенального синдрома. Проведён анализ обзоров литературы, клинических исследований, экспериментальных исследований, клинических рекомендаций из баз данных PubMed / MedLine и eLIBRARY по семи ключевым словам, соответствующим теме обзора.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, лечение, обзор литературы

Для цитирования: Е.С. Крутиков, А.Н. Вострикова, С.Н. Крутиков Гепаторенальный синдром: современные представления о лечении (часть III). Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

Контактное лицо: Сергей Николаевич Крутиков, krutikov05@yandex.ru

HEPATORENAL SYNDROME: NEW INSIGHTS ABOUT TREATMENT (PART III)

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

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

Hepatorenal syndrome is a common and serious complication in cirrhotic patients, leading to significant morbidity and mortality. Although pharmacological treatments have shown mortality benefit, the ideal hepatorenal syndrome treatment option is liver transplantation with or without simultaneous kidney transplantation. Further research is required to optimize pharmacologic and nonpharmacologic approaches to treatment. An analysis of literature reviews, clinical studies, experimental research, clinical recommendations from PubMed / Medline and ELIBRARY databases was carried out for 7 keywords according to the review topic.

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

For citation: Krutikov E. S., Vostrikova A. N., Krutikov S. N. Hepatorenal syndrome: new insights about treatment (part III). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-32-39

Corresponding author: Sergey N. Krutikov, krutikov05@yandex.ru

Введение

Гепаторенальный синдром (ГРС) является лишь частью широкого спектра поражений почек у больных с терминальной стадией цирроза печени (ЦП). При прогрессирующем циррозе портальная гипертензия характеризуется глубокими гемодинамическими расстройствами, которые в свою очередь ведут к выраженной перифе-

рической вазодилатации. Это приводит к активации как ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической нервной системы и к интенсивной почечной вазоконстрикции, которая затем играет главную роль в патогенезе гепаторенального синдрома, а именно острого почечного повреждения (ГРС-ОПП) [1–3]. Развитие портальной гипертензии способствует расширению периферических сосудов, увеличивая

бактериальную транслокацию из кишечника, что также связано с повышенным образованием оксида азота и простаглиннов. Эти мощные вазодилататоры вызывают депонирование крови и снижают эффективную циркуляцию крови и системный объём крови. Первоначально эти эффекты компенсируются гипердинамическим кровообращением с увеличением сердечного выброса, возникающего в результате увеличения ударного объёма и частоты сердечных сокращений, но по мере прогрессирования тяжести основного заболевания печени сердечный выброс снижается и не увеличивается в достаточной степени, чтобы компенсировать степень вазодилатации [4, 5].

Кроме того, само прогрессирующее заболевание печени или его основные причины, а также сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение и артериальная гипертензия, могут непосредственно вызывать паренхиматозные поражения почек (желчнокислая нефропатия, ишемическое повреждение канальцев, диабетическая/гипертоническая нефропатия, вирусный гепатит, В- и С-ассоциированный гломерулонефрит и др.). Этот вид поражения почек в совокупности описывается как гепаторенальный синдром — неострое почечное повреждение (ГРС-НОПП). Также накопленные данные подчеркивают роль системного воспаления как важного общего фактора в патогенезе декомпенсированного ЦП, острой на хроническую печёночную недостаточности и почечной дисфункции [6–12].

ГРС-ОПП оказывает серьёзное влияние на прогноз больных ЦП. Несмотря на неблагоприятный прогноз, ГРС-ОПП считается функциональной причиной почечной недостаточности, обычно не связанной с наличием гистологических изменений в паренхиме почек и является потенциально обратимым осложнением у больных ЦП. ГРС-ОПП — диагноз исключения, и лечение должно быть назначено сразу, если есть подозрение на это расстройство [6, 13].

В целом терапия ГРС представляет собой сложное взаимодействие поддерживающей, фармакологической, а также радикальной терапии в виде трансплантации печени или комплекса печень-почки в сочетании с лечением, направленным на потенциальные триггеры печёночной недостаточности [14, 15].

Современные методы лечения ГРС

Первоначальное лечение ГРС-ОПП должно быть направлено на раннее распознавание и коррекцию потенциальных триггерных собы-

тий, а также на предотвращение дальнейшего ухудшения гемодинамики [14, 16, 17]. Это включает в себя тщательный обзор всех лекарств, включая безрецептурные средства и нефротоксические препараты (нестероидные противовоспалительные препараты), которые необходимо отменить. Применение препаратов, которые могут вызвать или усугубить артериальную гипотензию (вазодилататоров или неселективных бета-блокаторов), тщательно оценивают [18, 19]. У пациентов с истощением объёма циркулирующей крови отменяют терапию диуретиками и/или лактулозой, а объём плазмы следует увеличить за счёт 20% альбумина человека, кристаллоидных растворов или переливания крови у больных с анемией из-за желудочно-кишечной кровопотери с поддержанием гемоглобина на уровне 70–90 г/л. С целью улучшения функции почек больным ЦП с напряжённым асцитом рекомендован лечебный лапароцентез с последующей инфузией 20% раствора человеческого альбумина [20, 21].

Гипонатриемия, высокая активность ренина плазмы, наличие асцита являются предикторами развития ГРС-ОПП. А острые гемодинамические нарушения у пациентов с ЦП, связанные с развитием инфекционного процесса (спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, бактериемия) и/или парацетезом с удалением большого количества асцитической жидкости (более 4–5 л) без назначения внутривенной инфузии альбумина, являются частой причиной ускорения развития ГРС-ОПП [22].

Сочетание спонтанного бактериального перитонита и ГРС-ОПП являются предикторами неблагоприятного исхода, однако своевременное назначение внутривенных трансфузий альбумина с антибактериальной терапией позволяет снизить процент летальных исходов у данной категории пациентов [23].

Назначение раствора альбумина при других инфекционных осложнениях у больных ЦП может улучшить показатели гемодинамики и замедлить процесс развития ГРС, однако не может предотвратить развитие ГРС полностью и снизить летальность [24, 25].

Длительное еженедельное введение альбумина пациентам с декомпенсированным ЦП и асцитом было оценено в большом открытом рандомизированном исследовании ANSWER Study Investigators. По сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ЦП, пациенты, получавшие инфузии альбумина в течение 18 месяцев, имели меньший процент развития ГРС и летального исхода [26].

Трансфузии альбумина — обязательное условие возмещения удалённой асцитической жид-

кости при выполнении объёмного парацентеза пациентам с напряжённым асцитом. В противном случае у них развиваются гемодинамические нарушения с угрозой для их жизни либо новые осложнения, такие как энцефалопатия, нарушение функции почек и т.д.

Раствор альбумина обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и способствует устранению эндотелиальной дисфункции. Более того, человеческий альбумин, обладая иммуномодулирующим эффектом, способен связывать и инактивировать эндотоксины, уменьшая их патологическое действие на гемодинамику и почечную функцию [27]. Также изучается вопрос о влиянии альбумина на предотвращение развития инфекционных процессов у больных ЦП [28].

Антибиотикопрофилактика у пациентов с ЦП с высоким риском развития спонтанного бактериального перитонита (низкий уровень белка асцитической жидкости <1,5 мг/дл) и признаками печёночной и/или почечной недостаточности (билирубин >3 мг/дл, сывороточный натрий <130 ммоль/л, и/или сывороточный креатинин <1,2 мг/дл) не только предотвращает развитие спонтанного бактериального перитонита, но и значительно снижает риск развития ГРС-ОПП и показатель смертности в данной группе пациентов [29].

Первоначальной целью лечения ГРС-ОПП является нормализация гемодинамики. Задачи консервативного лечения — повышение объёма циркулирующей крови и уменьшение патологической вазодилатации [30].

Консервативное лечение ГРС-ОПП в настоящее время основано на вазоконстрикторах и альбумине. Терлипрессин, норадреналин или мидодрин (в комбинации с октреотидом) являются сосудосуживающими препаратами, рекомендованными для лечения ГРС [31].

Эти препараты действуют, вызывая вазоконстрикцию значительно расширенного сосудистого русла внутренних органов, что приводит к увеличению системного сосудистого возврата и увеличению среднего артериального давления, что в свою очередь подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и симпатическую нервную систему и улучшает почечную перфузию.

Лечение ГРС-ОПП начинается с введения 20–25% раствора альбумина в дозе 1 г/кг/день внутривенно в течение двух дней и отмены диуретиков. Это необходимо не только для исключения преренальной азотемии, но и для увеличения объёма плазмы в условиях сниженного объёма циркулирующей крови. Также это способствует повышению артериального давления и увеличению сердечного выброса [32].

Среди существующих системных вазоконстрикторов предпочтение отдается терлипрессину (синтетическому аналогу вазопрессина). Результаты рандомизированных контролируемых исследований и метаанализа показали эффективность и безопасность терлипрессина в лечении ГРС, особенно при применении с альбумином и улучшение функции почек наблюдалось у 40–50% пациентов с ГРС-ОПП. У пациентов с ГРС-ОПП также отмечается положительная динамика [30, 33–35].

Систематические обзоры подтвердили роль терлипрессина в лечении ГРС и даже в снижении смертности. Наконец, недавно опубликованное исследование REVERSE самой большой выборки пациентов с ЦП и ГРС-ОПП показало, что пациенты, принимавшие терлипрессин в сочетании с альбумином, имели значительно большее снижение уровня креатинина, чем пациенты с использованием плацебо в сочетании с альбумином ($P < 0,001$). Изменение уровня креатинина было достоверно связано с выживаемостью ($P < 0,001$) [36].

Взаимосвязь терлипрессина и альбумина также оценивалась в контексте связанного с сепсисом ГРС-ОПП, при котором это привело к восстановлению функции почек в 67% случаев [37]. Более того, в другом исследовании было показано, что у 67% пациентов с ГРС-ОПП, ассоциированным с инфекцией, которые не получали раннего лечения от ГРС, функция почек не восстановилась, несмотря на использование антибиотиков [38].

Поскольку терлипрессин является дорогостоящим препаратом и недоступен во многих странах, изучается возможность применения норадреналина с целью лечения ГРС. Считается, что норадреналин может корректировать низкое системное сосудистое сопротивление, типичное для ГРС. В одном из проспективных исследований по оценке норадреналина в лечении ГРС он использовался в дополнение к альбумину, и большинство пациентов достигли уровня креатинина в сыворотке <1,5 мг / дл (78%), а также значительное увеличение ($p < 0,05$) клиренса креатинина (от $21 \pm 4,1$ до $67,7 \pm 12,1$ мл/мин.), диуреза (от $583 \pm 41,1$ до 1163 ± 105 мл/день), систолического артериального давления (от $79,2 \pm 2,94$ до $93,9 \pm 2,34$ мм рт. ст.) [38].

Эффективность терлипрессина и норадреналина для лечения ГРС-ОПП сравнивалась во многих рандомизированных контролируемых исследованиях [38–40]. В одном из таких были обследованы 60 пациентов с ЦП с ГРС-ОПП, которые получали норадреналин (группа А, $n = 30$) или терлипрессин (группа В, $n = 30$) с альбумином в рандомизированном контролируемом исследовании в специализированном центре.

Регресс ГРС-ОПП был достигнут у 16 (53%) пациентов в группе А и 17 (57%) в группе В. Между двумя группами было статистически незначимое различие в снижении уровня креатинина в сыворотке и увеличении диуреза ($p > 0,05$). Таким образом, различий в результатах лечения пациентов с ГРС-ОПП, получавших норадреналин или терлипессин выявлено не было [39].

В некоторых систематических обзорах также сравнивали терлипессин и норадреналин для лечения ГРС-ОПП, и нет никаких доказательств превосходства одного над другим в отношении реверсии ГРС или выживаемости [41, 42]. Учитывая отсутствие доказательств значительных различий в эффективности этих препаратов, тот факт, что терлипессин дороже норадреналина и что норадреналин требует применения в условиях интенсивной терапии, тогда как терлипессин можно использовать в обычных палатах, требовалась экономическая оценка. В недавнем исследовании эта оценка была проведена с учётом всех прямых медицинских затрат, связанных с различными стратегиями лечения. Исследование показало, что стратегия лечения с использованием терлипессина была более экономичной, чем стратегия с использованием норадреналина, как в частных, так и в государственных системах здравоохранения [41]. Однако терлипессин может вызывать органный и периферическую ишемию и является противопоказанным пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, цереброваскулярными заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов. О серьёзных осложнениях сообщается в 10–12% случаев [34, 35, 43].

Имеются сведения о том, что применение противовирусной терапии может быть эффективно в отношении гломерулонефрита, связанного с вирусным гепатитом, у некоторых пациентов с признаками почечной недостаточности [44].

Было показано, что пентоксифиллин снижает риск развития почечной недостаточности у больных алкогольным гепатитом в краткосрочной перспективе, но этот эффект уже не проявляется через 6 месяцев [45].

Одним из эффективных методов лечения ГРС является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС/TIPS). ТИПС/TIPS нормализует давление в системе воротной вены, что способствует постепенному уменьшению образования асцитической жидкости [46]. Исследования показывают, что выживаемость пациентов с ГРС в течение года после ТИПС/TIPS составляет 20% [47, 48].

Наложение ТИПС/TIPS рекомендуется как вариант лечения ГРС-НОПП у пациентов с резистентным асцитом, которые нуждаются в про-

ведении объёмных парацентезов. Это улучшает течение резистентного асцита, функцию почек, но не влияет на продолжительность жизни. Однако и у пациентов с ГРС-ОПП ТИПС/TIPS может улучшить функцию почек и продолжительность жизни.

Существуют данные о применении ТИПС/TIPS в качестве терапии первой линии у пациентов с ГРС-ОПП. Однако ТИПС/TIPS не рекомендуется накладывать больным с тяжелой печёночной недостаточностью, что проявляется гипербилирубинемией более 85 мкмоль/л, с международным нормализованным отношением более 2, балльной оценкой по Child-Pugh более 11, имеющейся печёночной энцефалопатией или тяжёлой сердечно-легочной недостаточностью [46, 47].

В систематическом обзоре 2018 г. были проанализированы девять публикаций со 128 пациентами преимущественно ТИПС/TIPS при ГРС. Суммарная краткосрочная и годовая выживаемость составила 72% и 47% при ГРС-ОПП и 86% и 64% — при ГРС-НОПП. Суммарная частота печёночной энцефалопатии после ТИПС/TIPS составляла 49%. Совокупная частота улучшения функции почек после ТИПС/TIPS составила 93% при ГРС-ОПП и 83% — при ГРС в целом. После процедуры креатинин, азот мочевины крови, натрий в сыворотке, экскреция натрия и объём мочи значительно улучшились при незначительном повышении уровня билирубина в сыворотке [49].

Однако применение ТИПС/TIPS у пациентов с ГРС-ОПП остается спорным вопросом, так как большинство этих пациентов при поступлении находятся в стадии декомпенсации по основному заболеванию.

Ретроспективное когортное исследование пациентов с ЦП и ГРС, проведённое в 2002 г., показало, что ТИПС/TIPS является относительно безопасным, промежуточным терапевтическим вариантом для пациентов, которые подверглись ТИПС/TIPS по сравнению с пациентами, получавшими диализ [50].

Молекулярно адсорбирующая рециркуляторная система (МАРС/MARS) или альбуминовый диализ представляет собой экстракорпоральный метод помощи печени для селективного удаления связанных с альбумином веществ. Препарат подвергается рециркуляции в замкнутом контуре, включающем гемофильтр и колонки с анионовым и угольным сорбентами, которые позволяют удалять как водорастворимые, так и связанные альбумином субстанции. С 1993 г. более 400 пациентов прошли лечение в 53 центрах в Европе, США и Азии. В первом рандомизированном клиническом исследовании метода МАРС/MARS у пациентов с ГРС-ОПП при уровне билирубина свыше 15 мг/дл было отмечено зна-

чительное увеличение выживаемости в группе. Наблюдалось снижение уровня билирубина, креатинина и смертности после применения MAPC/MARS по сравнению со стандартной процедурой гемофильтрации [51, 52]. Предполагают, что эта система позволяет удалять из циркулирующей крови вазоактивные вещества, что улучшает системную гемодинамику и почечную перфузию.

Активные методы детоксикации в форме диализа применяют только при реальной возможности в ближайшей перспективе выполнить трансплантацию печени. Диализ у этих пациентов чрезвычайно труден вследствие гемодинамической нестабильности, выраженной коагулопатии и высокого риска развития сепсиса. Обычно осуществляют продлённую гемодиализацию. Эффективность диализа в лечении ГРС не была доказана [53, 54].

Рекомендуется изолированная трансплантация печени пациентам с ГРС-ОПП не позднее 4 недель и пациентам с ГРС-НОПП не позднее 3 месяцев от манифестации процесса или трансплантация комплекса «печень-почки» пациентам, у которых риск невосстановления функции почек очень высок [15, 52].

Известны критерии оценки эффективности лечения ГРС. ГРС считается излеченным (полный ответ на лечение), если уровень сывороточного креатинина становится ниже 133 мкмоль/л. Неполное излечение (частичный ответ) расценивается при превышении этого значения креатинина (133 мкмоль/л) после лечения, но при этом он составляет не более 50% от начального уровня. Отсутствие эффекта от терапии диагностируется, если уровень сывороточного креатинина выше 133 мкмоль/л и более 50% от начального значения [56].

Ответ на лечение ГРС характеризуется снижением уровня креатинина в сыворотке и увеличением объёма мочи, натрия в сыворотке и среднего артериального давления. Среднее время ответа на лечение составляет 14 дней [34]. Предикторы ответа включают уровень билирубина до лечения <10 мг/дл и повышение среднего артериального давления ≥ 5 мм рт. ст. на третий день терапии [57, 58]. После прекращения лечения ГРС рецидивирует в 20% случаев, хотя

повторное лечение обычно эффективно [43].

Прогноз без своевременного патогенетического лечения неблагоприятен. Без применения вазопрессоров летальность при ГРС-ОПП составляет 80–90% в течение 2 недель и 3-месячная выживаемость — в 10% случаев при проведении медикаментозной терапии. Продолжительность жизни при ГРС-НОПП без трансплантации печени — 6–12 месяцев, при трансплантации 5-летнего срока жизни достигают 60% больных [15, 52, 59].

Заключение

В последние годы было проведено большое количество исследований, посвящённых патофизиологии, клиническому течению, диагностике и методам лечения ГРС. Стандартизированные диагностические критерии были разработаны и внедрены во всём мире, что позволило обеспечить единообразную и последовательную диагностику этого заболевания. Однако до сих пор не существует надёжного диагностического маркера для ГРС. Дальнейшие исследования должны включать разработку точного диагностического теста для ГРС. Это важно для более ранней диагностики и, следовательно, более эффективного лечения, что значительно повысит выживаемость. Существует несколько вариантов лечения, но в настоящее время только трансплантация печени улучшает прогноз заболевания и продолжительность жизни пациентов. Разработка новых диагностических тестов и стандартов лечения ГРС должна помочь лучше понять его сложную патофизиологию, прояснить его клиническое влияние на прогноз выживаемости пациентов с ЦП и привести к разработке новых стратегий лечения для таких пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003;362(9398):1819-27. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14903-3
2. El-Naggar MM, Khalil EA, El-Daker MAM, Salama MF. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *J Med Microbiol*. 2008;57(Pt 12):1533-1538. doi: 10.1099/jmm.0.2008/001867-0
3. Solà C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of Inflammatory Response in Acute-on-Chronic Liver Failure and Relationship with Prognosis. *Sci Rep*. 2016;6:32341. doi: 10.1038/srep32341
4. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2010;59(1):105-10. doi: 10.1136/gut.2009.180570

5. Schneider AW, Kalk JF, Klein CP. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(2):334-9. doi: 10.1002/hep.510290203
6. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):33. PMID: 30213943
7. Lange CM. Systemic inflammation in hepatorenal syndrome - A target for novel treatment strategies? *Liver Int*. 2019;39(7):1199-1201. doi: 10.1111/liv.14057
8. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):352-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.07.011
9. Huelin P, Piano S, Solà E, Stanco M, Solé C, Moreira R, et al. Validation of a Staging System for Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis and Association With Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(3):438-445.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.156
10. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*. 2019;71(4):811-822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002
11. Осипенко М.Ф., Волошина Н.Б., Шайде Н.Л. Патология почек при циррозе печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;1(16):58-61. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-58-61
12. Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартемьянова Л.А. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):49-55. eLIBRARY ID:44229771
13. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):593-603. doi: 10.1111/apt.13912
14. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308874
15. Chancharoenthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3684-3703. doi: 10.3748/wjg.v25.i28.3684
16. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):415-422. doi: 10.3350/cmh.2016.0056
17. Wong F. Diagnosing and treating renal disease in cirrhotic patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016;62(3):253-66. PMID: 27096702
18. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1680-90.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.005
19. Mandorfer M, Reiberger T. Beta blockers and cirrhosis, 2016. *Dig Liver Dis*. 2017;49(1):3-10. doi: 10.1016/j.dld.2016.09.013
20. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Erratum in: *J Hepatol*. 2018;69(5):1207. PMID: 29653741
21. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013;58(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.26338
22. Wong F, Jepsen P, Watson H, Vilstrup H. Un-precipitated acute kidney injury is uncommon among stable patients with cirrhosis and ascites. *Liver Int*. 2018;38(10):1785-1792. doi: 10.1111/liv.13738
23. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(2):123-30.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.11.007
24. Fernández J, Angeli P, Trebicka J, Merli M, Gustot T, Alessandria C, et al. Efficacy of Albumin Treatment for Patients with Cirrhosis and Infections Unrelated to Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):963-973.e14. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.055
25. Leão GS, John Neto G, Jotz RF, Mattos AA, Mattos ÂZ. Albumin for cirrhotic patients with extraperitoneal infections: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(12):2071-2076. doi: 10.1111/jgh.14791
26. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, Alessandria C, Neri S, Foschi FG, et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417-2429. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
27. Глумчер Ф.С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):65-73. eLIBRARY ID:21692096
28. China L, Skene SS, Bennett K, Shabir Z, Hamilton R, Bevan S, et al. ATTIRE: Albumin To prevent Infection in chronic liver failure: study protocol for an interventional randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023754. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023754
29. Kamal F, Khan MA, Khan Z, Cholankeril G, Hammad TA, Lee WM, et al. Rifaximin for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(10):1109-1117. doi: 10.1097/MEG.0000000000000940
30. Сливка Н.А. Сравнительная оценка эффективности вазопрессоров при гепаторенальном синдроме. *Universum: медицина и фармакология*. 2019;6(61):4-7. eLIBRARY ID:39168357
31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018

32. Bhutta AQ, Garcia-Tsao G, Reddy KR, Tandon P, Wong F, O'Leary JG, et al. Beta-blockers in hospitalised patients with cirrhosis and ascites: mortality and factors determining discontinuation and reinitiation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(1):78-85. doi: 10.1111/apt.14366
33. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Лечение декомпенсированного цирроза печени. Часть II. Гепаторенальный синдром. Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. *Consilium Medicum.* 2019;1:36-41. doi: 10.26442/26583739.2019.1.190295
34. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004
35. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1279-90. doi: 10.1056/NEJMra0809139. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(4):389. PMID: 19776409
36. Boyer TD, Sanyal AJ, Wong F, Frederick RT, Lake JR, O'Leary JG, et al. Terlipressin Plus Albumin Is More Effective Than Albumin Alone in Improving Renal Function in Patients With Cirrhosis and Hepatorenal Syndrome Type 1. *Gastroenterology.* 2016;150(7):1579-1589.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.026
37. Rodríguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol.* 2014;60(5):955-61. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.032. Erratum in: *J Hepatol.* 2014;61(2):456. PMID: 24447876
38. Gupta K, Rani P, Rohatgi A, Verma M, Handa S, Dalal K, et al. Noradrenaline for reverting hepatorenal syndrome: a prospective, observational, single-center study. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:317-324. doi: 10.2147/CEG.S153858
39. Saif RU, Dar HA, Sofi SM, Andrabi MS, Javid G, Zargar SA. Noradrenaline versus terlipressin in the management of type 1 hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):424-429. doi: 10.1007/s12664-018-0876-3
40. Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, Jovani M, Goldin AH, Winter RW, et al. Terlipressin versus other vasoactive drugs for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011532. doi: 10.1002/14651858.CD011532.pub2
41. Nassar Junior AP, Farias AQ, D'Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouisson LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e107466. doi: 10.1371/journal.pone.0107466
42. Mattos ÂZ, Mattos AA, Ribeiro RA. Terlipressin versus noradrenaline in the treatment of hepatorenal syndrome: systematic review with meta-analysis and full economic evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):345-51. doi: 10.1097/MEG.0000000000000537
43. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007;56(9):1310-8. doi: 10.1136/gut.2006.107789
44. Gane EJ, Deray G, Liaw YF, Lim SG, Lai CL, Rasenack J, et al. Telbivudine improves renal function in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2014;146(1):138-146.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.031
45. Mathurin P, Louvet A, Duhamel A, Nahon P, Carbonell N, Boursier J, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(10):1033-41. doi: 10.1001/jama.2013.276300
46. Busk TM, Bendtsen F, Henriksen JH, Fuglsang S, Clemmesen JO, Larsen FS, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on blood volume distribution in patients with cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2017;49(12):1353-1359. doi: 10.1016/j.dld.2017.06.011
47. Ascha M, Abuqayyas S, Hanounah I, Alkukhun L, Sands M, Dweik RA, et al. Predictors of mortality after transjugular portosystemic shunt. *World J Hepatol.* 2016;8(11):520-9. doi: 10.4254/wjh.v8.i11.520
48. Lang M, Lang AL, Tsui BQ, Wang W, Erly BK, Shen B, et al. Renal-function change after transjugular intra-hepatic portosystemic shunt placement and its relationship with survival: a single-center experience. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020;9(4):306-312. doi: 10.1093/gastro/goaa081
49. Song T, Rössle M, He F, Liu F, Guo X, Qi X. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(4):323-330. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.123
50. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1839-47. doi: 10.1053/gast.2002.37073
51. Gilg S, Sparrelid E, Saraste L, Nowak G, Wahlin S, Strömberg C, et al. The molecular adsorbent recirculating system in posthepatectomy liver failure: Results from a prospective phase I study. *Hepatol Commun.* 2018;2(4):445-454. doi: 10.1002/hep4.1167
52. Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, et al. Transplantation: impact of pre-transplant renal insufficiency. *Liver Transpl.* 2008;14(5):665-71. doi: 10.1002/lt.21367
53. Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M. Treatment and management of ascites and hepatorenal syndrome: an update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8(2):83-100. doi: 10.1177/1756283X14564673
54. Wadei HM. Patients with Hepatorenal Syndrome Should Be Dialyzed? CON. *Kidney360.* 2020;2(3):410-412. doi: 10.34067/KID.0006872020
55. Mindikoglu AL, Pappas SC. New Developments in Hepatorenal Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):162-177.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.041. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):988. PMID: 28602971; PMCID: PMC5831376
56. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687
57. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol.* 2011;55(2):315-21. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.020

58. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51(1):219-26. doi: 10.1002/hep.23283
59. Бакулин И.Г., Варламовичева А.А. Асцит, спонтанный бактериальный перитонит, гепаторенальный синдром: что общего в диагностике и лечении? *Терапевтический архив*. 2015;87(4):77-83. doi: 10.17116/terarkh201587477-83

Информация об авторах

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

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

Крутиков Сергей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины №2 Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-1354-095X; e-mail: krutikov05@yandex.ru.

Information about authors

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5754-4418; e-mail: nephrostar@yandex.ru.

Aleksandra N. Vostrikova, student, Department of Internal Medicine No. 1, of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-5100-1535; e-mail: ip4ne@mail.ru.

Segey N. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Medicine No. 2 of the Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-1354-095X; e-mail: krutikov05@yandex.ru.

Получено / Received: 19.09.2022

Принято к печати / Accepted: 19.10.2022

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 С КАЛЬЦИФИКАЦИЕЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ЛИЦ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М. С. Литвинова^{1,2}, Л. А. Хаишева¹, С. В. Шлык¹

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

²МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить взаимосвязь кальцификации грудного отдела аорты по результатам МСКТ с эндотелиальной дисфункцией и фактором роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 92 пациента с резистентной АГ. Выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), функциональное состояние эндотелия оценено в пробе с реактивной гиперемией, кальциевый индекс (КИ) грудной аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), сывороточный уровень FGF-23 — с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты:** на основании СМАД пациенты разделены на группы: 1-я — контролируемой (n=44), 2-я — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Во 2-ой группе выявлено более выраженное нарушение функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией и изменения скоростных показателей кровотока. Уровень FGF23 и КИ были выше у лиц с неконтролируемой резистентной АГ. По результатам корреляционно-регрессионного анализа КИ был связан с величиной пульсового давления ($r=0,49$, $p=0,007$), длительностью АГ ($r=0,68$, $p=0,04$) и длительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r=-0,33$, $p=0,02$). Обнаружена связь FGF-23 с показателями гемодинамики ПА: с Ved ($r=0,42$, $p=0,003$), PI ($r=0,43$, $p=0,041$) и RI ($r=0,46$, $p=0,025$), а также с КИ ($r=0,76$, $p=0,006$). **Заключение:** у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии и повышение индексов сосудистого сопротивления в пробе с реактивной гиперемией, статистически значимое связанное с уровнем FGF23. У лиц с резистентной АГ обнаружена чрезмерная кальцификация грудной аорты по результатам МСКТ. Значения кальциевого индекса выше у пациентов с высоким пульсовым АД, более длительным течением АГ и высоким уровнем FGF23.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, кальцификация грудной аорты, фактор роста фибробластов

Для цитирования: Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Взаимосвязь фактора роста фибробластов 23 с кальцификацией грудной аорты по результатам мультиспиральной компьютерной томографии у лиц с резистентной артериальной гипертензией. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-40-47

Контактное лицо: Литвинова Марина Сергеевна, litvinova.m.803@mail.ru

THE RELATIONSHIP OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 WITH CALCIFICATION OF THE THORACIC AORTA ACCORDING TO THE RESULTS OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

M. S. Litvinova^{1,2}, L. A. Khaisheva¹, S. V. Shlyk¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Clinical Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the incidence and severity of thoracic aortic calcification, the relationship with endothelial dysfunction and fibroblast growth factor in patients with resistant arterial hypertension. **Materials and methods:** the study

involved 92 patients with resistant hypertension. Daily monitoring of blood pressure (ABPM) was performed, the functional state of the endothelium was assessed in a sample with reactive hyperemia, the calcium index (CI) of the thoracic aorta was determined using MSCT, and the serum level of FGF-23 was determined using enzyme immunoassay. **Results:** based on ABPM, patients were divided into groups 1st-controlled (n=44) and 2nd-uncontrolled (n=48) resistant AH. In the 2nd group, a more pronounced dysfunction of the endothelium was revealed in the sample with reactive hyperemia and changes in the velocity parameters of blood flow. FGF23 levels and CI were higher in individuals with uncontrolled resistant hypertension. According to the results of correlation-regression analysis, CI was associated with the value of pulse pressure ($r=0.49$, $p=0.007$), the duration of hypertension ($r=0.68$, $p=0.04$) and the duration of regular antihypertensive therapy ($r=-0.33$, $p=0.02$). FGF-23 was found to be associated with PA hemodynamic parameters: with Ved ($r=0.42$, $p=0.003$), PI ($r=0.43$, $p=0.041$) and RI ($r=0.46$, $p=0.025$), as well as with CI ($r=0.76$, $p=0.006$). **Conclusion:** patients with uncontrolled resistant hypertension showed a more pronounced decrease in brachial artery EVR and an increase in vascular resistance indices in the test with reactive hyperemia, which was statistically significantly associated with the level of FGF23. In patients with resistant hypertension, excessive calcification of the thoracic aorta was found according to the results of MSCT. Calcium index values are higher in patients with high pulse BP, longer duration of hypertension and high levels of FGF23.

Keywords: resistant hypertension, endothelial dysfunction, thoracic aortic calcification, fibroblast growth factor

For citation: Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. The relationship of fibroblast growth factor 23 with calcification of the thoracic aorta according to the results of multislice computed tomography in patients with resistant arterial hypertension. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):40-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-40-47

Corresponding author: Marina S. Litvinova, litvinova.m.803@mail.ru

Введение

Многочисленные исследования последних лет убедительно продемонстрировали связь наблюдающейся при заболеваниях сердечно-сосудистой системы внекостной кальцификации с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Вследствие нарушений липидного обмена, а также под воздействием провоспалительных факторов формируется кальцификация интимы, которая признана одним из этапов развития атеросклероза и независимым прогностическим фактором ишемической болезни сердца [2]. Артериосклероз развивается в результате кальцификации медиального слоя сосудистой стенки и сопровождается повышением жёсткости сосудистой стенки, пульсового АД и развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [3], что в конечном итоге способствует прогрессированию сердечной недостаточности [4]. Артериосклероз наблюдается при хронической болезни почек (ХБП), сахарном диабете (СД) и артериальной гипертензии (АГ) [5].

Ранние представления о кальцинозе сосудов предполагали его пассивное формирование вследствие старения, тогда как современные данные свидетельствуют о том, что кальцификация сосудистой стенки протекает активно и регулируется рядом факторов. Одним из ведущих участников регуляции кальцификации признаны гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов, способные под влиянием стимулов кальцификации к изменению фенотипа в сторону чрезмерной выработки факторов хондро- и остеогенеза [1, 6]. Также выделены гуморальные регуляторы кальцификации, наиболее изученным из которых признан фактор роста

фибробластов (FGF-23). Его высвобождение из остеобластов регулируется преимущественно динамикой клиренса фосфора. Была продемонстрирована связь FGF-23 с развитием патологической кальцификации у лиц с хронической болезнью почек и сахарным диабетом. Было доказано, что реализация его патологических эффектов в указанных популяциях пациентов обусловлена взаимодействием с трансмембранным белком Klotho [7]. При АГ также обнаружена связь развития кальцификации сосудов с уровнем FGF-23, но независимо от уровня белка Klotho [8]. Высказано предположение, что FGF-23 способен активировать специфические рецепторы FGFR4 и стимулировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым оказывать прямое воздействие на стенку сосудов. Кроме того, выявлено, что активные формы кислорода (АФК) и воспалительные цитокины, такие как ФНО, IL-1 β и IL-6 провоцируют повышение уровня FGF-23 [9].

В отличие от патологической кальцификации при СД и ХБП, обнаруживающейся преимущественно в области бифуркации сосудов, при артериальной гипертензии изменения чаще выявляют в грудном отделе аорты [10]. Исследователи объясняют данный факт как механическим воздействием на сосудистую стенку гемодинамических факторов [11], так и эмбриогенетическими различиями ГМК грудного и брюшного отделов аорты [12]. Одним из наиболее информативным методом оценки кальцификации грудной аорты является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Доказано, что кальциноз грудного отдела аорты, оценённый с помощью МСКТ, является маркером клинической тяжести патологического процесса и не-

зависимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений [13].

Как известно, эндотелиальная дисфункция (ЭД) обнаруживается задолго до устойчивого повышения артериального давления и усугубляется по мере прогрессирования АГ. От состояния эндотелия во многом зависит физиологическое функционирование ГМК сосудов, так как эндотелиальные клетки являются основными датчиками патологических триггеров. В ряде работ выявлена связь развития кальцификации сосудов у больных с АГ с выраженностью ЭД [14], в том числе в результате повышения уровня FGF23 [8]. Однако количество клинически значимых результатов в этих исследованиях в связи с небольшим объёмом выборки ограничено. Исследования кальцификации грудной аорты при артериальной гипертензии единичны. К тому же нет работ, посвящённых изучению данных патологических изменений у пациентов с резистентной АГ.

Цель исследования — оценить взаимосвязь кальцификации грудного отдела аорты по результатам МСКТ с эндотелиальной дисфункцией и фактором роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Настоящее одноцентровое нерандомизированное исследование выполнено на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону в период с 2017 по 2021 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. На этапе скрининга после исключения симптоматических форм АГ, в том числе пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин./1,73м² по формуле СКД-ЕП и тяжёлой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия III-IV ФК по Канадской классификации, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность III-IVФК с фракцией выброса менее 50 %, нарушения ритма сердца), была отобрана группа 151 человек с вероятной резистентной АГ в соответствии с критериями РКО (2020) [15]. Далее в течение 6 месяцев выполнялась коррекция терапии, в связи с чем пациенты посещали врача через 8, 16 и 24 недели. В ходе визитов оценивался дневник самоконтроля, наличие и выраженность побочных эффектов, а также приверженность к лечению с помощью

краткого лекарственного опросника ВМК (Brief Medication Questionnaire). Также был учтён приём препаратов, способных влиять на эффективность антигипертензивной терапии (нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы, симпатомиметики). После исключения псевдорезистентности с помощью суточного мониторирования АД (СМАД, система SchillerBR-102plus, Швеция) по общепринятой стандартной методике в исследование включено 92 пациента (28 мужчин, 30,4%) с истинной резистентной АГ.

С целью оценки функционального состояния эндотелия применяли метод ультразвуковой доплерографии плечевой артерии (ПА) по параметру эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (Celermajer D. S., 1992). Исследование проводили утром в положении лёжа в помещении с комфортной температурой после 5 мин. отдыха и отказа от курения в течение не менее 8 ч. Доплерография всем участникам выполнена стандартным методом одним специалистом. Исходно диаметр плечевой артерии измеряли в конце диастолы желудочков, после чего с помощью манжеты механического тонометра в течение 3 мин. выполнялась компрессия плечевой артерии. Повторные измерения выполнялись через 15, 30, 60 и 90 сек. после декомпрессии. Также исходно и через 90 сек. рассчитывали скоростные гемодинамические показатели (пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усреднённую максимальную скорость кровотока (TAMX), усреднённую по времени среднюю скорость кровотока (TAMN) и рассчитывали показатель сосудистого сопротивления (индекс резистентности Пурсело (RI)) как отношение разности Vps и Ved к Vps и пульсаторный индекс Гослинга (PI) как отношение Vps и Ved к TAMX). Рассчитывали процентное отношение показателей, полученных через 90 сек. после декомпрессии, к исходным.

Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты определён по результатам МСКТ, выполненной на 64-спиральном компьютерном томографе («Siemens», Германия). Стандартный протокол включал в себя нативное исследование с толщиной среза 1 мм и последующее сканирование после введения контраста «Омнипак-350» с толщиной среза 0,5 мм. Для расчёта кальциевого индекса по Агатстону использовали специальное компьютерное обеспечение, определяющее КИ как произведение фактора плотности на площадь кальцинированного поражения. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU [16].

Результаты

Всем участникам выполнено общеклиническое лабораторное исследование, в том числе определение уровня фосфора и ионизированного кальция с использованием реагентов производителя по стандартным методикам, определён плазменный уровень FGF-23 методом количественного иммуноферментного анализа с помощью набора Human FGF-23 (C-terminal), поставщик Biomedica, кат. № BI-20702. Диапазон измерения — 0,1–20 пмоль/л, чувствительность — 0,08 пмоль/л.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью Windows 2010 общепринятыми методами с использованием прикладного комплекта программ Microsoft Office, электронных таблиц Excel и статистической программы Statistica 12,0 (StatSoft Inc., США). Исследование характера распределения изучаемых параметров выполнено методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Большинство изучаемых показателей не имело нормального распределения, в связи с чем использовались непараметрические методы анализа. Непараметрические переменные представлены в виде интерквартильного интервала Me (25%; 75%), качественные данные — в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Статистическая значимость подтверждена с помощью критерия Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп. Корреляция между признаками оценена с использованием коэффициента Пирсона. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

На основании результатов СМАД с учётом достижения среднесуточного АД ниже 130/80 мм рт. ст. участники исследования были разделены на две группы: первая — контролируемой (n=44) резистентной АГ, вторая — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Клинико-демографическая оценка групп представлена в таблице 1. Не выявлено различий по основным антропометрическим характеристикам, полу и возрасту, длительности АГ и основным факторам сердечно-сосудистого риска, а также наличию и выраженности поражения органов мишеней (ПОМ). В группе контролируемой резистентной АГ выявлен более длительный анамнез регулярной антигипертензивной терапии. На момент включения в исследование все участники получали комбинированную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы РААС, диуретики, антагонисты кальциевых каналов и антагонисты альдостероновых рецепторов. Также 56,8% участников в I группе и 58,3% участников во II группе принимали агонист имидазолиновых рецепторов, 45,5% и 43,6% соответственно — принимали β -адреноблокаторы. Среднее количество лекарственных препаратов составило в I группе 4,4 [4,0;4,6], во II — 4,4 [4,1;4,6] ($p=0,673$). Таким образом, качественный и количественный составы терапии были сопоставимы в изучаемых группах, что позволило исключить непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые параметры.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Различия между группами, достоверность p
Возраст, годы	61,0 [56,0;66,0]	62,0 [58,0;67,0]	0,229
Пол (мужской, %)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Отягощённая наследственность, %	22 [50]	25 [51,0]	0,443
Длительность АГ, годы	8,0 [6,0;11,0]	9,0 [7,0;14,0]	0,372
Длительность терапии, годы	7,0 [4,0;8,0]	5,0 [4,0;7,0]	0,034
Количество принимаемых препаратов	4,4[4,0;4,6]	4,4[4,1;4,6]	0,673
ИМТ, кг/м ²	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
ОТ, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования больных с резистентной артериальной гипертензией (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Различия между группами, достоверность р
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин./1,73 м ²	82,0 [74,0;87,0]	80,0 [71,0;86,0]	0,112
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5;5,5]	5,0 [4,5;5,6]	0,217
МК, ммоль/л	345,0 (293,0;387,0)	345,0 [312,0;383,0]	0,737
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8;10,7]	10,0 [6,9;11,5]	0,238
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8;6,4]	5,9 [4,8;6,6]	0,522
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0;1,4]	1,2 [0,9;1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2;1,7]	1,5 [1,2;1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1;1,2]	1,1 [1,1;1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1;2,2]	2,2 [2,1;2,2]	0,416
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 [1,2;2,1]	1,5 [1,2;1,7]	0,156
Калий, ммоль/л	4,1 [3,7;4,6]	4,1 [3,7;4,5]	0,321
FGF23, ммоль/мл	9,2 [7,1; 11,6]	11,7 [8,5; 15,4]	0,0036

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОХС — общий холестерин, МАУ — микроальбуминурия, МК — мочевиная кислота, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ТГ — триглицериды; FGF-23 — фактор роста фибробластов-23.

Анализ лабораторных данных (табл. 2) не показал статистически значимой разницы между исследуемыми группами, в том числе по уровню микроэлементов и функциональной активности почек. Так, средние значения СКФ составили в первой группе 82,0 [74,0;87,0] мл/мин./1,73 м², во второй — 80,0 [71,0;86,0] мл/мин./1,73 м² (p=0,112). До включения в исследование в течение 6 месяцев ни один из пациентов не получал статины, при этом результаты липидограммы были сопоставимы. В первой группе выявлены более низкие значения уровня FGF-23 — 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл, во второй группе — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл (p=0,0036).

В группе контролируемой резистентной АГ по результатам МСКТ грудного отдела аорты кальциевый индекс был статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, не достигших целевого уровня АД, и составлял 997 [321–1563] против 1367 [533–3324].

В таблице 3 представлены результаты доплерографического измерения кровотока плечевой артерии у лиц с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Диаметр ПА и пиковая систолическая скорость кровотока до выполнения пробы с реактивной гиперемией в изучаемых группах были сопоставимы. В исходном состоянии выявлены значимые различия по следующим показателям: во второй группе было обнаружено большее снижение Ved (7,5 [6,8; 8,5] см/с в I группе и 5,9 [4,7;6,5] см/с — во II, p= 0,025), повышение PI (2,5 [1,8;3,0] в I группе и 2,8 [2,0;3,3] — во II, p=0,046) и RI (0,88 [0,85; 0,89] в I группе и 0,91 [0,88; 0,92] во II, p= 0,033). После декомпрессии у большинства участников выявлено снижение ЭЗВД, более выраженное у лиц с неконтролируемой резистентной АГ. Увеличение диаметра ПА в % после декомпрессии в I группе составило 8,1 [7,5; 9,3], во II — 7,5 [7,0;8,8] (p= 0,014). После выполнения пробы с реактивной гиперемией во II группе выявлен больший прирост PI и RI, а также скоростных показателей кровотока.

