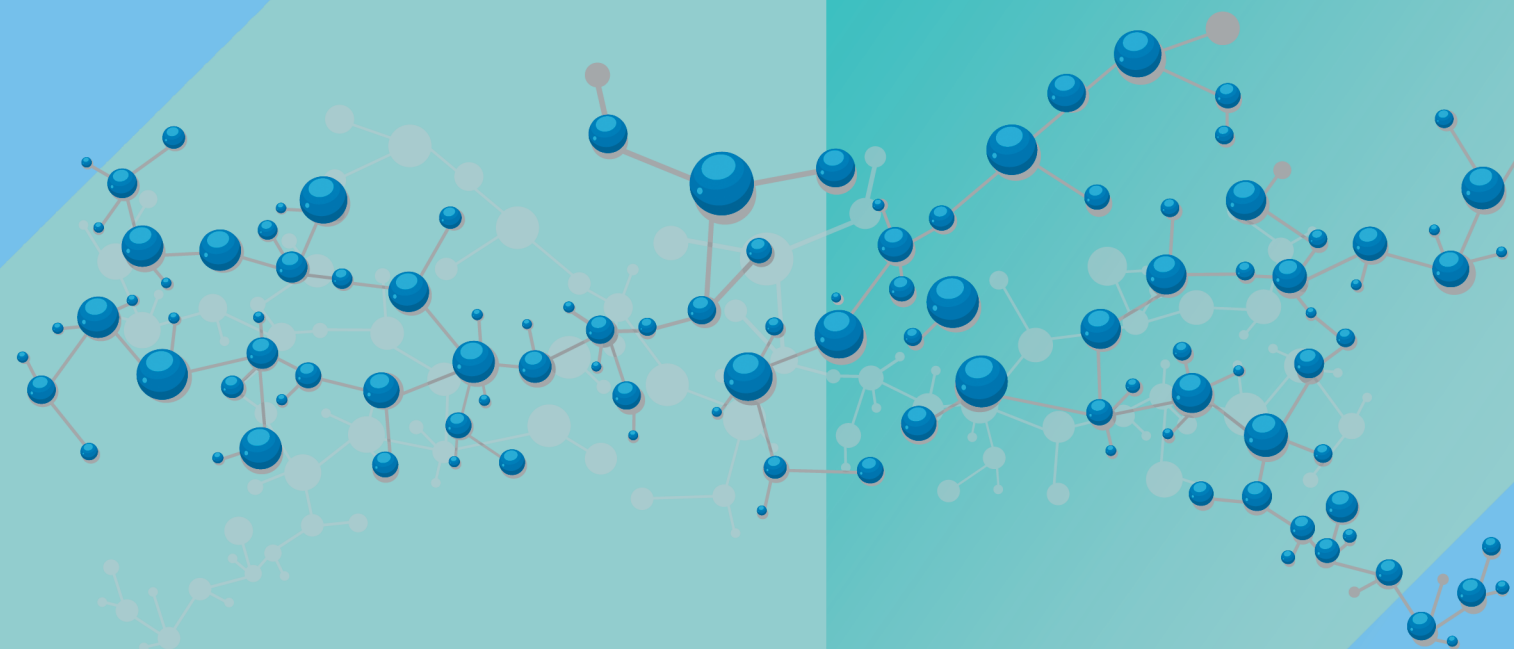


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russian Journal
of Therapeutic Practice

№ 2 / 2024

Том
Vol. 5



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.5, №2, 2024

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)
Балязин В.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Батюшин М.М., д.м.н., проф. (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)
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)
Кастаньян А.А., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Котиева И.М., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, 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)
Ткачев А.В., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Хрипун И.А., д.м.н., доцент (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)
Шлык И.Ф., д.м.н., доцент (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., академик 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., академик 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., академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)
Ткачева О.Н., член-корр. РАН, 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.А.

344082, г. Ростов-на-Дону,
пер. Доломановский, 45А,
тел. (863) 263-05-56

Дата выхода в свет: 24.06.2024 Зак. 394
Тираж: 100 экз. Цена свободная

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.