Выполненный корреляционно-регрессионный анализ обнаружил положительную связь умеренной силы КИ с величиной пульсового давления по результатам СМАД (r=0,49, p=0,007), заметную положительную связь с

Таблица 3

Функциональное состояние эндотелий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Различия между группами, достоверность p
D, мм	3,8 [3,2;4,4]	3,9 [3,3;4,4]	0,217
$\Delta D_{\max}$, %	8,1 [7,5; 9,3]	7,5 [7,0;8,8]	0,014
Vps, см/с	70,0 [60,0;82,0]	69,0 [60,0; 80,0]	0,081
ΔVps , %	16,0 [15,0;17,0]	15,0 [14,0;16,0]	0,035
Ved, см/с	7,5 [6,8; 8,5]	5,9 [4,7;6,5]	0,025
ΔVed , %	17,0 [12,0; 21,0]	19,0 [14,0;23,0]	0,007
TAMX, см/с	23,0 [22,0;24,0]	23,0 [22,0;24,0]	0,423
PI _{исх} , усл. ед.	2,5 [1,8;3,0]	2,8 [2,0;3,3]	0,046
PI ₉₀ , усл. ед.	2,5 [2,0; 3,1]	3,4 [2,5;3,8]	0,006
RI _{исх} , усл. ед.	0,88 [0,85; 0,89]	0,91 [0,88; 0,92]	0,033
RI ₉₀ , усл. ед.	0,9 [0,8; 1,1]	1,3 [1,1; 1,4]	0,002

Примечание: САГ — артериальная гипертензия, D — диаметр плечевой артерии, Vps — пиковая систолическая скорость кровотока, Ved — максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, TAMX — усреднённая максимальная скорость кровотока, PI — пульсаторный индекс Гослинга, RI — индекс резистентности Пурсело.

длительностью АГ ($r=0,68$, $p=0,04$), а также высокую положительную связь с уровнем FGF-23 ($r=0,76$, $p=0,006$). КИ отрицательно коррелировал с анамнестической длительностью антигипертензивной терапии ($r = -0,33$, $p=0,02$). Не было обнаружено связи кальциевого индекса с возрастом участников, уровнем липопротеинов низкой плотности и микроэлементов. Уровень FGF23 положительно коррелировал с возрастом ($r=0,663$, $p=0,017$) и длительностью АГ ($r=0,57$, $p=0,009$). С длительностью АГ были положительно связаны ΔVed ($r=0,45$, $p=0,04$), PI ($r=0,66$, $p=0,003$) и отрицательно — Ved ($r=-0,49$, $p=0,004$). Также обнаружена связь FGF-23 с Ved ($r=0,42$, $p=0,003$), PI ($r=0,43$, $p=0,041$) и RI ($r=0,46$, $p=0,025$).

Обсуждение

Многократно продемонстрировано, что ассоциированное с эссенциальной АГ поражение артерий крупного и среднего калибра характеризуется усиленным разрушением эластина, повышением содержания коллагена, гликозаминогликанов и кальция. Также наблюдаются гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток, что в итоге приводит к склерозу и фиброзу медиального слоя сосудистой стенки, потенцируя

тем самым снижение эластичности сосудистого русла и повышение периферического сопротивления. Считается, что степень выраженности указанных изменений пропорциональна длительности заболевания и степени повышения АД. Выявлено, что у больных с резистентными формами АГ наблюдается наибольшее повреждение сосудистой стенки даже при достижении на фоне антигипертензивной терапии целевого уровня АД [16].

В последние годы методика МСКТ применяется для обнаружения и количественной оценки кальцификации коронарного русла, а также некоронарных артерий, в частности грудного отдела аорты [17]. Несмотря на использование в количественной оценке кальциноза некоронарных артерий различных подходов [18], наиболее информативным способом прижизненного выявления депозитов кальция признано определение кальциевого индекса методом Агатстона. Этот метод не является рутинным, однако в последние годы увеличивается количество исследований с использованием оценки кальциевого скоринга некоронарных артерий. В публикациях, посвящённых изучению кальцификации грудной аорты у больных с АГ в сравнении с общей популяцией, выявлены больший объём поражения [19] и связь с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ, повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [20]. И, хотя критерии

оценки кальцификации грудной аорты пока не разработаны, по аналогии с коронарным кальциевым индексом считается, что $KI > 300$ можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятных исходов [21].

Обнаружена более выраженная кальцификация грудной аорты у пациентов с резистентной АГ при недостижении целевого уровня артериального давления, что подтверждает связь структурных изменений сосудистой стенки с тяжестью течения АГ. При этом не выявлено существенного влияния возраста на наличие и выраженность кальциноза грудной аорты, тогда как в большинстве опубликованных работ возраст участников был основным фактором чрезмерной кальцификации [13, 20]. Данный факт может быть обусловлен участием в нашем исследовании достаточно однородной группы пациентов, имеющих длительный анамнез тяжелой АГ. Вероятно, ремоделирование сосудистой стенки на фоне стойкого повышения АД вне зависимости от возраста пациентов потенцирует формирование и прогрессирование органной патологии, снижающее эффективность медикаментозной терапии.

Связь прогрессирования АГ и дисфункции эндотелия в настоящее время не вызывает сомнений и свидетельствует о более глубоких функциональных и структурных нарушениях сосудистой стенки. Многочисленные исследования показали, что адаптивные изменения резистивных артерий при длительном повышении артериального давления сопровождаются увеличением периферического сосудистого сопротивления, в том числе у лиц с резистентной АГ [17], с чем, несомненно, согласуется выявленное нами более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии у пациентов с резистентной АГ при недостижении целевого АД. Обнаруженное в настоящей работе повышение индекса резистентности и пульсационного индекса у лиц с неконтролируемой резистентной АГ при сопоставимых значениях пиковой систолической скорости

кровотока можно расценить как свидетельство вклада гладкомышечных клеток сосудистой стенки в регуляцию сосудистого тонуса.

В основе данного исследования лежит гипотеза о том, что повышенное отложение депозитов кальция в сосудистой стенке может обуславливать резистентность к терапии у больных с АГ. Результаты выполненных экспериментов показывают, что одним из ведущих регуляторов кальцификации сосудов является FGF 23, способный оказывать прямое влияние на сосудистую стенку через активацию специфических рецепторов и снижение продукции оксида азота [8]. В группе пациентов с неконтролируемой АГ нами обнаружена значимая связь FGF23 с кальцификацией грудной аорты и выраженностью ЭД независимо от возраста участников и применяемой антигипертензивной терапии. Полученные результаты могут свидетельствовать о вкладе FGF23 в развитие кальцификации грудной аорты и более тяжелое течение АГ.

Выводы

У пациентов с неконтролируемой резистентной АГ выявлено более выраженное снижение ЭЗВД плечевой артерии и повышение индексов сосудистого сопротивления в пробе с реактивной гиперемией, статистически значимо связанное с уровнем FGF23. У лиц с резистентной АГ обнаружена чрезмерная кальцификация грудной аорты по результатам МСКТ. Значения кальциевого индекса выше у пациентов с высоким пульсовым АД, более длительным течением АГ и высоким уровнем FGF23.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci.* 2020;21(8):2685. doi: 10.3390/ijms21082685
2. Tsakali SS, Shanahan CM. Calcinosis: insights from other calcinosises. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):472-478. doi: 10.1097/BOR.0000000000000746
3. Zhang Y, Lacolley P, Protogerou AD, Safar ME. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries. *Am J Hypertens.* 2020;33(4):291-296. doi: 10.1093/ajh/hpz193
4. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(35):4005. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4005
5. Pedrosa JF, Brant LCC, de Aquino SA, Ribeiro AL, Barreto SM. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cells.* 2021;10(5):1243. doi: 10.3390/cells10051243
6. Jiang H, Li L, Zhang L, Zang G, Sun Z, Wang Z. Role of endothelial cells in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:895005. doi: 10.3389/fcvm.2022.895005

7. Ivey-Miranda JB, Stewart B, Cox ZL, McCallum W, Maulion C, Gleason O, et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiovascular Interactions. *Circ Heart Fail.* 2021;14(11):e008385. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008385
8. Paul S, Wong M, Akhabue E, Mehta RC, Kramer H, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Middle-Aged Adults. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020196. doi: 10.1161/JAHA.120.020196
9. Freundlich M, Gamba G, Rodriguez-Iturbe B. Fibroblast growth factor 23-Klotho and hypertension: experimental and clinical mechanisms. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(10):3007-3022. doi: 10.1007/s00467-020-04843-6
10. Poredos P, Poredos P, Jezovnik MK. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16(2):125-129. doi: 10.2174/1570161115666170227103125
11. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):590-600. doi: 10.1093/cvr/cvy010
12. Gurung R, Choong AM, Woo CC, Foo R, Sorokin V. Genetic and Epigenetic Mechanisms Underlying Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation in Abdominal Aortic Aneurysm. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6334. doi: 10.3390/ijms21176334
13. Obisesan OH, Osei AD, Berman D, Dardari ZA, Uddin SMI, Dzaye O, et al. Thoracic Aortic Calcium for the Prediction of Stroke Mortality (from the Coronary Artery Calcium Consortium). *Am J Cardiol.* 2021;148:16-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.038
14. Van den Bergh G, Opdebeeck B, D'Haese PC, Verhulst A. The Vicious Cycle of Arterial Stiffness and Arterial Media Calcification. *Trends Mol Med.* 2019;25(12):1133-1146. doi: 10.1016/j.molmed.2019.08.006
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
16. Alsharari R, Lip GYH, Shantsila A. Assessment of Arterial Stiffness in Patients With Resistant Hypertension: Additional Insights Into the Pathophysiology of This Condition? *Am J Hypertens.* 2020;33(2):107-115. doi: 10.1093/ajh/hpz169
17. Pedrosa JF, Barreto SM, Bittencourt MS, Ribeiro ALP. Anatomical References to Evaluate Thoracic Aorta Calcium by Computed Tomography. *Curr Atheroscler Rep.* 2019;21(12):51. doi: 10.1007/s11883-019-0811-9
18. Joly L, Mandry D, Verger A, Labat C, Watfa G, Roux V, et al. Influence of Thoracic Aortic Inflammation and Calcifications on Arterial Stiffness and Cardiac Function in Older Subjects. *J Nutr Health Aging.* 2016;20(3):347-54. doi: 10.1007/s12603-015-0574-0
19. Cho JJ, Chang HJ, Park HB, Heo R, Shin S, Shim CY, et al. Aortic calcification is associated with arterial stiffening, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction in elderly male patients with hypertension. *J Hypertens.* 2015;33(8):1633-41. doi: 10.1097/HJH.0000000000000607
20. Hermann DM, Lehmann N, Gronewold J, Bauer M, Mahabadi AA, Weimar C, et al. Thoracic aortic calcification is associated with incident stroke in the general population in addition to established risk factors. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(6):684-90. doi: 10.1093/ehjci/jeu293
21. Hong JS, Tzeng YH, Yin WH, Wu KT, Hsu HY, Lu CF, et al. Automated coronary artery calcium scoring using nested U-Net and focal loss. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022;20:1681-1690. doi: 10.1016/j.csbj.2022.03.025

Информация об авторах

Литвинова Марина Сергеевна, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2904-0914.

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

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

Information about the authors

Marina S. Litvinova, post-graduate student Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; MBUZ Clinical Diagnostic Center "Health", ORCID 0000-0003-2904-0914.

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0002-2419-4319.

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

Получено / Received: 23.08.2022

Принято к печати / Accepted: 09.09.2022

ПРЕДИКТОРЫ ВЫСОКОЙ ВЕРОЯТНОСТИ АТИПИЧНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш, С. А. Округин, О. М. Новикова, А. Н. Репин

НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск,
Россия

Цель: анализ предикторов, позволяющих прогнозировать высокую вероятность атипичного клинического течения инфаркта миокарда (ИМ) на раннем этапе развития острой коронарной недостаточности до проведения сложных диагностических процедур. **Материалы и методы:** в исследование включены пациенты из популяции г. Томска с подтверждённым ИМ в период 2001 – 2017 гг., зарегистрированные в базе данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) (n=7775). У 79,6% (n=6188) клиническая картина ИМ характеризовалась типичными проявлениями в виде затяжного ангинозного приступа (I группа), у оставшихся 20,4% пациентов (n=1587) регистрировались нетипичные проявления ИМ (II группа). **Результаты:** пациенты с атипичными клиническими проявлениями ИМ чаще были представлены женщинами, имели более старший возраст и отягощённый коморбидный фон. Перенесённый в анамнезе ИМ и реваскуляризация коронарных артерий чаще регистрировались в когорте пациентов с типичными клиническими проявлениями коронарной катастрофы. Все параметры, продемонстрировавшие значимые различия у пациентов с различным характером клинического течения ИМ, были включены в модель логистической регрессии. В результате пошаговой процедуры исключения факторов независимые ассоциации с развитием атипичных симптомов острого ИМ продемонстрировали следующие показатели: женский пол, пожилой возраст, перенесённый в анамнезе ИМ, сахарный диабет 2 типа, реваскуляризация миокарда в анамнезе, наличие фибрилляции предсердий, употребление алкоголя накануне ИМ, ожирение, курение. **Заключение:** женский пол, пожилой возраст, наличие фибрилляции предсердий, сахарного диабета, ожирения и состояние после алкогольного опьянения предрасполагает к атипичному течению острого ИМ, тогда как мужской пол, перенесённый в анамнезе ИМ или реваскуляризация, а также курение в настоящее время более характерны для пациентов с типичной клинической картиной заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, регистр, атипичное течение

Для цитирования: Гарганеева А. А., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Округин С. А., Новикова О. М., Репин А. Н. Предикторы высокой вероятности атипичного клинического течения инфаркта миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(4):48-53. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-48-53

Контактное лицо: Кужелева Елена Андреевна, snigireva1209@rambler.ru

PREDICTORS OF HIGH RISK OF ATYPICAL CLINIC OF MYOCARDIAL INFARCTION

А. А. Garganeeva, Е. А. Kuzheleva, О. V. Turkish, S. A. Okrugin, О. М. Novikova, А. N. Repin

Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

Objective: analysis of predictors allowing to predict a high probability of atypical clinical course of myocardial infarction (MI) at an early stage of development of acute coronary insufficiency before complex diagnostic procedures. **Materials and methods:** the study included patients from the Tomsk population with confirmed MI in the period 2001–2017, registered in the database "Register of Acute Myocardial Infarction" (ROIM) (n=7775). In 79.6% (n=6188), the clinical picture of MI was characterized by typical manifestations in the form of a prolonged angina attack (group 1), in the remaining 20.4%; patients (n=1587) recorded atypical manifestations of MI (group 2). **Results:** patients with atypical clinical manifestations of MI were more often represented by women, had an older age and a burdened comorbid background. The anamnesis of IM and coronary artery revascularization were more commonly recorded in a cohort of patients with typical clinical manifestations of coronary catastrophe. All parameters that demonstrated significant differences in patients with different types of clinical flow IM were included in the logistic regression model. As a result of a step-by-step procedure for elimination of factors, independent associations with the development of atypical symptoms of acute MI showed the following indicators: female sex,

elderly age, IM history, type 2 diabetes mellitus, history of myocardial revascularization, atrial fibrillation, alcohol consumption before MI, obesity, smoking. **Conclusion:** female gender, elderly age, the presence of atrial fibrillation, diabetes mellitus, obesity and condition after alcohol intoxication predisposes to atypical acute MI, whereas male gender transferred to IM or revascularization, as well as smoking are currently more common in patients with a typical clinical pattern.

Keywords: myocardial infarction, register, atypical course

For citation: Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Turkish O. V., Okrugin S. A., Novikova O. M., Repin A. N. Predictors of high risk of atypical clinic of myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):48-53. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-48-53

Corresponding author: Elena A. Kuzheleva, snigireva1209@rambler.ru

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает лидирующую позицию по уровню смертности в структуре сердечно-сосудистой патологии [1]. Согласно современным представлениям, фактор времени является решающим в эффективности проведения реваскуляризации миокарда при развитии острой коронарной недостаточности [2]. В большинстве случаев клинические проявления ИМ имеют типичные характеристики в виде развития затяжного ангинозного приступа, который не купируется приемом нитроглицерина. Однако, по данным литературы, известно, что около 20% пациентов с ИМ испытывают нетипичные симптомы коронарной недостаточности в виде приступа сердечной астмы, нарушений ритма и проводимости сердца, цереброваскулярных симптомов, атипичной локализации боли, а также малосимптомного или безболевого ИМ [3–5]. При этом атипичная клиническая картина ИМ ассоциируется с повышением уровня догоспитальной и госпитальной летальности пациентов [6]. Это обусловлено не только клиничко-анамнестическими особенностями больных, но и объективными сложностями своевременной диагностики инфаркта миокарда [5, 7–10]. При этом изучение частоты и особенностей клинического течения атипичного ИМ является крайне сложной задачей ввиду высокой частоты госпитализации таких пациентов в непрофильные стационары и невключения таких больных в клинические исследования [5]. Использование эпидемиологических регистров может быть наиболее информативным инструментом

в данной области. Большой объем накопленной информации, включающей тысячи случаев ИМ, позволяет использовать сложные методы обработки информации при анализе предикторов атипичного клинического течения ИМ [11].

Цель исследования — анализ предикторов, позволяющих прогнозировать высокую вероятность атипичного клинического течения ИМ на раннем этапе развития острой коронарной недостаточности до проведения сложных диагностических процедур.

Материалы и методы

В исследование были включены все пациенты из популяции г. Томска с подтвержденным ИМ в период 2001—2017 гг, зарегистрированные в базе данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) (n=11 368). Пациенты, у которых в базе данных отсутствовали данные по анализируемым параметрам, а также больные с развитием внезапной сердечной смерти на догоспитальном этапе, когда оценить характер клинического течения ИМ было невозможно, исключались из исследования. Таким образом, окончательная численность исследуемой когорты составила 7775 пациентов (рис. 1). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, информированное согласие субъектов или их законных представителей было получено на момент включения в РОИМ.

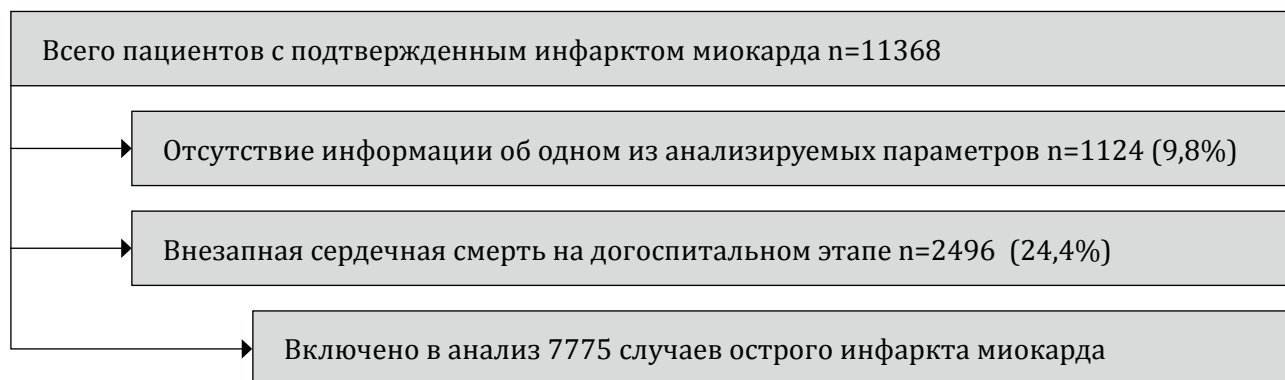


Рисунок 1. Схема включения пациентов в исследование

Из всех включённых в исследование пациентов у 79,6% (n=6188) клиническая картина характеризовалась типичными проявлениями в виде затяжного ангинозного приступа (I группа), у оставшихся 20,4% пациентов (n=1587) регистрировались нетипичные проявления ИМ (II группа).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы "Statistica" версии 10 и SPSS. Проверка распределения признаков на соответствие нормальному закону осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных данных в случае их «нормального» распределения осуществлялось с помощью среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); при несоответствии распределения нормальному закону их описание представлено в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me(Q25; Q75)$). Сравнение количественных данных в двух независимых выборках осуществлялось с использованием Т-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни (U) в зависимости от типа распределения данных. Качественные

данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, значимость различий между ними оценивалась на основании критерия хи-квадрат. Определение независимых предикторов высокой вероятности атипичного клинического течения ИМ осуществлялось с помощью логистической регрессии с использованием метода последовательного исключения переменных, не оказывающих значимого влияния на качество математической модели. Статистическая значимость оценивалась с использованием критерия хи-квадрат. Проведён ROC-анализ результатов логистической регрессии с определением площади под кривой (AUC). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ИМ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

Показатель	Группа I, n=6188	Группа II, n=1587	p
Женский пол, n (%)	2444 (39,5)	885 (55,8)	<0,001
Возраст, Me(Q25; Q75), лет	66 (56;76)	70 (59;78)	0,001
Перенесённый ранее инфаркт миокарда, n (%)	1845 (29,8)	414 (26,1)	0,003
Артериальная гипертония, n (%)	4987 (80,6)	1296 (80,0)	0,13
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	612 (9,9)	233 (14,7)	<0,001
Курение в настоящее время, n (%)	2722 (44)	541 (34,1)	<0,001
Курение в анамнезе, n (%)	464 (7,5)	162 (10,2)	<0,001
Бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	346 (5,6)	128 (8,1)	0,0002
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	3657 (59,1)	990 (62,4)	0,02
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	1151 (18,6)	381 (24)	<0,001
Операция коронарного шунтирования в анамнезе, n (%)	161 (2,6)	24 (1,5)	0,01
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	588 (9,5)	98 (6,2)	<0,001
Хирургическая или интревенционная реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе, n (%)	749 (12,1)	122 (7,7)	<0,001
Наличие фибрилляции предсердий, n (%)	1070 (17,3)	448 (28,4)	<0,001
Алкогольное опьянение за 24 часа до развития симптомов, n (%)	260 (4,2)	118 (7,5)	<0,001
Алкогольное опьянение во время приступа, n (%)	198 (3,2)	85 (5,4)	<0,001
Наличие ожирения, n (%)	2642 (42,7)	824 (52,2)	<0,001

Таблица 2

**Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа:
независимые предикторы атипичной клинической картины инфаркта миокарда**

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Пол мужской	0,823	0,361-0,995	0,049
Возраст на момент развития инфаркта 60 и более лет	2,128	1,954-3,512	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,715	0,537-0,952	0,03
Сахарный диабет 2 типа	1,503	1,166-1,935	0,018
Хирургическая или интравенционная реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	0,629	0,373-0,961	0,042
Наличие фибрилляции предсердий	1,989	1,540-2,569	0,0001
Употребление алкоголя за 24 часа до развития симптомов	1,508	1,461-1,834	0,04
Наличие ожирения	1,320	1,041-1,674	0,05
Курение в настоящее время	0,820	0,780-0,901	0,01

Таким образом, пациенты с атипичными клиническими проявлениями инфаркта миокарда чаще были представлены женщинами, имели более старший возраст и отягощенный коморбидный фон. Перенесённый в анамнезе ИМ и реваскуляризация коронарных артерий чаще регистрировались в когорте пациентов с типичными клиническими проявлениями коронарной катастрофы. Все параметры, продемонстрировавшие значимые различия у пациентов с различным характером клинического течения ИМ, были включены в модель логистической регрессии. В результате пошаговой процедуры исключения факторов, независимые ассоциации с развитием атипичных симптомов острого ИМ продемонстрировали следующие показатели: женский пол, пожилой возраст, перенесенный в анамнезе ИМ, сахарный диабет (СД) 2 типа, реваскуляризация миокарда в анамнезе, наличие фибрилляции предсердий, употребление алкоголя накануне ИМ, ожирение, курение. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 2.

Совокупность представленных клиничко-анамнестических параметров позволяет определять вероятность атипичного клинического течения ИМ у каждого пациента. Согласно результатам ROC-анализа, расчёт вероятности атипичной клинической картины ИМ с использованием предложенных предикторов, позволяет прогнозировать атипичное течение ИМ с чувствительностью 38% и специфичностью 87%. Площадь под ROC-кривой составляет 0,680 (95%ДИ 0,545–0,768; $p < 0,001$).

Таким образом, согласно полученным данным, женский пол, пожилой возраст, наличие

фибрилляции предсердий, сахарного диабета, ожирения и состояние после алкогольного опьянения предрасполагает к атипичному течению ИМ, тогда как мужской пол, перенесённый в анамнезе ИМ или реваскуляризация, а также курение в настоящее время были более характерны для пациентов с типичной клинической картиной заболевания.

Обсуждение

Фактор времени в диагностике острого ИМ на сегодняшний день считается одним из решающих в определении тактики ведения и исходах заболевания. Наличие затяжного ангинозного приступа побуждает пациента незамедлительно обратиться за медицинской помощью, чаще всего в порядке скорой медицинской помощи, что позволяет соблюсти необходимые для эффективной реваскуляризации временные интервалы [7]. В свою очередь нетипичные для ИМ симптомы или их незначительная выраженность приводят к тому, что пациенты в значительном числе случаев обращаются в амбулаторные учреждения за плановой медицинской помощью [5]. Именно на этапе амбулаторной дифференциальной диагностики необходимо вовремя распознать острую коронарную катастрофу с учётом всех имеющихся у пациента клиничко-анамнестических параметров и обеспечить незамедлительное лабораторно-инструментальное дообследование. Оценка наличия предложенных в работе предикторов атипичной клинической картины ИМ позволит

установить высокий риск такого течения заболевания и поддержит врача амбулаторного звена в принятии решения о дальнейшей тактике ведения пациента.

Отдельные предикторы атипичной клинической картины ИМ в ранее проведенных исследованиях также демонстрировали подобные ассоциации. Так, известно, что пожилой возраст и женский пол предрасполагают к нетипичным симптомам ИМ. Вместе с тем, в некоторых исследованиях пол не являлся независимым предиктором атипичной клиники, а выявленные гендерные различия были обусловлены более старшим возрастом женщин на момент острой коронарной катастрофы [3]. В нашей работе с включением более 7700 пациентов женский пол явился независимым фактором, ассоциированным с атипичной клиникой ИМ. Поражением нервных окончаний обосновываются малосимптомные проявления ИМ у пациентов с СД 2 типа [12], что согласуется с результатами нашего исследования. Более частое наличие ФП у больных с атипичными проявлениями ИМ вероятно обусловлено тем, что, согласно данным литературы [13], пациенты с ИМ и ФП значительно старше, чем больные с ИМ и без ФП, имеют более продолжительный анамнез гипертонии, ИБС, у них чаще встречается хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярная болезнь и СД, что существенно повышает вероятность развития нетипичных симптомов

острой коронарной недостаточности. В своей работе мы показали, что перенесенный в анамнезе ИМ, реваскуляризация или курение были более характерны для пациентов с типичным ангинозным статусом. Влияние состояния после алкогольного опьянения на характер клинических симптомов ИМ требует дополнительного изучения, вместе с тем в литературе также встречаются данные о предрасположенности к атипичному течению ИМ у лиц, злоупотребляющих алкоголем [6].

Заключение

Таким образом, согласно полученным данным, женский пол, пожилой возраст, наличие фибрилляции предсердий, сахарного диабета, ожирения и состояние после алкогольного опьянения предрасполагают к атипичному течению острого ИМ, тогда как мужской пол, перенесенный в анамнезе ИМ или реваскуляризация, а также курение в настоящее время более характерны для пациентов с типичной клинической картиной заболевания.

Финансирование. Госзадание по теме ФНИ №122020300045-5 (03.02.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):103-158. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158
2. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103
3. Taylor TG, Stickney RE, French WJ, Jollis JG, Kontos MC, Niemann JT, et al. Prehospital Predictors of Atypical STEMI Symptoms. *Prehosp Emerg Care*. 2022;26(6):756-763. DOI: 10.1080/10903127.2021.1987597
4. Попов С.В., Гарганеева А.А., Борель К.Н., Кужелева Е.А., Округин С.А. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: многолетний сравнительный анализ особенностей развития, клинического течения и стратегии ведения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;(4):66-72. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-4-66-72
5. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Паршин Е.А. Атипичное течение острого инфаркта миокарда: клинико-анамнестическая характеристика пациентов, тактика ведения и исходы (по данным «Регистра острого инфаркта миокарда»). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):10-15. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-10-15>
6. Абдрахманова А.И., Цибульский Н.А., Амиров Н.Б., Маранцева А.О. Безболевого инфаркт миокарда. *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(3):70-75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(3).70-75
7. Luan S, Yang Y, Huang Y, McDowell M. Public knowledge of stroke and heart attack symptoms in China: a cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2021;11(1):e043220. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043220
8. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Durham N, Oldham J, Greenwood DC, et al. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. *Heart*. 2001;86(5):494-8. DOI: 10.1136/heart.86.5.494
9. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):248-53. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02463-3. PMID: 12127612.

10. Шевченко Н. В., Кузнецов С. М., Дармаев А. Д., Борисенко А. В., Онищук Ю. В., Таргашина Т. Б. и др. Трудности диагностики инфаркта миокарда при атипичной грудной боли. *Вестник БГУ. Медицина и фармация*. 2021;(1):9-19. DOI: 10.18101/2306-1995-2021-1-9-19
11. Mutovkina N, Borodulin A. Diagnosis of Atypical Forms of Myocardial Infarction Based on Fuzzy Logic. In: Hu Z, Zhang Q, Petoukhov S, He M (eds). *Advances in Artificial Systems for Logistics Engineering. ICAILE 2022. Lecture Notes on Data Engineering and Communications Technologies*. 2022;135. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-031-04809-8_34
12. Selvin E, Lazo M, Chen Y, Shen L, Rubin J, McEvoy JW, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. *Circulation*. 2014;130(16):1374-82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815
13. Болдуева С.А., Соловьева М.В., Облавацкий Д.В., Феоктистова В.С. Инфаркт миокарда у больных с фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(1):53-61. doi: 10.18087/cardio.2020.1.n620

Информация об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий отделением патологии миокарда, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

Кужелева Елена Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения патологии миокарда, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-8070-2234.

Тукиш Ольга Викторовна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии миокарда, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-7661-5808.

Округин Сергей Анатольевич, д.м.н., старший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0002-1355-0154.

Новикова Оксана Михайловна, заведующий консультативно-диагностическим отделением, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-7653-0903.

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-7123-0645.

Information about the authors

Alla A. Garganeeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9488-6900.

Elena A. Kuzheleva, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8070-2234.

Olga V. Tukish, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7661-5808.

Sergey A. Okrugin, Dr. Sci. (Med.), Researcher of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1355-0154.

Oksana M. Novikova, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7653-0903.

Aleksey N. Repin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7123-0645.

Получено / Received: 11.11.2022

Принято к печати / Accepted: 21.11.2022

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ПОЛИПРАГМАЗИИ

Е.И. Тарловская, Ю.В. Омарова

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

Цель: изучить особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и лабораторно-биохимические характеристики пациентов в зависимости от варианта полипрагмазии. **Материалы и методы:** в исследование включены 73 больных с ХСН в возрасте $74,58 \pm 10,05$ лет. У всех пациентов в 1-е сутки госпитализации забирали венозную кровь с целью определения уровней NT-proBNP, sST2, NGAL, цистатина С. Пациентов распределяли на группы в зависимости от вида полипрагмазии (соответствующая и несоответствующая) по критериям системы EURO-FORTA (2018) и на основании национальных клинических рекомендаций. **Результаты:** в зависимости от вида полипрагмазии на амбулаторном этапе по критериям EURO-FORTA (2018) было выделено 2 группы пациентов: I (соответствующая) — 47,94% пациентов; II (несоответствующая) — 52,06%; на основании национальных клинических рекомендаций: I группа (соответствующая) — 53,42% и II группа (несоответствующая) — 46,58%. При оценке полипрагмазии по критериям EURO-FORTA пациенты II группы чаще имели заболевания суставов ($p=0,035$), острое почечное повреждение (ОПП) по исходному креатинину (47,37% против 20%; $p=0,014$) и в 4 раза чаще, чем пациенты I группы, госпитализировались по причине фибрилляции предсердий (ФП) ($p=0,048$). При разделении пациентов на основании национальных клинических рекомендаций на группы соответствующей (I) и несоответствующей (II) полипрагмазии установлено, что во II группе в сравнении с I было больше пациентов с заболеваниями суставов (44,12% против 15,38%; $p=0,007$), анемией 1–2 степени (67,65% против 35,90%; $p=0,025$) и ХБП 3–5 стадий (76,47% против 53,85%; $p=0,044$), чаще наблюдается ОПП ($p=0,008$). **Заключение:** при сравнительном анализе клинико-лабораторного статуса пациентов с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией выявлено, что основным отличием пациентов с несоответствующей полипрагмазией является более выраженная почечная дисфункция и распространенность анемии, а также большая частота госпитализации с пароксизмом ФП/ТП. Разделение пациентов на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на основании клинических рекомендаций не нуждается в дополнительной оценке с помощью системы EURO-FORTA.

Ключевые слова: полипрагмазия, хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP, sST2, NGAL, цистатин С, полиморбидность

Для цитирования: Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Клинико-биохимическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от варианта полипрагмазии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):54-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-54-60

Контактное лицо: Омарова Юлия Васильевна, sailor94mihailova@yandex.ru

CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON THE VARIANT OF POLYPHARMACY

E.I. Tarlovskaya, Y.V. Omarova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: to study the features of the clinical course of chronic heart failure (CHF) and laboratory and biochemical characteristics of patients, depending on the variant of polypharmacy. **Materials and methods:** the study included 73 patients with CHF aged 74.58 ± 10.05 years. Venous blood was taken from all patients on the 1st day of hospitalization in order to determine the levels of NT-proBNP, sST2, NGAL, cystatin C. Patients were divided into groups depending on the type of polypharmacy (corresponding

and inappropriate) according to the criteria of the EURO-FORTA system (2018) and on based on national clinical guidelines. **Results:** depending on the type of polypharmacy at the outpatient stage, according to the EURO-FORTA criteria (2018), 2 groups of patients were distinguished: 1st (corresponding) — 47.94% of patients; 2nd (inappropriate) — 52.06%; based on national clinical guidelines: group 1 (corresponding) — 53.42% and group 2 (inappropriate) — 46.58%. When evaluating polypharmacy according to the EURO-FORTA criteria, patients of the 2nd group more often had joint diseases ($p=0.035$), acute kidney injury (AKI) according to baseline creatinine (47.37% vs. 20%; $p=0.014$) and 4 times more often than patients of the 1st group were hospitalized due to atrial fibrillation (AF) ($p=0.048$). When dividing patients based on national clinical guidelines into groups of appropriate (1) and inappropriate (2) polypharmacy, it was found that in group 2, compared to group 1, there were more patients with joint diseases (44.12% versus 15.38%; $p=0.007$), anemia of 1–2 degrees (67.65% vs. 35.90%; $p=0.025$) and CKD of 3–5 stages (76.47% vs. 53.85%; $p=0.044$), more often observed OPP ($p=0.008$). **Conclusion:** a comparative analysis of the clinical and laboratory status of patients with appropriate and inappropriate polypharmacy revealed that the main difference between patients with inappropriate polypharmacy is more pronounced renal dysfunction and the prevalence of anemia, as well as a higher rate of hospitalization with paroxysmal AF/AFL. The division of patients into groups of appropriate and inappropriate polypharmacy based on clinical recommendations does not require additional evaluation using the EURO-FORTA system.

Keywords: polypharmacy, chronic heart failure, NT-proBNP, sST2, NGAL, cystatin C, polymorbidity

For citation: Tarlovskaya E.I., Omarova Y.V. Clinical and biochemical characteristics of patients with chronic heart failure depending on the variant of polypharmacy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):54-60. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-54-60

Corresponding author: Yulia V. Omarova, sailor94mihailova@yandex.ru

Введение

Полипрагмазия определяется как одновременное назначение ≥ 5 лекарственных средств (ЛС) для длительного применения [1]. В отчете Фонда King (2013 г.) появился термин «соответствующая полипрагмазия». Согласно концепции, пациенты могут получать пользу от ЛС при условии, что назначение основано на фактических данных и отражает их клинические потребности. Для борьбы с полипрагмазией используют различные аналитические алгоритмы, такие как критерии Бирса, критерии STOPP/START, критерии МакЛеода [2,3].

В доступной печати отсутствуют отечественные данные по частоте полипрагмазии у пациентов кардиологического профиля и по частоте назначения потенциально не рекомендуемых препаратов пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Актуальность данной проблемы заключается в том, что рациональная и безопасная фармакотерапия пациентов пожилого и старческого возраста осложняется полиморбидным состоянием, что неизбежно ведет к полипрагмазии. Поэтому в клинической практике необходимо использование инструментов для оптимизации фармакотерапии.

Цель исследования — изучить особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и лабораторно-биохимические характеристики пациентов в зависимости от варианта полипрагмазии (соответствующей и несоответствующей).

Материалы и методы

В исследование включены 73 больных, госпитализированных с 1 февраля 2019 г. до 1 октября

2020 г. в городской центр лечения ХСН, в возрасте $74,58 \pm 10,05$ лет (мужчины ($n=33$; 45,21%) в возрасте $72,24 \pm 12,24$ лет, женщины ($n=40$; 54,79%) в возрасте $76,50 \pm 7,43$ лет). У 49 (67,12%) пациентов диагностирована ХСН с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНсФВ), у 16 (21,92%) — с промежуточной (СНпФВ), у 8 (10,96%) — с низкой (СНнФВ).

Для оценки полипрагмазии на амбулаторном этапе по системе EURO-FORTA (2018) пациентов распределяли на две группы в зависимости от вида полипрагмазии (соответствующая и несоответствующая). Соответствующая полипрагмазия — приём препаратов классов А и/или В, при показаниях — класса С по системе EURO-FORTA. Несоответствующая полипрагмазия — приём препаратов класса D (НПВП, ацетилсалициловая кислота при ФП, ципрофлоксацин, глибенкламид и другие) по системе EURO-FORTA [4].

Также анализировали вариант полипрагмазии в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [5]. Соответствующая полипрагмазия — терапия, соответствующая клиническим рекомендациям по лечению ХСН, с учётом сопутствующих заболеваний. Несоответствующая полипрагмазия — приём препаратов, противопоказанных или отсутствующих в клинических рекомендациях, нерациональные комбинации лекарственных средств.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Учитывали причины госпитализации, частоту развития и тяжесть острого повреждения почек (ОПП) и анемии, а также частоту летального исхода в стационаре.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, включённые в исследование, подписывали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

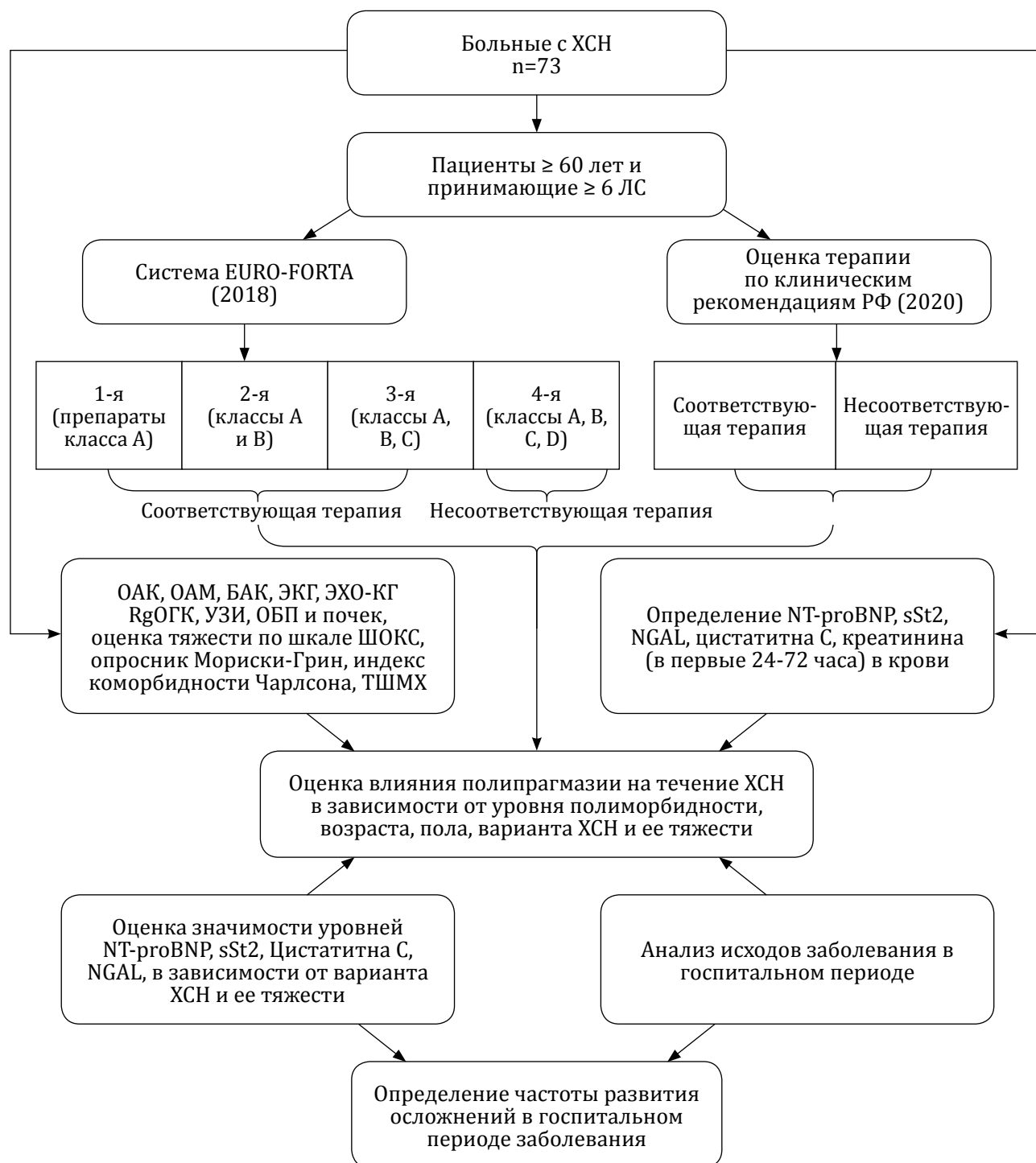


Рисунок 1. Дизайн исследования

Диагноз ХСН и ОДХН устанавливали в соответствии с рекомендациями [5,6]. Определяли стадию ХСН (Стражеско-Василенко), ФК — при стабилизации состояния. Для объективизации ФК ХСН проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШМХ). В стационаре оценивали клиническое состояние больного (тяжесть ХСН) по шкале ШОКС (в модификации Мареева В.Ю.).

Анализировали индекс коморбидности Чарлсона и количество заболеваний: 1–2 болезни

диагностировали у 3 (4,11%) пациентов, 3–5 болезней — у 10 (13,70%) больных, более 5 — у 60 (82,19%).

Диагноз «ОПП» устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями [6]. ОПП диагностировали по исходному креатинину (Кр; расчетного Кр, соответствующего скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 75 мл/мин./1,73 м²) и по динамике уровня креатинина (Кр2 > Кр1). Поскольку у большинства больных

с подозрением на ОПП отсутствовала информация об исходном состоянии функции почек (уровень креатинина и СКФ), для быстрой ориентировочной оценки использовали данные Bouman C. и соавт. (2002) по «исходному» креатинину в зависимости от расы, пола и возраста при заданном уровне СКФ (75 мл/мин./1,73 м²), которые для лиц > 65 лет составляют до 88 мкмоль/л для мужчин и до 77 мкмоль/л для женщин [7].

Всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, трансаминазы, билирубин, липидограмма, креатинин, электролиты, коагулограмма), записывали электрокардиограмму, выполняли рентгенографию органов грудной клетки и эхокардиографию, использовали опросник Мориски-Грин. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКФ_{СКД-ЕР1} и по цистатину С (рис. 1). В 1–3 сутки госпитализации забирали венозную кровь, методом ИФА определяли содержание уровней NT-proBNP («Вектор-Бест», Новосибирск), липокалин 2 / NGAL («Nycult Biotech», Нидерланды), цистатина С («Вектор Бест», Новосибирск), sST2 («Critical Diagnostics» Presage® ST2 Assay Kit, США).

Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019. Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Количественные переменные описывали медианой (Me) и [Q25-й процентиль; Q75-й процентиль] в случае несоответствия распределения величины нормальному, средним (M) и стандартным отклонением (SD) (в случае нормального распределения величины). В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы при сравнении независимых групп данных была принята мульти-групповая величина $p_{\text{mg}} < 0,017$. Сравнение дискретных величин (качественных показателей) проводили

с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Для выявления факторов, связанных с развитием неблагоприятных событий, выполнен логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде абсолютных значений, в %. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Ограничения исследования

Небольшое количество больных в группах при анализе терапии по классам препаратов по системе EURO-FORTA.

Результаты

В зависимости от вида полипрагмазии на амбулаторном этапе по системе EURO-FORTA (2018) было выделено две группы пациентов: I (соответствующая) — $n=35$ (47,94%), II (несоответствующая) — $n=38$ (52,06%) пациентов. В группе несоответствующей полипрагмазии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали $n=30$ (78,95%) пациентов, ацетилсалициловую кислоту ($n=9$ пациентов с фибрилляцией предсердий), антиаритмические препараты I и III классов, кроме амиодарона ($n=2$, пропafenон).

Различия по возрасту ($p=0,757$) и полу в группах не достигли статистической значимости ($p=0,135$). По данным анамнеза, пациенты 2-й группы чаще имели заболевания суставов ($n=15$ и $n=6$; $p=0,035$) (табл.1). Из 37 пациентов с анемией у 91,89% больных диагностировали легкую степень, у 3 пациентов была анемия средней степени тяжести, в том числе у 2 из них, получающих препараты класса D (НПВП и/или ацетилсалициловая кислота) на амбулаторном этапе.

Таблица 1

Характеристика пациентов в зависимости от варианта полипрагмазии

Заболевания	EURO-FORTA соответствующая, $n=35$	EURO-FORTA несоответствующая, $n=38$	p
Пол — муж.	19	14	0,135
Заболевания суставов (остеоартрит, подагра)	6	15	0,035
Анемия 1–2 степени	14	23	0,212
ХБП 3–5 стадий	19	28	0,084

Уровни NT-proBNP, sST2, цистатина С и NGAL в зависимости от варианта полипрагмазии и класса препаратов на амбулаторном этапе по системе EURO-FORTA не достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

При анализе причин госпитализации найдено, что ОДСН стала причиной госпитализации почти каждого третьего (67,12%) пациента в 1-й группе и 2-й (74,28% и 60,53%; $p = 0,211$). Пароксизм ФП/ТП был причиной госпитализации в 4 раза чаще во 2-й группе в сравнении с 1-й группой (23,68% и 5,71%; $p = 0,048$).

ОПП диагностировано почти у каждого третьего (34,25%) пациента. Частота ОПП по исходному креатинину была выше во 2-й группе в сравнении с 1-й группой по критериям EURO-FORTA (47,37% против 20%; $p = 0,014$).

ОПП по динамике креатинина диагностировали лишь у 3 пациентов из 2-й группы по системе EURO-FORTA.

Уровни NT-proBNP, sST2, NGAL и цистатина С в зависимости от вида полипрагмазии по системе EURO-FORTA не достигли статистической значимости при сравнении по полу, варианту сердечной недостаточности по фракции выброса левого желудочка (сохранённая, промежуточная, низкая) и стадии сердечной недостаточности (IIA и IIB-III).

В стационаре умерли 4 (5,48%) пациента 2-й группы по критериям EURO-FORTA. Никто из пациентов 1-й группы не умер в стационаре.

Таким образом, при оценке полипрагмазии по критериям EURO-FORTA пациенты 2-й груп-

пы чаще имели заболевания суставов ($p = 0,035$), острое почечное повреждение по исходному креатинину (47,37% против 20%; $p = 0,014$) и в 4 раза чаще, чем пациенты 1-й группы, госпитализировались по причине фибрилляции предсердий (ФП) ($p = 0,048$).

Для анализа полипрагмазии по национальным клиническим рекомендациям пациентов с II–III стадиями ХСН, принимающих ≥ 6 препаратов амбулаторно, распределяли на две группы в зависимости от вида полипрагмазии: 1-я группа — соответствующая полипрагмазия ($n = 39$; 53,42%) и 2-я группа — несоответствующая полипрагмазия ($n = 34$; 46,58%).

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту ($p = 0,355$), полу ($p = 0,112$), причине госпитализации, количеству болезней, варианту ХСН по ФВ левого желудочка. Во 2-й группе (несоответствующая полипрагмазия) выявлена большая частота пациентов с заболеваниями суставов (44,12% против 15,38%; $p = 0,007$), ХБП 3–5 стадий (76,47% против 53,85%; $p = 0,044$) и анемии 1–2 степени (67,65% против 35,90%; $p = 0,025$) в сравнении с пациентами 1-й группы (табл. 2).

Различия в уровне NT-proBNP, sST2, NGAL и цистатина С в зависимости от вида полипрагмазии по национальным клиническим рекомендациям не достигли статистической значимости.

Группы (1-я и 2-я) были сопоставимы по причинам госпитализации: ОДСН (64,1% и 70,59%; $p = 0,556$), пароксизм ФП/ТП (12,82% и 17,65%; $p = 0,805$).

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от варианта полипрагмазии

Заболевания	ХСН соответствующая, $n = 39$	ХСН несоответствующая, $n = 34$	p
Пол — муж.	21	12	0,112
Заболевания суставов (остеоартрит, подагра)	6	15	0,007
Анемия 1–2 степени	14	23	0,025
ХБП 3–5 стадий	21	26	0,044

Таблица 3

Уровни биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия ОПП

Заболевания	ОПП нет, $n = 48$	ОПП есть, $n = 25$	p
NT-proBNP, пг/мл	869,37 (398,19; 1947)	2363 (1063,48; 2972)	0,001
sST2, нг/мл	26,46 (19,7; 43,8)	48,04 (19,95; 81,75)	0,001
NGAL, нг/мл	25,75 (19,35; 33,42)	27 (21,75; 33,05)	0,503
цистатин С, мкг/мл	2,7 (1,92; 3,1)	3,37 (2,42; 5,7)	0,0001

Среди больных с ОПП статистически значимо чаще встречались пациенты с несоответствующей полипрагмазией: из 25 больных с ОПП 50% пациентов были из 2-й группы, а 20,51 % — из 1-й группы ($p=0,008$).

У пациентов с ОПП были выше уровни NT-proBNP ($p=0,001$), sST2 ($p=0,001$) и цистатина С ($p<0,0001$) в сравнении с больными без ОПП (табл. 3).

В стационаре умерли 4 (5,48%) пациента (2,56% — в 1-й группе, 8,82% — во 2-й группе; $p=0,333$).

При дифференцированном анализе влияния нерекомендованных препаратов как в системе EURO-FORTA, так и в национальных клинических рекомендациях установлено, что приём НПВП в стационаре был сопряжен с большим риском развития ОПП при оценке по уровню креатинина (ОШ — 4,317; 95% ДИ — 1,546–12,055; $p=0,005$), а также риском анемии (ОШ — 3,375; 95% ДИ — 1,268–8,984; $p=0,015$). Сочетанный прием НПВП и диуретика был сопряжен с риском развития ОПП по уровню креатинина (ОШ — 5,733; 95% ДИ — 1,686–19,495; $p=0,005$).

Обсуждение

В исследуемой выборке частота несоответствующей полипрагмазии при анализе по системе EURO-FORTA составила 52,06%, а по национальным клиническим рекомендациям — 46,58%. По данным литературы, частота несоответствующей полипрагмазии может достигать 50% [8]. В исследовании OPERAM, включавшем более 2000 пациентов с несколькими заболеваниями, 86% больных в возрасте старше 70 лет принимали неподходящие ЛС [9]. Несоответствующая полипрагмазия связана с развитием нежелательных лекарственных реакций и частыми госпитализациями [10].

При разделении пациентов на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на основании национальных клинических рекомендаций установлено, что у больных с несоответствующей полипрагмазией чаще имеет место анемия 1–2 степени тяжести. В исследовании M. Wehling и соавт. [11] при оценке терапии по системе EURO-FORTA не выявлено различий между контрольной группой и пациентами, терапию которых оценивали по системе EURO-FORTA, по частоте анемии и ХБП продвинутой стадии ($\text{pСКФ}_{\text{MDRD}} < 30 \text{ мл/мин./1,73 м}^2$); $p > 0,05$.

Система EURO-FORTA позволяет обнаруживать терапевтические пробелы в назначении ЛС, выявить неоптимальную терапию или лечение

без показаний, улучшает качество фармакотерапии и может улучшать клинические конечные точки [11].

По нашим данным, у пациентов с несоответствующей полипрагмазией при анализе терапии по национальным клиническим рекомендациям чаще имеет место ХБП 3–5 стадий. Большая выраженность почечной дисфункции у пациентов с несоответствующей полипрагмазией подтверждается более высоким уровнем цистатина С и тем, что среди пациентов с ОПП чаще встречаются пациенты с несоответствующей полипрагмазией. С нашей точки зрения, именно приём НПВП был сопряжен с большим риском развития ОПП при оценке по уровню креатинина и анемии. Сочетанный приём НПВП и диуретика был сопряжен с большим риском (в 5 раз) развития ОПП при оценке по уровню креатинина. В исследовании Zhang X. и соавт. сообщалось, что в общей популяции использование НПВП увеличивает риск ОПП (ОШ — 1,73, 95% ДИ — 1,44–2,07) с несколько более высоким риском, наблюдаемым у пожилых людей (ОШ — 2,51, 95% ДИ — 1,52–2,68) [11].

По нашим данным, пароксизм ФП/ТП был причиной госпитализации в 4 раза чаще в группе несоответствующей полипрагмазии при анализе терапии по системе EURO-FORTA. Причинами этого могли быть как ОПП, так и ХБП, а также гиперкалиемия на фоне приёма АМКР.

При разделении пациентов на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на основании национальных клинических рекомендаций получено больше информации в отношении различий между группами, чем при разделении на группы на основании системы EURO-FORTA. Таким образом разделение пациентов на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на основании национальных клинических рекомендаций не нуждается в дополнительной оценке с помощью системы EURO-FORTA.

Заключение

При разделении пациентов на основании национальных клинических рекомендаций на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии выявлено, что у пациентов с несоответствующей полипрагмазией чаще имеет место анемия 1–2 степени тяжести, а также ХБП 3–5 стадий. Пароксизм ФП/ТП был причиной госпитализации в 4 раза чаще в группе несоответствующей полипрагмазии при анализе терапии по системе EURO-FORTA.

Таким образом, при сравнительном анализе клиничко-лабораторного статуса пациентов с

соответствующей и несоответствующей полипрагмазией получено, что основным отличием пациентов с несоответствующей полипрагмазией от пациентов, получающих терапию в большей степени соответствующую клиническим рекомендациям является более выраженная почечная дисфункция, а также большая распространенность анемии. Разделение пациентов на группы соответствующей и несоответствующей полипрагмазии на основании националь-

ных клинических рекомендаций не нуждается в дополнительной оценке с помощью системы EURO-FORTA.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Покровский В.И. *Энциклопедический словарь медицинских терминов*. М.: Медицина; 2005.
2. *Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические руководства*. 2018; 87.
3. Сычев Д.А., Бордовский С.П., Данилина К.С., Ильина Е.С. Потенциально нерекомендованные лекарственные средства для пациентов пожилого и старческого возраста: STOP/START критерии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2):76-81. eLIBRARY ID: 27182607
4. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The EURO-FORTA (Fit for The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging*. 2018;35(1):61-71. doi: 10.1007/s40266-017-0514-2. Erratum in: *Drugs Aging*. 2018;35(7):677.
5. *Клинические рекомендации МЗ РФ. Хроническая сердечная недостаточность*. 2020.
6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бегамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475
7. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67-95. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
8. Sönnichsen A, Trampisch US, Rieckert A, Piccoliori G, Vögele A, Flamm M, et al. Polypharmacy in chronic diseases-Reduction of Inappropriate Medication and Adverse drug events in older populations by electronic Decision Support (PRIMA-eDS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:57. doi: 10.1186/s13063-016-1177-8
9. Bretagne L, Tabea Jungo K, Blum MR, Schwenkglenks M, Chiolerio A, Del Giovane C, et al. Polypharmacie et médicaments inappropriés chez les patients âgés multimorbides - Ce que l'étude OPERAM nous apprend et va nous apprendre [Polypharmacy and inappropriate medications in multimorbid elderly patients - What OPERAM taught us and will teach us]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(772):427-432. French. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.772.427
10. Huibers CJA, Salleveld BTGM, Heij JMJO, O'Mahony D, Rondoni N, Dalleur O, et al. Hospital physicians' and older patients' agreement with individualised STOPP/START-based medication optimisation recommendations in a clinical trial setting. *Eur Geriatr Med*. 2022;13(3):541-552. doi: 10.1007/s41999-022-00633-5
11. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):256. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8

Информация об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-9659-7010, e-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Омарова Юлия Васильевна, аспирант кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-0942-6070, e-mail: sailor94mihailova@yandex.ru

Information about the authors

Ekaterina I. Tarlovskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Cardiology of the Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-9659-7010, e-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Yulia V. Omarova, student's Department of Therapy and Cardiology Privolzhsky Research Medical University, ORCID: 0000-0002-0942-6070, e-mail: sailor94mihailova@yandex.ru.

Получено / Received: 22.10.2022

Принято к печати / Accepted: 17.11.2022

ТИПИРОВАНИЕ АНТИГЕНОВ HLA-A, -B И ГЕНА DRB1 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ РОСТОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А. Г. Ханов¹, С. И. Палухин², И. В. Ищенко², Э. Е. Кудинова², Т. И. Труфанова², О.А. Савченко², Я. В. Козаченко², Г. М. Перцева³, А. А. Борщева³, Е. А. Литвиненко³

¹ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: ретроспективный анализ результатов, полученных при типировании антигенов HLA-A, -B и группы аллелей HLA DRB1 у больных ревматоидным артритом (РА) в Ростовской популяции. **Материалы и методы:** в 2019–2020 гг. в ЛИТТ ГБУ РО «СПК» проводилось типирование пациентов с ревматическими воспалительными заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУ «ОКБ №2». У 41 пациента (9 мужчин, 32 женщины, медиана возраста — 42 года) диагностирован РА. Все пациенты типированы по аллелям HLA-DRB1 полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени реагентами ДНК-ТЕХ (Россия). Для выделения ДНК использовали комплект Проба-Рapid-Генетика ООО НПО ДНК-Технология. По HLA-A, -B типировано 39 пациентов. Типирование проведено стандартным лимфоцитотоксическим тестом реагентами фирмы DILEN (Чешская республика). Лимфоциты выделяли в градиенте плотности «Лимфолот», фирма DILEN. Контрольная группа — здоровые жители Ростовской популяции (доноры регистра гемопоэтических стволовых клеток). **Результаты:** ретроспективный анализ показал, что при РА в Ростовской популяции HLA DRB1*04 встречается у 46,3%, в группе серопозитивного РА — у 61,1% (контроль — 20%). Отмечено снижение частоты HLA DRB1*13 (9,7%) по сравнению с контролем (24,4%). **Выводы:** высокий уровень достоверности ($p < 0,001$) повышения частоты аллелей HLA DRB1*04 подтверждает их ассоциативную связь с РА в Ростовской популяции. А снижение частоты HLA DRB1*13 указывает на протективную функцию данных аллелей при РА. Результаты типирования важны для ранней диагностики РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, HLA-типирование, антигены HLA-A, -B, аллели DRB1*04

Для цитирования: Ханов А.Г., Палухин С.И., Ищенко И.В., Кудинова Э.Е., Труфанова Т.И., Савченко О.А., Козаченко Я.В., Перцева Г.М., Борщева А.А., Литвиненко Е.А. Типирование антигенов HLA-A, -B и гена DRB1 в клинической практике у пациентов Ростовской популяции для ранней диагностики ревматоидного артрита. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):61-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-61-69

Контактное лицо: Кудинова Эльвира Евгеньевна, zlitt@yandex.ru

TYPING OF HLA-A, -B AND DRB1 ANTIGENS IN CLINICAL PRACTICE IN PATIENTS OF THE ROSTOV POPULATION FOR EARLY DIAGNOSIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

A. G. Khanov¹, S. I. Palukhin², I. V. Ishchenkova², E. E. Kudinova², T. I. Trufanova², O. A. Savchenko², Ya. V. Kozachenko², G. M. Pertseva³, A. A. Borshcheva³, E. A. Litvinenko³

¹Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

²Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: a retrospective analysis of the results obtained by typing HLA-A, -B antigens and HLA DRB1 allele groups in patients with rheumatoid arthritis (RA) in the Rostov population. **Materials and methods:** typing of patients with rheumatic

inflammatory diseases who were on inpatient treatment in the rheumatology department of the SBI "OKB No. 2" was carried out in the LITT SBI RO "BTS" in 2019-2020. 41 patients (9 men, 32 women, median age — 42 years) were diagnosed with RA. All patients were typed by HLA-DRB1 alleles by real-time polymerase chain reaction with DNA-TECH reagents (Russia). To isolate DNA, a set of Sample-Rapid-Genetics was used by NPO DNA Technology LLC. 39 patients were typed according to HLA-A, -B. Typing was carried out by a standard lymphocytotoxic test with DILEN reagents (Czech Republic). Lymphocytes were isolated in a density gradient of "Lympholot", DILEN company. The control group consisted of healthy residents of the Rostov population (donors of the hematopoietic stem cell registry). **Results:** a retrospective analysis showed that HLA DRB1*04 occurs in 46.3% of the Rostov population with RA, in 61.1% of the seropositive RA group (control — 20%). There was a decrease in the frequency of HLA DRB1*13 (9.7%) compared to the control (24.4%). **Conclusions:** the high level of reliability ($p < 0.001$) of the increase in the frequency of HLA DRB1*04 alleles confirms their associative relationship with RA in the Rostov population. A decrease in the frequency of HLA DRB1*13 indicates the protective function of these alleles in RA. Typing results are important for early diagnosis of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies to cyclic citrullinated peptide, HLA typing, HLA-A, -B antigens, DRB1*04 alleles

For citation: Khanov A.G., Palukhin S.I., Ishchenkova I.V., Kudina E.E., Trufanova T.I., Savchenko O.A., Kozachenko Ya.V., Pertseva G.M., Borshcheva A.A., Litvinenko E.A. Typing of HLA-A, -B and DRB1 antigens in clinical practice in patients of the Rostov population for early diagnosis of rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):61-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-61-69

Corresponding author: Elvira E. Kudina, zllitt@yandex.ru

Введение

Ревматоидный артрит — ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовиита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Непрерывно персистирующее течение РА приводит к нарушению функции суставов и является причиной инвалидизации пациента.

РА регистрируется у 0,5–1% взрослого населения (возраст — 35–55 лет) в популяциях всего мира и в разных этнических группах [1]. В гериатрических группах пациентов его распространение достигает 2% [2].

Скрининг РА не проводится. Но иммунологические нарушения титров ревматоидного фактора (РФ), АЦЦП и С-реактивного белка (СРБ) выявляют за несколько месяцев или лет до развития клинических симптомов РА. При этом определение содержания РФ входит в классификационные критерии анализа РА.

В качестве первичных лабораторных тестов в диагностике РА, кроме РФ, рекомендуется определение АЦЦП. Установлено, что АЦЦП по сравнению с РФ обладает более высокой специфичностью. Определение АЦЦП — важный и существенный шаг в диагностике раннего РА. Так, исследования НИИР РАМН показали, что у серопозитивных по АЦЦП пациентов с высокой степенью достоверности через 12 месяцев РА развился у 70%, а у серонегативных — по АЦЦП у 30% [1].

АЦЦП могут определяться у пациентов, находящихся в группе риска по РА ещё до развития клинических проявлений и рассматриваться как возможный предиктор заболевания [3].

Этиология развития заболевания РА пока полностью не установлена, но генетическая предрасположенность к развитию РА подтверждена.

Доказательством значительной роли наслед-

ственных факторов является анализ развития заболевания у монозиготных близнецов, у которых конкордантность развития РА составляет 12–15% по сравнению с 1% в популяции [4]. Многие исследователи считают, что на генетические факторы у близнецов приходится около 60% восприимчивости к РА [5]. Неблагоприятным генетическим фактором предрасположенности к риску развития РА, возможно одним из важных, является носительство некоторых групп аллелей гена HLA-DRB1.

При популяционных исследованиях было отмечено значительное повышение частоты аллелей DRB1*04 и DRB1*01 у больных РА. При изучении этого факта Yregersen P.K и соавт. в 1987 г. обнаружили, что в позиции 70–74 в 3-й гипервариабельной области β -1-цепи гена DRB1* содержатся сходные последовательности из консервативных аминокислот (QKRAA, QRRAA и RRRRAA), которые являются общим эпитопом («shared epitope» — SE), кодируются аллелями HLA DRB1*01 (01,02), DRB1*04(01,04,05,08), HLA DRB1*10, DRB1*14(02), и ассоциированы с РА [6,7].

Во многих популяциях также отмечен протективный эффект группы аллелей DRB1*13 по отношению к заболеванию РА [5].

К настоящему времени накоплено много убедительных доказательств, что именно наличие в генотипе больных аллелей DRB1*04, содержащих SE (у европейцев это — 04:01, 04:04; 04:08; в азиатских популяциях — 04:05), значительно повышает риск развития РА. У пациентов при РА, содержащих SE, под воздействием экзогенных факторов запускается воспалительная реакция в соединительной ткани, где экспрессируются неоантигены, особенно цитруллинированные протеины, которые становятся мишенью аутоиммунных реакций, и в результате активации В-клеток индуцируется гиперпродукция АЦЦП.

Установлено, что аллели HLA-DRB1, со-

державшие SE, чаще ассоциированы с АЦЦП-положительным РА [4]. У пациентов с высоким уровнем АЦЦП наблюдается более активное течение заболевания с повышением индекса активности заболевания DAS28 (Disease activity score, DAS28) и наблюдается быстрое прогрессирование эрозивных изменений в суставах [8,9]. Важно отметить, что при РА коморбидные заболевания встречаются чаще, чем в популяции. Все они усугубляют неблагоприятный жизненный прогноз и потерю трудоспособности [10].

К настоящему времени, благодаря своевременному применению в лечении базисных противовоспалительных препаратов и многочисленных современных генно-инженерных препаратов, которые блокируют выработку «провоспалительных» цитокинов и/или активацию Т и В лимфоцитов произошло улучшение результатов лечения РА¹ [9,11]. Однако остаются сложности в диагностике раннего РА.

Определение состава аллелей гена HLA DRB1 у пациента с подозрением на РА может быть дополнительным исследованием для диагностики, прогноза течения заболевания и своевременного начала лечения.

Важно отметить, что в клинических рекомендациях РА обращено внимание на высокий риск развития и прогрессирования заболевания у пациентов-носителей HLA-DRB1*01/DRB1*04, имеющих +SE. Носительство HLA-DRB1*04:01 выявляется у 50–61% пациентов с РА, а HLA-DRB1*04:04 у 27–37% [9].

Использовать в широкой клинической практике определение SE аллелей на данный момент пока довольно сложно. Но учитывая, что при базовом ДНК-типировании определяются все группы аллелей гена DRB1, его возможно использовать для типирования пациентов с подозрением на РА для ранней диагностики заболевания.

В лаборатории иммунологического типирования тканей (ЛИТТ) ГБУ РО «СПК» по направлениям лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) проводится определение группы аллелей гена HLA DRB1 и серологическое типирование антигенов HLA-A, -B у пациентов с ревматическими воспалительными заболеваниями для ранней диагностики, в основном у пациентов с подозрением на РА и анкилозирующий спондилоартрит (АС).

Цель исследования — ретроспективный анализ результатов, полученных при типировании антигенов HLA-A, -B и групп аллелей HLA DRB1 у больных ревматоидным артритом в Ростовской популяции.

Материалы и методы

В течение 2019–2020 гг. нами проводилось типирование антигенов системы HLA I класса (HLA-A, HLA-B) и HLA II класса (ген DRB1) у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областной клинической больницы №2».

Для постановки диагноза РА использовали общепринятые в ревматологии клинические, лабораторные и инструментальные исследования по классификационным критериям American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) rheumatoid arthritis 2010 г. Воспалительную активность оценивали по индексу DAS 28.

Всего типировано 194 пациента, у 41 (21,13%) из них диагностирован РА.

В общей группе пациентов (n – 41) медиана индекса активности DAS28 имела величину 5,85 (таблица 1). Все пациенты (9 мужчин, 32 женщины, медиана возраста — 42 года) были типированы по 13 аллелям гена HLA II класса DRB1. По HLA -A, -B (I класс) типировано 39 больных РА. Кроме того, нами был проведен анализ частот антигенов HLA I класса и аллелей HLA II класса в группах серопозитивного и серонегативного РА.

Серопозитивный РА диагностирован у 18 пациентов (2 мужчин, 16 женщин, медиана возраста — 40,5 лет), медиана индекса DAS28 — 6,4 (Таблица 1). В группе серонегативного ревматоидного артрита было 23 пациента (7 мужчин, 16 женщин, медиана возраста — 43 года), медиана индекса активности DAS28 равнялась 5,8.

Типирование антигенов HLA-A, -B I класса проводили стандартным микролимфоцитотоксическим тестом диагностическими реагентами фирмы DILEN (Чешская республика). Лимфоциты выделяли в градиенте плотности «Лимфолот» (фирма DILEN, Чешская республика).

Определение 13 групп аллелей гена DRB1 HLA II класса проводили полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-лайт реагентами HLA-ДНК-ТЕХ. Для выделения ДНК использовали комплект Проба-Рapid-Генетика ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия).

Контрольная группа представлена здоровыми жителями Ростовской популяции (доноры регистра гемопоэтических стволовых клеток, n – 694) ранее типированных по 5 генам HLA-A*, -B*, -C*, DRB1*, DQB1* методом PCR-SSP (базовое разрешение) с детекцией в агарозном геле, с использованием электрофореза [12]. Выделение ДНК и

¹ Протокол совещания профильной комиссии экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» № 24 от 28 февраля 2020 г.

Таблица 1

Анализируемые группы пациентов с ревматоидным артритом и величина индекса DAS28

Ревматоидный артрит	Кол-во обследованных пациентов			Медиана возраста	Медиана индекса DAS28
	Количество пациентов в группе	Мужчины	Женщины		
Общая группа	41	9	32	42	5,85
Серонегативный РА	23	7	16	43	5,8
Серопозитивный РА	18	2	16	40,5	6,4

все исследования выполнены реактивами фирмы «Protrans» (Германия). Показатели (частота аллеля — pf, частота гена — gf) здоровых жителей популяции были рассчитаны с использованием компьютерной программы «Арлекин», версия 3.А.

По результатам типирования больных нами проведён анализ распределения частоты антигенов HLA-A,-B и аллелей гена HLA DRB1 у больных РА в Ростовской популяции, а также проведён сравнительный анализ с частотой HLA-

Таблица 2

Распределение частоты HLA-A, -B у пациентов с ревматоидным артритом и в контрольной группе Ростовской популяции

Ревматоидный артрит (n-39)						Контроль (n-694)					
Частота антигенов HLA-A, -B						Частота групп аллели HLA-A, -B					
HLA-A	Число наблюдений (n)	%	HLA-B	Число наблюдений (n)	%	HLA-A	Число наблюдений (n)	%	HLA-B	Число наблюдений (n)	%
A1	12	30,7	B7	7	1,79	A01	143	20,6	B07	148	21,3
A2	19	48,7	B8	8	20,5	A02	361	52,0	B08	75	10,8
A3	12	30,7	B13	3	7,6	A03	163	23,5	B13	73	10,5
A11	5	12,8	B14	-	-	A11	74	10,7	B14	45	6,5
A23	1	2,5	B(15)62	9	23,0	A23	34	4,9	B15(62)	82	11,8
A24	7	17,9	B18	6	15,3	A24	147	21,2	B18	135	19,5
A25	3	7,6	B27	6	15,3	A25	82	11,8	B27	74	10,7
A26	3	7,6	B35	4	10,2	A26	64	9,2	B35	142	20,5
A28	2	5,1	B38	3	7,6	A68(28)	43	6,2	B37	7	1,0
A29	-	-	B39	1	2,5	A69(28)	1	0,1	B38	64	9,2
A30	2	5,1	B40(60,61)	3	7,6	A29	24	3,5	B39	28	4,0
A31	2	5,1	B41	3	7,6	A30	33	4,8	B40(60,61)	67	9,7
A32	3	7,6	B44	8	20,5	A31	32	4,6	B41	36	5,2
A33	1	2,5	B49	1	2,5	A32	33	4,8	B42	3	0,4
A74	1	2,5	B51	7	17,9	A33	28	4,0	B44	125	18,0
Гомозигота	5	12,8	B52	2	5,1	A34	1	0,1	B45	4	0,6
			B53	1	2,5	A36	1	0,1	B46	1	0,1
			B55	1	2,5	A66	9	1,3	B47	4	0,6
			B57	1	2,5	A74	1	0,1	B48	2	0,3
			B58	1	2,5	Гомозигота	114	-	B49	22	3,2
			Гомозигота	3					B50	15	2,2
									B51	70	10,1
									B52	27	3,9
									B53	2	0,3
									B54	2	0,3
									B55	9	1,3
									B56	23	3,3
									B57	40	5,8
									B58	9	1,3
									B73	1	0,1
									Гомозигота	53	-

специфичностей в контрольной группе.

Статистически достоверные различия в группе «больной-здоровый» оценивали по критерию χ^2 . Использовали формулу с поправкой Йетса на непрерывность малых выборок. Значение $\chi^2 = 3,841$ соответствует показанию разницы ($p < 0,05$) в сравниваемых группах. Силу ассоциации с заболеванием определяли показателем относительного риска (RR), вычислением этиологической (EF) и превентивной (PF) фракции [13, 14].

Результаты

Ретроспективный анализ типирования по антигенам HLA I класса у пациентов с диагнозом РА показал следующие результаты.

В общей группе пациентов статистические различия в частоте распределения антигенов локусов HLA-A и -B по сравнению с контролем не выявлены (Таблица 2).

В таблице 3 представлен сравнительный анализ распределения частоты HLA-A, -B в группах

Таблица 3

Частота антигенов HLA-A, -B у пациентов с серонегативным и серопозитивным ревматоидным артритом в Ростовской популяции по сравнению с контрольной группой

HLA-A, -B	Серонегативный РА			Серопозитивный РА		
	Частота антигена у пациентов n – 22		P	Частота антигена у пациентов n – 17		P
	Количество наблюдений	%		Количество наблюдений	%	
A1	10	45,4	p<0,05	2	11,7	-
A2	10	45,4	-	9	52,9	-
A3	8	36,3	-	4	23,5	-
A11	2	9,1	-	3	17,6	-
A23	-	-	-	1	5,8	-
A24	5	22,7	-	2	11,7	-
A25	1	4,5	-	2	11,7	-
A26	-	-	-	3	17,6	-
A28(68)	1	4,5	-	1	5,8	-
A30	2	9,1	-	-	-	-
A31	1	4,5	-	1	5,8	-
A32	-	-	-	3	17,6	-
A33	-	-	-	1	5,8	-
A74	1	4,5	-	-	-	-
Гомозигота	-	-	-	2	-	-
B7	6	27,2	-	1	5,8	-
B8	6	27,2	p<0,05	2	11,7	-
B13	1	4,5	-	2	11,7	-
B18	3	13,6	-	3	17,6	-
B27	3	13,6	-	3	17,6	-
B35	1	4,5	p<0,05	3	17,6	-
B38	-	-	-	3	17,6	-
B39	-	-	-	1	5,8	-
B40	-	-	-	3	17,6	-
B41	2	9,0	-	1	5,8	-
B44	5	22,7	-	3	17,6	-
B49	-	-	-	1	5,8	-
B51	4	18,1	-	3	17,6	-
B52	2	9,0	-	-	-	-
B53	1	4,5	-	-	-	-
B55	1	4,5	-	-	-	-
B57	1	4,5	-	-	-	-
B58	-	-	-	1	5,8	-
B62(15)	6	27,2	-	3	17,6	-
Гомозигота	2	-	-	1	-	-

пациентов с серонегативным и серопозитивным РА по сравнению с контролем. В группе серонегативного ревматоидного артрита отмечено повышение частоты HLA A1 ($\chi^2 = 6,43$; $p < 0,05$; RR — 3,21; EF — 0,31) и B8 ($\chi^2 = 4,24$; $p < 0,05$; RR — 2,94; EF — 0,18) и снижение частоты HLA B35 ($\chi^2 = 4,45$; $p < 0,05$; RR — 0,18; PF — 0,16).

Результаты анализа ДНК-типирования HLA II класса гена DRB1 по распределению частоты его аллельных групп, проведённого у 41 пациента с РА (общая группа), представлены в таблице 4. В Ростовской популяции среди здоровых жителей частота группы аллелей HLA DRB1*04 составляет 20%, в общей группе у больных РА

она равна 46,3% и достоверно повышена ($\chi^2 = 14,36$; $p < 0,001$; RR — 3,4; EF — 0,33).

У пациентов в общей группе по сравнению с контролем отмечено снижение частоты аллелей HLA DRB1*11 ($\chi^2 = 4,45$; $p < 0,05$; RR — 0,43; PF — 0,16) и HLA DRB1*13 ($\chi^2 = 5,43$; $p < 0,02$; RR — 0,33; PF — 0,23).

При серопозитивном РА по сравнению с контролем (таблица 5) аллели DRB1*04 встречаются у 61,1% пациентов ($\chi^2 = 15,42$; $p < 0,001$; RR — 6,27; EF — 0,51). При серонегативном РА частота аллелей DRB1*04 также повышена (34,8%), однако статистически достоверные отличия не выявлены ($\chi^2 = 2,13$; $p < 0,05$; RR — 2,14; EF — 0,19).

Таблица 4

Частота аллельных групп гена HLA-DRB1 у пациентов с ревматоидным артритом по сравнению с его частотой в Ростовской популяции

Аллели гена HLA-DRB1*	Частота групп аллелей				
	Пациенты (n — 41)		Контроль (n — 694)		P
	Количество наблюдений	%	Количество наблюдений	%	
01	11	26,8	136	19,6	-
03	9	21,9	105	15,1	-
04	19	46,3	139	20,0	p<0,001
07	7	17,0	170	24,5	-
08	-	-	38	5,5	-
09	-	-	13	1,9	-
10	-	-	13	1,9	-
11	6	14,6	198	28,5	p<0,05
12	2	4,8	24	3,5	-
13	4	9,7	169	24,4	p<0,02
14	-	-	23	3,3	-
15	8	19,5	182	26,2	-
16	6	14,6	89	12,8	-
Гомозигота	10	-	89	-	-

Таблица 5

Распределение частоты аллельных групп гена HLA DRB1 у пациентов с серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом по сравнению с контрольной группой

Группы аллелей гена HLA DRB1*	Частота групп аллелей					
	Серопозитивный РА (n — 18)		P	Серонегативный РА (n — 23)		P
	Пациенты			Пациенты		
	Количество наблюдений	%		Количество наблюдений	%	
01	5	27,7	-	6	26,1	-
03	2	11,1	-	7	30,4	-
04	11	61,1	p<0,001	8	34,8	-
07	3	16,6	-	4	17,4	-
11	4	22,2	-	2	8,7	p<0,02
12	-	-	-	2	8,7	-
13	2	11,1	-	2	8,7	p<0,05
15	4	22,2	-	4	17,4	-
16	3	16	-	3	13,0	-
Гомозигота	2	-	-	8	-	-

Таблица 6

Клинические показатели у пациентов с ревматоидным артритом при наличии и при отсутствии в генотипе аллелей HLA DRB1*04

HLA DRB1*04	Кол-во наблюдений (n — 41)		Количество мужчин	Количество женщин	Медиана возраста	Стадия РА			Фаза активности	Степень активности			Медиана индекса DAS28
	n	%				название	n	%		Степень	Количество наблюдений		
												n	
Нали- чие в генотипе пациен- та HLA DRB1*04	19	46,4	7	12	39	начальная	1	5,3	активная	низкая	3	15,8	5,66
						ранняя	2	10,5		умеренная	8	42,1	
						развернутая	14	73,7			высокая	8	
						поздняя	2	10,5					
Отсут- ствие в генотипе пациен- та HLA DRB1*04	22	53,6	2	20	48	начальная	3	13,6	активная	низкая	4	18,2	5,62
						ранняя	4	18,2		умеренная	5	22,7	
						развернутая	13	59,1			высокая	13	
						поздняя	2	9,1					

Таблица 7

Поражение суставов при ревматоидном артрите у пациентов при наличии и отсутствии в генотипе HLA DRB1*04

HLA DRB1*04	Кол-во на- блюдений (n — 41)		Количество мужчин	Количество женщин	Медиана воз- раста	Поражение суставов				Пациенты с остео- артрозом крупных суставов		Пациенты с двусторон- ним сакрои- литом		Внесу- ставные проявления		Функциональ- ный класс		
						эрозивное		неэрозив- ное										
	n	%				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	ФК	n	%
Нали- чие в генотипе пациен- та HLA DRB1*04	19	46,4	7	12	39	9	47,4	13	68,4	17	89,5	16	84,2	11	57,9	1-2	2	10,5
																2	11	57,9
																2-3	2	10,5
																3	4	21,0
Отсут- ствие в генотипе пациен- та HLA DRB1*04	22	53,6	2	20	48	7	31,8	11	50,0	13	59,1	17	77,2	12	54,5	1-2	5	22,7
																2	12	54,5
																2-3	2	9,1
																3	3	13,6

При серонегативном РА, как и в общей группе больных, снижена частота HLA DRB1*11 (χ^2 — 5,39; $p < 0,05$; RR — 0,24; PF — 0,21) и DRB1*13 (χ^2 — 3,93; $p < 0,05$; RR — 0,30; PF — 0,23).

Проведено сравнение некоторых клинических показателей у пациентов с РА при наличии в генотипе HLA DRB1*04 (46,4%) и не имеющих (53,6%) данную группу аллелей (таблица 6).

В сравниваемых группах у большей части пациентов определена развернутая и поздняя стадии РА. Пациенты обеих групп практически не имеют различий по степени активности заболевания и величине индекса DAS28 (носители DRB1*04 — 5,66, без DRB1*04 — 5,62). Однако, у больных-носителей DRB1*04 (таблица 7) несколько чаще встречались эрозивные (47,4%) и

неэрозивные (68,4%) поражения суставов, чем у пациентов без аллелей DRB1*04 (31,8% и 50% соответственно).

У 89,5% пациентов с DRB1*04 отмечено поражение крупных суставов (кокситроз, гонартроз и др.) по сравнению с больными, не имеющими данных аллелей (59,1%). Двусторонний сакроилиит выявлен у 84,2% пациентов с DRB1*04 и у 77,2% при их отсутствии. В сравниваемых группах отмечено, что у пациентов-носителей DRB1*04 уже при медиане возраста 39 лет чаще выявляются поражения суставов (ФК 2, 2-3, 3), такие же, как и у пациентов в более позднем возрасте (медиана — 48 лет), не несущих данные аллели. Всё вышеперечисленное косвенно даёт возможность предположить, что именно

наличие в генотипе HLA DRB1*04 утяжеляет и усиливает эрозивно-деструктивные поражения суставов у пациентов с РА.

Обсуждение

Анализ антигенов HLA I класса показал, что у пациентов с серонегативным РА по сравнению с контролем наблюдается повышение частоты антигенов HLA-A1 (45,4% (контроль — 20,6%)) и HLA-B8 (27,2% (контроль — 10,8%)). Не исключено, что при серонегативном РА у больных повышена частота антигена HLA-B8 вследствие наличия коморбидных аутоиммунных заболеваний, которые ассоциированы с данным антигеном. А повышение частоты антигена HLA-A1 объясняется высоким неравновесным сцеплением между антигенами A1 и B8.

Повышение частоты антигенов HLA-A1 и -B8 и снижение частоты антигена HLA-B35 у пациентов при серонегативном РА требует дальнейшего анализа в более многочисленной группе пациентов.

По результатам типирования генов HLA II класса установлено, что при РА аллели HLA DRB1*04 в общей группе пациентов встречаются достоверно в 2,4 раза чаще, а при серопозитивной форме болезни — в 3,1 раза чаще, чем в популяции здоровых жителей нашего региона.

Необходимо отметить, что во всех трёх анализируемых группах наблюдается некоторое повышение частоты группы аллелей DRB1*01 (общая группа — 26,8%; серопозитивный артрит — 27,7%; серонегативный — 26,1%) по сравнению с контролем (19,6%).

В Ростовской популяции отмечено снижение частоты HLA DRB1*11 ($p < 0,05$) и HLA DRB1*13 ($p < 0,02$) в общей группе пациентов РА и при серонегативной форме болезни ($p < 0,05$). Протективная функция HLA-DRB1*13 неоднократно отмечена в литературных источниках в разных регионах мира и в России [5]. Вероятнее всего, и в нашей популяции подтверждается его протективное действие. Факт снижения частоты аллеля HLA-DRB1*11 интересен и требует дальнейшего анализа на большей группе пациентов с РА.

Заключение

Необходимо отметить, что в настоящее время типирование HLA I и II класса пока не предусмотрено стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями при тяжелых инвалидизирующих заболеваниях — РА и анкилозирующем спондилите (АС). Однако Ассоциация ревматологов России рекомендует использовать результаты HLA типирования на наличие у пациента антигена HLA B27 в качестве вспомогательного диагностического критерия АС. А многочисленные исследования гена HLA DRB1, проведенные в последние годы в ряде популяций мира и в России, показали, что наличие в генотипе аллеля DRB1*04 позволяет отнести пациента в группу риска по развитию РА [4, 5, 6]. Поэтому результаты HLA-типирования так же важны для диагностики раннего РА, как и АС, так как оба заболевания в дебюте имеют похожую симптоматику. И клиницисту наряду с основными обследованиями пациента (лабораторными и инструментальными) для постановки диагноза на ранних стадиях заболевания, желательно учитывать результаты типирования HLA I и II класса, которые открывают возможности для ранней диагностики заболеваний и своевременного выстраивания тактики лечения пациента. Это позволяет искать индивидуальный подход к постановке правильного диагноза с учетом симптоматики и механизмами патогенеза заболевания. А также необходимый контроль модифицируемых факторов риска (ожирение, курение и др.) и правильный выбор проведения лекарственной терапии.

Эффективное лечение позволит пациенту достичь состояния ремиссии или снижения активности заболевания и предотвратить необратимые повреждения внутренних органов.

В заключение ещё раз важно подчеркнуть, что в Ростовской популяции значительное повышение аллелей HLA DRB1*04 (46,3% — общая группа, 61,1% — серопозитивная форма) и уровень достоверности ($p < 0,001$) с высокой вероятностью указывает на ассоциативную связь данной группы аллелей с заболеванием ревматоидный артрит.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперёд к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(1):10-15. eLIBRARY ID: 16324277
2. Сатыбалдыев А.М., Демидова Н.В., Гриднева Г.И., Никишина Н.Ю., Герасимова Е.В., Гукасян Д.А., и др. Клиническая характеристика трех когорт раннего ревматоидного артрита с поздним началом (в возрасте 50 лет и старше). Обобщение 40-летнего опыта. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):140-146. doi: 10.14412/1995-4484-2020-140-146

- Ананьева Л.П. Роль аутоантител в ранней диагностике системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Современная ревматология*. 2019;13(1):5-10. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-5-10
- Гусева В.И., Лапин С.В., Мячикова В.Ю., Маслянский А.Л., Чухловин А.Б., Иванова Н.Е., и др. Клиническое значение определения генов локуса HLA-DRB1 при ревматоидном артрите. *Медицинская иммунология*. 2019;21(2):333-340. doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-333-340
- Куранов А.Б., Болдырева М.Н., Момыналиев К.Т. Метаанализ ассоциаций hla-drb1 с ревматоидным артритом. *Иммунология*. 2017;38(3):140-3. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-3-140-143
- Куранов А.Б., Абишева С.Т., Жусупова А.А., Абильдинова Г.Ж., Зарипова Т.Д., Табенова А.А., и др. Гены HLA класса II и ревматоидный артрит в казахской популяции. *Иммунология*. 2016;37(4):188-193. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-4-188-193
- Гусева И.А., Смирнов А.В., Демидова Н.В., Крылов М.Ю., Авдеева А.С., Самаркина Е.Ю., и др. Ассоциативная связь полиморфизмов HLA-DRB1 и TNFA-308 A/G с деструктивным поражением суставов у больных ранним ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА). *Терапевтический архив*. 2018;90(5):38-43. doi: 10.26442/terarkh201890538-43
- Чичасова Н.В. Дифференциальная диагностика при поражении суставов и позвоночника. *Современная ревматология*. 2020;14(2):14-19. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-14-19
- Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. МКБ10: M05, M06*. Год утверждения: 2021. Ассоциация ревматологов России. ООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда».
- Лила А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. Современные тенденции. *Современная ревматология*. 2020;14(2):7-13. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
- Насонов Е.Л., Лила А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4-7. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
- Ищенко И.В., Кудинова Э.Е., Савченко О.А., Труфанова Т.И., Шатохин Ю.В., Рябикина Е.В., и соавт. Гены HLA II класса DRB1 и DQB1 у доноров регистра гемопоэтических стволовых клеток г. Ростова-на-Дону. *Вестник гематологии*. 2018;14(2):4-11. eLIBRARY ID: 42772061
- Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциации HLA антигенов с заболеваниями. *Вестник АМН СССР*. 1998;7:48-51.
- Бубнова Л.И., Глазнова Т.В., Потин В.В., Симбирцев С.А. Генетические методы в диагностике прогнозирования аутоиммунных заболеваний. *Медицинский академический журнал*. 2006;6(1):83-90. eLIBRARY ID: 9298251

Информация об авторах

Александр Григорьевич Ханов, врач-ревматолог ГБУ РО «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия.