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

Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Верстка – ИП Ютишев А.А.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.5, №2, 2024

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)
Balyazin V.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Batyushin M.M., Dr. Sci. (Medicine), 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)
Drobotya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Klyaritskaya I.L., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Korochanskaya N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kosmacheva E.D., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Kotieva I.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Krutikov E.S., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Kryuchkova O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Simferopol, Russia)
Levitan B.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Astrakhan, Russia)
Lopatin Yu.M., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Nedogoda S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skibitsky V.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)
Statsenko M. E., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Tarasova G.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Tkachev A.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Khripun I.A., Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shavkuta G.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shatokhin Yu.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Shlyk I.F., Dr. Sci. (Medicine), Associate 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., Academician 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., Academician 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)
Skoromet A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
Sytyov D.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Tkacheva O.N., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Lovic Dragan, MD. PhD, Professor (Belgrade, Serbia)
Ieva Ruza, MD. PhD (Riga, Latvia)

SCIENCE EDITOR:

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

Postal address:

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

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

All rights reserved. No part of this publi-
cation 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: 24.06.2024 Order 394
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

Изнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е., Марушкин Н.С., Ефанов К.И.	
АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	6
Канорский С.Г.	
СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
Шавкута Г.В., Туркина С.В.	
НАЖБП – ПРЕДИКТОР ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ И КО-ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	29
Лучинин Е.А., Журавлева М.В., Шелехова Т.В., Кокушкин К.А., Лучинина Е.В.	
ОБЗОР КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ	38

Оригинальные исследования

Гриднева Ю.Ю., Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Воронова А.В.	
ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМ ГИПОТИРЕОЗОМ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В ПЕРИОД СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ	48
Тарловская Е.И., Омарова Ю.В.	
ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ И ВАРИАНТЫ ПОЛИПРАГМАЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА	58
Малеванный М.В., Хрипун А.В., Чесноков В.В.	
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЧКВ	64
Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т.	
СОПОСТАВЛЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ И ОДНОКРАТНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	70
Немер М.Н. Абдуллах, Белоусов И.И., Гончарова З.А., Руденко О.Ю., Белоусова М.Е.	
ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА НЕЙРОГЕННУЮ ДИСФУНКЦИЮ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ. ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА	79
Ефремов В.В., Базязин-Парфенов И.В., Папазова А.В., Магомедова Э.Я., Хантимерян Е.М.	
СТРУКТУРА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ДОСТУПНОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕЙРОТРАВМЕ В Г. РОСТОВЕ-НА-ДОНУ В ПЕРИОД НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	91

Клинические случаи

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Кузьменко Н.А., Енгибарян Е.С., Перевалова В.О.	
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА	98
Петрова Т.М., Пак Е.С., Коробка Р.В., Скачедуб В.И., Кучеренко О.Б., Пасечников Д.В., Бухтин О.В.	
КОМОРБИДНЫЙ ФОН В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С ДЕЛЬТА – АГЕНТОМ В КОМБИНАЦИИ С НАРУШЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО РИТМА	103
Маринчук А.Т., Пак Е.С., Коробка Р.В., Харьков А.С., Кучеренко О.Б., Бухтин О.В.	
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА	110
Гончарова З.А., Ковалева Н.С.	
ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	115

Обмен опытом

Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Никитина Н.М.	
УТРЕННЯЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: НУЖНА ЛИ ОНА СЕГОДНЯ?	120

Мы помним

АКАДЕМИК АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ МАРТЫНОВ: 29.10.1937 – 19.05.2024	126
--	-----

CONTENTS:

Review

<i>Taradin G.G., Ignatenko G.A., Kugler T.E., Marushkin N.S., Yefanov K.I.</i> APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY	6
<i>Kanorskii S.G.</i> SEXUAL DYSFUNCTION IN MEN AND WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION	17
<i>Shavkuta G.V., Turkina S.V.</i> NAFLD IS A PREDICTOR OF HIGH RISK OF DEVELOPMENT AND A CO-FACTOR IN THE PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR DISEASES	29
<i>Luchinin E.A., Zhuravleva M.V., Shelehova T.V., Kokushkin K.A., Luchinina E.V.</i> CLINICAL AND ECONOMIC STUDIES OF PHARMACOTHERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA: LITERATURE REVIEW DATA	38

Origins

<i>Gridneva Yu.Yu., Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Voronova A.V.</i> ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM: CLINICAL FEATURES AND HEART RATE VARIABILITY DURING INPATIENT TREATMENT	48
<i>Tarlovskaia E.I., Omarova Y.V.</i> ASSESSMENT OF ADHERENCE TO THERAPY AND OPTIONS FOR POLYPHARMACY IN PATIENTS WITH CHF ACCORDING TO LOCAL REGISTRY DATA.....	58
<i>Malevannyi M.V., Hripun A.V., Chesnokov V.V.</i> LONG-TERM RESULTS OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE USING VARIOUS PCI TECHNOLOGIES	64
<i>Karoli N.A., Zarmanbetova O.T.</i> COMPARISON OF 24-HOUR MONITORING AND ONE-TIME MEASUREMENT ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA	70
<i>Abdallah Nemer N.M., Belousov I.I., Goncharova Z.A., Rudenko O.Yu., Belousova M.E.</i> INFLUENCE OF REGULATORY PEPTIDES ON NEUROGENIC LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. DATA OF ONE CENTER	79
<i>Efremov V.V., Balyazin-Parfenov I.V., Papazova A.V., Magomedova A.Y., Hantimeryan E.M.</i> THE STRUCTURE OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN THE CITY OF ROSTOV-ON-DON DURING THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID 19	91

Clinical cases

<i>Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kuzmenko N.A., Engibaryan E.S., Perevalova V.O.</i> CLINICAL ASPECTS OF THE PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMA FORMATION	98
<i>Petrova T.M., Pak E.S., Korobka R.V., Skachedub V.I., Kucherenko O.B., Pasechnikov D.V., Bukhtin O.V.</i> COMORBID BACKGROUND ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION. CLINICAL CASE OF LIVER CIRRHOSIS AS A RESULT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B WITH A DELTA AGENT IN COMBINATION WITH CARDIAC ARRHYTHMIA	103
<i>Marinchuk: A.T., Pak E.S., Korobka R.V., Khar'kov A.S., Bukhtin O.V.</i> A CASE OF SEVERE COMBINED DAMAGE TO THE PANCREAS AND LIVER AS A RESULT OF PROLONGED ALCOHOL ABUSE	110
<i>Goncharova Z.A., Kovaleva N.S.</i> CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (ANALYSIS OF A CLINICAL CASE)	115

Experience exchange

<i>Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P., Nikitina N.M.</i> MORNING CLINICAL CONFERENCE IN A THERAPEUTIC HOSPITAL: IS IT NEEDED TODAY?	120
---	-----

We remember

ACADEMICIAN ANATOLY IVANOVICH MARTYNOV: 29.10.1937 – 19.05.2024	126
---	-----



Глубокоуважаемые коллеги!

Профессия врача требует постоянного повышения профессионального уровня, совершенствования, освоения новых диагностических и лечебных технологий. Надеемся, что «Южно-Российский журнал терапевтической практики» представляет интерес для широкого круга читателей.

Дорогие коллеги! Примите искренние поздравления с профессиональным праздником – Днем Медицинского работника!

В России авторитет медицинского работника основывается на достижениях выдающихся отечественных исследователей и практиков, прославивших отечественную медицину. Эстафету легендарных предков успешно несут наши современники — талантливые ученые и клиницисты.

Медицина – это призвание, требующее от каждого из нас особых качеств: высокой компетентности, ответственности, самопожертвования, преданности избранному делу, милосердия, внимательного, доброго и чуткого отношения к людям.