Сергей Иванович Палухин, к.м.н., главный врач ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Ирина Владимировна Ищенко, заместитель главного врача по медицинской части ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Эльвира Евгеньевна Кудинова, заведующая лабораторией иммунологического типирования тканей, врач клинической лабораторной диагностики, ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Ольга Алексеевна Савченко, врач-лаборант лаборатории иммунологического типирования тканей ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Татьяна Ивановна Труфанова, биолог лаборатории иммунологического типирования тканей ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Яна Владимировна Козаченко, биолог лаборатории иммунологического типирования тканей ГБУ РО «Станция переливания крови», Ростов-на-Дону, Россия.

Галина Маргосовна Перцева, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Алла Александровна Борщева, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Елена Александровна Литвиненко, студентка ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Alexander G. Khanov, rheumatologist, Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia.

Sergey I. Palukhin, Cand. Sci. (Med.), chief physician, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Irina V. Ishchenkova, Deputy Chief Physician for the medical part, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Elvira E. Kudinova, Head of the Laboratory of immunological tissue typing, doctor of clinical laboratory diagnostics, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Olga A. Savchenko, laboratory assistant at the Laboratory of Immunological tissue typing, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Tatyana I. Trufanova, biologist at the Laboratory of Immunological tissue typing, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Yana V. Kozachenko, biologist at the Laboratory of Immunological tissue typing, Blood transfusion station, Rostov-on-Don, Russia.

Galina M. Pertseva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Alla A. Borshcheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Elena A. Litvinenko, student Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 19.10.2022

Принято к печати / Accepted: 07.11.2022

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СПОСОБА ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Л.Н. Елисеева¹, Ж.З. Отарова², О.И. Ждамарова¹, А.Ф. Давыдова²

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: определить эффективность расчётного метода выявления лиц с высоким риском атеросклеротического поражения сонных артерий при ревматоидном артрите с использованием общедоступных клинических обследований. **Материалы и методы:** обследовано 74 пациента (77% женщин и 23% мужчин) с РА, проходивших стационарное лечение. Средний возраст — 54,1±9,1 года. Длительность РА от 1 года до 26 лет. У 85,1% диагностирована высокая степень активности болезни. Рентгенологически эрозивный артрит выявлен у 41 пациента (55,4%). 83,7% (n=62) были серопозитивны по РФ, 81% — по АЦЦП (n=60). Все получали базисную противовоспалительную терапию. Системную глюкокортикоидную терапию получали 33,7%. Всем респондентам рассчитан сердечно-сосудистый риск по SCORE и mSCORE. Всем пациентам выполнено дуплексное сканирование БЦА для выявления атеросклероза. **Результаты:** значимого повышения традиционных факторов кардиоваскулярных заболеваний среди пациентов не выявлено. При стратификации ССР по SCORE частота низкого риска составила 32,4%, умеренного — 59,5%, высокого — 5,4%, очень высокого — 2,7%. При использовании mSCORE низкий риск выявлен у 27%, умеренный — у 56,7%, высокий — у 13,5%, очень высокий — у 2,7%. АСБ в сонных артериях у пациентов, стратифицированных по SCORE на умеренный, высокий и очень высокий риск выявлены в 68%, у лиц с аналогичными рисками по mSCORE — в 66,7%. При сумме баллов 4 и более при использовании апробируемого способа АСБ обнаружены в 77,8%. Чувствительность при обнаружении АСБ в сонных артериях при использовании SCORE составила 0,77, при mSCORE и апробируемого способа 0,81 и 0,95 соответственно. Специфичность — 0,47, 0,4 и 0,6 соответственно. Положительная предсказательная сила для SCORE — 0,68, mSCORE — 0,67, апробируемого способа — 0,77. Отрицательная предсказательная сила для SCORE — 0,58, mSCORE — 0,6, апробируемого способа — 0,9. **Заключение:** исследование показало, что предложенный нами метод, использующий традиционные клинические маркеры, значительно повышает чувствительность, специфичность и отрицательную предсказательную силу расчетных методик выявления группы лиц с высоким риском атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий на фоне ревматоидного артрита по сравнению с использованием параметров SCORE и mSCORE.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, SCORE, mSCORE

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Отарова Ж.З., Ждамарова О.И., Давыдова А.Ф. Клиническая эффективность способа выявления пациентов с высоким риском атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):70-76. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-70-76

Контактное лицо: Отарова Жанна Залкуфовна, zhanna-otarova@mail.ru

CLINICAL EFFICACY OF A METHOD FOR IDENTIFYING PATIENTS AT HIGH RISK OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

L.N. Eliseyeva¹, Zh.Z. Otarova², O.I. Zhdamarova¹, A.F. Davydova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia

Objective: to test the patented “Method for determining a high risk of atherosclerosis in rheumatoid arthritis” on patients with rheumatoid arthritis. **Materials and methods:** 74 patients with RA who underwent inpatient treatment were examined. Gender composition of respondents: 77% women and 23% men. Mean age 54.1±9.1 years. The duration of RA is from 1 year

to 26 years. 85.1% were diagnosed with a high degree of disease activity. Erosive arthritis was detected radiographically in 41 patients (55.4%). 83.7% (n=62) were seropositive for RF, 81% for ACCP (n=60). All received basic anti-inflammatory therapy. Systemic glucocorticoid therapy was received by 33.7%. All patients were calculated cardiovascular risk according to SCORE and mSCORE. Also, all patients underwent duplex scanning of the BCA to detect atherosclerosis. **Results:** no significant increase in traditional factors of cardiovascular diseases was found among patients. When CVR was stratified according to SCORE, the frequency of low risk was 32.4%, moderate — 59.5%, high — 5.4%, very high — 2.7%. When using mSCORE, low risk was found in 27%, moderate — 56.7%, high — 13.5%, very high — 2.7%. Atherosclerotic plaques (ASP) in the carotid arteries in patients stratified according to SCORE for moderate, high and very high risk was detected in 68%, in persons with similar risks according to mSCORE — in 66.7%. With a score of 4 or more when using the tested method, ASP was found in 77.8%. Sensitivity for the detection of ASP in the carotid arteries using SCORE was 0.77, with mSCORE and the tested method 0.81 and 0.95, respectively. Specificity 0.47, 0.4 and 0.6 respectively. Positive predictive power for SCORE — 0.68, mSCORE — 0.67, tested method — 0.77. Negative predictive power for SCORE — 0.58, mSCORE — 0.6, tested method — 0.9. **Conclusion:** the study showed that our proposed method, which uses traditional clinical markers, significantly increases the sensitivity, specificity, and negative predictive power of calculation methods for identifying a group of individuals with a high risk of atherosclerotic lesions of extracranial arteries against the background of rheumatoid arthritis compared with using the SCORE and mSCORE parameters.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cardiovascular risk, SCORE, mSCORE

For citation: Eliseyeva L.N., Otarova Z.H.Z., Zhdamarova O.I., Davydova A.F. Clinical efficacy of a method for identifying patients at high risk of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):70-76. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-70-76

Corresponding author: Zhanna Z. Otarova, zhanna-otarova@mail.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) считается самой распространённой формой хронического артрита и встречается примерно у 1% населения [1, 2]. Являясь аутоиммунным заболеванием, РА не только приводит к значительным патологическим изменениям в суставах, но может затрагивать практически любые органы и ткани [3]. Самым значимым в этой патологической пирамиде является повреждение сердечно-сосудистой системы, которое может быть представлено поражением перикарда, миокарда, васкулитом, нарушением ритма сердца, атеросклерозом, хронической недостаточностью кровообращения [4, 5]. Особое значение в этом перечне уделяется атеросклерозу и вызванной им ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркту миокарда, мозговым инсультам и ХСН, как основным причинам летальности пациентов с РА [6, 7]. Согласно результатам метаанализа 24 исследований с включением более 100 тыс. пациентов, риск смерти от ИБС при РА выше на 59%, чем в общей популяции [8]. Причём этот риск может быть повышен не только при развернутой клинике и достоверном РА, но ещё до соответствия клинико-лабораторной картины формальным диагностическим критериям РА [9, 10]. На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что персистирующее воспаление при РА является локомотивом атеросклеротического поражения артерий. Это обуславливает высокую актуальность своевременной диагностики атеросклероза для его раннего лечения.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) доступных для осмотра участков брахиоцефальных артерий (БЦА) является самым доступным в

этом плане исследованием. В настоящее время, согласно Российским клиническим рекомендациям, процесс отбора пациентов для УЗИ сонных артерий выстраивается следующим образом: врач-ревматолог при первичном осмотре пациента с РА проводит оценку сердечно-сосудистого риска (ССР) по модифицированной шкале SCORE, предложенной экспертами EULAR и Европейским кардиологическим обществом, который представляет собой стратификацию по классической SCORE с умножением результата на коэффициент 1,5 ($mSCORE = 1,5 \times SCORE$) [11, 12]. Необходимость создания специальной шкалы оценки ССР для пациентов с РА диктуется высоким риском кардиоваскулярных осложнений при РА и невозможностью его оценить при помощи стандартных шкал. Далее в зависимости от полученного значения пациенты стратифицируются на низкий ($mSCORE < 1\%$), умеренный ($\geq 1\%$ и $< 5\%$), высокий ($\geq 5\%$ и $< 10\%$) и очень высокий ($\geq 10\%$). При оценке ССР также учитывается наличие ассоциированных клинических состояний, сахарного диабета, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также значимое повышение некоторых факторов риска. При низком ССР дальнейшее ведение пациента осуществляется ревматологом. При умеренном пациенту проводится дуплексное сканирование сонных артерий. При обнаружении атеросклеротических бляшек (АСБ), ССР оценивается как очень высокий, пациент направляется к кардиологу для дообследования и кардиотропной терапии.

Изложенный алгоритм, полная зависимость решения о проведении дуплексного сканирования БЦА от полученных при стратификации результатов, а также предположение о неспе-

ифичности коэффициента 1,5 при оценке ССР побудили нас разработать «Способ оценки высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите» (далее «Способ...»), на который получен патент на изобретение [13]. В связи с включением в предложенный нами алгоритм параметров, характеризующих особенности течение РА у конкретного пациента разработанный способ более индивидуализирован и призван увеличить частоту раннего выявления атеросклероза экстракраниальных артерий при РА.

Цель исследования — определить эффективность расчетного метода выявления лиц с высоким риском атеросклеротического поражения сонных артерий при ревматоидном артрите с использованием общедоступных клинических обследований.

Материалы и методы

В исследование были включены 74 пациента с РА, верифицированным по критериям ACR/EULAR 2010, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении. Средний возраст составил $54,1 \pm 9,1$ года. Женщин было 77% (гендерный перекос объясняется особенностями эпидемиологии РА). Продолжительность анамнеза РА была от 12 месяцев до 26 лет, составив в среднем $10,4 \pm 8,7$ лет. Частота высокой активности заболевания составила 85,1%, что объясняется профилем респондентов (пациенты, госпитализированные по различным причинам в ревматологическое отделение: обострение РА, неэффективность и/или плохая переносимость терапии, низкая комплаентность и т.д.). Среднее значение индекса DAS28 — $5,8 \pm 1,0$. Эрозивный артрит зафиксирован у 41 пациентов (55,4%). Серопозитивность по РФ достигала 83,7% ($n=62$), по АЦЦП — 81% ($n=60$).

Противовоспалительная базисная терапия синтетическими препаратами была назначена всем пациентам. 81,1% испытуемых принимали метотрексат, 12,2% — лефлуномид, остальные 6,7% — сульфасалазин. С учётом обострения заболевания всем пациентам был назначен кетопрофен 150 мг в сутки. Также на момент госпитализации 25 пациентов (33,7%) принимали системные глюкокортикостероиды (ГКС) в малых дозах.

Все пациенты письменно подтвердили добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, перенесёнными острыми нарушениями мозгового кровообращения, острой ишемией миокарда, хроническими заболеваниями в стадии обострения, симптоматической артериальной гипертензией (АГ), эссенциальной АГ 3 степени и 3 стадии.

Объём лабораторных исследований соответствовал Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1470н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ревматоидном артрите» и клиническим рекомендациям по ревматоидному артриту от 2021 г.

Всей когорте выполнено дуплексное сканирование экстракраниальных отделов системы сонных артерий с определением следующих параметров: величины просвета, толщины комплекса интима-медиа, прямолинейности хода, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ). Исследование выполнено одним специалистом на диагностическом ультразвуковом сканере «EDAN» U50 (Китай).

Всем респондентам был рассчитан кардиоваскулярный риск по калькулятору SCORE и mSCORE. Также проводилась оценка риска атеросклероза по апробируемому «Способу...», который предполагал сочетанную оценку ряда

Таблица 1

Общедоступные маркеры, характеризующие высокую степень риска выявления атеросклероза у пациентов с ревматоидным артритом

П/п	Параметр	Значение	Баллы
1.	Возраст	от 50 лет и более	1
2.	Мужской пол	Да	1
3.	Возраст дебюта РА	от 45 лет и более	1
4.	Индекс массы тела	$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	1
5.	Число болезненных суставов	≥ 20	1
6.	Прием глюкокортикоидов	Да	1
7.	Серопозитивность по РФ	Да	1
8.	АСТ и/или АЛТ	$\geq 25 \text{ Ед/л}$	1
9.	Потеря белка с мочой в сутки	$\geq 0,1 \text{ г/сут}$	1
10.	СКФ	$< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	1

клинико-лабораторных параметров, каждому из которых присваивается 1 балл (параметры представлены в таблице 1). При сумме баллов 4 и более даже при низком ССР по mSCORE пациенту рекомендуется проведение дуплексного сканирования БЦА.

Статистическую обработку полученных данных выполнили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatsoftInc., USA) и «Attestat». При оценке количественных параметров использовалась описательная статистика с определением среднего арифметического, стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки качественных параметров вычислялись доли и процентные соотношения. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Различия между процентными долями двух выборок оценивались при помощи метода углового преобразования Фишера с расчётом «фи» (ϕ). Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при значениях $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, все пациенты подтвердили добровольное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В таблице 2 представлены основные клинико-лабораторные показатели, полученные при традиционном обследовании наблюдаемых пациентов.

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с РА (n=74)
Средний возраст, лет	54,1 $\pm$ 9,1
Женщины, чел.	57 (77%)
Мужчины, чел.	17 (23%)
Курение, чел.	5 (6,7%)
ИМТ, кг/м ²	26,8 $\pm$ 5,2
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 $\pm$ 1
Глюкоза, моль/л	4,7 $\pm$ 0,9
СОЭ, мм/ч	33,5 $\pm$ 17
Креатинин, мкмоль/л	80,7 $\pm$ 23,6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,9 $\pm$ 18,4
АСБ, чел.	44 (59,5%)

Примечание: данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и долей (%).

Значимого повышения традиционных факторов риска (например, общего холестерина (ОХС) ≥ 8 ммоль/л или артериального давления $\geq 180/100$ мм рт. ст.) среди пациентов, включённых в исследование, не было. Среднее значение ОХС и глюкозы по группе не выходило за рамки референса лаборатории, а максимальные их значения составили 7,41 ммоль/л и 7,01 ммоль/л соответственно. Пациентов со снижением СКФ от 30 до 59 мл/мин./1,73 м² было 4. Им ССР автоматически был определён как высокий. Согласно критериям исключения, в исследуемую когорту лица с ассоциированными клиническими состояниями, сахарным диабетом не вошли, значительного снижения СКФ (≤ 30 мл/мин./1,73 м²) также не выявлено, в связи с чем все остальные пациенты были стратифицированы по SCORE, далее им рассчитаны значения mSCORE.

Средние значения mSCORE — 2,97 $\pm$ 3,42%. Минимальный ССР по mSCORE составил 0,075% (табл. 3). Пациентов с очень высоким риском было всего 2, что объясняется особенностями критериев исключения в нашем исследовании.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России, пациентам с умеренным, высоким и очень высоким ССР показано проведение дуплексного сканирования БЦА. Условно эту категорию лиц обозначили как имеющих высокий риск атеросклероза БЦА, а пациентов с низким ССР — как имеющих низкий риск атеросклероза сонных артерий. Суммарно пациентов с умеренным, высоким и очень высоким риском по SCORE оказалось 50 (67,6%), по mSCORE — 54 (73%). Среди 50 пациентов с умеренным, высоким и очень высоким риском по SCORE АСБ обнаружены у 34 (68%), у 54 больных с аналогичным риском по mSCORE — у 36 (66,7%), при использовании «Способа...» сумма баллов 4 и более (табл. 1) зафиксирована у 54 респондентов, у них частота АСБ в БЦА составила 77,8% (n=42). Атеросклероз у всех пациентов с РА был гемодинамически незначимым.

Таблица 3

Частота выявления определенных градаций риска атеросклероза с использованием систем расчета по SCORE и mSCORE

Шкала оценки риска	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
SCORE, n (%)	24 (32,4%)	44 (59,5%)	4 (5,4%)	2 (2,7%)
mSCORE, n (%)	20 (27%)	42 (56,7%)	10 (13,5%)	2 (2,7%)

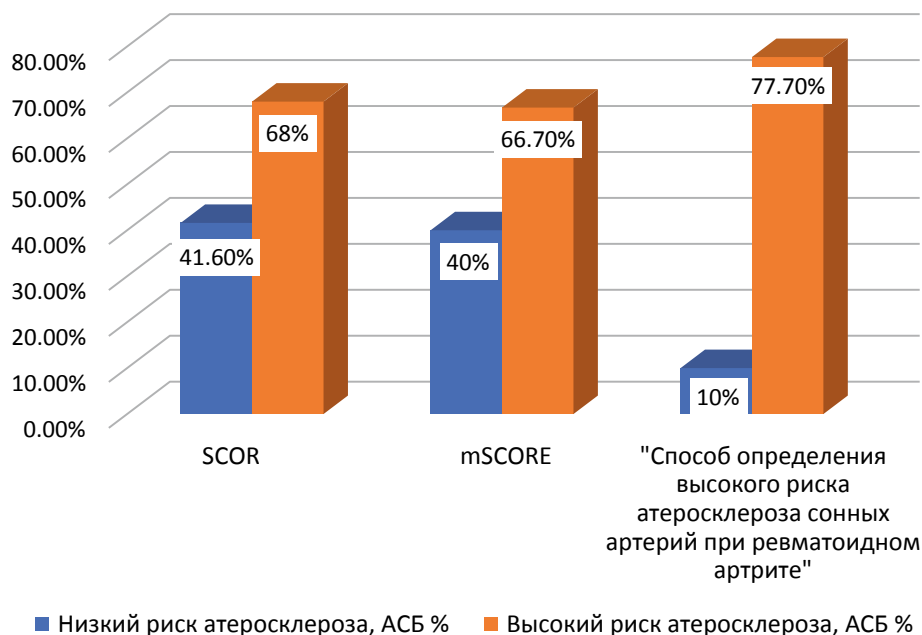


Рисунок 1. Частота АСБ в сонных артериях у лиц низким и высоким риском атеросклероза при использовании SCORE, mSCORE и запатентованного способа

Согласно рисунку 1, как при использовании SCORE, mSCORE, так и при помощи апробируемого «Способа...» частота АСБ в сонных артериях при высоком риске была значимо выше, чем при низком. Так, при использовании SCORE бляшки в БЦА у лиц с умеренным, высоким и очень высоким рисками выявлялись в 1,63 раза чаще, при mSCORE — 1,67 раз, а при предлагаемом нами способе — в 7,77 раз чаще.

Диагностическая чувствительность при обнаружении АСБ в сонных артериях при использовании SCORE составила 0,77, при mSCORE и «Способа...» — 0,81 и 0,95 соответственно. Диагностическая специфичность — 0,47, 0,4 и 0,6 соответственно. Положительная предсказательная сила, то есть вероятность того, что у пациента при УЗИ выявятся АСБ, если по SCORE он стратифицирован на умеренный, высокий или очень высокий риск, — 0,68, при использовании mSCORE — 0,67. Если же по «Способу...» пациент набирал 4 и более баллов, положительная предсказательная сила равнялась 0,77. Отрицательная предсказательная сила, то есть вероятность того, что у пациента не окажется АСБ, если по SCORE у него низкий риск равен 0,58, при использовании mSCORE — 0,6, при использовании же «Способа...» — 0,9.

Обсуждение

Несмотря на средние нормальные значения ОХС по группе, небольшой процент мужчин

(23%), факт табакокурения (6,7%) и отсутствие АГ выше 1 степени, АСБ в сонных артериях выявлялись у 59,5%. Это показывает, что при РА на процесс атерогенеза влияют не только традиционные факторы риска кардиоваскулярных заболеваний, которые среди пациентов, включенных в исследование, не были сильно выражены, но и факторы, вносимые собственно аутоиммунным заболеванием. Это мнение согласуется с выводами крупного международного проспективного исследования с включением 5638 пациентов с РА, в котором показано, что до 30% сердечно-сосудистых событий связано с характеристиками самого РА [14]. Опосредованно об этом говорят результаты стратификации ССР среди нашей когорты. Так, пациентов с высоким по mSCORE было всего 10 (13,5%), а АСБ в сонных артериях обнаружены у 44 (59,5%). Как известно, верификация гемодинамически незначимого атеросклероза в БЦА поднимает ранг кардиоваскулярного риска у пациента до высокого. То есть фактически лиц с высоким риском оказалось в 4,4 раза больше, чем предсказал mSCORE. В связи с этим принимать решение о направлении пациента с РА на УЗИ сонных артерий, опираясь только на SCORE или mSCORE, может приводить к значительному снижению частоты выявляемости атеросклероза, что в свою очередь отодвигает момент назначения специфической терапии, а это может негативно отразиться на выживании больных.

Среди пациентов, включенных в наше исследование, использование mSCORE не сопровождалось увеличением выявляемости атеросклероза

БЦА по сравнению с классической SCORE. Голландскими авторами было показано, что модификация шкалы SCORE под больных с РА не обеспечивает достаточного улучшения прогнозирования риска будущих ССЗ при РА, чтобы служить подходящей альтернативой исходному SCORE [15]. Несмотря на то, что конечной точкой в данном исследовании была не выявляемость атеросклероза БЦА, а развитие ССЗ, направленность выводов относительно отсутствия явного преимущества mSCORE заставляет нас быть солидарными с авторами исследования. Более того, похожие результаты были получены и при испытании шкал Framingham Risk Score и QRISK2 [16]. Даже после модификации с использованием С-реактивного белка, при РА эти шкалы не приводили к значимому улучшению прогноза ССР. Ключевой особенностью всех трёх шкал является акцент внимания на традиционных ФР. Эта особенность и ограничивает их прогностическую ценность при РА. С другой стороны, это является очередным косвенным доказательством того, что риск атеросклероза при РА повышен не только из-за традиционных, но и специфических ФР, вносимых аутоиммунным воспалением. Последнее диктует необходимость прицельной оценки параметров, характеризующих течение РА, для более точной оценки как риска ССР, так и риска атеросклероза, что мы попытались сделать при формировании «Способа...».

Наше исследование имеет несколько ограничений. Первое — небольшое количество пациентов, второе — сопоставление «Способа...», конечной точкой в котором является выявление АСБ в сонных артериях, со шкалами, призванными определять не риск атеросклероза, а общий кардиоваскулярный. В то же время на настоящий момент нет других официальных рекомендаций, которые регламентировали бы алгоритм направления на дуплексное сканирование БЦА при РА. На сегодняшний день появился новый инструмент — шкалы SCORE-2 и SCORE-OP [17]. В обновленный вариант расчёта ССР вместо ОХС

включен холестерин липопротеидов невысокой плотности, что в перспективе позволит оценивать кардиоваскулярный риск точнее. Вместе с тем, учитывая особенности атерогенеза при РА, мы ожидаем модификации упомянутых шкал под пациентов с РА, что в перспективе может не только повысить точность прогнозирования ССЗ в целом, но и атеросклероза в частности. Стоит отметить, что в нашей стране в настоящее время данные шкалы пока официально не используются.

Таким образом, апробация «Способа...» показала, что его использование значительно повышает вероятность выявления АСБ в БЦА. Особо важно, что способ не требует проведения исследований, выходящих за рамки стандарта обследования пациента с РА, не ассоциируется с дополнительными трудозатратами со стороны врача, а также является простым в использовании. Всё это позволяет рекомендовать вышеупомянутый способ в реальной клинической практике с целью своевременной диагностики атеросклероза и его раннего лечения.

Выводы

Исследование показало, что предложенный нами метод, использующий традиционные клинические маркеры, значительно повышает чувствительность, специфичность и отрицательную предсказательную силу расчётных методик выявления группы лиц с высоким риском атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий на фоне ревматоидного артрита по сравнению с использованием параметров SCORE и mSCORE.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;1:32-39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10262):1562. PMID: 33069326; PMCID: PMC7567026.
3. Kruger K, Nublein H. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*. 2019;78(3):221-227. doi: 10.1007/s00393-018-0584-5
4. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(5):317-321. doi: 10.5830/CVJA-2018-018
5. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Svendsen JH, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke in rheumatoid arthritis: Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012;344:e1257. doi: 10.1136/bmj.e1257
6. Liu W, Ma W, Liu H, Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Stroke risk in arthritis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248564. doi: 10.1371/journal.pone.0248564

7. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, Angel K, Austad C, Haavardsholm EA et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):505-512. doi: 10.1093/rheumatology/kez371
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-7. doi: 10.1002/art.24092
9. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2861-9. doi: 10.1002/art.24855
10. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2268-74. doi: 10.1002/art.23650
11. *Российские клинические рекомендации*. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 323-332.
12. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
13. Отарова Ж.З., Елисева Л.Н., Ждамарова О.И., Бледнова А.Ю. Способ определения высокого риска атеросклероза сонных артерий при ревматоидном артрите. Патент России №2740246 (8 с.). 2021. Бюл. №2.
14. Crowson CS, Rollefstad S, Ikeda E, Kitz GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
15. Arts EE, Popa CD, Den Broeder AA, Donders R, Sandoo A, Toms T, et al. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879
16. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, Al M, Rutten-van Molken M, Liao KP, et al. Comparison of cardiovascular risk algorithms in patients with vs without rheumatoid arthritis and the role of C-reactive protein in predicting cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):777-786. doi: 10.1093/rheumatology/kew440
17. Шальнова С.А. Комментарии к разделу "Оценка сердечно-сосудистого риска в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 г". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):3171. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3171

Информация об авторах

Елисева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВПО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-5275-3261, yeliseyeva@mail.ru.

Отарова Жанна Залкуфевна, к.м.н., врач-ревматолог, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-6395-9417, zhanna-otarova@mail.ru.

Ждамарова Ольга Ильинична, к.м.н., старший лаборант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВПО «Кубанской государственной медицинской университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-5071-703X, oijdamar@mail.ru.

Давыдова Антонина Федоровна, зав. ревматологическим отделением ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-0144-8881, davidovaaf@mail.ru.

Information about authors

Lyudmila N. Eliseyeva, Doctor of Medicine, Professor, head. department of faculty therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-5275-3261, yeliseyeva@mail.ru.

Zhanna Z. Otarova, Candidate of Medical Science, rheumatologist, State Public Health Budget Institution «Scientific Research Institute – S.V.Ochapovsky Regional Clinic Hospital» of Krasnodar Region Public Health Ministry, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-6395-9417, zhanna-otarova@mail.ru.

Olga I. Zhdamarova, Candidate of Medical Sciences, Senior Laboratory Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-5071-703X, oijdamar@mail.ru.

Antonina F. Davydova, head. rheumatology department of State Public Health Budget Institution «Scientific Research Institute – S.V.Ochapovsky Regional Clinic Hospital» of Krasnodar Region Public Health Ministry, Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-0144-8881, davidovaaf@mail.ru.

Получено / Received: 14.11.2022

Принято к печати / Accepted: 06.12.2022

ВЗАИМОСВЯЗЬ СУММАРНОЙ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА В1, МОНОЦИТАРНОГО ХЕМОАТТРАКТНОГО ПРОТЕИНА-1, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА-А В ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

М.М. Батюшин¹, А.В. Мухтарова², Е.А. Синельник³

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

²Железнодорожная поликлиника №1 клинической больницы ОАО РЖД, Ростов-на-Дону, Россия

³ГБУ «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучение влияния выраженности суммарной экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF А), тканевого фактора роста β1 (TGF-β1) и моноцитарного хемоаттрактантного фактора 1 (MCP-1) на течение гломерулонефритов.

Материалы и методы: исследование проспективное (12 мес.) открытое сравнительное клиничко-морфологическое с включением 75 больных в возрасте от 18 до 75 лет (лиц мужского пола — 52, женского пола — 23) с гломерулонефритом в стадии обострения. Всем пациентам исходно проводилось обследование, включая оценку клиничко-лабораторных и инструментальных показателей, в том числе пункционная нефробиопсия. В дополнение к стандарту срезы биоптатов окрашивались маркированными антителами к VEGF А, TGF-β1 и MCP-1 для оценки их экспрессии в ткани почек. Спустя 12 месяцев оценивалось развитие ремиссии гломерулонефрита, параметры общего анализа мочи, креатинина, мочевины, мочевой кислоты крови, расчет СКФ. **Результаты:** установлено, что выраженность суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 наблюдается в большей мере при гематурических формах гломерулонефрита, протекающих без изменений уровня альбумина крови. Это же следует из результатов, демонстрирующих связь суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 с морфологическими проявлениями, в большей мере свойственными нефритическим формам гломерулонефрита (депозиты IgА, мезангиальная гиперклеточность). Повышение экспрессии изученных факторов доказало свое влияние на развитие фиброза и утолщение стенок почечных сосудов, фиброз клубочков и интерстиция, отражающих в целом комплекс репаративного ремоделирования почечной ткани в условиях воспалительного процесса. Выявлено влияние суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 на дальнейшее течение гломерулонефрита, сопровождающееся прогрессированием болезни в виде снижения СКФ спустя 12 мес. наблюдения за больными. **Выводы:** повышение суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 при гематурических формах гломерулонефрита свидетельствует о роли данных факторов в развитии воспалительного процесса в большей степени при этих формах болезни. Установлено, что повышение выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 ассоциируется с проявлениями почечного ремоделирования при гломерулонефрите. Показано, что повышение выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-А+TGFβ1 сопровождается повышением вероятности быстрого снижения почечной функции при гломерулонефрите при двенадцатимесячном наблюдении.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактный протеин 1, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, тканевой фактор роста β1, гломерулонефрит

Для цитирования: Батюшин М.М., Мухтарова А.В., Синельник Е.А. Взаимосвязь суммарной экспрессии трансформирующего фактора роста β1, моноцитарного хемоаттрактного протеина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста-А в почечной ткани с клиничко-морфологическими проявлениями при гломерулонефритах. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):77-83. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83

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

THE RELATIONSHIP OF THE TOTAL EXPRESSION OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR В1, MONOCYTIC CHEMOATTRACTIVE PROTEIN-1, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR-A IN RENAL TISSUE WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN GLOMERULONEPHRITIS

М.М. Batiushin¹, А.В. Mukhtarova², Е.А. Sinelnik³

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Railway Polyclinic No. 1 of the Clinical Hospital of the Russian Railways Hospital, Rostov-on-Don, Russia

³Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the effect of the total expression of vascular endothelial growth factor A (VEGF A), tissue growth factor β 1 (TGF- β 1) and monocytic chemoattractant factor 1 (MCP-1) on the course of glomerulonephritis. **Material and methods:** the study was a prospective (12-month) open comparative clinical and morphological study with the inclusion of 75 patients aged 18 to 75 years (males - 52, females - 23) with glomerulonephritis in the acute stage. All patients were initially examined, including assessment of clinical, laboratory and instrumental parameters, including puncture nephrobiopsy. In addition to the standard, sections of biopsies were stained with labeled antibodies to VEGF A, TGF- β 1 and MCP-1 to assess their expression in kidney tissue. After 12 months, the development of remission of glomerulonephritis, parameters of the general analysis of urine, creatinine, urea, uric acid of blood, calculation of GFR were evaluated. **Results:** it was found that the severity of the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 is observed to a greater extent in hematuric forms of glomerulonephritis, occurring without changes in the level of blood albumin. The same follows from the results demonstrating the relationship of the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 with morphological manifestations more characteristic of nephritic forms of glomerulonephritis (IgA deposits, mesangial hypercellularity). The increased expression of the studied factors has shown its influence on the development of fibrosis and thickening of the walls of renal vessels, glomerular fibrosis and interstitium, reflecting the whole complex of reparative remodeling of renal tissue in the inflammatory process. The effect of the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 on the further course of glomerulonephritis, accompanied by the progression of the disease in the form of a decrease in GFR after 12 months of observation of patients, was revealed. **Conclusions:** an increase in the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 in hematuric forms of glomerulonephritis indicates the role of these factors in the development of the inflammatory process to a greater extent in these forms of the disease. It was found that an increase in the severity of the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 is associated with manifestations of renal remodeling in glomerulonephritis. It has been shown that an increase in the severity of the total expression of MCP-1+VEGF-A+TGF β 1 is accompanied by an increase in the likelihood of a rapid decrease in renal function in glomerulonephritis at 12-month follow-up.

Keywords: monocytic chemoattractive protein 1, vascular endothelial growth factor A, tissue growth factor β 1, glomerulonephritis

For citation: Batiushin M.M., Mukhtarova A.V., Sinelnik E.A. The relationship of the total expression of transforming growth factor β 1, monocytic chemoattractive protein-1, vascular endothelial growth factor-A in renal tissue with clinical and morphological manifestations in glomerulonephritis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):77-83. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83

Corresponding author: Michael M. Batushin, batjushin-m@rambler.ru

Введение

На протяжении последних лет наблюдается обновление классификации гломерулонефритов с выделением как новых форм, в частности С3-доминантных, так и пересмотром критериев существующих форм. Большую роль в этом процессе играют новые знания в области патофизиологии данной группы болезней, неразрывно связанные с исследованиями в области патоморфологии гломерулонефритов. Оценка экспрессии молекул в почечной ткани, играющих важную роль в процессах развития альтерации, экссудации и пролиферации, формирует представление в процессах, происходящих при гломерулонефрите и создаёт предпосылки для оценки их роли в прогрессировании заболевания [1]. В частности, в последние годы широко изучается роль молекул, регулирующих межклеточные взаимодействия в условиях воспаления. Важным представляется изучение комплексного воздействия провоспалительных молекул на течение и прогрессирование гломерулонефритов [2]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния выраженности суммарной экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF А), тканевого фактора роста β 1 (TGF- β 1) и моноцитарного хемоаттрактантного фактора 1 (MCP-1) на течение гломерулонефритов.

Материалы и методы

Исследование проспективное (двенадцатимесячное) открытое сравнительное клинкоморфологическое, в которое было включено 75 больных в возрасте от 18 до 75 лет (52 мужчины, 23 женщины) с гломерулонефритом в стадии обострения и показаниями для проведения морфологического исследования почек. Пациенты с иными заболеваниями почек, а также коморбидными заболеваниями других систем в исследование не включались.

Всем пациентам исходно проводилось обследование, включая оценку клинко-лабораторных и инструментальных показателей в соответствии с действующими стандартами и рекомендациями (для дальнейшего анализа использованы данные общего анализа мочи, анализа крови на уровни креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фибриногена, общего холестерина, общего белка и альбумина), в том числе пункционная нефробиопсия. В дополнение к стандарту срезы биоптатов окрашивались маркированными антителами к VEGF А, TGF- β 1 и MCP-1 для оценки их экспрессии в ткани почек (Cloud-Clone Corp и система детекции для ручной методики иммуногистохимии окрашивания NovoLink Max Polymer Detection System на основе компактного полимера). Для морфологического анализа биоптатов применялся цифровой микроскоп «Leica DMD108». Скорость клубочковой фильтрации рассчитыва-

лась по формуле СКД-EPI, определение стадии ХБП проводилось согласно рекомендациям Ассоциации нефрологов (2021). Спустя 12 мес. оценивалось развитие ремиссии гломерулонефрита, параметры общего анализа мочи, креатинина, мочевины, мочевой кислоты крови, расчет СКФ.

Гломерулонефрит проявлялся нефритическим синдромом в 41 (54,7%) случаях, нефротическим — в 34 (45,3%). У 52 пациентов наблюдался отечный синдром (69,3%). Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 49 пациентов (65,3%); АГ 1 степени — у 20 пациентов, 2 степени — у 24 пациентов, 3 степени — у 5 пациентов; АГ 1 стадии — у 11 пациентов, 2 стадии — у 26 пациентов, 3 стадии — у 12 пациентов.

Всем пациентам проводилась нефропротективная терапия, включающая иАПФ (76%), АРА II (24%), пентоксифиллин (49,3%), сулодексид (50,7%). Патогенетическая гормональная терапия (пульс-терапия метилпреднизолоном — 30 больным, терапия метипреднизолоном — 23 пациентам и преднизолоном — 8 человек по классической схеме) проводилась в 45,3% случаев. Иммуносупрессивная терапия с применением алкилирующих препаратов (циклофосфан, эндоксан) использовалась у 16 пациентов, ингибитора кальцинейрина (циклоспорин) — у 10 человек. Помимо иАПФ, АРА II, с целью коррекции уровня артериального давления применялись блокаторы медленных кальциевых каналов (у 12,0% исследуемых), бета-адреноблокаторы (9,3%), диуретики (40,0% случаев). По результатам проведённой нефробиопсии, группа гломерулонефритов была представлена IgA-нефропатией в 42 случаях (56,0%), фокально-сегментарным гломерулосклерозом — в 18,7% случаев, болезнью минимальных изменений — в 5,3% случаев, IgM-нефропатией — в 2,7% случаев, мембранозной нефропатией — в 17,3% случаев. Среди пациентов с нефротическим синдромом наступление полной ремиссии спустя 12 месяцев наблюдения отмечалось у 8,8% респондентов, частичной ремиссии — 32,3%. У исследуемых с нефритическим вариантом ХГН полная ремиссия зарегистрирована у 4,9% участников, частичная — у 39,0%.

Статистический анализ данных производился с использованием программ Mic. Off. Excel-2016 (Microsoft Corp., USA) и Statistica-10.0 (StatSoft Inc., USA). С помощью критерия Колмогорова-Смирнова оценивалась нормальность распределения признаков, при ненормальном распределении определялись медиана, интерквартильный размах. Для изучения взаимосвязи двух переменных применялся коэффициент корреляции Спирмена. При помощи логистического регрессионного анализа определялась вероятность развития события. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$. ROC-анализ использовался для оценки

диагностической значимости гипотезы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом РостГМУ.

Результаты

В ходе анализа экспрессии MCP-1, VEGF-A и TGFβ1 была обнаружена корреляционная связь между ними у больных с гломерулонефритами. В частности, коэффициент корреляции Спирмена между MCP-1 и VEGF-A составил 0,43 ($p < 0,05$), между MCP-1 и TGFβ1 — 0,30 ($p < 0,05$), между VEGF-A и TGFβ1 — 0,39 ($p < 0,05$), а между VEGF-A и TGFβ1 — 0,39 ($p < 0,05$). Это объясняется синергизмом действия этих биологических субстанций в рамках воспалительного процесса в почке. Поскольку интенсивность экспрессии биологических факторов оценивалась в баллах, то суммирование баллов по всем трём факторам определяла выраженность экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1. Нами был проведен анализ взаимосвязи MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 с клиническими признаками при гломерулонефрите (табл. 1).

Согласно полученным данным, суммарная экспрессия MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 в почечной ткани имела положительную корреляционную связь с возрастом больных, с эритроцитурией уровнем и альбумина в сыворотке крови, что отражает некоторые клинические особенности течения гломерулонефрита. Также было показано, что повышение выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 сопровождалось ростом уровня креатинина крови и снижением СКФ, что подтверждает роль изучаемых факторов в прогрессировании гломерулонефрита. Также был проведён анализ взаимосвязи выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 исходно с клиническими факторами, оценка которых была произведена спустя 12 мес. от проведения нефробиопсии. В частности, высокая суммарная экспрессия изученных факторов сопровождалась сохранением эритроцитурии ($R = 0,30$, $p < 0,05$), а также снижением СКФ ($R = -0,26$, $p < 0,05$) спустя год наблюдения. Связь экспрессии факторов с эритроцитурией вероятно обусловлена влиянием экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 на прогрессирование в большей степени именно нефритических форм гломерулонефритов, при которых эритроцитурия выявляется чаще.

С целью изучения вероятности вовлечения различных структур почечной ткани и развития патоморфологических изменений в зависимости от суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 нами был проведён корреляционный анализ с применением коэффициента Спирмена, а также логистический регрессионный анализ для опре-

Таблица 1

Корреляционный матрикс, отражающий взаимосвязи выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 в почечной ткани с клиническими параметрами

Параметр	R	Параметр	R
Мужской пол	-0,11	Нефротический синдром	-0,23
Возраст, лет	0,25*	Наличие отеков	0,04
Продолжительность ХБП, лет	0,13	ИМТ, кг/м ²	0,11
Креатинин крови, мкмоль/л	0,25*	ХБП, стадия	0,17
Мочевина крови, ммоль/л	0,19	Протеинурия разовой порции, г/л	-0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,30*	Суточная протеинурия, г/сут	-0,13
Общий белок крови, г/л	0,21	Эритроцитурия, кл. в п.зр.	0,32*
Альбумин крови, г/л	0,31*	АГ	0,17
Общий холестерин, ммоль/л	-0,14	АГ, степень	0,03
Глюкоза тощаковая, ммоль/л	0,14	АГ, стадия	-0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,001	ХСН	-0,11
Фибриноген, г/л	-0,12		

Примечание: * — $p < 0,05$

деления диагностический значимости выявленных изменений.

Приведенные в таблице 2 результаты корреляционного анализа между экспрессией MCP-1+VEGF+TGFβ1 и морфологическими признаками демонстрируют взаимосвязь суммарной экспрессии данных факторов с развитием пролиферативных, атрофических и фиброзных изменений в ткани почек. В частности, выраженная суммарная экспрессия MCP-1+VEGF+TGFβ1 сопровождается процессами гипертрофии мегангия, поражения подоцитов, ремоделирования сосудов почечной ткани, а также иммунопатологические изменения в виде отложений иммунных комплексов и активации системы комплемента по альтернативному пути.

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил выявить суммарное влияние выраженности экспрессии факторов MCP-1+VEGF+TGFβ1 на вероятность развития морфологических изменений (табл. 3).

На рисунке 1 изображены графики вероятности развития ряда морфологических изменений в зависимости от суммарной выраженности экспрессии MCP-1+VEGF+TGFβ1.

Далее были проведены исследования по оценке влияния суммарной выраженности экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 на прогрессирование гломерулонефрита. В частности, было показано, что по мере повышения выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 происходит повышение вероятности выраженного снижения СКФ (5 мл/мин./1,73 м² /год) в процессе двенадцатимесячного наблюдения (ОР (ранг) 10,45, χ^2 — 4,32, $p = 0,048$). Это позволило разработать номограмму прогнозирования риска снижения почечной функции в зависимости от суммарной экспрессии исследованных факторов (рис. 2).

При проведении ROC-анализа было показано, что показатель площади под кривой в отношении экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1 составил 0,73 (специфичность — 75%, чувствительность — 60%).

Таблица 2

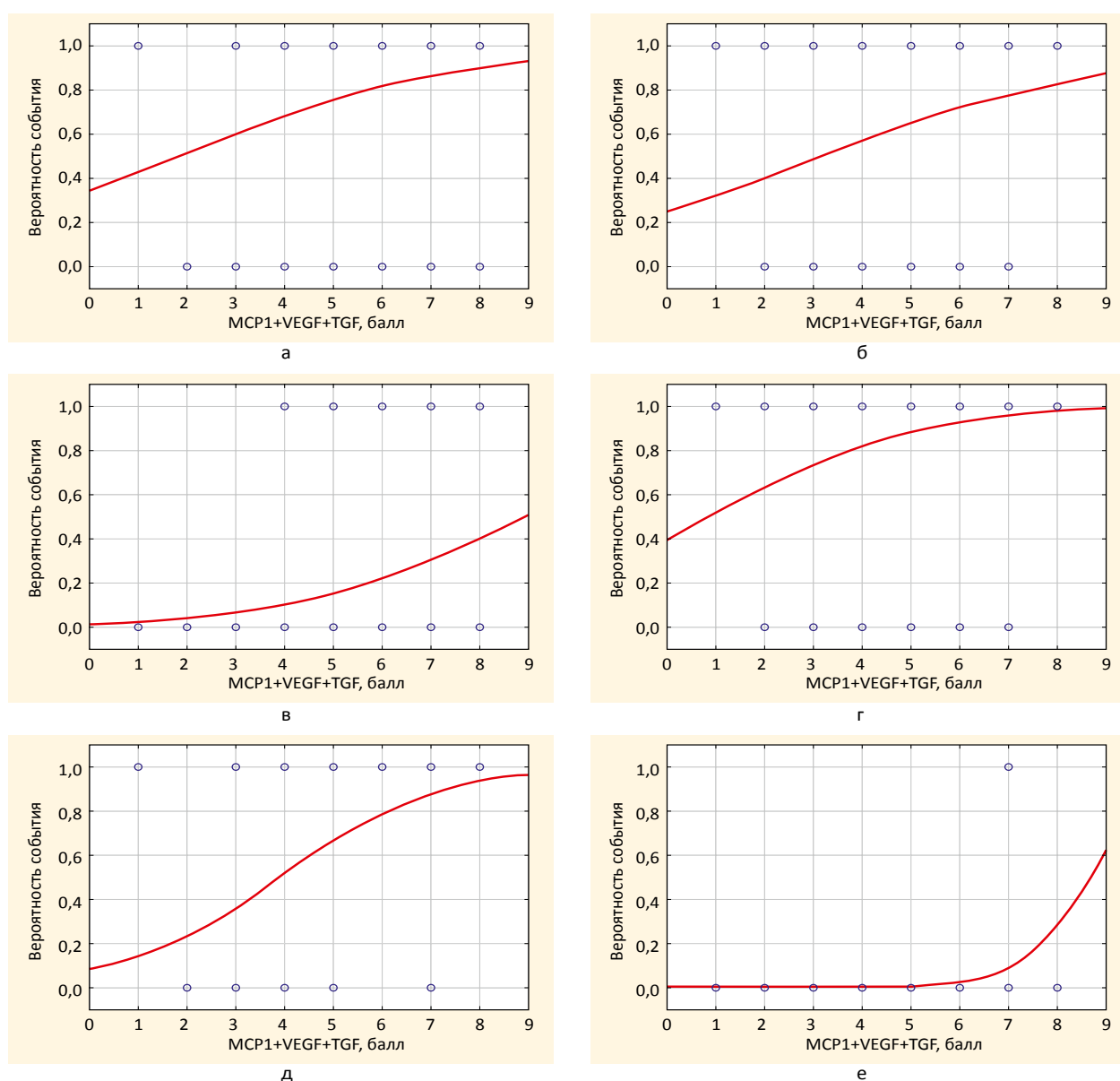
Корреляционный матрикс, отражающий взаимосвязи выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF+TGFβ1 в почечной ткани с морфологическими параметрами (только статистически значимые данные, $p < 0,05$)

Параметр	R	Параметр	R
Мезангиальная гиперклеточность	0,24	Некроз подоцитов	0,23
Выраженность атрофии канальцев	0,34	Очаговый фиброз интерстиция	0,27
Гипертрофия меди сосудистой стенки	0,32	Депозиты парамезангиальные	0,23
Депозиты IgA (суммарная оценка отложений)	0,25	Депозиты IgA в мезангии	0,36
Депозиты IgM (суммарная оценка отложений)	0,24	Депозиты C3	0,25
Фиброз интимы артерий малого диаметра	0,28		

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа вероятности морфологических изменений в зависимости от суммарной интенсивности экспрессии MCP-1+VEGF+TGFβ1

Параметр	B0	Оценка	ОР (ед.)	ОР (ранг)	χ^2	p
Мезангиальная гиперклеточность	-0,65	0,36	1,43	12,2	4,51	0,033
Депозиты IgA (суммарная оценка отложений)	-1,05	0,34	1,41	10,9	4,85	0,028
Депозиты IgM (суммарная оценка отложений)	-3,86	0,43	1,54	20,4	4,12	0,042
Депозиты C3	-0,44	0,47	1,61	27,5	5,27	0,022
Гипертрофия меди сосудистой стенки	-2,45	0,63	1,88	83,7	7,84	0,005
Некроз подоцитов	-12,2	1,41	4,10	1,90	4,84	0,028
ТИФ	-0,11	0,27	1,31	6,64	2,49	0,11
Гломерулосклероз	-0,77	0,19	1,31	3,89	1,75	0,19

Примечание: ОР — относительный риск**Рисунок 1. Графики вероятности выявления мезангиальной гиперклеточности (а), депозитов IgA (б), депозитов Ig M (в) и C3 компонента (г), гипертрофии меди (д) и некроза подоцитов (е) в зависимости от выраженности суммарной экспрессии MCP-1+VEGF-A+TGFβ1**

Фактор	Степень экспрессии				
МСП-1+VEGF-A+TGFβ1, баллы	1	3	5	7	9
Вероятность	50	65	80	87	94

Рисунок 2. Номограмма оценки вероятности (%) выраженного снижения СКФ (5 мл/мин./1,73м² /год) в процессе двенадцатимесячного наблюдения в зависимости от суммарной выраженности экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1

Обсуждение

В почечной ткани TGFβ1 сопровождает развитие многих патологических процессов, включая подоцитопатию, пролиферацию мезангиальных клеток, а также атрофию эпителиальных клеток проксимальных канальцев [2–5]. Также TGFβ1 дополнительно активирует синтез факторов адгезии: интерлейкина-8, МСП-1 в проксимальных клетках канальцев, эндоглин и интегрины [6]. Это в свою очередь определяет экспрессию TGFβ1 как фактор, отражающий тяжесть воспалительного процесса в почечной ткани и выраженность фибротических репаративных ответных реакций. Экспрессия МСП-1 в почечной ткани наблюдается в канальцевых, гладкомышечных, мезангиальных и подоцитарных клетках. [7–10]. Помимо хемотаксиса моноцитов, МСП-1 воздействует на мезангиальные клетки, обеспечивая приток таких воспалительных молекул, как ICAM-1 (внеклеточная молекула клеточной адгезии) и фибронектин [11]. В канальцевом эпителии под воздействием МСП-1 стимулируется секреция интерлейкина-6 и ICAM-1 [12]. При взаимодействии МСП-1 с CC2-24-рецептором происходит активация миграции подоцитов и экспрессии белка нефрина. [13,14]. Также МСП-1 способствует росту экспрессии TGFβ1 в очаге, тем самым ускоряя развитие интерстициального фиброза за счёт увеличения экстрацеллюлярного матрикса, клеточной инфильтрации и канальцевого апоптоза [15]. Чрезмерная и неконтролируемая секреция VEGF-A может приводить к образованию афункциональных сосудов в ходе неоангиогенеза, что способствует воспалению, привлечению макрофагов и фиброзу [16]. Также VEGF-A активирует синтез МСП-1 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что ведёт к прогрессированию фибротических изменений межуточной ткани [17]. Таким образом, все три фактора активно участвуют в процессах воспаления и фиброза, происходящих при гломерулонефрите, однако работ, посвящённых комплексному анализу экспрессии всех трёх факторов в почечной ткани и её влиянию на течение гломерулонефрита, нам не встречалось.

В ходе исследования было установлено, что

выраженность суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 наблюдается в большей мере при гематурических формах гломерулонефрита, протекающих без изменений уровня альбумина крови, что определённым образом определяет их роль в развитии и прогрессировании изменений в почечной ткани при нефритах, сопровождающихся развитием нефритического синдрома. Это же следует из результатов, демонстрирующих связь суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 с морфологическими проявлениями в большей мере свойственными нефритическим формам гломерулонефрита (депозиты IgA, мезангиальная гиперклеточность).

Повышение экспрессии изученных факторов показало своё влияние на развитие фиброза и утолщение стенок почечных сосудов, фиброз клубочков и интерстиция, отражающих в целом комплекс репаративного ремоделирования почечной ткани в условиях воспалительного процесса. Развитие фибротических изменений является известным фактором прогрессирования гломерулонефрита. Последнее позволило выявить влияние суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 на дальнейшее течение гломерулонефрита, сопровождающееся прогрессированием болезни в виде снижения СКФ спустя 12 мес. наблюдения за больными.

Выводы:

1. Повышение суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 при гематурических формах гломерулонефрита свидетельствует о роли данных факторов в развитии воспалительного процесса в большей степени при этих формах болезни.
2. Установлено, что повышение выраженности суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 ассоциируется с проявлениями почечного ремоделирования при гломерулонефрите (сосудистое ремоделирование, развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза).
3. Показано, что повышение выраженности суммарной экспрессии МСП-1+VEGF-A+TGFβ1 сопровождается повышением вероятности

быстрого снижения почечной функции при гломерулонефрите при двенадцатимесячном наблюдении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Козловская Л.В., Непринцева Н.В. Система самозащиты почки: современный взгляд на механизмы, определяющие течение и исход гломерулонефрита (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2013;15(3):174-183. eLIBRARY ID: 20401676
2. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Варшавский В.А., Голицына Е.П. Определение экскреции с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у больных ХГН как метод оценки процессов фиброгенеза в почке. *Клиническая нефрология*. 2010;3:51-55. eLIBRARY ID: 15126464
3. Huynh P, Chai Z. Transforming growth factor β (TGF $\beta 1$) and related molecules in chronic kidney disease (CKD). *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(2):287-313. doi: 10.1042/CS20180438
4. Cruz I, Ziyadeh MC, Isono FN, Kouahou M, Han D, Kalluri R. et al. Effects of high glucose and TGF- $\beta 1$ on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int*. 2002;62:901-913. DOI:10.1046/j.1523-1755.2002.00528.x
5. Inoki K, Haneda M, Maeda S, Koya D, Kikkawa R. TGF- $\beta 1$ stimulates glucose uptake by enhancing GLUT1 expression in mesangial cells. *Kidney Int*. 1999;55(5):1704-12. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00438.x
6. Meng XM, Chung AC, Lan HY. Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(4):243-54. doi: 10.1042/CS20120252
7. Qi W, Chen X, Polhill TS, Sumual S, Twigg S, Gilbert RE, et al. TGF- $\beta 1$ induces IL-8 and MCP-1 through a connective tissue growth factor-independent pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(3):F703-9. doi: 10.1152/ajprenal.00254.2005
8. Deshmene SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027
9. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyond immunity: a review. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21-22):1570-9. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.006
10. Sung FL, Zhu TY, Au-Yeung KK, Siow YL, O K. Enhanced MCP-1 expression during ischemia/reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF- κ B. *Kidney Int*. 2002;62(4):1160-70. doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid577.x
11. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF- κ B and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells. *Kidney Int*. 2000;57(6):2285-98. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00089.x
12. Haller H, Bertram A, Nadrowitz F, Menne J. Monocyte chemoattractant protein-1 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):42-9. doi: 10.1097/MNH.0000000000000186
13. Viedt C, Dechend R, Fei J, Hänsch GM, Kreuzer J, Orth SR. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor- κ B and activating protein-1. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(6):1534-47. doi: 10.1097/01.asn.0000015609.31253.7f
14. Burt D, Salvidio G, Tarabra E, Barutta F, Pinach S, Dentelli P, et al. The monocyte chemoattractant protein-1/cognate CC chemokine receptor 2 system affects cell motility in cultured human podocytes. *Am J Pathol*. 2007;171(6):1789-99. doi: 10.2353/ajpath.2007.070398
15. Tarabra E, Giunti S, Barutta F, Salvidio G, Burt D, Deferrari G, et al. Effect of the monocyte chemoattractant protein-1/CC chemokine receptor 2 system on nephrin expression in streptozotocin-treated mice and human cultured podocytes. *Diabetes*. 2009;58(9):2109-18. doi: 10.2337/db08-0895
16. Worawichawong S, Worawichawong S, Radinahamed P, Muntham D, Sathirapongsasuti N, Nongnuch A, et al. Urine Epidermal Growth Factor, Monocyte Chemoattractant Protein-1 or Their Ratio as Biomarkers for Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Primary Glomerulonephritis. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(6):997-1007. doi: 10.1159/000452595
17. Afsar B, Afsar RE, Dagal T, Kaya E, Erus S, Ortiz A, et al. Capillary rarefaction from the kidney point of view. *Clin Kidney J*. 2018;11(3):295-301. doi: 10.1093/ckj/sfx133

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5329-7050.

Мухтарова Айтан Валик кызы, врач-терапевт поликлиники №1 Клинической больницы ОАО РЖД, Ростов-Главный, Ростов-на-Дону, Россия, ayka.mukhtarova@gmail.com.

Синельник Елена Александровна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУ «Областная клиническая больница №2», Ростов-на-Дону, Россия, ob2p@mail.ru.

Information about the authors

Michael M. Batiushin, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of Internal Medicine Department #2 of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: batjushin-m@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5329-7050.

Aitan Valik kzy Mukhtarova, General practitioner of Polyclinic No. 1 of the Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Rostov-Glavny, Rostov-on-Don, Russia, ayka.mukhtarova@gmail.com.

Elena A. Sinelnik, Head of the pathology department of Regional Clinical Hospital No. 2, Rostov-on-Don, Russia, ob2p@mail.ru.

Получено / Received: 09.11.2022

Принято к печати / Accepted: 03.12.2022

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ У ЛИЦ С КИСТОЗНОЙ ТРАНСФОРМАЦИЕЙ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.Г. Рудь, Е.В. Балязина, Н.Р. Телесманич, З.И. Микашинович

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

Цель: определить содержание мелатонина и показатели антигипоксической устойчивости, состояние антиоксидантной защиты по данным определения уровня лактата, пирувата и показателей системы глутатиона (глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы) у пациентов с кистозной трансформацией шишковидной железы (КШЖ). **Материалы и методы:** за период с января 2015 по декабрь 2016 гг. было обследовано 5930 пациентов, среди них 300 человек — с кистозной трансформацией шишковидной железы. Для лабораторного обследования было отобрано 56 человек. Возраст обследованных составлял от 25 до 43 лет. Из них 37 человек с кистозной трансформацией шишковидной железы (КШЖ) (20 женщин, 17 мужчин), 19 человек — контрольная группа. Полученные данные рассматривали как относительно общей группы пациентов с данным заболеванием, так и относительно разделения по гендерному признаку (мужчины, женщины) и объемам КШЖ («большая», «малая»). **Результаты:** в общей группе пациентов регистрировалось увеличение содержания мелатонина в слюне и крови во всех порциях. На этом фоне превалировала аэробная направленность обмена, усиление процессов расхода и восстановления восстановленного глутатиона, что свидетельствует о включении механизмов адаптивно-компенсаторной перестройки функционального состояния организма. **Заключение:** продукция мелатонина у пациентов с кистозной трансформацией шишковидной железы находится во взаимосвязи с величиной кист, при этом наиболее выраженная продукция регистрируется в ночное время. У женщин в большей мере, чем у мужчин, обнаруживаются признаки стимуляции кислородзависимых процессов, что указывает на интенсивность адаптивных реакций и устранение токсических продуктов в ответ на стресс, связанный с наличием кист.

Ключевые слова: трансформация шишковидной железы, смешанная слюна, кровь, метаболит

Для цитирования: Рудь Э.Г., Балязина Е.В., Телесманич Н.Р., Микашинович З.И. Взаимосвязь уровня мелатонина и показателей кислородзависимых процессов у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):84-91. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91

Контактное лицо: Эвелина Германовна Рудь, telesmanich28@gmail.com

CYSTIC TRANSFORMATION OF THE PINEAL GLAND: CLINICAL FEATURES AND LABORATORY ANALYSIS OF SALIVA AND BLOOD

E.G. Rud, E.V. Balyazina, N.R. Telesmanich, Z.I. Mikashinovich

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

Objective: to determine the content of melatonin and indicators of antihypoxic resistance, the state of antioxidant protection according to the determination of the level of lactate, pyruvate and indicators of the glutathione system (glutathione reductase and glutathione peroxidase) in patients with cystic transformation of the pineal gland (CSG). **Materials and methods:** during the period from January 2015 to December 2016, 5930 patients were examined, including 300 people with cystic transformation of the pineal gland. 56 people were selected for laboratory examination. The age of the examined patients ranged from 25 to 43 years. Of these, 37 people with cystic transformation of the pineal gland (CSG): 20 women — people, and men — 17 people, 19 people — the control group. The data obtained were considered both in relation to the general group of patients with this disease, and in relation to the division according to gender (men, women), and the volume of HTCW ("large", "small"). **Results:** in the general group of patients, an increase in the content of melatonin in saliva and blood was recorded in all portions. Against this background, the aerobic direction of metabolism prevailed, the processes of consumption and restoration of

reduced glutathione increased, which indicates the activation of the mechanisms of adaptive-compensatory restructuring of the functional state of the body. **Conclusion:** melatonin production in patients with cystic transformation of the pineal gland is correlated with the size of the cysts, with the most pronounced production being recorded at night. In women, to a greater extent than in men, signs of stimulation of oxygen-dependent processes are found, which indicates the intensity of adaptive reactions and the elimination of toxic products in response to stress associated with the presence of cysts.

Keywords: pineal gland transformation, mixed saliva, blood, metabolome

For citation: Rud E.G., Balyazina E.V., Telesmanich N.R., Mikashinovich Z.I. Cystic transformation of the pineal gland: clinical features and laboratory analysis of saliva and blood. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):84-91. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-84-91

Corresponding author: Evelina G. Rud, telesmanich28@gmail.com

Введение

Актуальность проблемы кистозной трансформации шишковидной железы (КШЖ) обоснована участвовавшими «случайными находками» с не всегда понятной клинической картиной, а также с отсутствием адекватной тактики ведения больных. Вопросы, связанные со стратегией наблюдения и показаний к хирургическому лечению, в настоящее время остаются без однозначного ответа [1,2].

Углублённое изучение патогенеза кист шишковидной железы является необходимым этапом для совершенствования диагностического процесса и разработки схем паллиативного лечения [3,1].

КШЖ является доброкачественным образованием в пинеальной области непосредственно в шишковидном теле. Имеются данные, что КШЖ могут вызывать головную боль, гидроцефалию, нарушение зрения и внезапную смерть. Причина возникновения КШЖ остается неясной. Ряд авторов считает, что киста чаще встречается у молодых женщин, особенно в пору наступления половой зрелости [4]. Описываются различия по полу, сообщается об уменьшении кист с возрастом, что предполагает наличие гормональной связи с развитием КШЖ [5].

Шишковидная железа играет важную роль в системе антигипоксической защиты организма. Установлено, что высокая чувствительность к гипоксии сопровождается угнетением пинеальной функциональной активности и ухудшением антиоксидантной защиты клетки. Шишковидная железа продуцирует мелатонин — эндогенный индоламин, обладающий выраженным антиоксидантным эффектом. Мелатонин можно рассматривать как гормон адаптивного действия, который участвует в синхронизации нейроиммунных, физиологических процессах и антистрессовой защиты организма.

Мелатонин называют гормоном ночи, так как его пик приходится на тёмное время суток. В доступной литературе мы не встретили данных об изменении уровня мелатонина у пациентов с КШЖ. Проведённые исследования показали, что мелатонин обладает широким спектром физиологических функций, одним из которых явля-

ется его антиоксидантный эффект. Механизм антиоксидантного действия мелатонина связан с его влиянием на токсичные гидроксильные радикалы, он — эффективный перехватчик активных форм кислорода, который уничтожает радикал оксида азота. Наряду с этим, влияет на систему обмена глутатиона. Антиоксидантный эффект мелатонина направлен на сохранения ДНК, защищает от свободнорадикального повреждения липиды и белки. В связи с этим считается, что мелатонин может быть главной молекулой в системе защиты организма от окислительного стресса. Взаимодействуя одновременно с эндонейрокринной и иммунной системами, мелатонин оптимизирует гомеостаз и осуществляет защиту от стресса [6-8].

Показано [9-11], что использование слюны как биоматериала имеет преимущество по сравнению с использованием венозной или капиллярной крови, что обусловлено неинвазивностью сбора, отсутствием риска инфицирования и, что немаловажно, возможностью сбора материала в необходимое для исследования время.

Цель исследования — проанализировать частоту встречаемости кистозной трансформации по данным кабинета МРТ за последние пять лет, определить содержание мелатонина и показатели антигипоксической устойчивости, состояние антиоксидантной защиты по данным определения коэффициента соотношения лактата, пирувата, показателя обмена глутатиона (содержание восстановленного глутатиона, активность глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы) в смешанной слюне у пациентов с КШЖ в зависимости от её размера, возраста и гендерных особенностей пациента.

Материал и методы

За период с января 2015 по декабрь 2016 гг. было обследовано 5930 пациентов, среди них 300 человек с кистозной трансформацией шишковидной железы. Для лабораторного обследования было отобрано 56 человек. Возраст обследованных составлял от 25 до 43 лет. Из них 37 человек с кистозной трансформацией шиш-

ковидной железы (КШЖ) (20 женщин, 17 мужчин), 19 человек — контрольная группа. Все процедуры по исследованию выполнялись после подписания пациентами информированного согласия. Пациенты обращались с жалобами на головные боли давящего характера в лобно-височно-теменной области, нарушение сна, неудовлетворённость качеством сна, утреннюю сонливость. 5 пациенток предъявляли жалобы на невозможность зачатия в течение трёх лет, аноргазмию в дополнении к основным жалобам при отсутствии изменений гормонального фона по данным лабораторной диагностики. В неврологическом статусе при осмотре пациентов очаговой неврологической симптоматики выявлено не было. Диагноз кистозной трансформации шишковидной железы ставился на основании заключения МРТ головного мозга, на серии томограмм высокого разрешения.

По результатам МРТ-исследования, у 37 пациентов была подтверждена кистозная трансформация шишковидной железы, соответственно их отнесли к клинической группе, а у 19 человек диагноз не подтвердился (группа контроля). Согласно обнаруженным объёмам кист на МРТ, пациентов условно разделили на три группы: I группа (n=19) — контрольная группа, II группа (n=13) — МРТ головного мозга $0,79 \times 0,56$ см³ (кисты «большого» — $0,6$ – $0,8$ см³) и III группа (n=15) — МРТ головного мозга $0,42 \times 0,48$ см³ (кисты «малого» размера от $0,3$ – $0,5$ см³). Так как в исследовании принимали участие лица обоих полов, то было принято решение рассмотреть полученные результаты относительно гендерной принадлежности: I группа (n=19) — контрольная группа, II группа (n=17) — клиническая группа «мужчины» и III группа (n=20) — клиническая группа «женщины».

Для анализа метаболических изменений у пациентов всех групп проводили лабораторно-химические исследования в слюне и крови. Слюну (ротовую жидкость) собирали натошак без стимуляции два раза в сутки (утром и ночью), а забор крови проводили только утром. В полученном биоматериале определяли уровни, пириновинной кислоты (ПБК), лактата, восстановленного глутатиона (GSH) и концентрации белка по Лоури, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) с использованием комплекса спектрофотометрических методов [11]. Мелатонин в анализах определяли при помощи высокоэффективной хроматографии — масс-спектрометрии (прибор Agilent 1200 Series) [9].

Полученные данные были статистически обработаны и проанализированы с помощью программного продукта Statistica 13.0, Microsoft Office Excel Worksheet. Перед использованием методов описательной статистики определяли

тип распределения количественных признаков. При распределении признаков, отличном от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ), результаты представляли в Me (LQ и UQ). Оценку статистической значимости между средними оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости между независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни (при отличии распределения от нормального). Статистически достоверными считали отличия соответствующие оценке ошибки вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты

Содержание мелатонина в слюне и крови в зависимости от размера кист

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу (контрольную) вошли люди, у которых на МРТ головного мозга не были обнаружены кисты шишковидной железы, во вторую группу вошли пациенты с кистами «больших» размеров (в среднем $0,790,56$), в третью группу — с кистами «малых» размеров (в среднем $0,420,48$).

Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 1 и 2.

У пациентов второй группы (кисты «больших» размеров) мелатонин ночной в слюне увеличивался в 2,5 раза ($p < 0,05$) относительно контрольной группы (группа 1). В утренней порции содержание мелатонина в слюне несколько стало ниже по сравнению с ночными данными, но превышало данные контроля так же в 2 раза ($p < 0,05$). В утренней порции крови уровень мелатонина превышал исходные значения в 1,5 раза ($p < 0,05$). Таким образом при наличии КШЖ больших размеров наблюдается увеличение выработки мелатонина как в слюне, так и в крови в среднем в 2 раза.

У пациентов третьей группы содержание мелатонина в ночной порции слюны незначительно превышало данные контроля на 56% ($p < 0,05$), что значительно ниже (в 1,3 раза), чем во второй группе в данный период наблюдения. В утренней порции мелатонина у пациентов с «малой» кистой было выявлено снижение содержания гормона по отношению к контрольной группе на 15% ($p < 0,05$), и такая же тенденция сохранялась и в утренней порции мелатонина в крови, что документировалось снижением на 14% ($p > 0,05$). Таким образом, выявлена определенная зависимость между размером кисты и продукцией гормона. Обращает на себя внимание противоположная динамика:

Таблица 1

Содержание мелатонина в слюне и крови у пациентов с кистами «больших» размеров

Группа	I группа, n=19 (контрольная группа)			II группа, n=13 (МРТ головного мозга 0,79×0,56 см ³)		
Показатель	Мелатонин в слюне		Мелатонин в крови	Мелатонин в слюне		Мелатонин в крови
Время	ночью	утром	утром	ночью	утром	утром
m±m	14,6±1,2	10,0±0,8	19,2±2,2	33,0±3,1	21,2±4,6	31,3±4,1
δ	4,2	2,7	14,5	10,8	16,0	14,7
med	14,3	92	15,9	30,6	16,3	35,0
min↔max	5,72↔20,7	6,32↔17,3	4,8↔58,1	22,3↔54,0	11,5↔71,3	10,6↔70
p				<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p — достоверно относительно контрольной группы, при p≤0,05 изменения достоверны

Таблица 2

Содержание мелатонина в слюне и крови у пациентов с кистами «малых» размеров

Группа	I группа, n=19 (контрольная группа)			III группа, n=15 (МРТ головного мозга 0,42×0,48 см ³)		
Показатель	Мелатонин в слюне		Мелатонин в крови	Мелатонин в слюне		Мелатонин в крови
Время	ночью	утром	утром	ночью	утром	утром
m±m	14,6±1,2	10,0±0,8	19,2±2,2	22,8±0,97	8,5±0,7	16,1±5,0
δ	4,2	2,7	14,5	1,93	1,3	10,0
med	14,3	92	15,9	22,6	8,9	11,5
min↔max	5,72↔20,7	6,32↔17,3	4,8↔58,1	19,9↔25,0	6,5↔9,7	11,31↔34,1
p				<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: p — достоверно относительно контрольной группы, при p≤0,05 изменения достоверны

у людей с «большими» кистами выше содержание мелатонина, тогда как у людей с «малыми» кистами формируется тенденция к снижению содержания гормона в анализах, при чём при кистах «больших» размеров мелатонина продуцируется в среднем в 2,5 раза больше, чем при формировании кист «малых» размеров.

Метаболические изменения у больных с кистозной трансформацией шишковидной железы

У пациентов с верифицированной кистой шишковидной железы определяли показатели, свидетельствующие о чувствительности к гипоксии по данным определения уровня лактата, пирувата и коэффициента отношения лактата/пирувата (табл. 3).

Уровень лактата в клинической группе практически не изменяется тогда, как содержание ПВК увеличивается на 24% (p>0,05) соответственно, отношение лактат/пируват достоверно снижается на 26% (p<0,05). Полученные данные указывают на тенденцию к активации аэробных

процессов и стимуляцию тканевого дыхания.

Учитывая, что ряд авторов [12] отмечает тесную взаимосвязь между изменением продукции мелатонина и уровнем глутатионовой антиоксидантной защиты представляло интерес определение показателей обмена глутатиона.

Как следует из таблицы, у пациентов клинической группы уровень глутатиона снижался на 42% (p<0,05). Обращает на себя внимание тот факт, что на этом фоне активировалась глутатионредуктаза, направленная на восстановление уровня глутатиона. Активность глутатионпероксидазы достоверно повышалась на 39% (p<0,05), что указывает на стимуляцию кислородзависимых процессов направленных на снижение продуктов перекисного окисления. Таким образом, наблюдается коррелятивная связь между направленностью изменений коэффициента лактат/пируват и активностью ферментов антиоксидантной защиты, которые, на наш взгляд, можно расценивать как активацию адаптивно-компенсаторного потенциала пинеалоцитов в ответ на формирование кисты.

Таблица 3

Метаболические изменения в слюне у больных с кистой шишковидной железы

Группа	I группа, n=19 (контрольная группа)				
Показатель	Лактат мкмоль/мг белка	ПВК мкмоль/мг белка	GSH, мкмоль/мг белка	ГР, мкмоль/мг белка	ГПО, мкмоль/мг белка
m±m	6,2±0,3	0,51±0,05	19,0±1,9	0,14±0,02	145,9±13,2
δ	1,2	0,19	7,9	0,09	56
med	6,6	0,46	17,4	0,11	158
min↔max	4,2↔8,4	0,3↔0,9	10,8↔35,8	0,05↔0,4	62↔240
p					
Группа	II группа, n=37 (клиническая группа)				
Показатель	Лактат мкмоль/мг белка	ПВК м кмоль/мг белка	GSH, мкмоль/мг белка	ГР, мкмоль/мг белка	ГПО, мкмоль/мг белка
m±m	6,3±0,3	0,63±0,04	11,0±0,85	0,22±0,02	202,4±16,5
δ	1,7	0,22	5,2	0,1	100
med	86	0,6	10,4	0,2	193
min↔max	4,2↔11,3	0,38↔2,2	2,42↔32,8	0,08↔0,43	69↔574
p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p — достоверно относительно контрольной группы, при p≤0,05 изменения достоверны

Таблица 4

Метаболические изменения в слюне у мужчин с кистой шишковидной железы

Группа	I группа, n=19 (контрольная группа)					
Показатель	Лактат мкмоль/ мг белка	ПВК мкмоль/ мг белка	Лактат/ Пируват	GSH, мкмоль/ мг белка	ГР, мкмоль/ мг белка	ГПО, мкмоль/ мг белка
m±m	6,2±0,3	0,51±0,05	14,5±1,2	19,0±1,9	0,14±0,02	145,9±13,2
δ	1,2	0,19	5,1	7,9	0,09	56
med	6,6	0,46	14,0	17,4	0,11	158
min↔max	4,2↔8,4	0,3↔0,9	6,3↔24,3	10,8↔35,8	0,05↔0,4	62↔240
p						
Группа	II группа, n=17 (клиническая группа «мужчины»)					
Показатель	Лактат мкмоль/мг белка	ПВК м кмоль/мг белка	Лактат/ Пируват	GSH, мкмоль/мг белка	ГР, мкмоль/мг белка	ГПО, мкмоль/мг белка
m±m	7,4±0,43	0,53±0,04	14,9±1,4	9,8±1,8	0,26±0,02	136,6±2,1
δ	1,7	0,16	5,5	3,3	0,09	48,5
med	6,7	0,47	13,7	10	0,27	117
min↔max	5,6↔11,3	0,38↔0,96	6,3↔26,3	2,4↔18,3	0,11↔0,43	69↔239
p	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p — достоверно относительно контрольной группы, при p≤0,05 изменения достоверны

Метаболические изменения в слюне у пациентов с кистозной трансформацией шишковидной железы в зависимости от гендерной принадлежности

При рассмотрении полученных результатов у мужчин нами обнаружено (табл. 4), что в группе «мужчин» соотношение лактат/пируват прак-

тически не изменяется, что свидетельствует о сохранении базального уровня аэробной и анаэробной фазе обмена веществ.

Анализ показателей системы глутатиона указывает на резкое снижение содержания глутатиона на 48 % (p<0,05), тогда как активность глутатионредуктазы повышается на 86 % (p<0,05),

Таблица 5

Метаболические изменения в слюне у женщин с кистой шишковидной железы

Группа	I группа, n=19 (контрольная группа)					
Показатель	Лактат мкмоль/ мг белка	ПВК мкмоль/ мг белка	Лактат/ Пируват	GSH, мкмоль/ мг белка	ГР, мкмоль/ мг белка	ГПО, мкмоль/ мг белка
m±m	6,2±0,3	0,51±0,05	14,5±1,2	19,0±1,9	0,14±0,02	145,9±13,2
δ	1,2	0,19	5,1	7,9	0,09	56
med	6,6	0,46	14,0	17,4	0,11	158
min↔max	4,2↔8,4	0,3↔0,9	6,3↔24,3	10,8↔35,8	0,05↔0,4	62↔240
p						
Группа	III группа, n=20 (клиническая группа «женщины»)					
Показатель	Лактат мкмоль/мг белка	ПВК м кмоль/мг белка	Лактат/ Пируват	GSH, мкмоль/мг белка	ГР, мкмоль/мг белка	ГПО, мкмоль/мг белка
m±m	5,3±0,02	0,82±0,09	7,1±0,52	12,0±1,5	0,19±0,01	253,3±24
δ	0,94	0,38	2,3	6,4	0,11	104
med	4,95	0,7	7,5	11,1	0,17	242
min↔max	4,2↔8,4	0,54↔2,2	1,1↔10,2	3,9↔32,8	0,08↔0,54	123↔574
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: p — достоверно относительно контрольной группы, при p≤0,05 изменения достоверны

что подтверждает интенсивность расходования глутатиона и необходимость в повышении его ресурсов. При этом активность глутатионпероксидазы (p<0,05) статистически не изменена.

В группе женщин выявлены несколько иные изменения (табл. 5). Содержание лактата достоверно понижено по сравнению как с группой контроля, так и с группой мужчин. Содержание пирувата изменяется однонаправленно, но более выражено, чем у мужчин (увеличение на 38 % (p<0,05)). Соответственно, соотношение лактата/пирувата снижается на 51 % (p<0,05), что указывает на стимуляцию аэробных процессов, выраженную в большей степени, чем в группе у мужчин.

Следует отметить, что содержание глутатиона снижено в обеих группах, то есть не зависит от гендерной принадлежности. Что касается изменений активности глутатионредуктазы, она стимулируется у женщин также, как и у мужчин, но в меньшей степени (на 36% (p<0,05)). Выраженная гендерная зависимость обнаруживается со стороны изменений активности глутатионпероксидазы, которая у женщин резко увеличивается на 74% (p<0,05).

Обсуждение

В доступной литературе мы не нашли сведений по комплексному определению показателей

антиоксидантной защиты и уровня мелатонина при КШЖ в слюне в возрастной категории от 25 до 43 лет несмотря на то, что при других патологиях исследования слюны широко обсуждается [9–11]. Так же нет данных об изменении уровня мелатонина, ассоциированного с клиническими проявлениями при КШЖ. Считается [6–8], что нормальный уровень мелатонина в крови в утренние часы балансирует в районе 8–21 мкг/мл. Повышенные показатели обычно связывают с психическими расстройствами (депрессия, маниакальное состояние). В наших исследованиях выявлена зависимость продукции мелатонина при наличии кист «малых» и «больших» размеров. Этот эффект проявляется в том, что у людей с «малыми» кистами формируется тенденция к снижению содержания гормона в утренних порциях слюны и крови по отношению к контролю на 15%. В крови снижение происходит с 19,2 (контроль) до 16,1 (опыт), в слюне — с 10 (контроль) до 8,5 (опыт). При наличии «больших» кист мелатонин в крови повышается с 19,2 (контроль) до 31 (опыт), в слюне — с 10 (контроль) до 21,2 9 (опыт). По отношению к «малым» кистам показатели мелатонина в слюне «больших» кист превышает в 2–3 раза соответственно. По отношению к контрольной группе у пациентов с КШЖ больших размеров в утренней порции слюны и крови не наблюдалось угнетения продукции мелатонина. Показатели гипоксии у пациентов с КШЖ разных размеров продемонстрировали по-

вышение содержания ПВК на 24%, а соотношение лактат/пируват достоверно снижается на 26%, что свидетельствует о стимуляции аэробных процессов и тканевого дыхания при формировании кист. Известно, что как гипоксия, так и интенсификация клеточного дыхания влияют на уровень антиоксидантной защиты. В свою очередь механизм антиоксидантного действия мелатонина и его влияния на свободные радикалы связан с системой глутатиона [12,6] (глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза), однако описание взаимосвязи и данных параметров, имеющееся в литературе, не затрагивает проблемы формирования КШЖ и исследования слюны. Нами показано, что изучение показателей системы глутатиона в слюне при КШЖ свидетельствовало о стимуляции кислородозависимых процессов, так как уровень глутатиона несколько повышался, но уровни глутатионредуктазы для восстановления, и глутатионпероксидазы увеличивались в 2 раза по отношению к контрольной группе. Можно констатировать, что обменные процессы у женщин в большей степени подвержены адаптивной перестройке кислородозависимых процессов, чем у мужчин. Таким образом, наблюдается коррелятивная связь между направленностью изменений коэффициента лактат/пируват и активностью ферментов антиоксидантной защиты, которые, на наш взгляд, можно расценивать как активацию адаптивно-компенсаторного потенциала пинеалоцитов в ответ на формирование кисты, а именно можно констатировать, что обменные процессы у женщин в большей степени подвержены адаптивной перестройке кислородозависимых процессов, чем у мужчин. У обследо-

мых пациентов не было выявлено зависимости уровня мелатонина от гендерных особенностей. Учитывая вышеизложенное, жалобы пациентов можно объяснить изменением уровня мелатонина в связи с формированием кистозной трансформации шишковидной железы, что в свою очередь влияет на состояние кислородозависимых процессов.

Заключение

Проведенный анализ позволяет прийти к следующим выводам:

1. Продукция мелатонина у пациентов с кистозной трансформацией шишковидной железы находится во взаимосвязи с величиной кист, при этом наиболее выраженная продукция регистрируется в ночное время.
2. У женщин в большей мере, чем у мужчин, обнаруживаются признаки стимуляции кислородозависимых процессов, что указывает на интенсивность адаптивных реакций и устранение токсических продуктов в ответ на стресс, связанный с наличием кист.

Таким образом, становится очевидно, что кистозная трансформация шишковидной железы влияет на функциональное состояние пинеалоцитов и всего организма в целом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berhouma M, Ni H, Delabar V, Tahhan N, Memou Salem S, Mottotese C, et al. Update on the management of pineal cysts: Case series and a review of the literature. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):201-7. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.08.010
2. Al-Holou WN, Terman SW, Kilburg C, Garton HJ, Muraszko KM, Chandler WF, et al. Prevalence and natural history of pineal cysts in adults. *J Neurosurg*. 2011;115(6):1106-14. doi: 10.3171/2011.6.JNS11506
3. Masina R, Ansari Pour A, Beneš V, Berhouma M, Choque-Velasquez J, Eide PK, et al. Surgical treatment of symptomatic pineal cysts without hydrocephalus-meta-analysis of the published literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2022;164(1):61-77. doi: 10.1007/s00701-021-05054-0
4. Коновалова Н.А., Ворожцова И.Н., Павленко О.А., Усов В.Ю., Лукьяненко П.И. Размеры шишковидной железы и ее структура при гиперпролактинемии по данным магнитно-резонансной томографии. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6. doi: 10.17513/spno.29306
5. Абрамов И.Т., Пицхелаури Д.И., Серова Н.К. Киста шишковидного тела. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2017;81(4):113-120. doi: 10.17116/neiro2017814113-120
6. Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Теоретическая медицина*. 2010;23(2):156-166. eLIBRARY ID: 18083442
7. Tenorio Fd, Simões Mde J, Teixeira VW, Teixeira ÁA. Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015;61(3):269-74. doi: 10.1590/1806-9282.61.03.269
8. Di Bella G, Mascia F, Gualano L, Di Bella L. Melatonin anticancer effects: review. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2410-30. doi: 10.3390/ijms14022410
9. Быков И.М., Курзанов А.Н. (ред.). *Клиническая биохимия ротовой жидкости. Монография*. Москва: Издательский дом Академии Естествознания; 2021.

10. Григорьев И.В., Артамонов И.Д., Уланова Е.А., Богданов А.С. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции. *Вестник РАМН*. 2004;7:36-47. eLIBRARY ID: 17038227
11. Микашинович З.И., Летуновский А.В., Волжин О.О., Белоусова Е.С. *Биохимические исследования слюны в клинической практике*. Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет; 2004.
12. Давыдов В.В., Медведев Д.В., Шодиев Д.Р., Некрасова М.С. Влияние экзогенного мелатонина на оксидативный статус и состояние перекисного окисления белков у крыс с моделью алиментарного ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(4):15-21. doi: 10.14341/OMET9561

Информация об авторах

Рудь Эвелина Германовна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>, e-mail: telesmanich28@gmail.com.

Баязина Елена Викторовна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>, e-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Телесманич Наталья Робертовна, д.б.н., проф., профессор кафедры общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>, e-mail: telesmanichnr@gmail.ru.

Микашинович Зоя Ивановна, д.б.н., проф., заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Ростов-на-Дону, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9906-8248>, email: mikashinovich@gmail.com.

Information about authors

Evelina G. Rud, Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: telesmanich28@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>.

Elena V. Balyazina, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>; e-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Natalia R. Telesmanich, doct. Biol. sciences, Professor, Professor of the Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-2864-9675>; e-mail: telesmanichnr@gmail.ru.

Zoya I. Mikashinovich, doct. Biol. sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9906-8248>, e-mail: mikashinovich@gmail.com.

Получено / Received: 13.11.2022

Принято к печати / Accepted: 05.12.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-92-99

ВТОРИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И ЭНДОГЕННЫЙ ГИПЕРКОРТИЦИЗМ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Г. Петрик^{1,2}, Е.Д. Космачева^{1,2}, С.В. Бутаева², В.Л. Смирнова², А.М. Мишина²

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
²ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия

Синдром артериальной гипертензии (АГ) широко распространён в клинической практике. В подавляющем большинстве случаев повышение артериального давления носит эссенциальный характер. Между тем многие клинические ситуации требуют исключения вторичной АГ вследствие ятрогений, почечной, эндокринной, сердечно-сосудистой, неврологической патологии. Особое место в структуре эндокринных АГ занимает патология, связанная с избыточной продукцией кортизола. Несмотря на неоднородность происхождения, эндогенный гиперкортицизм (ЭГ) имеет определённое сходство клинических проявлений. В статье описаны два клинических случая АГ у женщин 32-х лет с различными патогенетическими вариантами эндогенного гиперкортицизма (ЭГ). Представленные истории болезни положены в основу обсуждения особенностей клинико-лабораторных проявлений ЭГ, принципов дифференциальной диагностики и современных подходов к лечению. Целью настоящей публикации является привлечение внимания врачей различных специальностей к раннему выявлению ЭГ, своевременное устранение которого существенно улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, синдром Кушинга, клинический случай, эндогенный гиперкортицизм

Для цитирования: Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Бутаева С.В., Смирнова В.Л., Мишина А.М. Вторичная артериальная гипертензия и эндогенный гиперкортицизм в общей врачебной практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):92-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-92-99

Контактное лицо: Петрик Галина Георгиевна; pgg@mail.ru

SECONDARY ARTERIAL HYPERTENSION AND ENDOGENOUS HYPERCORTISOLISM IN GENERAL MEDICAL PRACTICE

G.G.Petrik^{1,2}, E.D.Kosmacheva^{1,2}, S.V. Butaeva², V.L. Smirnova², A.M. Mishina²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

Arterial hypertension (AH) is a widespread syndrome in clinical practice. In most cases, the blood pressure increase is essential (primary) in nature. Meanwhile, many clinical situations require exclusion of secondary AH due medications and other substances, renal, endocrine, cardiovascular, neurological pathology. A special place in the structure of the endocrine AH is engaged in pathology caused by excessive production of cortisol. Despite its heterogeneous origin, endogenous hypercortisolism (EH) has a certain similarity in clinical manifestations. The article describes two clinical cases of AH in 32-year-old women with different pathogenetic variants of endogenous hypercortisolism (EH). The presented medical histories are the basis for the discussion of features of the clinical and laboratory manifestations of EH, principles of the differential diagnosis and modern approaches to treatment. The aim of this publication is to draw attention of doctors of various specialties to early detection of EH, the timely elimination of which significantly improves the quality and increases the life expectancy of patients.

Ключевые слова: arterial hypertension, blood pressure, Cushing's syndrome, clinical case, hypercortisolism

For citation: Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Butaeva S.V., Smirnova V.L., Mishina A.M. Secondary arterial hypertension and endogenous hypercortisolism in general medical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):92-99. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-92-99

Corresponding author: Galina G. Petrik, pgg@mail.ru

Введение

Синдром артериальной гипертензии (АГ) широко распространён в клинической практике. В настоящее время распространённость АГ среди взрослых составляет 30–45% и, согласно прогнозу, к 2025 г. увеличится на 60%, достигнув 1,6 миллиарда человек [1,2].

В подавляющем большинстве случаев повышение артериального давления (АД) носит эссенциальный (первичный) характер. Между тем многие клинические ситуации требуют исключения АГ в качестве одного из проявлений почечной, эндокринной, сердечно-сосудистой, неврологической патологии, ятрогений, обозначаемых как вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии. Особое место в структуре эндокринных АГ занимают случаи эндогенного гиперкортицизма гипофизарного (болезнь Иценко-Кушинга), надпочечникового (синдром Иценко-Кушинга) и вненадпочечникового (АКТГ-эктопированный синдром) генеза. Общим для всех перечисленных вариантов, помимо устойчивой и, как правило, резистентной к монотерапии АГ, является возникновение в молодом возрасте, наличие разнообразных специфических клинических проявлений, быстрое необратимое поражение органов-мишеней и возникновение тяжёлых осложнений, приводящих при отсутствии адекватного лечения к смерти пациента в ближайшие годы.

Целью настоящей публикации является привлечение внимания врачей различных специальностей к раннему выявлению эндогенного гиперкортицизма (ЭГ), устранение которого существенно улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных.