Пусть Ваш высокий профессионализм и доброе сердце всегда будут вознаграждены признательностью и любовью пациентов, а удовлетворение и гордость за результаты своих трудов наполняют Ваши сердца! Пусть стимулом для новых достижений будут признание и уважение коллег, любовь и внимание родных, счастливые лица пациентов!

Желаем Вам здоровья, оптимизма, неиссякаемой энергии, профессиональных успехов, душевного и эмоционального комфорта! Счастья и благополучия Вам и Вашим семьям!

*С уважением, от редакции «Южно-Российского
журнала терапевтической практики»
доктор медицинских наук, профессор
А.И. Чесникова*

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-6-16

АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Г.Г. Тарадин, Г.А. Игнатенко, Т.Е. Куглер, Н.С. Марушкин, К.И. Ефанов

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России,
Донецк, Россия

Обзор посвящён апикальной гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), представляющей относительно редкий её фенотип. Ранее считалось, что апикальная ГКМП имеет благоприятный прогноз, но недавние исследования продемонстрировали повышенный риск развития фатальных аритмий и внезапной сердечной смерти, особенно среди пожилых пациентов, женщин и имеющих сопутствующие патологии, такие как артериальная гипертензия и сахарный диабет. Апикальная ГКМП чаще регистрируется в странах Азии, хотя тяжёлое течение и неблагоприятные исходы нередко наблюдаются у пациентов стран Европы и Северной Америки. Данный фенотип характеризуется гипертрофией миокарда верхушки сердца, что приводит к уменьшению полости левого желудочка, снижению ударного объёма и диастолической дисфункции. Больные с апикальной ГКМП обычно предъявляют жалобы на боль в грудной клетке, одышку и сердцебиение. Диагноз основывается на данных различных методов исследования, среди которых решающее значение отводится методам визуализации, таким как эхокардиография и магнитно-резонансная томография сердца. Для апикальной ГКМП характерным признаком считается выявление конфигурации полости левого желудочка в конце систолы по типу карточной масти «пики». Лечение включает фармакотерапию с использованием β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов кардиального миозина и хирургические вмешательства. Недостаток информации о неблагоприятных прогностических факторах, отсутствие специфических клинических данных и сложности инструментальной диагностики подчеркивают актуальность изучения проблемы апикальной ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, апикальная, фенотип, аневризма, эхокардиография, внезапная сердечная смерть, миоэктомия.

Для цитирования: Тарадин Г.Г., Игнатенко Г.А., Куглер Т.Е., Марушкин Н.С., Ефанов К.И. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):6-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-6-16.

Контактное лицо: Геннадий Геннадьевич Тарадин, taradin@inbox.ru

APICAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

G.G. Taradin, G.A. Ignatenko, T.E. Kugler, N.S. Marushkin, K.I. Yefanov

Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia

The review provides information about apical hypertrophic cardiomyopathy (HCM), which is a relatively rare phenotype of HCM. Previously, it was believed that apical HCM has a favorable prognosis, but recent studies have demonstrated an increased risk of fatal arrhythmias and sudden cardiac death, especially among elderly patients, women and those with comorbidities such as arterial hypertension and diabetes mellitus. Patients with apical HCM complain of chest pain, shortness of breath and palpitations. The diagnosis is based on data from various investigation methods, among which imaging techniques such as echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging are crucial. For apical HCM, a characteristic sign is the identification of the configuration of the left ventricular cavity at the end of the systole resembling to the type "Ace-of-spades". Treatment includes pharmacotherapy using beta-blockers, calcium channel blockers, cardiac myosin inhibitors and surgical interventions. The lack of information on unfavorable prognostic factors, the lack of specific clinical data and the complexity of instrumental diagnosis emphasize the relevance of studying the problem of apical HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, apical, phenotype, aneurysm, echocardiography, sudden cardiac death, myectomy.

For citation: Taradin G.G., Ignatenko G.A., Kugler T.E., Marushkin N.S., Yefanov K.I. Apical hypertrophic cardiomyopathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):6-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-6-16.