Клинический случай 1

Пациентка С., 32 года, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» с жалобами на головные боли, связанные с повышением АД до 160/100 мм рт. ст, одышку при умеренных физических нагрузках, общую слабость, быструю утомляемость, избыточный вес с преимущественным расположением жира в области живота, постоянные боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, уменьшение в росте, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, повышение гликемии натощак до 7 ммоль/л.

Из анамнеза. Считает себя больной с 2017 г., когда впервые стала отмечать нарушение менструального цикла (олигоменорея с задержками до трёх месяцев), прибавку в весе с изменением

пропорций тела (увеличение подкожной клетчатки в области живота, лица, появление багровых стрий в области плеч, передней брюшной стенки). В 2020 г. появились сильные боли в спине, повышение АД до 140/100 мм рт. ст. При обследовании диагностирован низкоэнергетический перелом поясничного отдела позвоночника, остеопороз, назначена терапия бисфосфонатами, препаратами кальция, витамина D. В 2022 г. выявлено повышение гликемии натощак до 7 ммоль/л, месяц спустя терапевтом верифицирован диагноз СД 2 типа и гипертензивная болезнь 2 ст., по поводу которых назначена терапия метформином (850 мг/с), периндоприлом (4 мг), заподозрена болезнь Иценко-Кушинга. Направлена в эндокринологическое отделение ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» для уточнения диагноза, определения тактики лечения.

При поступлении общее состояние удовлетворительное, выглядит старше биологического возраста. При осмотре обращает на себя внимание гиперемия лица, области декольте, диспластический тип ожирения (ИМТ 38,1 кг/м²) с преимущественным отложением жира в области живота, молочных желез, VII шейного позвонка, скошенные ягодицы, широкие багровые стрии в области живота, ягодиц, плеч, тонкие щиколотки и запястья. Периферических отёков нет. В легких везикулярное дыхание. Границы сердца расширены влево, тоны сердца приглушены, ритмичные, АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС — 76 уд. в мин. В остальном физикальные данные без существенных отклонений. Изменения внешности пациентки С. представлены на рис.1.

В лабораторных показателях — увеличение кортизола суточной мочи до 3518 нмоль/л (референсные значения — 78–589 нмоль/л), АКТГ крови в 23.00 — 104 пг/мл, в 8.00 — 89 пг/мл (< 46 пг/мл), отсутствие подавления кортизола в ночном подавляющем тесте (НПТ) (819 нмоль/л, <50 нмоль/л), лютеинизирующий гормон — 3,75 мМЕ/мл (0,5–76,3 мМЕ/мл), фолликулостимулирующий гормон — 5,94 мМЕ/мл (1,5–1160 мМЕ/мл), эстрадиол — 192 пмоль/л (71,6–529 пмоль/л), пролактин — 221 мМЕ/мл (59–619 мМЕ/л). Гликемический профиль (на фоне приема метформина) соответствует нормативным показателям, гликированный гемоглобин — 6,3%, липидный спектр: триглицериды — 4,2 ммоль/л (<1,69 ммоль/л), общий холестерин (ОХС) — 5,2 ммоль/л (2,50–5,14 ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) — 3,3 ммоль/л (0,5–3,5 ммоль/л), холестерин высокой плотности (Хс-ЛПВП) — 1,3 ммоль/л (0,93–1,99 ммоль/л). На МРТ гипофиза турецкое седло обычной формы, размеры его не увеличены, дно и стенки имеют ровные



Рисунок 1. Изменения внешности пациентки С.

и чёткие контуры. Гипофиз расположен интраселлярно, его высота — 5 мм, передне-задний размер — 10 мм, латеральный — 15 мм. В левой половине гипофиза определяется очаг пониженного накопления контрастного препарата, распространяющийся в структуру пещеристого синуса слева, размерами до 8×11мм, циркулярно охватывает сифон левой внутренней сонной артерии. Верхний контур гипофиза вогнутый. Воронка смещена вправо. Заключение: МР-картина макроаденомы гипофиза (рис. 2.).

На ЭКГ: синусовая тахикардия 100 уд. в мин., QT — 316 мс, нормальное положение эл. оси. Нарушение в/предсердной проводимости. Гипоксические изменения миокарда. ЭХО-КС: признаки удовлетворительной систолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), гипертрофии ЛЖ, начальные проявления дегенеративных изменений аорты и клапанов. УЗИ органов брюшной полости: признаки холецистолитиаза, диффузных изменений увеличенной печени (по типу жирового

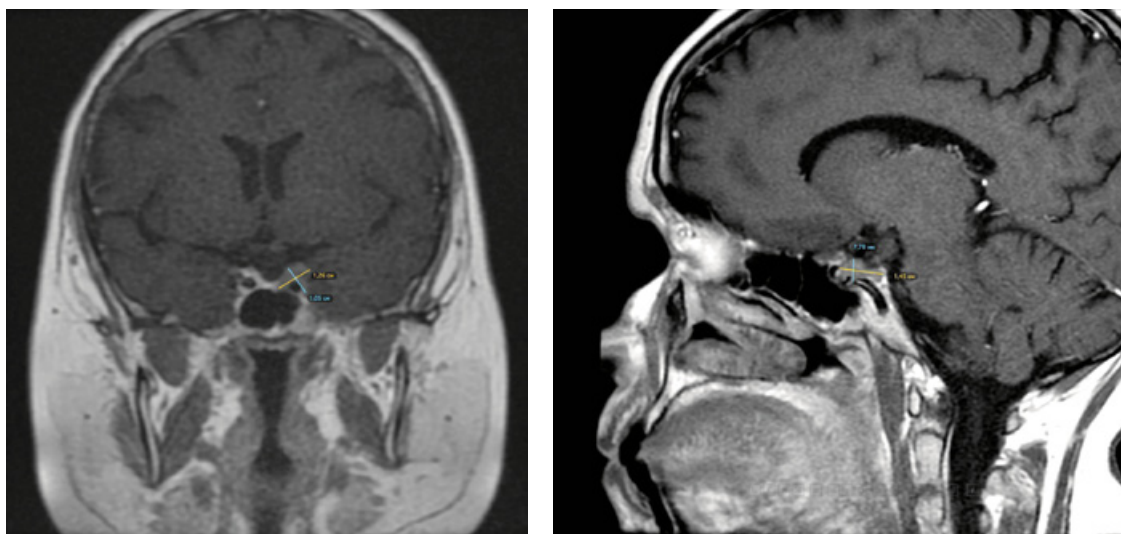


Рисунок 2. МРТ гипофиза пациентки С.

гепатоза), диффузных изменений поджелудочной железы, паренхимы почек, двухстороннего нефролитиаза.

По результатам обследования установлен диагноз: Аденома гипофиза. Болезнь Иценко-Кушинга, тяжёлая форма. Осложнения основного заболевания: диспластическое ожирение (ИМТ — 38,1 кг/м²) с кожно-трофическими изменениями, стероидный остеопороз тяжёлый с компрессионными переломами тел Th₁₀, Th₁₂, L₁, симптоматическая артериальная гипертензия контролируемая, ГЛЖ, риск 4 (целевое АД < 130/80 мм рт.ст.), нейроэндокринная миокардиодистрофия ХСН 1 стадия (II ФК), стероидный сахарный диабет (целевой уровень HbA1c < 6,5%), вторичная аменорея. ГЭРБ: эрозивный рефлюкс-эзофагит. Эритематозная гастропатия. Жировой гепатоз. ЖКБ: калькулезный холецистит. МКБ. Двусторонний нефролитиаз.

Таким образом на протяжении ряда лет у молодой женщины имела АГ и манифестные признаки ЭГ в виде диспластического ожирения с кожно-трофическими изменениями, остеопорозом со спонтанными переломами, вторичной аменорей, метаболическими нарушениями, формированием желчекаменной болезни, двухстороннего нефролитиаза. Причиной ЭГ в данном случае явилась аденома гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга). Между тем в клинической практике возможны случаи избыточной продукции кортизола вследствие аденоматозной трансформации коры надпочечников (синдром

Иценко-Кушинга), клинические проявления которого схожи с гиперкортицизмом гипофизарного происхождения. В этой связи представляем клинический случай 2, иллюстрирующий ЭГ надпочечникового происхождения.

Клинический случай 2

Пациентка Л., 32 года, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» с жалобами на одутловатость, гиперемия лица, потливость, плохой сон, мышечную слабость, прибавку в весе на 5–6 кг за месяц с преимущественным отложением жира в области щек, живота, молочных желез, наличие стрий, истончение кожных покровов, самопроизвольное появление множественных экхимоз (синяков небольших размеров) на теле. Изменения внешности пациентки Л. представлены на рис 3.

Из анамнеза: считает себя больной около 2-х лет, когда стала отмечать повышение АД до 220/130 мм рт. ст., изменение внешности, одутловатость лица, увеличение массы тела с отложением жира преимущественно в области живота и лица, багровые стрии. В течение полутора лет за медицинской помощью не обращалась. Антигипертензивную терапию не получала. С февраля 2022 г. появились самопроизвольно возникающие экхимозы на теле. В апреле



Рисунок 3. Изменения внешности пациентки Л.

2022 г. в связи с повышением АД до 250/140 мм рт. ст. госпитализирована в терапевтическое отделение ЦРБ по м/жительства, где заподозрен вторичный генез АГ, выполнено следующее обследование: АКТГ < 5,00 пг/мл (< 46 пг/мл), альдостерон 171 пг/мл (17,6–230 пг/мл), ренин — 29,8 мКЕд/мл (2,8–39,9 мКЕд/мл). На МРТ выявлено образование правого надпочечника округлой формы с четкими и ровными контурами 2,7×2,6×2,7 см. С диагнозом симптоматическая артериальная гипертензия, риск 3, ХСН I (I ФК по NYHA), *Susp.* Феохромоцитомы надпочечника, синдром Кушинга (?), пациентка была направлена в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского».

При осмотре обращали на себя внимание гиперемия лица, области декольте, мраморность кожных покровов, диспластический тип ожирения (ИМТ — 35,9 кг/м²), скошенные ягодицы, широкие багрово-красные стрии в области живота, ягодиц, множественные экхимозы н/конечностей. В объективном статусе перкуторное расширение левой границы сердца на 1 см от срединно-ключичной линии влево, приглушенность сердечных тонов с ЧСС в 80 уд. в мин., АД — 150/80 мм рт.ст. (на фоне приема индопамида, сартанов). В остальных физикальных данные без существенных изменений. В лабораторных показателях увеличение кортизола суточной мочи до 2111 нмоль/л (78,6–589 нмоль/л), при отсутствии подавления кортизола в ночном подавляющем тесте — 532 нмоль/л (<50 нмоль/л) и АКТГ в 9.00 <5,0 пг/мл. Показатели ренина, альдостерона и метанефринов крови — в референсных значениях. Гликемический профиль 8.00 — 6,5 ммоль/л, 11.00 — 7,03 ммоль/л, 13.00 — 5,02 ммоль/л, 17.00 — 5,03 ммоль/л, 21.00 — 6,13 ммоль/л, глюкозотолерантный тест (капиллярная кровь): гликемия натощак — 5,6 ммоль/л, через 2 часа — 6,4 ммоль/л, HbA1c — 5,8%. В показателях липидного спектра ОХС — 6,4 ммоль/л (2,5–5,1 ммоль/л), ЛПНП — 4,0 ммоль/л (0,5–3,5 ммоль/л), ЛПВП — 1,68 ммоль/л (0,93–1,99 ммоль/л), триглицериды — 1,58 ммоль/л (<1,69 ммоль/л). По данным КТ, объемное образование правого надпочечника 32×28×25 мм в Ø, плотностью в нативе от -7 до +23 НУ, неравномерно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу до 36–86 НУ, в венозную фазу плотностью 62–128 НУ, в отсроченную через 15 минут плотностью 34–52 НУ. Абсолютное вымывание — 72%, относительное — 59%, Заключение: объемное образование правого надпочечника, наиболее вероятно аденома (рис. 4).

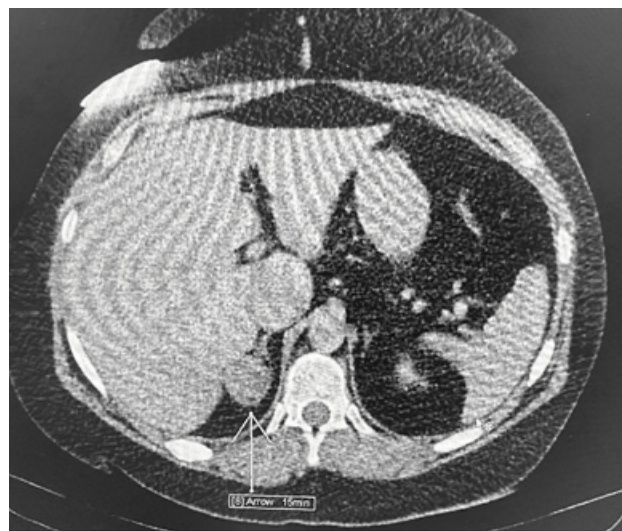


Рисунок 4. Объемное образование правого надпочечника пациентки Л.

На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС в 89 уд. в мин., горизонтальное положение эл. оси. Нарушение в/предсердной проводимости. Преобладание биопотенциалов левого желудочка. По данным ЭХО-КС, уплотнение аорты и створок митрального, аортального, трикуспидального клапанов, утолщение межжелудочковой перегородки 12–13 мм (норма < 10 мм), задней стенки — до 12 мм (норма < 10 мм). Заключение: гипертрофия миокарда ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, на УЗИ органов брюшной полости признаки диффузных изменений печени, стеатогепатоз.

Установлен диагноз: Объемное образование правого надпочечника. Синдром Иценко–Кушинга с диспластическим ожирением (ИМТ — 35,9 кг/м²), кожно-трофическими изменениями, нарушением гликемии натощак. Симптоматическая АГ, контролируемая. Гиперхолестеринемия, риск 3. Целевое АД — 120–129/70–79 мм рт.ст. ХСН I ст. II ФК по NYHA. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: стеатогепатоз.

Обсуждение

Согласно литературным сведениям, заболеваемость ЭГ невысока и составляет 0,2–5 случаев на 1 млн в год [3]. В то же время распространенность АГ у пациентов с ЭГ превышает 80% [4], что обуславливает необходимость исключения избыточной продукции кортизола у пациента с АГ при наличии специфических клинических проявлений. В качестве патогномоничных для ЭГ признаков рассматриваются матронизм (лунообразное лицо с цианотическим румянцем), диспластическое ожирение (преиму-

щественное отложение жировой клетчатки на животе, груди, спине с формированием «надключичных подушечек» и «климактерического горбика» в сочетании со скошенными ягодицами и истончением щиколоток и запястий), слабость проксимальных мышц, широкие багрово-красные стрии, зоны гиперпигментации в области трущихся поверхностей, экхимозы, возникающие даже при незначительных травмах. Кроме того, у большинства больных неблагоприятные метаболические эффекты ЭГ сопряжены с нарушениями углеводного обмена (предиабет/сахарный диабет), атерогенным типом дислипидемий и гиперкоагуляцией формирующих крайне высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, остеопорозом со спонтанными низкоэнергетическими переломами, иммунодефицитом, обуславливающим тяжёлое течение инфекционных поражений различной локализации от рецидивирующего течения пиелонефрита, цистита, синусита до развития бактериемии и сепсиса, желче- и мочекаменной болезнью, психическими расстройствами, гирсутизмом, нарушением половых функций. Выраженность проявлений ЭГ варьируется в зависимости от тяжести и продолжительности избытка глюкокортикоидов, хотя в ряде случаев возможно появление симптоматики и при неоднократных эпизодических повышении уровня кортизола, чередующихся с периодами нормальной секреции (циклический синдром Кушинга) [5,6,7,8].

Несмотря на яркие клинические проявления, диагностика ЭГ может откладываться на годы. Свойственные ЭГ многочисленные «клинические маски» инициируют обращение пациентов к специалистам различного профиля — терапевту, кардиологу, ортопеду-травматологу,

гинекологу, дерматологу, психиатру, урологу, гастроэнтерологу, оказывающих помощь исключительно в рамках «своей» компетенции. Между тем прогноз заболевания определяется широким спектром патогенетических механизмов, поражающих практически все органы и системы и непосредственно зависит от длительности, тяжести и выраженности гиперкортицизма. Возникающие при прогрессировании изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, костно-минерального, углеводного, липидного, белкового обмена, гемостаза со временем приобретают необратимый характер и сохраняются даже в случае устранения ЭГ. В связи с этим ранняя диагностика и последующее устранение причины гиперпродукции кортизола является первоочередной задачей, сохраняющей жизнь пациентов.

Согласно рекомендациям общества эндокринологов [5,7], раннюю диагностику ЭГ целесообразно проводить в группах пациентов с высоким риском гиперкортицизма. Перед проведением лабораторных исследований необходимо исключить приём пациентом глюкокортикоидов (экзогенный гиперкортицизм) и состояния функционального гиперкортицизма (табл. 1).

Диагностический алгоритм ЭГ включает три этапа [5,7]: 1-й — дифференциальная диагностика с функциональным гиперкортицизмом (лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола) → 2-й этап — дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ → 3-й этап — дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома.

Первоначальная лабораторная оценка факта наличия ЭГ включает выполнение как минимум

Таблица 1

Состояния, приводящие к функциональному гиперкортицизму [КР, 2021]

Клинические и лабораторные изменения	Состояния или заболевания
Клинические симптомы ЭГ сочетаются с лабораторными признаками ЭГ	- беременность;
	- депрессия или другая серьёзная психиатрическая патология;
	- алкоголизм;
	- резистентность к глюкокортикоидам;
	- морбидное ожирение;
	- плохо контролируемый сахарный диабет.
Клинические симптомы ЭГ, как правило, отсутствуют, в то время как лабораторно определяется ЭГ	- физический стресс (госпитализация, хирургические вмешательства, боль);
	- тяжёлые нарушения всасывания пищи, недоедание, нервная анорексия;
	- изнуряющие интенсивные тренировки;
	- гипоталамическая аменорея;
	- увеличение кортизол-связывающего глобулина (повышено содержание кортизола в крови, но не в моче).

двух из трёх предлагаемых тестов, включающих оценку суточных колебаний секреции кортизола с определением уровня кортизола в сыворотке или слюне в полночь, супрессивный ночной подавляющий тест (НПТ) с низкими дозами дексаметазона (обычно 1 мг на ночь) и определение суточной продукция кортизола (суточный кортизол мочи). У пациентов с ЭГ циркадный ритм секреции кортизола нарушен, а высокий уровень кортизола в ночные часы является самым ранним и наиболее чувствительным диагностическим признаком данного состояния [7]. В обоих представляемых нами клинических случаях физиологическое подавление кортизола после введения дексаметазона отсутствовало (точка разделения < 50 нмоль/л), в суточной моче выявлено повышение свободного кортизола, что подтверждает наличие у пациенток ЭГ.

После подтверждения наличия синдрома ЭГ переходят к установлению его причины. В подавляющем большинстве случаев (~ 80%) ЭГ развивается из-за избыточного образования адренокортикотропного гормона (АКТГ-зависимая форма), в 20% случаев — вследствие гиперпродукции кортизола надпочечниками (АКТГ-независимый вариант). Выполненное согласно диагностическому алгоритму исследование АКТГ у пациентки С. (клинический случай 1) превышает референсные значения в утренние и вечерние часы, что подтверждает наличие АКТГ-зависимого ЭГ и определяет необходимость проведения дифференциальной диагностики между АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза и АКТГ-эктопированным синдромом. В последнем случае источником избыточной продукции АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормона являются новообразования различной локализации, чаще лёгкие, тимус, поджелудочная железа, различные отделы желудочно-кишечного тракта, к более редким случаям относят медуллярный рак щитовидной железы, хромоффиному, рак матки, яичников, яичек, аппендикса, мочевого пузыря, околоушных и слюнных желез и т.д. Выполненная согласно диагностическому алгоритму [5,7] МРТ гипофиза обнаружила наличие аденомы гипофиза у пациентки С. (клинический случай 1). Напротив, у пациентки Л. (клинический случай 2) утренний АКТГ не превышал 10 пг/мл, что свидетельствует об АКТГ-независимом гиперкортицизме, при котором неконтролируемое высвобождение кортизола осуществляется из надпочечникового очага, чаще аденомы, реже — адренокортикального рака, АКТГ-независимой макронодулярной гиперплазии надпочечников или первичного пигментного узлового заболевания надпочечников. Последующее КТ-исследование органов брюшной полости подтвердило наличие объём-

ного образования правого надпочечника, соответствующее, согласно расчётным показателям вымывания контраста (абсолютное вымывание — более 60%, относительное — более 40%), аденоме.

Таким образом, АГ у обеих пациенток имеет вторичный характер, являясь, по сути, одним из многих проявлений ЭГ у пациентки С. гипоталамического генеза, а у пациентки Л. — надпочечникового. Поскольку методом выбора лечения ЭГ является резекция источника АКТГ или избытка надпочечникового генеза [9], после проведения преоперационной подготовки планируется госпитализация пациентки С. в нейрохирургическое отделение, а пациентки Л. — в отделение эндокринной хирургии для оперативного лечения.

Заключение

Представленные истории болезни двух молодых женщин 32-х лет свидетельствуют о сложностях выявления ЭГ у пациентов с АГ. С одной стороны, невысокая распространённость ЭГ и отсутствие личного опыта не позволяют врачу в ряде случаев преодолеть стереотипность клинического мышления, направленного на установление преобладающей в рутинной практике эссенциальной гипертензии, с другой — многообразная симптоматика, наличие коморбидной патологии формирует ложную диагностическую гипотезу наблюдения пациента у специалистов различного профиля в зависимости от доминирующих клинических проявлений без выявления истинной причины, лежащей в основе происходящего. Между тем тщательный сбор жалоб, анамнеза, детальный анализ совокупности патогномичных клинических признаков (артериальная гипертензия, диспластическое ожирение, гирсутизм, половые дисфункции) и сопряжённых изменений углеводного, белкового, липидного, костного метаболизма формирует клиническое подозрение на наличие ЭГ. Последующее выполнение современных диагностических алгоритмов позволяет своевременно выявить и устранить причину ЭГ, существенно улучшая прогноз заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of world-wide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
- Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jørgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1-5. doi: 10.1159/000314297
- Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017;96(7):453-461. PMID: 29094913.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Вагапова Г.Р. и соавт. *Клинические рекомендации Болезнь Иценко-Кушинга: Клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения*. Москва, 2014.
- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M33-8. doi: 10.1530/EJE-15-0464
- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1

Информация об авторах

Петрик Галина Георгиевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии 1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-эндокринолог ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-4145-5602, pgg@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0001-8600-0199

Бутаева Светлана Васильевна, заведующий эндокринологическим отделением ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-4823-4100, svetbutaeva@mail.ru

Смирнова Вероника Леонидовна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-5424-6677, mirn@rambler.ru

Мишина Анастасия Михайловна – врач-эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «НИИ-Краевая Клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-2939-6307, anastasija-mishina@mail.ru

Information about the authors

Galina G. Petrik, Dr. Sci. (Med.), Professor Chair of Therapy N1, Kuban State Medical University; endocrinologist Endocrinology Department, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0003-4145-5602; pgg@mail.ru

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy 1, Kuban State Medical University; assistant to the head physician by a medical part, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0001-8600-0199

Svetlana V. Butaeva, Head of the Endocrinology Department, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-4823-4100; svetbutaeva@mail.ru

Veronika L. Smirnova, endocrinologist Endocrinology Department, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-5424-6677; mirn@rambler.ru

Anastasia M. Mishina, endocrinologist Endocrinology Department, Research Institute – Prof. S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ORCID: 0000-0002-2939-6307; anastasija-mishina@mail.ru

Получено / Received: 02.08.2022

Принято к печати / Accepted: 18.08.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-100-106

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА ЛИРАГЛУТИД: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Е. А. Резникова, А. Р. Бабаева, Р. В. Видикер

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия

Цель: данного исследования явилось обсуждение особенностей применения препарата лираглутид для лечения пациентов с ожирением, анализ динамики метаболических показателей и трудностей, возникающих в процессе терапии, на основании собственных клинических наблюдений. **Материалы и методы:** в статье приведён анализ собственных клинических наблюдений пациенток 55 и 47 лет, получавших терапию лираглутидом по поводу экзогенно-конституционального ожирения II степени. По результатам обследования, у обеих пациенток были установлены признаки гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, нарушения липидного обмена. Эпизодов острого панкреатита в прошлом не было. Наследственность по медуллярному раку щитовидной железы неотягощена, тиреоидный статус в норме. Эскалация дозы лираглутида рекомендована по схеме 0,6 мг в неделю. **Результаты:** на фоне терапии лираглутидом у находившихся под наблюдением пациентов происходило постепенное прогрессивное снижение массы тела на фоне снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи. В динамике была отмечена тенденция к нормализации исходных метаболических нарушений (уменьшение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, нарушений углеводного обмена и липидного профиля). **Заключение:** результаты собственных клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности применения препарата лираглутид в терапии пациентов с ожирением не только для достижения целевых показателей снижения массы тела, но и для коррекции исходных нарушений метаболического статуса.

Ключевые слова: ожирение, лираглутид, метаболические эффекты

Для цитирования: Резникова Е. А., Бабаева А. Р., Видикер Р. В. Метаболические эффекты препарата лираглутид: обсуждение результатов клинических наблюдений. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):100-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-100-106

Контактное лицо: Резникова Елена Александровна, alenareznikova76@mail.ru

METABOLIC EFFECTS OF THE LIRAGLUTIDE: A DISCUSSION OF THE RESULTS OF CLINICAL OBSERVATIONS

Reznikova E. A., Babaeva A. R., Vidiker R. V.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Objective: to discuss the features of the use of the drug liraglutide for the treatment of patients with obesity, to analyze the metabolic parameters dynamic and the difficulties that arise during therapy, based on our own clinical observations. **Materials and methods:** the article provides an analysis of our own clinical observations of patients aged 54 and 47 years who received liraglutide therapy for exogenous constitutional obesity of the II degree. According to the examination results, both patients showed hyperinsulinemia and insulin resistance signs, lipid metabolism disorders. There were no episodes of acute pancreatitis in the past. Heredity for medullary thyroid cancer is not burdened, thyroid status is normal. Dose liraglutide escalation is recommended on a schedule 0.6 mg per week. **Results:** during therapy with liraglutide, patients under observation experienced a gradual progressive decrease in body weight against the background of a decrease in appetite and a decrease in the amount of food consumed. In the dynamics, there was a tendency to normalize the initial metabolic disorders: a decrease in insulin resistance and hyperinsulinemia, carbohydrate metabolism disorders and lipid profile. **Conclusion:** the results of our own clinical observations indicate the effectiveness of the drug liraglutide use in the treatment of patients with obesity, not only to achieve the target weight loss indicators, but also to correct the initial disorders of the metabolic status.

Keywords: obesity, liraglutide, metabolic effects

For citation: Reznikova E. A., Babaeva A. R., Vidiker R. V. Metabolic effects of the liraglutide: a discussion of the results of clinical observations. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(4):100-106. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-100-106

Corresponding author: Elena A. Reznikova, alenareznikova76@mail.ru

Введение

Увеличению числа пациентов, страдающих ожирением, по-прежнему остается общемировым трендом. Лечение ожирения и ассоциированных с ним состояний представляет собой не только медицинскую проблему, но и ложится тяжким экономическим бременем на государственные системы здравоохранения многих стран. Ожирение — многофакторная патология, которая характеризуется развитием «порочного круга», включающего в себя избыточный вес, гиперпродукцию инсулина, инсулинорезистентность, нарушение взаимосвязи периферических и центральных механизмов регуляции процессов насыщения, голода и аппетита [1]. Давно не вызывает сомнения повышение кардиометаболических рисков на фоне ожирения и тесная корреляция данной патологии с развитием сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), различных форм ишемической болезни сердца (ИБС), злокачественных новообразований [2]. Долгое время неуклонное прогрессирующее повышение массы тела считалось закономерным и неизбежным признаком возраста. Снижение двигательной активности, развитие остеохондроза и остеоартроза, респираторные проблемы, в частности нарастающая одышка и синдром обструктивного апноэ сна, нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчнокаменная болезнь, хронический гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени были неизбежными спутниками тучных пациентов во второй половине жизни. Однако растущее число детей, подростков и молодых людей с избыточной массой тела и ожирением вовлекает в круг обозначенных проблем и снижение репродуктивного потенциала целых поколений [3]. Масштабность и разнообразие последствий избыточного веса и ожирения диктует выбор в пользу более активного, настойчивого и последовательного лечения этого заболевания. В настоящее время существуют различные стратегии лечения ожирения, в том числе терапевтическая модификация образа жизни, медикаментозная терапия, бариатрическая хирургия. Однако успешно контролировать проблему избыточного веса в популяции не удаётся. Причинами несостоятельности попыток эффективного контроля тенденции к массовому распространению ожирения и ассоциированных с ним проблем можно считать недостаточную приверженность к поддержанию здорового образа жизни, клиническую инертность и позднее начало терапии, частые рецидивы после успешного снижения веса. К сожалению, выбор препаратов, разрешённых к применению при ожирении, крайне невелик. Одним из наиболее современных и эффективных средств для снижения

массы тела является лираглутид (саксенда) — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) [4,5,6]. Впервые лираглутид был использован для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, однако с 2016 г. применение его одобрено в России для лечения ожирения. Исследования по эффективности и безопасности препарата лираглутид (саксенда) были проведены в рамках программы SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals), включавшей серию из 4 рандомизированных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований («SCALE, ожирение и предиабет», «SCALE, диабет», «SCALE, поддержание массы тела» и «SCALE, апноэ во сне»). В исследовании принимали участие более 5000 пациентов из разных стран, с том числе из России [7]. Было установлено, что препарат обладает преимущественно центральным действием и обеспечивает контроль эмоциогенного пищевого поведения, снижая пищевую мотивацию, уменьшает выраженность голода, повышает чувство насыщения, снижая тем самым потребление энергии без увеличения энергозатрат. ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка, осуществляет роль подвздошно-кишечного тормоза, регулирующего транзит нутриентов в желудочно-кишечном тракте. Однако в отличие от природного ГПП-1 лираглутид оказывает минимальное влияние на моторику желудка [8]. Опыт применения лираглутида (саксенда) в комплексной терапии пациентов с ожирением признан целесообразным [9]. Накопление новой информации о применении препарата в реальной клинической практике, анализ трудностей, возникающих в ходе терапии, даёт возможность адаптировать лираглутид (саксенда) в схемы лечения ожирения, оценивая длительность курса медикаментозного лечения, роль и место, поддерживая адекватный уровень физической активности и сбалансированный рацион питания, учитывая особенности психоэмоционального статуса пациентов.

Цель исследования — обсуждение клинических случаев применения препарата лираглутид (саксенда) для лечения пациентов с ожирением, анализ динамики метаболических и антропометрических показателей и трудностей, возникающих в процессе терапии, на основании собственных наблюдений.

Материалы и методы

В исследовании проведён сравнительный анализ метаболических показателей двух пациенток с ожирением 55 и 47 лет, получавших

комбинированную терапию метформин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки и лираглутидом в дозе 3 мг в сутки (пациент N) и монотерапию лираглутидом в дозе 1,8 мг в сутки (пациент Р). Период наблюдения составил 6 месяцев.

Пациент N.

Женщина, 55 лет, преподаватель вуза, обратилась с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, пристрастие к сладкой пище. Постепенное прогрессивное увеличение массы тела отмечает с 40-летнего возраста. Неоднократно предпринимала попытки снижения веса, ориентирована в вопросах рационального питания. Однако ограничения в рационе носили кратковременный характер. Ведет малоподвижный образ жизни. При осмотре масса тела (МТ) составила 104 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 37 кг/м², что соответствует 2 степени ожирения, окружность талии (ОТ) — 102 см. Клинических и лабораторных признаков эндогенного гиперкортицизма, гипотиреоза и гиперпролактинемии выявлено не было. Сопутствующие заболевания — артериальная гипертензия I степени, целевые значения АД на фоне комбинированной гипотензивной терапии. В ходе обследования имела место нарушенная гликемия натошак: глюкоза венозной плазмы — 6,55 ммоль/л (3,5–6,1), гиперинсулинемия — 35 мкМЕ/мл (2,7–10,4), повышение индекса HOMA-IR — 10,1 (<2,7). Уровень Hb A1c — 6,19%. Общий холестерин — 5,4 ммоль/л (5,15–6,2). По данным анамнеза, нарушение углеводного обмена выявлено не впервые, в течение 5 лет пациентка получает метформин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки. Основной целью лечения было определено снижение массы тела не менее чем на 5 % от исходной за 3–6 месяцев на фоне терапевтической модификации образа жизни. Рекомендовано ведение дневника питания, ограничение суточной калорийности рациона до 1800 ккал, исключение легкоусвояемых углеводов, уменьшение доли жиров до 30 %, интенсификация физической нагрузки. С учётом многолетней истории неуспешных попыток снижения массы тела принято решение о начале медикаментозной терапии лираглутидом (саксенда) в стартовой дозе 0,6 мг в сутки с эскалацией на 0,6 мг еженедельно по общепринятому алгоритму. На дозе 1,2 мг отмечалась тошнота, отмены препарата не потребовалось, однако очередное повышение дозы было отложено на 3 недели. Также пациентку беспокоили периодически возникающие запоры, требовавшие назначения слабительных препаратов. Период наблюдения составил 6 месяцев, после чего лираглутид был отменен на фоне выраженных головных болей, которые пациентка связала с инъекциями препарата.

Пациент Р.

Женщина, 47 лет, врач, обратилась с жалобами на избыточный вес, повышенный аппетит, частые бесконтрольные приёмы пищи. Постепенное увеличение массы тела отмечает с 45-летнего возраста, прогрессирующее нарастание веса спровоцировано хирургической менопаузой. Попытки снижения веса были неоднократно, назначался на короткий период орлистат, приём которого прекратила в связи с выраженным кишечным дискомфортом, болями в животе. Ведет малоподвижный образ жизни, много времени посвящает профессиональной деятельности, имеет широкий круг обязанностей. При осмотре МТ — 89 кг, ИМТ — 31,5 кг/м², что соответствует 1 степени ожирения, ОТ — 94 см. Клинических и лабораторных признаков вторичного эндокринного ожирения не выявлено. По данным УЗИ щитовидной железы, узловые образования — до 14 мм в диаметре, категория TIRADS — 2. Тиреоидный статус в норме, уровень кальцитонина не повышен, семейный анамнез по медуллярному раку щитовидной железы отсутствует, выполнялась пункционная биопсия узла (гистологическая категория II по Bethesda). В ходе обследования нарушения углеводного обмена выявлено не было: глюкоза венозной плазмы — 5,4 ммоль/л (3,5–6,1), Hb A1c — 5,3 %, гиперинсулинемия — 17,1 мкМЕ/мл (2,7–10,4), повышение индекса HOMA-IR — 4,1 (<2,7). Уровень общего холестерина — 5,21 ммоль/л (5,15–6,2), признаки атерогенной дислипидемии, коэффициент атерогенности — 3,4 (3,0–4,0). По данным медицинской документации, ранее было диагностировано нарушение гликемии натошак, назначение метформина сопровождалось развитием запоров, в связи с чем приём прекращен. Целью терапии выбрано снижение массы тела, коррекция метаболических нарушений. Начало медикаментозной терапии лираглутидом (саксенда) в стартовой дозе 0,6 мг в сутки с эскалацией на 0,6 мг еженедельно по общепринятому алгоритму инициировано на фоне терапевтической модификации образа жизни, расширения режима физической нагрузки. Рекомендовано ведение дневника питания, ограничение суточной калорийности рациона до 1800 ккал, уменьшение доли жиров до 30 % легкоусвояемых углеводов. На старте терапии минимальной дозой лираглутида (саксенда) 0,6 мг в сутки отмечалась тошнота, вынуждая пациентку отказываться от приёма пищи, значительно уменьшился аппетит. Очередное повышение дозы до 1,2 мг, а затем до 1,8 мг привело к формированию дискомфорта при глотании, сопровождавшегося болью за грудиной, гиперсаливацией, в связи с чем эскалация дозы была пролонгирована. Также с повышением дозы препарата пациентка отмечает усиление

Таблица 1

Сравнительная характеристика антропометрических и метаболических изменений у пациентов, включенных в исследование, до начала терапии

Признаки	Пациент N	Пациент Р
Пол	женский	женский
Возраст	55	47
ИМТ	37 кг/м ²	31,5 кг/м ²
Ожирение	2 степень	1 степень
Период наблюдения	05.01–20.06.2022	19.02–14.08.2022
АД	140/80 мм рт ст (ГБ 1 степени, беталок 25, арифон-ретард 1.5 мг)	130/80 мм рт ст
Наследственность по СД	+	-
ОТ	102 см	92 см
Масса тела	103 кг	89 кг
Глюкоза натощак	6,55 ммоль/л	5,4 ммоль/л (3,5–6,1)
Hb A1c	6,19 %	5,3 %
Инсулин	35 мкМЕ/мл (2,7–10,4)	21,2 мкЕД/мл (2,7–10,4)
Индекс НОМА-IR	10,1	5,0 (<2,7)
Холестерин	5,4 ммоль/л	5,21 ммоль/л (< 5 ммоль/л)
Триглицериды	1,15 ммоль/л	2,12 ммоль/л (< 1,7 ммоль/л)
Холестерин-ЛПНП	2,83 ммоль/л	3,05 ммоль/л (< 3,0 ммоль/л)
Холестерин-ЛПВП	1,72 ммоль/л	1,19 ммоль/л (> 1,2 ммоль/л)
Коэффициент атерогенности	1,7	3,4 (3,0–4,0)
ТТГ	2,3 мЕД/л	3,39 мЕД/л (0,4–4,0)
Терапия	Саксенда 3,0 мг + метформин 1000 мг 2 раза в сутки	Саксенда 1,8 мг

запоров, требовавших постоянного использования слабительных препаратов. Период наблюдения составил 6 месяцев, в настоящий момент пациентка продолжает принимать препарат в дозе 1,8 мг в сутки.

Сравнительная характеристика антропометрических и биохимических показателей обеих пациенток до начала терапии лираглутидом (саксенда) приведена в таблице 1.

Результаты

На фоне терапии лираглутидом у находившихся под наблюдением пациентов происходило постепенное прогрессивное снижение массы тела на фоне снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи. За период наблюдения длительностью 6 месяцев достигнуто снижение массы тела в среднем на 11,1 %, что может быть расценено как удовлетворительный промежуточный итог терапии. Изменение антропометрических параметров также соответствовала целевому тренду. Снижение МТ за

период наблюдения составило 14 кг у пациента N и 9 кг у пациента Р, ОТ уменьшилась на 7 см и 6 см соответственно. В результате у пациента N степень выраженности ожирения уменьшилась до степени 1, а у пациента Р перешла в категорию «избыточная масса тела». В динамике была отмечена тенденция к нормализации исходных метаболических нарушений, а именно уменьшение инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, нарушений углеводного обмена и липидного профиля. У обеих пациенток на фоне терапии лираглутидом (саксенда) нормализовались показатели углеводного обмена, уменьшилась выраженность инсулинорезистентности, по данным индекса НОМА-IR. У обеих пациенток отмечено уменьшение уровня общего холестерина, хотя и сохраняется некоторое превышение порогового значения, у пациента Р показатели ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов вернулись к диапазону референсных значений.

За время наблюдения были зафиксированы различные побочные эффекты, в частности тошнота, болезненные ощущения при глотании, склонность к запорам, развитие которых не привело к отмене препарата, однако стало

Таблица 2

Сравнительная характеристика антропометрических и метаболических изменений у пациентов, включенных в исследование, через 6 месяцев терапии

Признаки	Пациент 1	Пациент 2
Пол	женский	женский
Возраст	55	47
ИМТ	33,4 кг/м ²	28,3 кг/м ²
Ожирение	1 степень	Избыточная масса тела
Период наблюдения	05.01–20.06.2022	19.02–14.08.2022
ОТ	95 см	86 см
Масса тела	89 кг	80 кг
% снижения МТ	14,2 %	8,01 %
Глюкоза натощак	5,23 ммоль/л	5,1 ммоль/л (3,5–6,1)
Инсулин	9 мкМЕ/мл (2,7–10,4)	17,1 мкЕД/мл (2,7–10,4)
Индекс НОМА-IR	2,09	4,1 (<2,7)
Холестерин	5,1 ммоль/л	5,01 ммоль/л (< 5 ммоль/л)
Триглицериды	1,2 ммоль/л	1,89 ммоль/л (< 1,7 ммоль/л)
Холестерин-ЛПНП	2,7 ммоль/л	3,64 ммоль/л (< 3,0 ммоль/л)
Холестерин-ЛПВП	1,67 ммоль/л	1,26 ммоль/л (> 1,2 ммоль/л)

причиной замедления эскалации дозы, не позволило пациентке №2 достичь полной терапевтической дозы в 3 мг. Жалобы на головную боль стали причиной прекращения терапии у пациентки N.

Сравнительная характеристика антропоме-

трических и биохимических показателей обеих пациенток через 6 месяцев терапии лираглутидом (саксенда) приведена в таблице 2.

Динамика изменения ИМТ кг/м², ОТ см, концентрации глюкозы плазмы натощак ммоль/л и инсулина мкМЕ/мл отражена на рисунке 1.

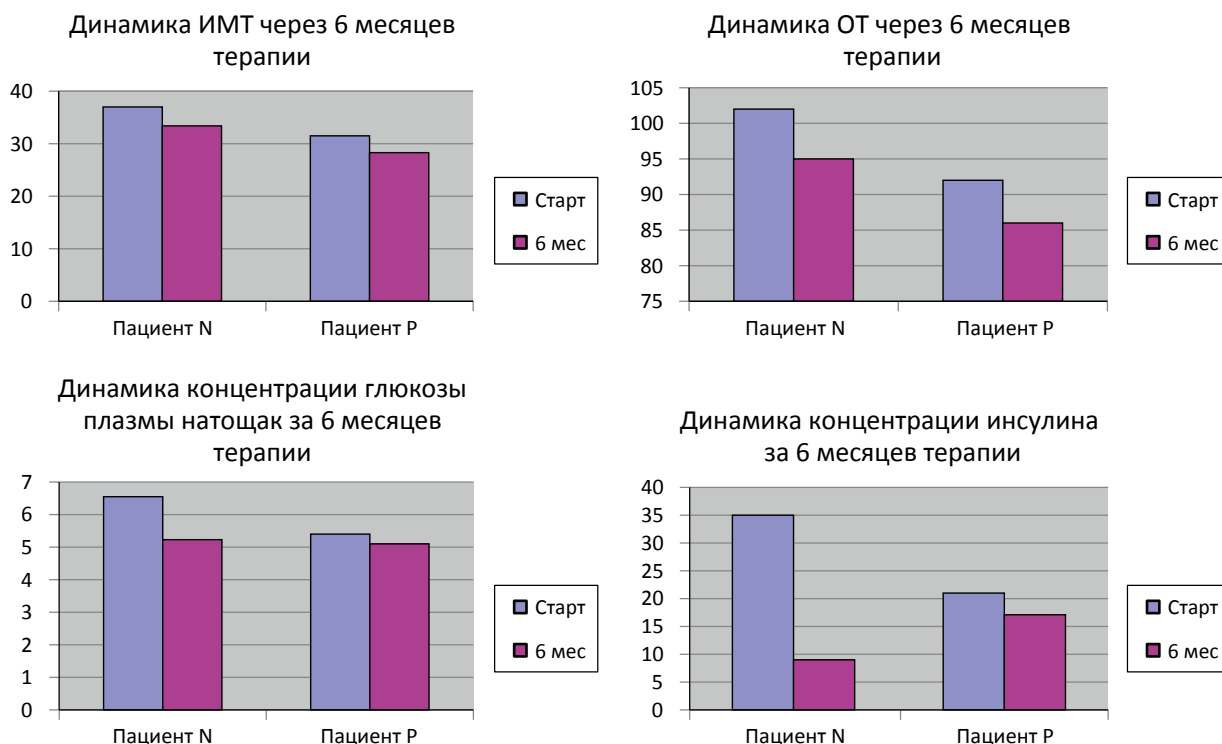


Рисунок 1. Динамика основных антропометрических и лабораторных показателей за 6 месяцев терапии.

Обсуждение

Результаты представленных клинических наблюдений требуют всестороннего анализа. Полученный в обоих случаях положительный ответ на терапию следует расценивать как аргумент в пользу активного использования препарата лираглутид (саксенда) в терапии ожирения. Не только изменение антропометрических параметров, таких как ИМТ, ОТ, удовлетворительную скорость снижения массы тела за период наблюдения, но и метаболические эффекты следует рассматривать как целевые установки при назначении медикаментозного лечения пациентам с ожирением.