Corresponding author: Gennady G. Taradin, taradin@inbox.ru

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ) чаще асимметрического характера за счёт утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП), что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) [1–3].

ГКМП характеризуется различными фенотипами гипертрофической экспрессии [3–5], одним из которых является апикальная ГКМП (АГКМП) или синдром Yamaguchi. При АГКМП гипертрофия охватывает миокард верхушки ЛЖ, при этом уменьшается полость ЛЖ с формированием её по типу карточной масти «пики», по данным визуализационных методов исследования [6]. Данный фенотип, как правило, не сопровождается обструкцией выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) и ассоциируется с риском развития миокардиального фиброза, верхушечных аневризм и апикального тромбоза [4, 7, 8]. Своевременная диагностика АГКМП затруднена в виду недостаточной осведомлённости врачей, неспецифических клинических проявлений и нередко неинформативностью данных трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) [7, 9]. В отечественной литературе имеются единичные публикации, посвящённые АГКМП, описывающие в основном клинические случаи [7, 10, 11]. Целью обзора является освещение вопросов эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, стратификации риска и лечения АГКМП.

Эпидемиология

Наиболее часто АГКМП регистрируется в странах Восточной Азии, на которую приходится 35–40 % случаев ГКМП. Считается, что этот фенотип менее распространён в странах Европы и Северной Америки: у 3–10 % больных ГКМП [7, 12, 13]. По нашим данным, полученным при ЭхоКГ-исследовании 295 пациентов с ГКМП, апикальный фенотип встречался в 9 случаях (3,1 %) [4]. АГКМП чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин (в соотношении от 1,6 до 2,8:1), и, как правило, диагностируется в среднем возрасте [14]. В нашем исследовании соотношение мужчин к женщинам с АГКМП составило 2,33:1.

Генетические изменения ГКМП

ГКМП — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу с широкой возрастной пенетрантностью. На сегодняшний день зарегистрировано более 1500 мутаций в более чем 15 генах, кодирующих функциональные и структурные белки саркомера [15]. Наиболее распространёнными являются мутации генов тяжёлой цепи β -миозина (*MYH7*) и миозин-связывающего белка С: до 70 % наследственных мутаций, выявляемых при ГКМП [16].

Генетические анализы, основанные на исследованиях небольшой популяции с АГКМП, выявили склонность к мутациям *ACTC1*, однако в самой крупной на сегодняшний день когорте пациентов с генетическим тестированием на ГКМП, апикальная форма чаще всего ассоциировалась с мутациями в *MYBPC3* и *MYH7* (по 33 %), что характерно для пациентов с ГКМП в целом [14].

При выявлении ГКМП рекомендуют проводить генетический анализ у пациента и родственников первой линии. Лица с положительным результатом генетического тестирования, но без структурных изменений сердца, нуждаются в постоянном мониторинге, который включает электрокардиографический и ЭхоКГ-скрининг каждые 3–4 года для взрослых и каждые 12–18 месяцев для детей. Лица с отрицательным результатом не требуют дальнейшего наблюдения [17, 18].

Патофизиологические особенности

Морфологические и функциональные изменения, связанные с АГКМП, приводят к сложным взаимосвязанным патофизиологическим событиям (рис. 1).

Как правило, для АГКМП не характерны обструкция ВТЛЖ и митральная регургитация. Утолщение стенок верхушки ЛЖ приводит к уменьшению диастолического объёма ЛЖ и, как следствие, к уменьшению сердечного выброса, что обуславливает снижение толерантности к физической нагрузке и появление одышки. ГЛЖ приводит к ишемии миокарда наряду с формированием интерстициального фиброза, ответственного за увеличение жёсткости миокарда. Отмеченные изменения в ЛЖ приводят к диастолической дисфункции, помимо повышения давления наполнения ЛЖ. Изменение давления наполнения ЛЖ может привести к дилатации левого предсердия (ЛП), что увеличивает риск возникновения фибрилляции предсердий. Увеличение толщины апикальных стенок может



Рисунок 1. Патофизиологические особенности апикальной гипертрофической кардиомиопатии (АГКМП)
(адаптировано из M.F. Jan et al. [18]). АГКМП — апикальная гипертрофическая кардиомиопатия.
Figure 1. Pathophysiological features of apical hypertrophic cardiomyopathy (adapted from M.F. Jan et al. [18]).

создавать градиент давления на уровне середины ЛЖ, способствуя формированию характерной для АГКМП апикальной аневризмы [13, 19].

Значения фракции выброса (ФВ) ЛЖ как основного параметра глобальной систолической функции обычно нормальные или повышенные. Регионарные нарушения движения апикальных сегментов ЛЖ характеризуются гипокинезом, акинезом и даже дискинезом особенно при наличии апикальных аневризм [18]. Кроме того, отмечается значительное снижение апикальной ротации и скручивания ЛЖ с утратой раннего диастолического присасывающего эффекта. Среднежелудочковая обструкция (СЖО) наряду с облитерацией полости ЛЖ являются уникальными феноменами, характерными для АГКМП. В тяжёлых случаях облитерация полости продолжается в фазу диастолы и ассоциируется с появлением парадоксального диастолического тока (ПДТ), апикальных аневризм и худшим прогнозом [18, 20]. ПДТ при АГКМП обусловлен внутрижелудочковым градиентом и выглядит как струя, ориентированная от верхушки к основанию ЛЖ, во время фазы раннего диастолического наполнения. Полагают, что наличие ПДТ сопряжено с повышенным риском системных эмболий, нарушением миокардиальной перфузии и желудочковыми аритмиями, чем просто облитерация полости ЛЖ [18].

В патогенезе формирования апикальной аневризмы принято выделять несколько ста-

дий. В первую стадию происходит облитерация апикальной части полости ЛЖ в систолу за счёт гипертрофии стенок миокарда. В дальнейшем апикальная щель расширяется в систолу, что обусловлено с одной стороны проксимальной обструкцией гипертрофированных сегментов, с другой — снижением сократимости дистальных отделов гипертрофированного миокарда. И наконец, в третью стадию отмечается трансформация апикальной щели в выпячивание, что в конечном итоге приводит к развитию апикальной аневризмы [14]. Апикальная аневризма формируется более 10 лет и приводит к ухудшению клинического течения заболевания, обусловленного ПДТ [21].

Клинические проявления

К наиболее распространённым клиническим симптомам АГКМП следует отнести боль в груди, одышку при нагрузке, учащенное сердцебиение, обмороки, общую слабость. Эти жалобы связаны с такими факторами как сужение просвета интрамиокардиальных артерий, уменьшение количества капилляров и прохождение коронарных артерий в толще миокарда (coronary artery bridging) [22]. Ишемия миокарда при АГКМП может наступать без признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, что

обусловлено микрососудистым поражением. В ретроспективном исследовании, включавшем 208 пациентов с АГКМП, дискомфорт или боль в грудной клетке отмечались у 91,8 % пациентов, учащенное сердцебиение — у 30,8 %, одышка при физической нагрузке — у 10,6 %, предобмороки/обмороки — у 7,2 % [23].

Как для больных с ГКМП в целом, так и для её апикального фенотипа наиболее опасными осложнениями являются тромбоэмболические события, желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть (ВСС) [24]. Жизнеугрожающие осложнения АГКМП развиваются приблизительно у трети пациентов, в связи с чем, своевременная диагностика играет важную роль в тактике ведения таких больных [25].

Диагностика

Данные объективного осмотра пациента, пальпации, перкуссии обычно не позволяют заподозрить АГКМП. При аускультации может выслушиваться для АГКМП четвёртый тон, который отражает нарушение диастолической релаксации [12, 25].