Особенностями приведённых клинических наблюдений мы считаем нарушение алгоритма эскалации дозы лираглутида по причине развития побочных эффектов значимой для пациентов интенсивности. Не столь значимое снижение массы тела, а также менее выраженные изменения уровня инсулина, показателей инсулинорезистентности липидного профиля у пациента Р можно объяснить невозможностью увеличения дозы лираглутида до 3 мг в сутки по указанным причинам.

Обе пациентки на момент начала терапии находились в перименопаузальном периоде, когда перестройка работы репродуктивной системы и естественный дефицит эстрогенов закономерно сопровождаются увеличением массы тела на фоне менопаузального метаболического синдрома. Однако это не повлияло на эффективность терапии и динамика снижения массы тела оставалась удовлетворительной.

В рамках описанных клинических случаев успех терапии зависел в большей степени от модификации пищевого поведения вследствие воздействия лираглутида на центральные механизмы регуляции аппетита и в меньшей степени на моторику желудочно-кишечного тракта. Нужно отметить, что за весь период наблюдения у пациентов не произошло значимой интенсификации физической нагрузки, а следовательно, энергозатраты не увеличились. Для пациентов молодого и среднего возраста в отсутствии заболеваний опорно-двигательного аппарата расширение режима двигательной активности является необходимым компонентом лечебной программы ожирения и поддержания оптимальной массы тела и профилактики рецидивов впоследствии.

Обсуждая различные аспекты успешного лечения ожирения, мы не должны недооценивать психоэмоциональный и социальный статус пациентов. Необходимо отметить особенности профессиональной занятости пациентов: в обоих случаях мы наблюдали социально активных,

обладающих высоким интеллектуальным потенциалом женщин, успешно реализовавшим свои карьерные ожидания. Уменьшение объёма и кратности потребления пищи на фоне снижения аппетита, отсутствие зависимости от сладкой и жирной пищи, возможность построить сбалансированный рацион без излишних ограничений повышает уверенность пациента в успехе лечения, закрепляет новые пищевые стереотипы и служит профилактикой рецидивов. Указание на предпринятые в прошлом попытки снижения массы тела, не увенчавшиеся успехом, диктуют необходимость преодолевать клиническую инертность и активнее взаимодействовать с пациентом в вопросах диагностики, обследования, обучения и профилактики ожирения.

Выводы

Результаты собственных клинических наблюдений свидетельствуют об эффективности применения препарата лираглутид в терапии пациентов с ожирением не только для достижения целевых показателей снижения массы тела, но и для коррекции исходных нарушений метаболического статуса. У пациентов молодого и среднего возраста без установленного диагноза ИБС, СД успешное и стабильное снижение веса сопровождается благоприятными метаболическими эффектами и влечет за собой нормализацию показателей углеводного и липидного обмена.

Оставаясь одной из немногих альтернатив лечения пациентов с ожирением, препарат лираглутид всё активнее обсуждается в научных кругах и всё увереннее входит в клиническую практику врачей-эндокринологов. Результаты собственных клинических наблюдений позволяют сделать вывод об эффективности терапии лираглутидом лиц с ожирением различного возраста, с индивидуальной историей неуспешных попыток снижения массы тела, разнообразными нарушениями метаболического статуса. Поддержание оптимальной скорости снижения веса, достижение целевых показателей ИМТ является результатом консенсуса между врачом и пациентом, включающим и формирование обновленного устойчивого стереотипа питания, и удовлетворительный метаболический профиль, и высокое качество жизни, и соответствие эстетическим ожиданиям пациента. Трудностями, с которыми сталкиваются врачи в клинической практике, остаются экономические аспекты терапии, такие как высокая стоимость препарата относительно других разрешенных для лечения ожирения лекарственных средств, недостаточный комплаенс на этапе адаптации дозы в

связи развитием побочных явлений (тошноты и нарушении моторики ЖКТ), неоднозначные метаболические эффекты при оценке изменений углеводного и липидного обмена. Однако несомненный клинический успех применения лираглутида, подтвержденный клиническими наблюдениями, требует его дальнейшего изуче-

ния, накопления новых данных для получения статистически достоверных результатов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Склианик И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):270-278. doi: 10.14341/DM8726
2. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4279. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4279
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):20-28. doi: 10.14341/omet10340
4. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Духарева О.В. Современные подходы к терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа неинсулиновыми препаратами. *Доктор.Ру*. 2021;20(2):30–39. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-30-39
5. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Эффективность терапии лираглутидом 3 мг при лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. *Медицинский Совет*. 2018;(4):86-89. doi: 10.21518/2079-701X-2018-4-86-89
6. Логвинова О.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Комшилова К.А., Ершова Е.В. Комплексная терапия ожирения с использованием препарата лираглутид в суточной дозе 3,0 МГ (клинический случай). В кн.: *Сахарный диабет - пандемия XXI. сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием*. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; 2018. С. 343-344.
7. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(4):270-276. doi: 10.14341/probl9315
8. Романцова Т.И. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3-11. doi: 10.14341/omet201813-11
9. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Попова Е.А. Собственный опыт применения лираглутида 3 МГ для лечения пациентов с ожирением 2-3 степени. В кн.: *Инновационные технологии в эндокринологии. сборник тезисов III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием*. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2017. С. 234-235.

Информация об авторах

Резникова Елена Александровна, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия, alenareznikova76@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3161-377X.

Бабаева Аида Руфатовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия, arbabaeva@list.ru, ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648.

Видикер Раиса Викторовна, к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия, rvidiker@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6150-2093; SCOPUS ID: 57203727593

Information about the authors

Elena A. Reznikova, Cand. Sci. (Med.), assistant Professor of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russia, alenareznikova76@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6150-2093; SCOPUS: 5720-3727-593.

Aida R. Babaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russia, arbabaeva@list.ru, ORCID: 0000-0002-7588-8089; SCOPUS ID: 7005848648.

Raisa V. Vidiker, Cand. Sci. (Med.), assistant Professor of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd, Russia, rvidiker@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6150-2093; SCOPUS ID: 5720-3727-593.

Получено / Received: 14.08.2022

Принято к печати / Accepted: 26.08.2022

СОЧЕТАНИЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ С COVID-19: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Н. М. Никитина¹, О. Л. Александрова¹, Н. А. Магдеева¹, И. Ф. Мелехина², Н. В. Пасечная²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

В статье представлено проспективное клиническое наблюдение с летальным исходом пациента с тяжёлым течением гранулематоз с полиангиитом (ГПА), осложнённого COVID 19 на фоне иммуносупрессии. В дебюте заболевания имелись трудности с постановкой диагноза, выставлялся диагноз «Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» (ЭГПА). Пациент получал глюкокортикоиды (ГК) внутрь и в режиме пульс-терапии, цитостатические препараты. Терапия была недостаточно эффективна. В процессе наблюдения диагноз «ЭГПА» был изменён на «ГПА». С учётом неэффективности проводимой терапии пациенту назначена генно-инженерная биологическая терапия ритуксимабом (РТМ). Было отмечено снижение активности заболевания, достижение деплеции В-клеток. В период пандемии пациент заболел новой коронавирусной инфекцией. Иммуносупрессия способствовала тяжёлому течению заболевания. После лечения инфекции выросла активность васкулита, что потребовало повторного введения РТМ по жизненным показаниям. На фоне терапии — кратковременная стабилизация состояния, в дальнейшем — рецидив лихорадки, нарастание дыхательной недостаточности, развитие нейтропении. С учётом исходного поражения лёгких у пациента проводилась дифференциальная диагностика между осложнениями коронавирусной инфекции и активностью основного заболевания. Несмотря на проведение противовоспалительной, антикоагулянтной, антибактериальной терапии, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, появилось кровохарканье. Был диагностирован спонтанный пневмоторакс справа, пневмомедиастинум. После неоднократных отрицательных ПЦР результатов в мазках вновь обнаружен возбудитель SARS COV-2. Непосредственной причиной смерти, по данным клинического наблюдения и патологоанатомического вскрытия, явилась тяжёлая дыхательная недостаточность, тромбообразование в мелких сосудах лёгких у больного с новой коронавирусной инфекцией на фоне иммуносупрессии по поводу ГПА.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, иммуносупрессия, ритуксимаб, коронавирусная инфекция, тромбозы

Для цитирования: Никитина Н. М., Александрова О. Л., Магдеева Н. А., Мелехина И. Ф., Пасечная Н. В. Сочетание гранулематоза с полиангиитом с COVID-19: трудности дифференциальной диагностики и лечения. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-107-115

Контактное лицо: Наталья Михайловна Никитина, nikina02@yandex.ru

COMBINATION OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS WITH COVID-19: DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

N. M. Nikitina¹, O. L. Aleksandrova¹, N. A. Magdeeva¹, I. F. Melekhina², N. V. Pasechnaya²

¹Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation State Educational Institution of Higher Professional Education Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

²State Health Institution "Regional Clinical Hospital", Saratov

The article presents a prospective clinical observation with a fatal outcome in a patient with severe granulomatosis with polyangiitis (GPA) complicated by COVID 19 on the background of immunosuppression. At the onset of the disease, there were difficulties in making a diagnosis; differential diagnosis between eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and GPA was carried out. Against the background of combined therapy — the use of high and ultra-high doses of glucocorticoids (GC) and cytostatic drugs, a short-term improvement was noted. However, within a year and a half of treatment, it was not possible to achieve remission of the disease. Taking into account the ineffectiveness of the therapy, by the decision of the medical commission, the patient was prescribed genetically engineered biological therapy rituximab (RTM). There was a decrease

in the activity of the disease, the achievement of depletion of B-cells. During the pandemic period, despite observing the isolation regime, the patient fell ill with a coronavirus infection. Immunosuppression contributed to severe infection. After the infection was treated, the activity of vasculitis increased, which required the repeated administration of RTM for health reasons. During the therapy it was short-term stabilization of the condition. But after short period — fever, an increase in respiratory failure, the development of neutropenia. Taking into account the initial lesion of the lungs in the patient, differential diagnostics was carried out between the complications of coronavirus infection and the activity of the underlying disease. Despite anti-inflammatory, anticoagulant, antibacterial therapy, the patient's condition progressively worsened, respiratory failure increased, hemoptysis appeared. Spontaneous pneumothorax on the right was diagnosed, pneumomediastinum. After repeated negative PCR results, the causative agent of SARS COV-2 was again detected in smears. The immediate cause of death, according to clinical observation and autopsy, was severe respiratory failure, thrombosis in small vessels of the lungs in a patient with a new coronavirus infection against the background of immunosuppression for GPA.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, immunosuppression, rituximab, coronavirus infection, thrombosis

For citation: Nikitina N. M., Aleksandrova O. L., Magdeeva N. A., Melekhina I. F., Pasechnaya N. V. Combination of granulomatosis with polyangiitis with COVID-19: difficulties in differential diagnosis and treatment. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2022;3(4):107-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-107-115

Corresponding author: Nikitina Natalia Michailovna, nikina02@yandex.ru

Введение

Системные васкулиты (СВ), ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), — это группа системных аутоиммунных заболеваний, для которых характерно развитие некротизирующего воспаления стенок преимущественно мелких сосудов, ассоциированных с наличием циркулирующих антигенов к цитоплазме нейтрофилов, направленных против миелопероксидазы, протеиназы 3, лактоферина [1].

Группа АНЦА-ассоциированных СВ включает в себя гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА).

АНЦА-СВ, в большей степени ГПА, относятся к тяжёлым жизнеугрожающим аутоиммунным заболеваниям и остаются одной из важнейших проблем современной ревматологии.

Клиническое наблюдение больного Б., 1997 г. р.

С 14-летнего возраста периодически отмечалась заложенность носа. С июля 2019 г. (с 19-летнего возраста) у пациента усилилась заложенность носа, появились слизисто-гнойные выделения из носа, фебрильная лихорадка, в связи с чем с диагнозом аллергический ринит, гайморит был впервые госпитализирован в ЛОР-клинику. В общем анализе крови была выявлена анемия (гемоглобин 92 г/л), лейкоцитоз до 14×10^9 /л с нейтрофильным сдвигом, эозинофилия (11–22%), повышение СОЭ до 60 мм/час. При КТ диагностирован правосторонний гнойный гайморит, левосторонний гнойный фронтит. Были выполнены радикальные операции на правой гайморовой пазухе, двусторонняя фронтотомия,

проводилась антибактериальная терапия. При биопсии слизистой носа данных в пользу СВ выявлено не было. Лечение было неэффективным: сохранялся синусит, субфебрилитет, появились боли и припухлость коленных суставов, кожные высыпания в области коленных, локтевых суставов. В сентябре 2019 г. был впервые госпитализирован в ревматологическое отделение ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

При обследовании в общем анализе крови (ОАК) сохранялись анемия (гемоглобин — 75,0 г/л, число эритроцитов — $2,9 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз ($14,0 \times 10^9$ /л) с нейтрофильным сдвигом (7–11%), эозинофилией (11–16%), СОЭ — 50 мм/час, СРБ — 19,0 мг/л. В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня АСТ, АЛТ до 2,5 норм (110 и 115 Ед/л соответственно). Маркеры вирусных гепатитов, антигенов к ВИЧ-инфекции были отрицательными. Иммунологическое исследование выявило наличие положительных АНЦА. Уточнение специфичности АНЦА не было выполнено по техническим причинам. В анализах мочи обнаружена незначительная протеинурия (суточная протеинурия — 0,4 г/л), микрогематурия (в пробе Нечипоренко эритроциты — 34000). При выполнении КТ грудной клетки выявлены интерстициальные изменения в легочной ткани с двух сторон в виде участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». В связи с наличием фебрильной лихорадки, изменениями в крови выполнялись стерильная пункция, трёхкратный посев крови на стерильность, тест на прокальцитонин. В ходе исследования были исключены гематологические заболевания, сепсис. Обсуждался диагноз «ГПА», но с учетом эозинофилии, артрита, синусита, аллергического ринита как возможного аналога бронхиальной астмы, интерстициальных изменений в лёгких, кожного васкулита, минимальных проявлений нефрита было больше

данных в пользу эозинофильного ЭГПА. Активность расценена как высокая.

Больному был назначен метилпреднизолон (МП) 48 мг/сутки внутрь, 1000 мг внутривенно в режиме пульс-терапии 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, блокаторы протонной помпы, препараты железа, гепатопротекторы. После снижения уровня трансаминаз до 1,5 норм была сделана попытка назначения циклофосфамида в сниженных дозах (400 мг в/в капельно в режиме пульс-терапии), на фоне чего вновь отмечалось повышение уровня АЛТ, АСТ до 3 норм, что послужило основанием к отмене циклофосфамида. После нормализации уровня трансаминаз был рекомендован приём азатиоприна внутрь 50 мг в сутки. Данная терапия оказалась эффективной: купировались артрит, кожный васкулит синусит, уменьшились проявления анемии, сохранялся минимальный мочевого синдром, снизились острофазовые показатели, стойко нормализовалась температура. В течение последующих 6–8 месяцев на фоне постепенного снижения дозы МП до 8 мг в сутки и увеличения дозы азатиоприна до 150 мг в сутки состояние пациента оставалось удовлетворительным. В этот период дважды рецидивировал синусит, купирующийся на фоне антибактериальной терапии. При КТ лёгких от января 2020 г. отмечалась положительная динамика за счёт уменьшения зоны «матового стекла»; нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) выявлено не было.

С мая 2020 г. при снижении дозы МП до 6 мг в сутки наблюдалось нарастание активности заболевания: рецидивы гнойного риносинусита, артрита, появление кровохарканья, конъюнктивита, СОЭ — 45 мм/час, лейкоцитоз — $13,0 \times 10^9/\text{л}$ без нейтрофильного сдвига в отсутствии эозинофилии. Уровень прокальцитонина крови был в норме. Суточная протеинурия до 0,5 гр, без мочевого синдрома. Со слизистой носа был выделен золотистый стафилококк. Начата антибактериальная терапия. При выполнении КТ придаточных пазух носа отрицательной динамики обнаружено не было, определялось неравномерное утолщение стенок пазух за счёт внутреннего кортикального слоя. При проведении КТ лёгких выявлена отрицательная динамика в виде появления инфильтратов с обеих сторон, воздушных полостей. На фоне продолжающейся антибактериальной терапии была проведена пульс-терапия МП 1000 мг, начат приём внутрь циклофосфамида в дозе 50 мг в сутки, сульфаметаксозола/триметоприма 960 мг трижды в неделю для профилактики вторичной инфекции, проводилась коррекция гипертензии. Увеличена доза МП внутрь до 48 мг в сутки с последующим снижением до 24 мг в сутки. В связи с эпидемиологической обстановкой (каранти-

ном по COVID-19 в отделении) программная пульс-терапия не проводилась. Амбулаторно повышение дозы циклофосфамида не проводилось в связи с умеренным повышением уровня трансаминаз крови до 1,5 норм.

На фоне лечения улучшение состояния сохранялось в течение 3 месяцев. С сентября 2020 г., несмотря на приём МП 24 мг/сутки, эндоксана 50 мг/сутки, отмечалось появление гнойно-геморрагических выделений из носа, «корочек» в носу, инспираторной одышки при физической нагрузке. Окулистом был диагностирован дакриоцистит. Исследование ФВД выявило умеренные нарушения по рестриктивному типу и незначительные — по обструктивному, жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) составила 68%, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) — 75% от должных значений, бронходилатационный тест был отрицательным. При проведении повторной биопсии слизистой носа были выявлены гранулематозные изменения; эозинофилии тканей выявлено не было. При повторном иммунологическом исследовании обнаружены антитела к протеиназе-3. Уровень СРБ — 24 мг/л, СОЭ — 32 мм/час. В анализах мочи изменений не было. При КТ придаточных пазух деструктивных изменений не найдено. При КТ лёгких обнаружено появление «нового» участка инфильтрации в верхней доле левого лёгкого. С учётом наличия в дебюте заболевания нефрита (гематурии), поражения лёгких (инфильтраты, интерстициальное поражение лёгких), данных биопсии (гранулематозное воспаление), преходящего характера эозинофилии в крови, отсутствия эозинофилии, по данным биопсии, и бронхообструктивного синдрома при динамическом наблюдении за пациентом, а также выявления АНЦА к протеиназе 3 диагноз «ЭГПА» был изменён на «ГПА». Диагноз — «Осн.: Гранулематоз с полиангиитом, активность III степени (индекс активности BVAS — 14 баллов), положительные ANCA к протеиназе 3, хроническое течение. Хронический гнойный рецидивирующий риносинусит, хронический дакриоцистит. Радикальные операции на правой гайморовой пазухе, двусторонняя фронтотомия по поводу гнойного гемисинусита в июле 2019 г. Интерстициальное поражение лёгких. Инфильтраты обоих лёгких. В анамнезе аллергический ринит, преходящая эозинофилия, нефрит, артрит, дерматит, анемия», «Осл.: Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга. Вторичная артериальная гипертензия. ДН I».

В связи с сохранением активности СВ на фоне приёма внутрь средних доз глюкокортикоидов (ГК), цитостатических препаратов (азатиоприна, циклофосфамида), прогрессирующим поражением лёгких в отделении проведен консилиум, определены показания к генно-инженерной

биологической анти-В-клеточной терапии по жизненным показаниям. После купирования гнойного риносинусита, дакриоцистита, исключения латентной туберкулезной инфекции (диаскин-тест — отрицательный) была индуцирована анти-В-клеточная терапия. 28.09.2020 г. осуществлено первое введение ритуксимаба (РТМ) (Ацеллбии) 1000 мг внутривенно капельно, введение с использованием апиогенного фильтра, через инфузомат, с премедикацией МП 500 мг. Перенёс удовлетворительно. Доза МП внутрь была снижена до 16 мг в сутки.

Оценить эффективность терапии РТМ в полной мере не представлялось возможным, так как через 2 недели после его введения отмечался рецидив дакриоцистита, а ещё через неделю присоединилась новая коронавирусная инфекция (тест ПЦР на COVID-19 был положительным, объём поражения лёгких, по данным КТ грудной клетки, — до 65%, сатурация кислородом крови ($Sp O_2$), по данным пульсоксиметрии — 90%). Больной был переведён из ревматологического в инфекционное отделение.

Проводилось лечение антибактериальными препаратами, антикоагулянтами, доза МП составляла 16 мг в сутки. В крови СРБ — 113 мг/л, лейкоцитоз — $11,1 \times 10^9$ /л без нейтрофильного сдвига, положительный Д-димер. Была увеличена доза МП до 48 мг/день, проведена пульс-терапия МП 1000 мг №3, введен иммуноглобулин 6,0 г.

На фоне лечения наблюдалась стойкая нормализация температуры, отмечалось снижение объёма поражения лёгких до 25%, зарегистрированы дважды отрицательные тесты на COVID-19.

Больной был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. (одышка сохранялась при физической нагрузке, $Sp O_2$ — 96%).

Через 2 недели наблюдалось ухудшение (появление кровянистых «корочек» и гнойно-некротического отделяемого из носа, кровохарканья, фебрильной лихорадки, нарастание одышки, рост острофазовых показателей крови, что было расценено как нарастание активности ГПА. Инфекция в данном случае рассматривалась как триггерный фактор. ПЦР тест на COVID оставался отрицательным, и 20.11.2020 г. больной был вновь госпитализирован в ревматологическое отделение.

При обследовании признаков интеркуррентной инфекции выявлено не было (СРБ — 16,8 мг/л, СОЭ — 15 мм/час, уровень прокальцитонина дважды — в норме, повторный ПЦР тест на COVID-19 от 23.11.2022 — отрицательный). С учётом недостаточной эффективности терапии, отсутствия данных об инфекции, наличия антител к SARS-CoV-2 IgG в крови, неэффектив-

ности высоких и средних доз гормонов, цитостатических препаратов в анамнезе было принято решение о повторном введении РТМ (Ацеллбии). 24.11.2020 г. проведена терапия РТМ 1000 мг на фоне антибактериальной терапии. Состояние больного улучшилось (не было кровохарканья, уменьшилась выраженность одышки, количество корочек в носу). 26.11.2022 г. больной был переведён на амбулаторное лечение, рекомендовано снижение дозы МП с 48 мг до 16 мг в течение 3 недель. Через 26 дней после повторного введения РТМ при контрольном исследовании крови — деплеция В-лимфоцитов (CD 19–0).

Пациент был повторно госпитализирован в ревматологическое отделение с рецидивом лихорадки (до $39,1^{\circ}C$), нарастанием дыхательной недостаточности, выделений из носа. По данным КТ лёгких объём поражения составлял 35%. Было выявлено повышение уровня прокальцитонина до 0,35 нг/мл (норма — до 0,01 нг/мл), ферритина — до 1296 нг/мл (норма — 29–397 нг/мл), лейкоцитоз — $13,2 \times 10^9$ /л; количество лимфоцитов в ОАК находилось на нижней границе нормы ($1,2–1,5 \times 10^9$ /л). Доза МП — 32–48 мг/сутки.

С учётом возможного сепсиса на фоне иммуносупрессии проводилась терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия (меропенем, левофлоксацин, тигацил), противогрибковыми препаратами (флюконазол), сульфаметоксазолом/триметопримом, антикоагулянтами (ривороксабаном). Сатурация кислородом крови ($Sp O_2$), по данным пульсоксиметрии, была в норме. Через неделю после лечения состояние незначительно улучшилось, снизилась температура до субфебрильных цифр, уменьшилась одышка, выраженность воспаления по данным острофазовых реакций крови. Показатели коагулограммы были в пределах нормы.

С 08.01.2021 г. вновь отмечалось нарастание одышки, снижение $Sp O_2$ до 81% при дыхании атмосферным воздухом, 93% — при оксигенотерапии, появление лимфопении ($0,5 \times 10^9$ /л), нарастание уровня СРБ до 106 мг/л. ПЦР-тест на COVID-19 был отрицательным. При КТ лёгких от 09.01.2021 г. наблюдалось увеличение объёма поражения лёгких более 75%.

Больному была проведена пульс-терапия МП 1000 мг №3, к лечению был добавлен высокопоточный кислород, фавипиравир, ривороксабан был заменен на эноксапарин натрия. Несмотря на лечение, состояние оставалось тяжёлым, сохранялась дыхательная недостаточность. ПЦР-тест на COVID-19 был отрицательным.

При динамическом наблюдении были исключены инфекционный эндокардит, миокардит,

сепсис (посевы крови на стерильность были трижды отрицательными, уровень кальцитонина в динамике повышался не более, чем в 1,3 раза), туберкулёз.

Несмотря на лечение, состояние оставалось тяжёлым, нарастала дыхательная недостаточность. 19.01.2021 г. в связи с резким усилением одышки (ЧДД — 30–40 в минуту), появлением боли в грудной клетке, мокроты с прожилками крови снижением $Sp O_2$ до 80% больной был переведен в ОРИТ. Острая коронарная патология была исключена. Был диагностирован спонтанный пневмоторакс справа, пневмомедиастинум, произведён торакоцентез 19.01.2021.

20.01.2021 г. уровень вч СРБ составил

136,5 мг/л, $Sp O_2$ — 90 % на фоне оксигенации 10 л/мин., что было расценено как развитие «цитокинового шторма».

С 22.01.2021 г. пациент переведен на ИВЛ, начата противовирусная терапия коронавирусом в/в капельно по 1,6 г 2 раза/сутки. 22.01.2021 ПЦР-тест на COVID-19 — положительный. Несмотря на проводимую терапию, состояние больного оставалось крайне тяжёлым. 25.01.2021 г. констатирована смерть больного.

При патологоанатомическом исследовании картина соответствовала тяжёлому вирусному поражению лёгких с присоединением бактериальных и тромботических осложнений (фото 1–3).

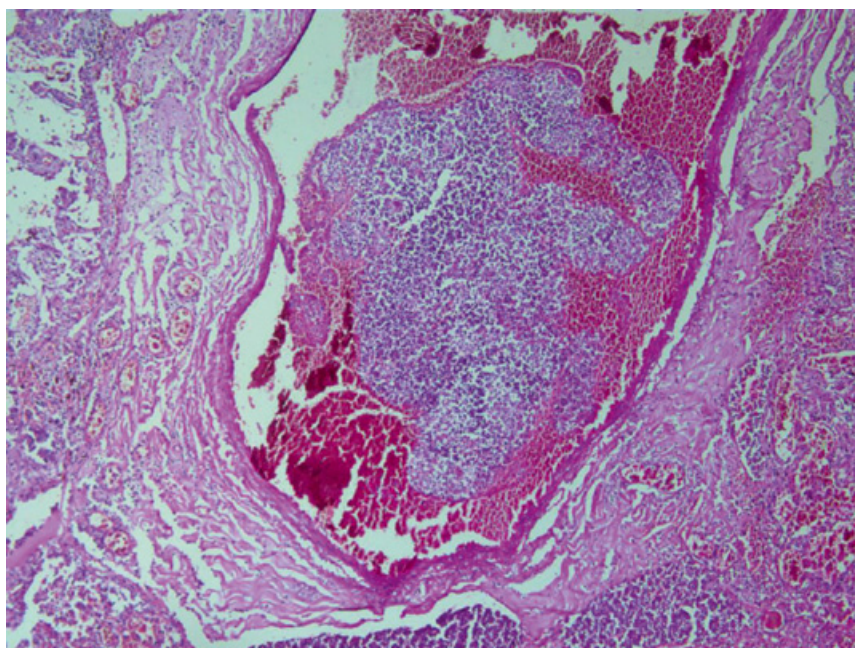


Рисунок 1. Тромб в просвете артерии
(материал подготовлен
И. Ю. Хоркиной)

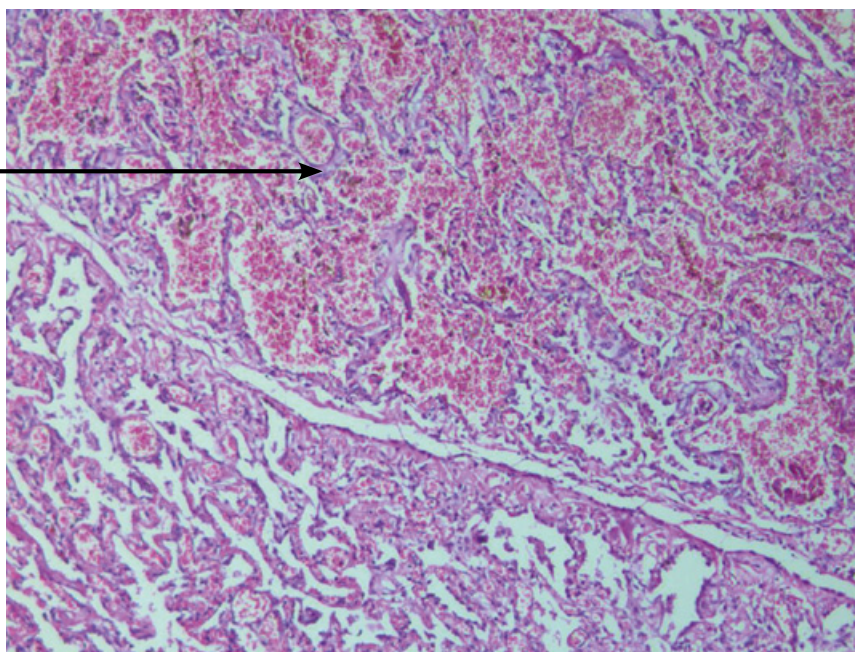
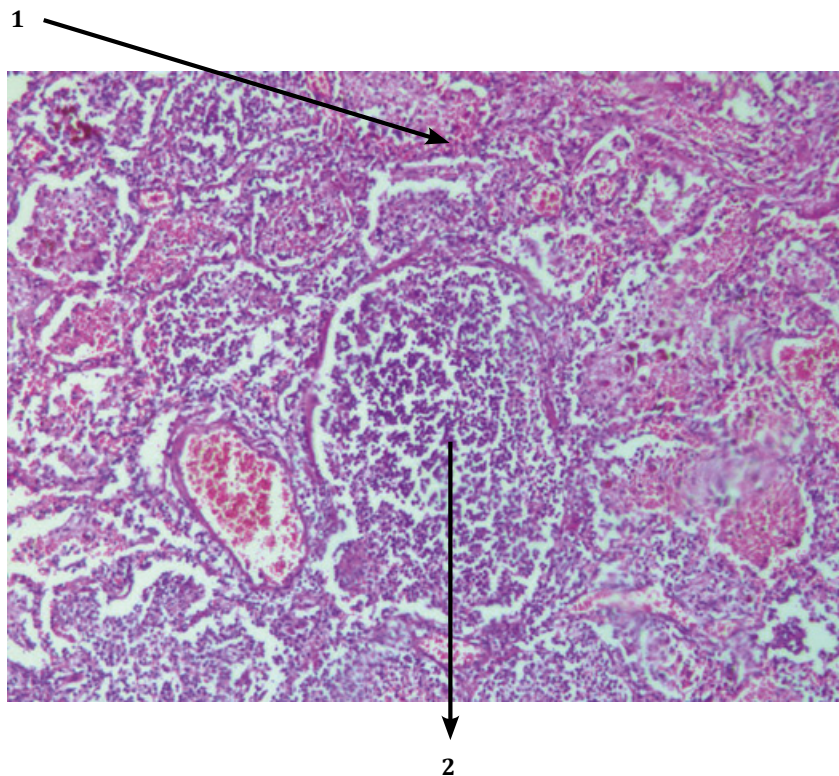


Рисунок 2. Внутриаальвеолярные
кровоизлияния
(материал подготовлен
И. Ю. Хоркиной)

Рисунок 3. Признаки поражения лёгких при COVID-19, осложнённой инфекцией на фоне иммуносупрессии у пациента Б. (материал подготовлен Хоркиной И.Ю).

- 1 — внутриальвеолярные кровоизлияния,
2 — лейкоциты в стенке и в просвете вены.



Патологоанатомическое заключение

Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован, осложнённая тромбозом мелких сосудов лёгких. Вторичная гнойная инфекция, развившаяся на фоне иммуносупрессивной терапии. Гранулематоз с полиангиитом, активность I ст, ANCA (+).

Обсуждение

Постановка диагноза ГПА у данного пациента представляла сложности. Наличие АНЦА-ассоциированного васкулита не вызывало сомнений, но его нозологическую принадлежность было установить достаточно сложно. Интерстициальное поражение лёгких, нефрит, кожный васкулит, гранулематозное воспаление при биопсии слизистой носа могут быть характерными как для ГПА, так и для ЭГПА. С учётом лёгочных инфильтратов в анамнезе, преходящей эозинофилии, рецидивирующего синусита, аллергического ринита как аналога бронхиальной астмы на начальном этапе заболевания был выставлен диагноз «ЭГПА». В литературе имеются сведения о том, что бронхиальная астма не всегда возникает в дебюте заболевания [2]. Но в течение года с момента манифестации заболевания не было зафиксировано никаких проявлений бронхообструктивного синдрома: приступы экспираторной одышки отсутствовали,

при спирографии отмечались незначительное снижение ОФВ1 и отрицательный результат бронходилатационного теста. Кроме того, при повторной биопсии слизистой носа не было обнаружено эозинофилии тканей, отсутствовала эозинофилия периферической крови, выявлены антитела к протеиназе-3, имелись характерные изменения в лёгких, поражение верхних дыхательных путей и нефрит в дебюте заболевания, что позволило пересмотреть диагноз с ЭГПА в пользу ГПА.

Основой лечения ЭГПА являются глюкокортикоиды, которые для индукции ремиссии назначают в дозе 0,5–1 мг/кг в пересчете на преднизолон (не более 60 мг), в то время как иммунодепрессанты, в частности циклофосфамид, применяют только при наличии неблагоприятных прогностических факторов (поражение сердца или желудочно-кишечного тракта, тяжёлая периферическая полиневропатия, альвеолярное кровотечение и/или гломерулонефрит) или отсутствии ответа на монотерапию глюкокортикоидами [3]. У пациента не было неблагоприятных прогностических признаков в дебюте заболевания. Единственным проявлением нефрита являлся минимальный мочево-вой синдром, поэтому назначались ГК внутрь и в режиме пульс-терапии. В связи с неполным эффектом гормональной терапии к лечению добавлены цитостатические препараты. Но повышение уровня трансаминаз не позволило использовать циклофосфамид в полных дозах, в режиме пульс-терапии.

Пересмотр диагноза в пользу ГПА с учётом быстро прогрессирующего течения заболевания с множественным поражением органов и тканей (верхних дыхательных путей, лёгких, почек, кожи, суставов, системы крови) в соответствии с международными рекомендациями по лечению АНЦА-СВ, требовало обязательного назначения внутривенного циклофосамида или ритуксимаба для индукции ремиссии [4].

Вследствие малой эффективности и плохой переносимости применяемой ранее цитостатической терапии, развития осложнений гормональной терапии было решено инициировать генно-инженерную терапию анти-В-клеточным препаратом РТМ. Больному был введен РТМ 1000 мг с предварительной премедикацией, с кратковременной положительной динамикой.

Выбор тактики лечения активного ГПА в период пандемии коронавирусной инфекции представлял большие сложности. В 2020 г., в самом начале пандемии, были лишь единичные работы, описывающие случаи ведения пациентов с активными формами АНЦА-СВ на фоне инфекции COVID-19. Так, в статье Т.В. Бекетовой с соавт. (2020) был описан случай благоприятного исхода ГПА у пациентки, получающей терапию РТМ в период пандемии COVID-19 [5]. В условиях пандемии коронавирусной инфекции применение цитостатических препаратов, в частности циклофосамида, у больных с СВ ассоциировалось с высоким риском развития инфекционных осложнений и более предпочтительным представлялось назначение РТМ [6].

По данным проведённых исследований, лечение РТМ часто осложняется нейтропенией, причём это осложнение встречалось чаще у пациентов с АНЦА-СВ, чем у больных ревматоидным артритом (у 23% и 3% пациентов соответственно) [7].

В описанном нами случае развитие нейтропении усугубило течение ГПА, повысило риск развития тяжёлых инфекционных осложнений, потребовало применения комбинированной антибактериальной терапии на фоне увеличения дозы ГК.

На первый план в клинической картине выходило поражение лёгких. Проведение дифференциальной диагностики между интерстициальным поражением лёгких в рамках системного васкулита, коронавирусной инфекции, пневмоцистной пневмонии, туберкулёза, грибкового поражения лёгких на фоне иммуносупрессии представляется весьма трудной задачей. Неоднократные посевы крови, мокроты на стерильность и микобактерии туберкулёза дали отрицательные результаты и позволили исключить сепсис, туберкулёз. Многократно выполненные ПЦР тесты на COVID-19 были от-

рицательными, но преобладающее поражение лёгких на фоне отсутствия других признаков СВ и мощная иммуносупрессивная терапия делали мысль о инфекционных осложнениях наиболее обоснованной.

Повторное усиление одышки, увеличение объёма поражения лёгких до 75%, снижение $Sp O_2$ до 80% в сочетании с нарастанием уровня острофазовых показателей, появлением лимфопении были расценены как аутоиммунное поражение лёгких с развитием повторного «цитокинового шторма» на фоне рецидивирующей коронавирусной инфекции. Отрицательные ПЦР-тесты на COVID-19 могли объясняться тяжёлой иммуносупрессией на фоне длительного применения средних и высоких доз ГК и введения РТМ по поводу СВ.

АНЦА-СВ, в том числе ГПА, несмотря на применение современных методов терапии, продолжают оставаться достаточно тяжёлыми и прогностически неблагоприятными заболеваниями [8]. Даже до пандемии SARS-Cov 2 исследователи сообщали о высоком риске смерти у больных АНЦА-СВ в первый год заболевания [9,10]. Авторы отмечали, что, несмотря на использование современной терапии, риск смерти при АНЦА-СВ в течение года заболевания был в 9 раз выше по сравнению со здоровыми лицами и был обусловлен активностью системного васкулита, тяжёлой вторичной инфекцией, почечной недостаточностью [9]. В доковидную эру наибольшее значение отводилось пневмоцистной инфекции, профилактикой которой служило патогенетически обоснованное назначение сульфаметоксазола/триметоприма [11]. Коронавирусная инфекция «бросила» новый вызов, делая невозможным использовать эффективные препараты для лечения тяжёлых форм АНЦА-ассоциированный васкулитов.

Согласно современным клиническим рекомендациям, необходимо избегать назначения РТМ в период пандемии [12].

На фоне иммуносупрессии присоединение инфекции у больного с поражением лёгких в рамках СВ привело к осложнению в виде развития вирусной пневмонии и запустила «порочный круг» — «инфекция — аутоиммунное воспаление».

В первый раз инфекция поддалась терапии, но запустила активность заболевания, а повторное введение РТМ вызвало нейтропению, не позволившую организму справиться с инфекцией. Повторное заражение COVID 19, LONG – COVID? Вопрос без ответа.

При COVID-19 часто наблюдаются нарушения системы гемостаза, приводящие к тромбозам лёгочных артерий и другим тромботическим осложнениям [13].

Непосредственной причиной смерти, по данным клинического наблюдения и патологоанатомического вскрытия, явилась тяжёлая дыхательная недостаточность вследствие тромбообразования в мелких сосудах лёгких у больного с новой коронавирусной инфекцией и присоединение вторичной бактериальной инфекции на фоне иммуносупрессии.

Выводы

1. Своевременная постановка диагноза ГПА определяет не только тактику лечения, но и прогноз заболевания.
2. Длительная иммуносупрессия при ГПА (высокие дозы гормональных препаратов, а

также назначение анти-В-клеточной генно-инженерной терапии) наряду с прогрессированием ГПА, способствует присоединению вторичной инфекции.

3. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции проведение дифференциальной диагностики интерстициальных изменений в лёгких и выбор тактики лечения при АНЦА-СВ с поражением лёгких представляет большие сложности.
4. Сочетание ГПА с COVID-19 является неблагоприятным прогностическим фактором, особенно на фоне терапии ритуксимабом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
2. Kim MY, Sohn KH, Song WJ, Park HW, Cho SH, Min KU, et al. Clinical features and prognostic factors of Churg-Strauss syndrome. *Korean J Intern Med.* 2014;29(1):85-95. doi: 10.3904/kjim.2014.29.1.85
3. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545-53. doi: 10.1016/j.ejim.2015.04.022
4. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология.* 2019;13(1):19-25. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25
5. Бекетова Т.В., Бланк Л.М., Лила А.М. COVID-19 у пациентки с АНЦА-ассоциированным системным васкулитом, получавшей анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):456-462. doi: 10.47360/1995-4484-2020-456-462
6. Фролова Н.Ф., Томилина Н.А., Котенко О.Н., Подкорошова О.Л., Исхаков Р.Т., Усатюк С.С., и др. Экулизумаб в лечении АНЦА-ассоциированного васкулита, осложненного Covid-19. Клинические наблюдения. *Нефрология и диализ.* 2020;22(Спецвыпуск):33-45. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-33-45
7. Tesfa D, Ajeganova S, Hägglund H, Sander B, Fadeel B, Häfström I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2209-14. doi: 10.1002/art.30427
8. Семенкова Е.Н. *Системные некротизирующие васкулиты.* М.: Русский врач; 2001.
9. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culiford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(4):697-702. doi: 10.1093/rheumatology/keq351
10. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036-43. doi: 10.1136/ard.2009.109389
11. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(1):16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103
12. Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Белов Б.С., Каратеев А.Е., Дубинина Т.В., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):239-254. doi: 10.47360/1995-4484-2021-239-254
13. 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

Информация об авторах

Никитина Наталья Михайловна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, nikina02@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0313-1191.

Александрова Ольга Леонидовна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, o-l-aleksandrova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0701-8476.

Магдеева Надежда Анатольевна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия, Magnad4@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6397-3542.

Мелехина Ирина Федоровна, заведующая ревматологическим отделением ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия, irinam.66@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1905-8312.

Пасечная Наталия Вячеславовна, врач ревматолог ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия, natusjok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9192-6866.

Information about the authors

Natalya M. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia, nikina02@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-0313-1191.

Olga L. Aleksandrova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia, o-l-aleksandrova@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-0701-8476.

Nadezhda A. Magdeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia, Magnad4@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6397-3542.

Irina F. Melehina, Head of the Rheumatology Department, Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia, Address: 410053, Saratov, irinam.66@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1905-8312.

Natalia V. Pasechnaya, rheumatologist, rheumatology department, Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia, natusjok@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9192-6866.

Получено / Received: 06.09.2022

Принято к печати / Accepted: 31.10.2022

© Коллектив авторов, 2022
DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-116-124

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Н.И. Волкова, А.В. Волков

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

В данной статье рассмотрены особенности применения теории качества к медицинской науке и практике. Методами аналитической медицины доказано внутреннее противоречие существующей теории диагностики как источник формирования врачебных ошибок. Даны подходы к разрешению этого парадокса.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, врачебные ошибки, диагностика

Для цитирования: Волкова Н.И., Волков А.В. Некоторые вопросы качества оказания медицинской помощи. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(4):116-124. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-116-124

Контактное лицо: Наталья Ивановна Волкова, n_i_volkova@mail.ru

SOME ISSUES OF THE QUALITY OF MEDICAL CARE

N.I. Volkova, A.V. Volkov

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

This article discusses the features of applying the theory of quality to medical science and practice. The methods of analytical medicine show the internal contradiction of the existing theory of diagnostics as a source of medical errors. Approaches to resolving this paradox are given.

Keywords: quality of medical care, medical errors, diagnosis

For citation: Volkova N.I., Volkov A.V. Some issues of the quality of medical care. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(4):116-124. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-116-124

Corresponding author: Natalya I. Volkova, n_i_volkova@mail.ru

История вопроса

Как и в любой сфере человеческой деятельности, в медицине с момента её возникновения врачи стремятся избегать профессиональных ошибок. Необходимо отметить, что до появления разделения труда в медицине, то есть до рубежа XIX–XX вв., медицинские ошибки были синонимом врачебных. И лишь с появлением сложных технологических процессов, в которых задействованы специалисты разных профилей и специальное оборудование, произошло разделение понятий «врачебная» и «медицинская ошибки». Одновременно нужно отметить, что до рубежа XIX–XX вв. медицина являлась эмпирической наукой и сами по себе ошибки врачевания были естественным источником нового знания и носили позитивный характер, так как были необходимым инструментом формирования медицинской

науки и практики. Однако по мере перехода от эмпирического этапа развития к теоретическому, при котором медицина перестала нуждаться в ошибке как в основном источнике знания, появилась необходимость переосмысления самого феномена «врачебная ошибка», понимаемого ранее скорее как дефект исполнения тех или иных медицинских манипуляций преимущественно в хирургических вмешательствах, а не ошибки мышления врача. С этого момента медицинская ошибка превратилась из союзника врача в его противника, так как она не позволяет в полной мере реализовать потенциал достижений медицинской науки. Соответственно, в XX в. по мере осознания этого фактора появился интерес к исследованию явления медицинских и врачебных ошибок. Крупные работы в этой области были проведены во второй половине XX в. в США. Данные исследования посвящены неблагоприятным

событиям и дефектам в стационарном звене системы здравоохранения США и обусловленными лишь технологиями лечебных (в том числе хирургических) вмешательств, медикаментозными воздействиями, внутрибольничными инфекциями [1]. Эти работы впервые на большом массиве данных показали значимость проблемы медицинских ошибок. Так было выявлено, что за 1984 и 1992 гг. в 2,9 и 3,7% случаев госпитализация в клинику закончилась смертельным исходом по причине медицинского вмешательства, причём из них в 51% и 53% случаев соответственно эти неблагоприятные последствия были предотвратимы, что составило в абсолютном выражении от 44 000 до 98 000 смертей за год [2,3]. Близкие результаты зафиксированы и в других развитых странах мира [4,5].

Необходимо отметить, что вышеуказанные цифры характеризуют уровень лишь тех ошибок, которые непосредственно повлекли тяжкие последствия и соответственно за рамками оценки количества ошибок остались те из них, которые привели к тяжким последствиям опосредованно, к менее тяжким последствиям, не привели к ощутимым последствиям для здоровья, вызвали лишь снижение эффективности оказания медицинской помощи, не были выявлены и зафиксированы. Исходя из этого можно считать, что на самом деле медицинских и врачебных ошибок значительно больше учтённых в вышеуказанных исследованиях.

Оценить уровень ошибок, связанных с технологиями лечения, в российском здравоохранении не представляется возможным из-за отсутствия соответствующих исследований.

Следующим этапом исследования эпидемиологии медицинских ошибок было изучение вопросов, связанных с диагностическими ошибками. Эта работа была также проведена в США уже в начале XXI в., и результатом стал доклад Института Медицины США, вышедший в свет в сентябре 2015 г. [6]. В этом отчёте приводятся данные обследования 2014 г., согласно которым 12 млн взрослых пациентов США за год получили неверный диагноз (что составляет более 10% диагнозов). По оценкам другого исследования, 80 тыс.–160 тыс. пациентов имели серьёзные последствия от неправильной диагностики, а 40 тыс. – 80 тыс. пациентов умерли в результате неверных диагнозов [7,8]. Близкая картина наблюдается и в других странах. Так, в Москве и в Санкт-Петербурге, по данным проф. Г. Б. Федосеева, в больницах несовпадение диагнозов составляет около 20%. По данным А.В. Дау, С.Н. Горбачёва и др., ошибки диагностики в отделениях интенсивной терапии Иркутской области составили более 40% [9,10].

Таким образом, дефекты оказания медицин-

ской помощи, связанные с диагностикой и лечением, совокупно составляют десятки процентов как в странах с высоким развитием медицины, так и в менее развитых странах.

Наличие медицинских и врачебных ошибок не вызывает удивления, так как это неизбежный атрибут любой деятельности, однако не может не вызывать удивление такой высокий уровень ошибок. И это действительно представляется феноменом, потому что в иных отраслях человеческой деятельности, даже менее важных и ответственных, гораздо менее финансируемых, уровень ошибок и брака обычно многократно меньше. Справедливым представляется вопрос о том, с чем связан этот значительный уровень ошибок.

Данная проблема была предметом различных исследований, которые изучали явления ошибок с точки зрения этапов их возникновения (диагностика, лечение, лабораторные исследования и т. д.) причин возникновения (квалификация врача, иного персонала, технология консультаций, организации труда и т. д.), классификации ошибок.

Основными мыслями исследований явилось понимание того, что сами по себе медицинские и врачебные ошибки не есть преступление, зачастую в них отсутствует прямая вина врача или иного медицинского персонала, и врач сам по себе далеко не всегда в состоянии контролировать и обеспечивать качество всех аспектов медицинской помощи. Для обеспечения управления качеством медицинской помощи требуется привлечение опыта, накопленного в иных отраслях человеческой деятельности и соответствующих подходов, направленных на обеспечение высокого уровня качества, таких как открытость, признание ошибок и дефектов, разработка технологий деятельности с учётом гарантированного избегания ошибок, формирования эффективного контроля качества.

На основе этих подходов в вышеприведённых докладах американского института здоровья от 2000 и 2015 гг. были выработаны соответствующие рекомендации, направленные на снижение дефектов медицинской помощи [1,6].

Одновременно с исследованием фактического состояния качества медицинской помощи для решения задач уменьшения медицинских ошибок были предприняты попытки разработки теории управления качеством медицинской помощи. Признанной системой управления качеством медицинской помощи является теория А. Donabedian, разработанная им во второй половине XX в. [11]. Данная теория в целом соответствует положениям общей теории управления качеством и в настоящее время с уточнениями и дополнениями является основой

современных теорий управления качеством в мировом и российском здравоохранении.

Однако необходимо отметить, что вышеуказанные теоретические построения и выработанные на основе проведённых исследований практические рекомендации, несмотря на то что большая часть из них была реализована и вошла в практику в развитых странах, не привели значимому снижению медицинских ошибок, а по ряду показателей они продолжили увеличиваться. Например, число ошибок, связанных с применением лекарственных препаратов в США за время, прошедшее с момента публикации первого доклада института медицины США, выросло в 3 раза [6]. При этом ряд исследователей отмечает такой парадоксальный факт, как нарастание диагностических ошибок при росте опыта и, соответственно, квалификации врача.

Все это требует осмысления и понимания феномена медицинских ошибок, что позволило бы решительно уменьшить их частоту и негативные последствия.

О терминологии и базовых понятиях медицинской помощи

Для того, чтобы приступить к анализу проблем медицинских ошибок, необходимо внести ясность в базовые понятия медицинской деятельности, поскольку в их формулировках и трактовках в настоящее время наблюдается большое разнообразие, а значит неопределенность и даже противоречивость. При рассмотрении терминов в том значении, в котором они применяются в данной статье, вывод этих определений здесь обсуждаться не будет, а читатель отсылается к соответствующим источникам [12].

Прежде всего, что мы понимаем под медициной? Это деятельность человека, научная и практическая, направленная на сохранение и улучшение здоровья пациента посредством диагностики и лечения с целью увеличения продолжительности и сохранению качества жизни.

Под здоровьем мы понимаем такое состояние организма, когда все его функции осуществляются в полном объеме и его равновесное состояние внутреннее (гомеостаз) и внешнее при обычных условиях внешней среды может продолжаться неопределенно долго. Соответственно нездоровье является антитезой здоровья, его взаимопревращением и существует в форме болезни или функциональной недостаточности.

Под болезнью мы понимаем совокупность процессов нарушения нормального функционирования организма в результате, возмущающих и/или повреждающих факторов (внутренних или внешних) при условии истощения уровня адап-

тивных возможностей организма и реакций организма, направленных на восстановление равновесия (соматического и/или психического) [12].

Другой формой нездоровья является функциональная недостаточность организма (ФН) — нарушение внешних либо внутренних функций систем, органов или клеток организма.

Под диагнозом мы понимаем верное, понятное, воспроизводимое, обоснованное письменное заключение врача (врачей) в необходимом и достаточном объеме для достижения медицинских целей, поставленных врачом совместно с пациентом (инициатором оказания медицинской помощи всегда, за исключением неотложной помощи, является пациент), формулируемое в соответствии с действующими требованиями о рисках развития заболевания (ФН), наличии заболеваний (ФН). Соответственно, под диагностикой мы понимаем деятельность врача по установлению диагноза.

Лечение — это медицинская деятельность, направленная на улучшение или сохранение здоровья пациента, состоящая из планирования лечебных мероприятий и их реализации, осуществляемая медицинским персоналом совместно с пациентом.

Медицина в практической своей составляющей реализуется в форме медицинской помощи, которая представляет собой деятельность врачей и других медицинских работников по сохранению и улучшению здоровья в виде диагностики и лечения пациентов с целью увеличения продолжительности жизни и поддержания качества её.

Медицинская помощь как составляющая часть входит в медицинские услуги, которые есть нечто более общее по отношению к медицинской помощи. В медицинские услуги, помимо оказания непосредственно медицинской помощи, входит ряд таких услуг как экспертиза, консультации и др.

В свою очередь медицинские услуги являются составной частью системы здравоохранения страны, куда входит значительное количество иных видов деятельности, таких как статистика, санитария, эпидемиология, гигиена, финансы, экономика и т.д.

В данной работе мы будем анализировать лишь качество непосредственно медицинской помощи.

Что же мы будем понимать под качеством медицинской помощи?

В русском языке имеется два значения качества. Во-первых, это философское его значение — понятие определенности явления, то есть набор свойств, однозначно определяющих этот предмет. Во-вторых, в бытовом его значении, качество — показатель соответствия конкрет-

ного явления его образцу, эталону, характерному виду. В существующей отечественной медицинской литературе принято под качеством понимать термин во втором его значении, то есть как характеристику отклонения от установленного образца. Однако прежде всего нужно определить термин, которым будет обозначаться эталонная медицинская помощь. Общеизвестно, что технологии медицинской помощи многовариантны и эта их многовариантность обусловлена их адаптивным характером, что в свою очередь вызвано, во-первых, историческим развитием, совершенствованием медицинских знаний и, соответственно, технологией, во-вторых, разнообразием индивидуального здоровья пациента, особенностями организма, разнообразием этиологических факторов при одном и том же заболевании.

Кроме того, реализация тех или иных технологий в каждом конкретном случае, месте и времени обусловлена наличием возможностей для этого (технических, фармакологических, кадровых, экономических, организационных и др.). Соответственно, наличие совокупности этих возможностей и определяет ту медицинскую помощь, которая может быть оказана пациенту. Как будем ее классифицировать? Как будем классифицировать диагностическую и лечебную помощь?

В любой услуге важны три составляющих: полезность, комфортность, экономическая доступность.

С точки зрения полезности, будем выделять высокоэффективную медицинскую помощь, которая вполне решает задачу сохранения или улучшения здоровья в полной мере; эффективную, которая решает задачу в значительной мере; неэффективную, то есть не являющуюся полезной полностью или в значительной мере.

С точки зрения комфортности, будем различать высокую комфортность, то есть отвечающую современным представлениям о комфорте (под комфортом здесь подразумеваются все составляющие медицинской помощи, кроме решения медицинских задач, безопасности, страданий пациента) и учитывающую индивидуальные запросы пациента, такие как стандартную комфортность, отвечающую современным представлениям об удобстве, и низкую комфортность, не соответствующую современным представлениям об удобстве.

С точки зрения экономической доступности помощи, различаем экономически доступную и нет.

В каких формах реализуется медицинская помощь? Это диагностика, диагноз, лечение и результат лечения.

Диагноз

Как уже было сказано, это верное, понятное, воспроизводимое, обоснованное заключение врача в объеме, необходимом и достаточном для достижения медицинских целей, поставленных врачом и пациентом совместно, сформулированное в соответствии с действующими требованиями о рисках развития заболевания (ФН), наличия заболевания (ФН). Таким образом, диагноз характеризуется такими показателями, как обоснованность, полнота, верность, воспроизводимость, понятность. Дадим разъяснения этим понятиям.

Верность. В тех случаях, когда заболевание или ФН изучены вплоть до понимания их сущности, верность диагноза совпадает с понятием его истинности. В тех случаях, когда сущностные механизмы заболевания непонятны, верность его равнозначна достоверности, то есть формально-логической тождественности.

Обоснованность. Для любого наблюдателя, равно как и для самого лечащего врача, диагноз не может быть «кроликом из цилиндра», то есть он не может появляться неожиданно, он должен быть результатом посылов и логических выводов.

Воспроизводимость. Формула диагноза должна следовать из предпосылок всегда, в том числе при смене врача, то есть посылов диагноза должно быть достаточно для получения одних и тех же выводов.

Понятность. Диагноз формулируется для пациента, самого врача, других врачей, соответственно все участники этого процесса должны понимать все существенные его аспекты.

Полнота диагноза. Функциями диагноза являются оценка рисков развития заболеваний (ФН), оценка рисков для здоровья и жизни, разработка плана профилактики, лечения, реабилитации, протезирования в рамках целей, поставленных пациентом совместно с врачом. Соответственно, диагноз должен содержать все сведения о здоровье, необходимые для решения определенных пациентом и врачом целей.

Диагностика

Диагностика есть процесс по установлению диагноза. Соответственно, этот процесс характеризуется такими показателями, как результативность, безопасность, оптимальность, эффективность, комфортность, удовлетворенность, научная обоснованность.

Что означают эти параметры?

Под результативностью понимается установ-

ление диагноза с соответствующими критериями. Под безопасностью понимается проведение диагностических процедур с незначительным риском для здоровья пациента, либо с риском, который пациент и врач оценивают как приемлемый, в любом случае — с минимально возможным. Диагностика должна осуществляться исходя из необходимости уложиться в безопасное время, минимальные затраты времени пациента, иных участников диагностического процесса, максимального комфорта пациента. Приоритеты устанавливаются врачом совместно с пациентом исходя из возможностей и потребностей пациента. Эффективность предполагает минимальные затраты материальных ресурсов при должном эффекте.

План диагностики и его исполнение должны быть основаны на признанных методах научной и практической медицины.

Результаты лечения

Лечение, как и диагностика, обусловлено целями, которые ставит пациент совместно с врачом. В общем случае целью лечения является поддержание качества и продолжительности жизни. Однако эти понятия формируются, формулируются и реализуются у каждого пациента по-разному, но только в совокупности и неразрывной связи. Поэтому, когда мы говорим о показателях лечения, главный из которых — цель лечения, в рамках общего направления (поддержание качества и продолжительности жизни) будет носить индивидуально-конкретный характер.

Определим характеристики результатов лечения.

Достижение поставленной цели лечения. Возможными целями лечения могут быть снижение рисков возникновения заболеваний или ФН, излечение возникшего заболевания с максимально благополучным исходом, устранение возникшей ФН или максимально возможная ее компенсация.

Обеспечение планируемых затрат на лечение.

Процесс лечения

Процесс лечения характеризуется следующим набором показателей: правильностью целей лечения (с точки зрения пациента, исполнимости, наибольшего эффекта), оптимальностью плана лечения (с точки зрения технологической, организационной, экономической доступности,

безопасности, комфортности, надёжности, научной обоснованности, понятности), правильностью лечения (с точки зрения точности соблюдения плана лечения) и своевременностью его корректирования.

Мы охарактеризовали необходимые понятия и их сущностные характеристики, определяющие свойства этих понятий.

Теперь рассмотрим собственно понятие качества применительно к медицинской помощи. Качеством мы будем называть показатель совпадения явления с эталоном, единичного с общим, их соотношение. Полное совпадение — высшее качество, полное несовпадение — низшее качество. Совпадения проверяется по тем сущностным свойствам, которые определяют явление (понятие). Единичные несовпадения есть ошибка. Чем больше ошибок, тем ниже качество.

Исходя из этого, ошибка — это не вина, не вред, а лишь несовпадение. Ошибки могут быть в диагнозе, диагностическом процессе, результате лечения, процессе лечения.

Любая ошибка приводит к неблагоприятным последствиям. Они могут быть в форме необратимого расстройства здоровья (смерть, обратимая ФН), обратимого расстройства здоровья, снижения экономической эффективности (возникновение дополнительных затрат времени, труда, денег).

Классификация медицинских ошибок и их роль в качестве медицинской помощи

Ранее проведённые исследования дефектов медицинской помощи и созданные теории качества медицинской помощи в конечном счете направлены на классификацию типов, форм, причин и последствий медицинских ошибок и формирования методов их уменьшения.

Исходя из накопленных знаний в этой области будем классифицировать медицинские дефекты по ряду признаков. Во-первых, по закономерности возникновения будем различать системные и случайные ошибки. Это разделение важно с точки зрения познания их закономерности: процессы появления системных ошибок понятны, предсказуемы и управляемы. Процессы появления случайных ошибок не прогнозируемы, соответственно, не управляемы, и уменьшение случайных ошибок происходит специфическими методами (например, дублирование, контроль и т. д.).

Все ошибки — и случайные, и системные — будем делить по этапу их возникновения на ошибки диагностики, ошибки диагноза, ошибки планирования лечения и ошибки лечения.

По источнику возникновения системные ошибки будем делить на следующие виды.

Ошибки методологии. Под этими ошибками подразумеваются дефекты, возникающие как результат правильного применения тех или иных методик работы, то есть в самом методе заложен порок, неизбежно приводящий к ошибке. Эти пороки связаны с недостаточным развитием теории.

Ошибки знаний. Это тот случай, когда само по себе знание ложно, противоречиво, либо недостаточно. То есть это порок не обладателя знания, но самого знания.

Дефекты квалификации. Здесь имеется в виду выполнение работы человеком, не подготовленным к этой работе, либо пробелы в подготовке, связанные с искажением знаний либо с его пропуском.

Ошибки оборудования либо лабораторного исследования. Здесь имеются в виду не заранее известные погрешности измерений или определений, но те погрешности, которые возникают вследствие поломок, неправильной эксплуатации оборудования и т. д.

Дефекты технологий. Имеются в виду ошибки, которые возникают вследствие противоречия требований технологий к отдельным операциям и общей конечной цели технологического процесса.

Ошибки смежников, участвующих в процессе. Ошибки, которые возникают у соисполнителей процесса оказания медицинских услуг, но не находятся под нашим управлением.

Ошибки исполнителя. Здесь имеется в виду все ошибки исполнителей, участвующих в процессе оказания медицинской помощи, в том числе и сами пациенты, за исключением случайных ошибок и иных ошибок, указанных выше, то есть это ошибки, связанные с небрежностью (нарушением правил и норм), умыслом (сознательным отклонением от существующих правил и норм).

Случайные ошибки по источнику возникновения можно разделить на ошибки исполнителя и ошибки оборудования или лабораторных исследований.

Для целей формирования методов управления качеством процессов медицинской помощи классифицируем ошибки по типу этих процессов:

1. Когнитивные процессы медицинского обслуживания, то есть процессы, в которых создаются новые знания.
2. Исполнительские процессы медицинского обслуживания, то есть процессы, которые заключаются в реализации однозначных предписаний.
3. Процессы функционирования оборудования или лабораторных исследований.

Методы управления и контроля ошибок, возникающих в оборудовании или лабораторных исследованиях, случайных ошибок, дефектов квалификации, технологии, ошибок смежников, исполнителей известны из общей теории качества и могут быть применены к процессам оказания медицинской помощи. Однако ошибки методологии и знаний являются специфическими и не корректируются общими методами управления качеством, а требуют именно медицинских подходов. Кроме того, разрешение этих вопросов сдерживает такой мощный способ снижения ошибок как автоматизация.

Нужно учитывать, что все ошибки медицинской помощи влекут определённые последствия. В ранее проведённых исследованиях во внимание принимались лишь тяжёлые последствия медицинских ошибок (смерть, инвалидность пациента) и, соответственно, учитывались ошибки, которые приводили лишь к таким последствиям [1,6]. Однако нужно учитывать, что любая ошибка приводит к определённым последствиям. Каковы же эти последствия?

1. Тяжкие — смерть пациента или немедленное возникновение ФН.
2. Развитие ФН или преждевременная смерть в отдалённом будущем.
3. Усиление тяжести и продолжительности заболевания либо (и) возникновение дополнительных заболеваний.
4. Необоснованное увеличение расходов на диагностику и лечение заболевания, снижение комфортности процесса оказания медицинской помощи.

Медицинские ошибки и их обусловленность внутренними противоречиями эмпирической медицины

Как было показано выше, значительная часть источников медицинских ошибок при должном подходе подвержена корректировке известными приемами и способами. Однако никакие улучшения не изменят несовершенство метода и недостатка знаний и при наличии внутреннего противоречия метода или дефектов знания ошибки будут появляться неизбежно.

О каком внутреннем противоречии идет речь?

В настоящее время, несмотря на огромный прогресс в медицинской науке и практике, базовые теоретические и практические подходы к системе медицины остаются, как и прежде, на эмпирическом этапе развития науки. До сих пор в медицинской литературе болезнь рассматривается не как процесс потери организмом равновесного состояния под действием тех или иных повреждающих либо возмущающих фак-

торов и поиска нового равновесия, но как «вещь в себе», которую можно описывать и определять по внешним признакам (симптомы, жалобы, анамнез, результаты дополнительных исследований и т. д.). Сейчас к этому внешнему описанию обычно прилагается и рассказ о патогенезе заболевания, но он в литературе и в практике живет своей, не связанной с клиникой и классификацией болезни жизнью.

Очень часто мы читаем в научной и учебной литературе о том, что болезнь в её классическом виде встречается далеко не всегда, а распространённой является искаженная, изменённая форма болезни, сильно отличающаяся своими проявлениями от канона. И этому есть объяснения, такие как особенности организма, состояния пациента, влияние других патологий, лекарственных средств, изменчивость этиологических факторов и т. д. То есть в настоящее время, несмотря на то что патогенез большинства заболеваний известен, изучен, болезнь определяется и диагностируется по внешним своим проявлениям, путём формирования своего «портрета» из совокупности признаков. Диагностика в медицине осуществляется до сих пор, как и много лет назад, по схожести. Отсюда понятны сложности врача, когда «портретное» сходство болезни исчезло и, соответственно, чем опытнее врач, тем сложнее ему за искаженным портретом увидеть стандартное лицо. Клиническое мышление при сегодняшней методологии распознавания заболевания — это навык распознавания знакомого в изменяющейся картине заболевания. Однако, как мы видим, такая ситуация — это не вина врачей, которые не используют в работе достижения современной медицинской науки, а проблема самой медицинской науки, которая не дала иную методологию, иное представление о базовых понятиях, таких как здоровье, диагноз, лечение болезнь. Конечно, в медицинской литературе часто декларируется логический подход к пониманию болезни и диагностики на основе метода анализ/синтез, однако сущностной трактовки, разработки и метода реализации он не получил. Зачастую атрибутом метода анализ/синтез считают приём дифференциального диагноза, однако это не так. Задачей дифференциального диагноза является выбрать из нескольких «похожих» внешне диагнозов наиболее «похожий» и отсеять менее «похожие». И парадокс современной методологии определения и диагностики заболевания заключается в том, что при таком положении становится неприменимым само понятие истинности диагноза. Приемлемым становится лишь понятие «верность диагноза», даже не «достоверность» (формально логическая правда). В самом деле, понятие истины означает совпадение мысли-

мого об этом объекте с неким определённым понятием, которым оно является. Но понятие есть сущностное определение явления, набор же внешних по отношению к болезни признаков (например, повышенная температура, полиурия, головная боль и др.) таковыми, зачастую, не являются. Ведь в большей части случаев симптомы заболевания, жалобы, данные лабораторных или инструментальных исследований не являются обычно непосредственными явлениями сущности болезни, а лишь результатом влияния патологических процессов на те или иные системы организма, вследствие чего и образуются те или иные симптомы. Кроме того, эти проявления могут пересекаться, усиливать друг друга, компенсироваться, одним словом, искажаться. Вследствие этого мы не можем говорить об установлении истины при традиционной диагностике заболевания по схожести. Однако, казалось бы, мы при диагностике могли бы требовать хотя бы формально логической правды — достоверности, возникающей вследствие правильно подобранных внешних, формальных признаков. Однако и это невозможно вследствие вариабельности симптомов, накладывания или вычитания их при наличии нескольких патологий и т. д. Таким образом, при существующей методологии понимания болезни и при её диагностике мы можем говорить лишь о правдоподобии диагноза (похожести) или его верности, но не в смысле истины, а в смысле верно выполненных процедур по установлению диагноза. Конечно, в ответственных клинических случаях верность диагноза будет подтверждаться или опровергаться в ходе лечения или наблюдения за пациентом, однако с определенной долей вероятности всё тем же методом проб и ошибок.

Нетрудно понять, что такая эмпирическая методология сама по себе является источником ошибок в диагностике заболеваний, ФН и эти ошибки неустранимы в рамках метода принципиально. Но очевидно, что диагностические ошибки выливаются в ошибки планирования лечения и самого лечения. Кроме того, этот подход затрудняет и профилактическое лечение, поскольку не отвечает на вопрос о степени вовлечения в патологический процесс иных систем организма. Также отсутствие сущностных, достоверных показателей, характеризующих болезнь, затрудняет возможность осуществления оперативного контроля качества лечения и устранения выявленных ошибок.

Таким образом, вопрос недостатка метода современной медицины в деле обеспечения качества медицинской помощи принципиально отличается от иных её составляющих, так как содержит источник ошибок и не может быть решён методом улучшения.

В настоящее время медицинская наука и практика переросли свой эмпирический этап и перешли к теоретическому. Отсюда потребность соответствия методологии этому её состоянию. Авторами были проведены исследования центрального понятия медицины — болезни — и создана теория этого явления. Согласно ей, болезнь есть совокупность двух типов процессов (патологического и приспособительно-восстановительного), реализуемых в определенной последовательности, продолжительности и координации, в ходе которых происходят содержательные изменения в органах и функциональных системах, в процессах регулирования организма. Совокупность этих содержательных изменений и процессов, в ходе которых они происходят, и образуют данный конкретный вид заболевания. Вне этих процессов и изменений болезнь существовать не может, болезнь реализуется лишь в них. Таким образом, чтобы определить однозначно болезнь и, соответственно, поставить истинный диагноз, доктор должен мысленно определить, вычленив форму и содержание болезни, то есть процессы и содержательные изменения, которые происходят в ходе болезни. Таким образом, задача диагностики заключается в следовании от конкретных жалоб, физикальных данных, лабораторных и инструментальных результатов к анализу, то есть в выявлении процессов, соответствующих тем или иным симптомам и синтезу болезни на основе выявленных процессов и сущностных изменений у пациента. При этом нужно учитывать, что болезнь, представляя собой совокупность процессов патологических и приспособительно-восстановительных, в свою очередь сама является процессом, незамершим статическим явлением, и картина ее проявлений будет меняться в соответствии с составляющими её процессами.

Задачи по повышению качества оказания медицинской помощи в свете изменения методических подходов к пониманию болезни, методов диагностики, диагноза, профилактики и лечению заболеваний

Исходя из вышеизложенного, одним из важных факторов повышения качества оказания медицинской помощи в области диагностики и лечения является изменение понимания явления болезни, её формы и содержания, методов диагностики и лечения.

Какие практические шаги необходимо предпринять?

Прежде всего, в области семиотики заболеваний. Далеко не всегда в современной семиотике тот или иной симптом приведен в соответствие с тем или иным процессом, происходящим в ор-

ганизме. Зачастую, указывая признаки того или иного заболевания, исследователи не определяют его место и происхождение среди всей совокупности симптомов, отсюда часто возникает вопросы о причинах присутствия либо отсутствия этого симптома в конкретной картине болезни. Более того, переход к диагностике заболеваний по патологическим или приспособительно-восстановительным процессам буквально требует приведения симптома в соответствие с процессом и механизмом, который его вызывает. Нужно отметить, что нигде выявление этой взаимосвязи не будет избыточными, то есть мешающим проследить эту связь, так как в организме всё рационально. Появление у врача возможности мыслить определённым образом (симптом — механизм его возникновения — причина (причины) его вызывающие — процессы) значительно облегчит процесс постановки диагноза.

Заболевание представляет собой совокупность разнонаправленных процессов, одни из которых свойственны многим заболеваниям (например, адаптивных, приспособительных, патологических), а другие — специфические — могут наблюдаться лишь при данном конкретном заболевании в отдельности или строго определенной совокупности. Они-то и будут служить критерием истинности поставленного диагноза.

Таким образом, определение для каждого заболевания сущностных сторон его и сущностных процессов, определяющих эти явления, будут надёжным критерием правильности диагноза.

Одновременно знание процесса болезни, понимание его, определение текущего состояния процессов, слагающих болезнь и, соответственно, условия его протекания в данном конкретном организме, в данное время (то есть с учётом состояния его функциональных систем, резервов) позволяет верно определить объём и вид лечебного воздействия на процессы болезни, а значит на этиологические факторы, функциональные системы, резервы организма и обеспечить целенаправленность воздействия. Сама по себе целенаправленность воздействия предполагает определённую цель воздействия, а значит и возможность контролировать достижение тех или иных результатов в этих процессах, то есть появляется возможность оперативного контроля сформулированных аналитических гипотез и формируется метод поэтапного контроля лечения, что должно выявлять ошибки не в конце большого этапа лечения, а в его процессе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America, Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lathrop AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324(6):370-6. doi: 10.1056/NEJM199102073240604
3. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, Zbar BI, Howard KM, Williams EJ, et al. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry*. 1999;36(3):255-64. PMID: 10570659.
4. Вуори Х. В. Обеспечение качества медицинского обслуживания. Концепция и методология. Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1985.
5. Индейкин Е.Н. Качество медицинской помощи – библиография англоязычной литературы. *Качество мед. помощи*. 2002;(2):54-58.
6. Balogh EP, Miller BT, Ball JR, Committee on Diagnostic Error in Health Care; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; *Improving Diagnosis in Health Care*. Washington (DC): National Academies Press (US); December 29, 2015.
7. Leape LL, Berwick DM, Bates DW. Counting Deaths Due to Medical Errors—Reply. *JAMA*. 2002;288(19):2405. doi: 10.1001/jama.288.19.2405-JLT1120-2-3
8. MacDonald OW. *Physician perspectives on preventing diagnostic errors*. QuantiaMD. September 2011. Accessed on: https://www.quantiamd.com/q-qcp/QuantiaMD_Preventing-DiagnosticErrors_Whitepaper_1.pdf Accessed June 16, 2022.
9. Федосеев Г.Б. Врачебные ошибки, их характер, причины возникновения, последствия и пути предупреждения. Доступен по: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/botkin/18/prez/004.pdf> Дата обращения 03.10.2022.
10. Дац А.В., Горбачёва С.М., Дац Л.С., Прокопчук С.В. Структура врачебных ошибок и выживаемость пациентов в отделениях интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015;12(4):44-49. doi: 10.21292/2078-5658-2015-12-4-44-49
11. Donabedian A. The quality of the assistance. How could it be evaluated? *Magazine JANUS*. 1989;864:103-110
12. Волкова Н.И., Волков А.В. К вопросу о понятии «болезнь». *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):81-85. doi: 10.17116/profmed20222502181

Информация об авторах

Волкова Наталья Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Волков Андрей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>.

Information about the authors

Natalya I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4874-7835>; e-mail: n_i_volkova@mail.ru.

Andrey V. Volkov, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8985-1770>.

Получено / Received: 22.11.2022

Принято к печати / Accepted: 03.12.2022

К ВОПРОСУ О ПРАВОВОЙ ПОЛИТИКЕ СОВРЕМЕННОГО РОССИЙСКОГО ГОСУДАРСТВА В СФЕРЕ БИОМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Ю.Л. Шепелева, А.В. Петренко

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

В статье рассматриваются вопросы законодательного регулирования биотехнологий в сфере здравоохранения. Авторами было проанализировано действующее международное и отечественное законодательство в области биотехнологий в контексте правовой политики Российской Федерации на современном этапе.

Ключевые слова: правовая политика, биомедицина, биоэтика, биомедицинские технологии, здравоохранение.

Для цитирования: Шепелева Ю.Л., Петренко А.В. К вопросу о правовой политике современного российского государства в сфере биомедицинских технологий. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(4):125-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-125-128

Контактное лицо: Юлия Леонидовна Шепелева, shepeleva_yl@rostgmu.ru

TO THE QUESTION OF THE LEGAL POLICY OF THE MODERN RUSSIAN STATE IN THE FIELD OF BIOMEDICAL TECHNOLOGIES

Yu.L. Shepeleva, A.V. Petrenko

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

The article deals with the issues of legislative regulation of biotechnologies in the field of healthcare. The authors analyzed the current international and domestic legislation in the field of biotechnology in the context of the legal policy of the Russian Federation at the present stage.

Keywords: legal policy, biomedicine, bioethics, biomedical technologies, healthcare

For citation: Shepeleva Yu.L., Petrenko A.V. To the question of the legal policy of the modern Russian state in the field of biomedical technologies. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):125-128. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-125-128

Corresponding author: Yulia L. Shepeleva, shepeleva_yl@rostgmu.ru

В настоящее время биотехнологии прочно вошли в нашу жизнь, они встречаются многих сферах жизни общества. Данную тенденцию можно наблюдать в современной медицине. В связи с этим закономерно возрос интерес исследователей к вопросу о правовом обеспечении разработки, внедрения и использования биотехнологий в медицине.

Столь высокий интерес обусловлен тем, что медицина реализуется на сегодня и в областях, в которых всё ещё остаётся нерешённым ряд этических, религиозных, социальных проблем, таких как вопросы жизни и смерти, репродуктивные технологии, качество жизни. Исследователи отмечают как несовершенство нормативно-правовой базы по вопросу биотехнологий, так и отсутствие квалифицированных специалистов в области права, способных оказывать грамотную юридическую помощь как представителям

медицинского сообщества, так и пациентам [1]. В научной литературе активно обсуждается и несовершенство законодательной базы в сфере здравоохранения в целом, которая в настоящее время переживает период активного реформирования [2,3]. С учётом того, что нормативно-правовое регулирование является одним из важнейших инструментов, с помощью которых осуществляется достижение целей и задач государственной политики в сфере здравоохранения [4], важность вопросов законодательного обеспечения биомедицинских технологий не вызывает сомнений.

В текущих геополитических условиях, когда Российская Федерация столкнулась с рядом вызовов, в том числе в сфере биотехнологий, вопросы эффективной правовой политики в данной сфере приобретают особую значимость. Так, Дмитрий Кривошеев, руководитель исследова-

тельских и образовательных проектов Genotek, доцент кафедры биологии и химии Вологодского государственного университета, отметил, что необходимы системные меры, чтобы «те возможности, которые сейчас уже имеются для обеспечения персонализации и превентивности медицины, действительно могли быть воплощены в жизнь»¹.

Прежде, чем вести речь о правовой политике в сфере биомедицинских технологий, необходимо дать ответ на вопрос о том, что подразумевается под биомедицинскими технологиями, а также об особенностях их нормативно-правового регулирования на современном этапе.

Под биотехнологиями Романовский Г.Б. и Романовская О.В. понимают «комплексные процедуры, направленные на создание новых биологических объектов и их продуктов, способных вызывать определенный диагностический, лечебный или профилактический эффект при применении в медицинской практике» [1]. При этом данное понятие охватывает достаточно обширную область медицинской практики, начиная от разработки и применения вакцин и современных репродуктивных технологий вплоть до донорства органов и клонирования. Необходимо отметить, что биомедицинские технологии в определённой степени не являются новшеством в клинической практике, однако именно в последние годы они развиваются стремительными темпами, при этом сфера применения таких технологий также постоянно расширяется. Сегодня биотехнологии являются инструментом для сохранения здоровья практически по всем факторам внешней среды, кроме привычек. Обладание знаниями о геноме человека позволяет не только выявлять генетически обусловленные риски, но и управлять ими. Так, например, в 2023 г. начата скрининг на 36 нозологий — это своевременная диагностика наследственного заболевания, своевременное назначение лечения, что позволяет избежать тяжелого течения болезни. Закономерно встает вопрос о соблюдении баланса между этической, правовой и медицинской составляющей внедрения биотехнологий в практику¹.

При этом экспериментальный характер ряда биомедицинских технологий, недостаточная информированность пациентов об особенностях применения того или иного метода в сочетании с отсутствием прочной законодательной базы приводит к появлению негативного отношения к биомедицинским технологиям, к врачам и

клиникам, использующим те или иные биомедицинские технологии в своей практике и снижения уровня доверия к медицине в целом.

Учитывая сложную внешнеполитическую обстановку, локальные вооруженные конфликты, появление новых угроз в виде особо опасных инфекций, таких как COVID-19, возрастает вполне обоснованная обеспокоенность со стороны общества и государства вопросами биомедицинской безопасности, что закономерно ставит вопрос о выработке высокоэффективной правовой политики российского государства в сфере биомедицинских технологий. Первостепенной задачей правовой политики является постоянное совершенствование юридического поля государства с целью соответствия правовой системы объективной действительности [5] и обеспечение максимальной защиты прав и свобод каждого члена общества.

В июле 2021 г. Президент России Владимир Путин подписал указ № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации»². В данном документе отражены основные направления деятельности нашего государства, которые позволят развиваться национальным интересам Российской Федерации, а также стратегические национальные приоритеты, цели и задачи государственной политики в области обеспечения национальной безопасности и устойчивого развития Российской Федерации на долгосрочную перспективу. В числе таких приоритетов указывается сохранение народа России и развитие потенциала человека, повышение здоровья граждан. Таким образом, проблематика развития системы здравоохранения в России в целом и регулирования биомедицинских технологий в частности выступают важными положениями формирования национальной безопасности нашего государства [6].

Исходя из вышесказанного, совершенствование нормативно-правовой базы в сфере биотехнологий представляется одним из приоритетных направлений государственной политики на современном этапе развития государства.

Отметим, что в настоящее время в отечественном законодательстве нет четкой системы нормативно-правовых актов, регламентирующих вопросы, связанные с разработкой и применением биомедицинских технологий, как и нет явно выраженной ориентированности государственной политики на устранение этого пробела. Имеющаяся нормативно-правовая база охватывает лишь некоторые аспекты исследуемой проблематики.

¹ Медицинские биотехнологии как вектор развития экономики и здорового общества [Электронный ресурс] // URL: <https://roscongress.org/news/meditsinskie-biotehnologii-kak-vektor-razvitiya-ekonomiki-i-zdorovogo-obschestva/> (дата обращения – 03.12.2022).

² Указ Президента РФ от 2 июля 2021 г. № 400 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации 05.07.2021 г. № 27 (часть II) ст. 5351

Так, вопросы генетики, молекулярных технологий и генной инженерии регламентированы положениями Федеральных законов №86-ФЗ от 05.07.1996 г. «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности»³ (далее – закон №86-ФЗ) и №242-ФЗ от 03.12.2008 г. «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации»⁴ (далее — закон №242-ФЗ). Однако в круг вопросов, которые регламентирует закон №86-ФЗ, порядок осуществления генно-инженерной деятельности, а также применения её методов к человеку, тканям и клеткам в составе его организма не входят, на что законодателем отдельно указано в преамбуле к документу. Соответственно, урегулированы данным нормативным актом только вопросы генодиагностики и генотерапии, при том что сфера применения генных технологий в современной медицине гораздо шире, а вопросы исследовательской деятельности в данном направлении требуют законодательного закрепления в приоритетном порядке. Отдельного внимания заслуживает Федеральный закон №180-ФЗ от 23.06.2016 г. «О биомедицинских клеточных продуктах», речь о котором пойдет чуть позже (далее закон №180-ФЗ)⁵.

Базовым нормативно-правовым документом, регламентирующим весь спектр правоотношений, связанных с оказанием медицинской помощи и медицинских услуг, является Федеральный закон №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»⁶. Однако отдельных разделов, посвящённых вопросам биомедицины, указанный нормативный акт не содержит, а его отдельные разделы применимы к биомедицине ровно в той же степени, как и к любому разделу медицины в принципе, и имеют лишь общее значение для законодательного закрепления рассматриваемых нами вопросов.

При этом на международном уровне подобные нормативно-правовые акты существуют. К ним относятся следующие:

1. Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением

- достижений биологии и медицины: Конвенция о правах человека и биомедицине (ETS № 164) (заключена в г. Овьедо от 04.04.1997).
2. Заявление о генетическом консультировании и генной инженерии (Всемирная медицинская ассоциация, 1987).
3. Международное руководство по этическим проблемам медицинской генетики и генетических служб (ВОЗ, 1997).
4. Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека (ЮНЕСКО, 1997).
5. Руководящие принципы осуществления Всеобщей декларации о геноме человека и правах человека (резолюция ЮНЕСКО, 1999).
6. Генетическая конфиденциальность и недискриминация (резолюция Экономического и социального совета ООН, 2001).
7. Международная декларация о генетических данных человека (ЮНЕСКО, 2003).
8. Дополнительный протокол, касающийся генетического тестирования в медицинских целях (Совет Европы 2008).

Мировой и зарубежный опыт регулирования сферы биомедицинских технологий примечателен тем, что основное внимание уделяется вопросам защиты прав человека. Соответственно, опираясь на мировой опыт регулирования сферы биомедицинских технологий и принимая во внимание положения Конституции Российской Федерации о том, что права человека в нашем государстве являются наивысшей ценностью, а их защита является прямой обязанностью государства⁷, можно сделать вывод об объективной необходимости ориентации правовой политики нашего государства в том числе на вопросы правового регулирования биомедицинских технологий.

Отдельного упоминания в рамках данной работы заслуживает Модельный закон «О защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах-участниках СНГ» от 18.11.2005 г., в ст. 1 которого прямо указано на то, что данный нормативный акт является частью системы законодательства государств, подписавших документ, наряду с их собственной нормативно-правовой базой⁸. В ст. 4 упомянутого документа указан ряд принципов, представляющих собой основу правовой политики государств-членов СНГ в области биомедицин-

³ Федеральный закон «О государственном регулировании в области генно-инженерной деятельности» от 05.07.1996 № 86-ФЗ (последняя редакция) // СПС «Консультант Плюс».

⁴ Федеральный закон «О государственной геномной регистрации в Российской Федерации» от 03.12.2008 № 242-ФЗ (последняя редакция) // СПС «Консультант Плюс».

⁵ Федеральный закон «О биомедицинских клеточных продуктах» от 23.06.2016 № 180-ФЗ (последняя редакция) // СПС «Консультант Плюс».

⁶ Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция) // СПС «Консультант Плюс».

⁷ «Конституция Российской Федерации» (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020) // СПС «Консультант Плюс».

⁸ «Модельный закон о защите прав и достоинства человека в биомедицинских исследованиях в государствах-участниках СНГ» (Принят в г. Санкт-Петербурге 18.11.2005 Постановлением 26-10 на 26-ом пленарном заседании Межпарламентской Ассамблеи государств-участников СНГ) // СПС Консультант Плюс.

ских технологий. Логическим продолжением положений Модельного закона являются нормы Федерального закона № 180-ФЗ. Однако и он имеет четко ограниченную сферу применения, регулируя правоотношения, связанные с разработкой и использованием биомедицинских клеточных продуктов, а также донорством биологического материала, необходимого для их производства. При этом вопросы использования биомедицинских клеточных продуктов в сфере репродуктивных технологий, а также использования клеток человека в научных и образовательных целях всё ещё остаются вне поля зрения законодателя, что прямо указано в ч. 2 ст. 1 рассматриваемого нормативно-правового акта.

Подводя итог, необходимо отметить, что в сложившихся социально-политических условиях и в рамках модернизации правовых основ здравоохранения правовое регулирование биомедицинских технологий приобретает одно из первостепенных значений в силу их значимости для развития современного государства и общества. Несмотря на ряд принятых и действующих

в настоящее время нормативно-правовых актов, необходимо дальнейшее формирование такой правовой политики, которая соответствовала бы требованиям, созданным современными реалиями. Имеющиеся нормативно-правовые документы не в полной мере отражают текущие практико-ориентированные тенденции. Грамотная нормативно-правовая база создаст ту необходимую основу, благодаря которой смогут получить необходимый импульс в своём развитии исследования в области биотехнологий, а также внедрение результатов таких разработок в практическую медицину. Одним таких решений в рамках правовой политики является, например, реализация федерального проекта «Медицинская наука для человека. Биотехнологии способны в перспективе стать драйвером инновационного развития российской экономики. При этом граждане смогут получить доступ к новым методам лечения и диагностики, что в определённой мере повысит уровень здоровья и качество жизни населения, а также будет выступать прочной основой национальной безопасности России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Романовский Г.Б., Тарусина Н.Н., Мохов А.А., и др. *Биомедицинское право в России и за рубежом*: монография. Москва: Проспект; 2021.
2. Брижак З.И. Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):110-112. Doi: 10.21886/2712-8156-2020-1-110-112
3. Березин И.Г., Самойлова Ю.Б., Шепелева Ю.Л. Конфликт врача и пациента: правовые последствия. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):118-122. Doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-118-122
4. Березин И.Г. Совершенствование государственной политики в сфере охраны здоровья граждан в контексте нормативно-правового регулирования. *Вопросы российского и международного права*. 2022;12(2A):392-398. DOI: 10.34670/AR.2022.18.16.044.
5. Петренко А.В. Правовая политика: основные приоритеты в современном Российском государстве. *Проблемы в российском законодательстве*. 2013;(3):60-64. eLIBRARY ID: 19119251
6. Петренко А. В. Антикоррупционная политика как направление государственной политики в области обеспечения национальной безопасности и устойчивого развития Российской Федерации. *Право. Безопасность. Чрезвычайные ситуации*. 2022;1(54):64-69. eLIBRARY ID: 48464514

Информация об авторах

Шепелева Юлия Леонидовна, кандидат политических наук, доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Петренко Александр Викторович, кандидат юридических наук, доцент кафедры медицинского права, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID 0000-0002-2135-6036, e-mail: fides333@mail.ru.

Information about the authors

Yuliya L. Shepeleva, Candidate of Political Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Law, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-3180-6205; e-mail: shepeleva_yl@rostgmu.ru.

Alexander V. Petrenko, Candidate of Law, Associate Professor of the Department of Medical Law, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID 0000-0002-2135-6036, e-mail: fides333@mail.ru.

Получено / Received: 04.11.2022

Принято к печати / Accepted: 04.12.2022