Электрокардиография. Электрокардиографической особенностью АГКМП являются вольтажные признаки ГЛЖ с гигантскими отрицательными зубцами Т (≥ 10 мм), особенно в левых грудных отведениях. По данным исследований, примерно у 90 % больных АГКМП обнаруживаются отрицательные зубцы Т, при этом гигантские зубцы Т — в 11–47% случаев [26, 27]. Считается, что степень инверсии зубца Т коррелирует с выраженностью апикальной гипертрофии [28]. L. Kang et al. [26] обнаружили гигантские отрицательные Т за несколько лет до обнаружения гипертрофии в апикальной области. Авторы полагают, что применительно к АГКМП электрофизиологические изменения возникают задолго до гипертрофического ремоделирования миокарда.

Имеются данные, свидетельствующие об удлинении сегмента QT у пациентов с АГКМП и верхушечными аневризмами. Таким пациентам следует с большой осторожностью назначать препараты, влияющие на продолжительность QT и скорость проведения возбуждения из-за вероятности развития аритмий по типу *re-entry* [29].

Эхокардиография и доплерография. В современной клинической практике трансторакальная ЭхоКГ является основным методом диагностики АГКМП в силу её информативности, неинвазив-

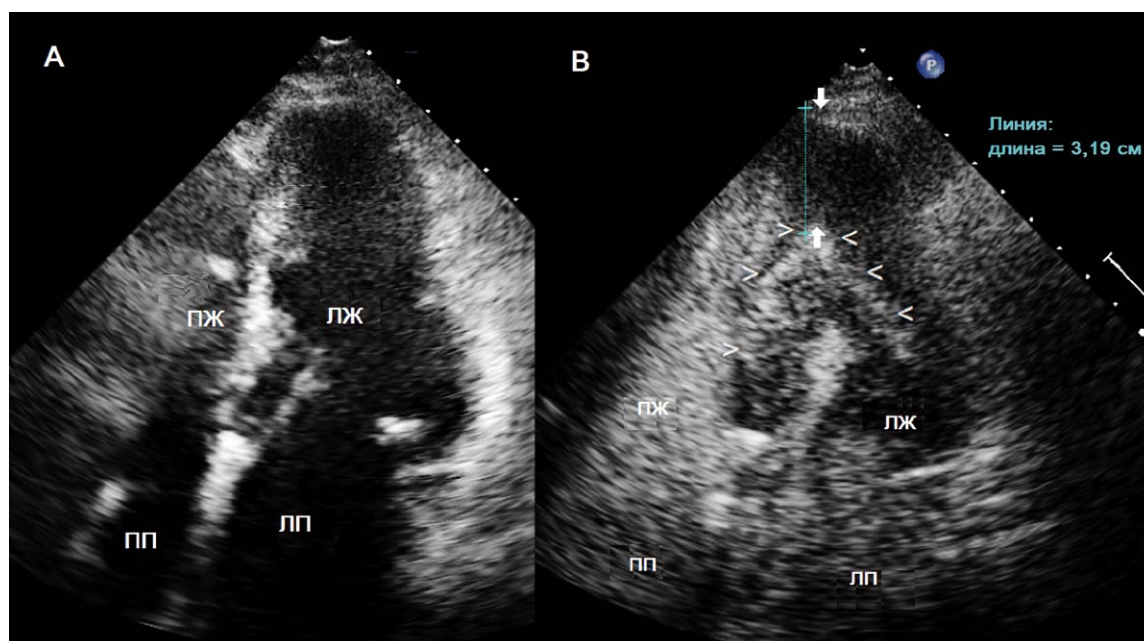


Рисунок 2. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия. А. В области вершины левого желудочка (ЛЖ) отмечается плохое разграничение эндокарда и полости сердца. В. После введения контрастного вещества четко видны очертания эндокарда вершины (отмечено стрелками). Выраженная гипертрофия апикальной стенки ЛЖ (толщина 3,19 см). ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие. Адаптирован из С. Caiati et al. [9].

Figure 2. Apical hypertrophic cardiomyopathy. A. In the area of the apex of the left ventricle there is poor delineation of the endocardium and the heart cavity. B. After administration of the contrast agent, the outlines of the apical endocardium are clearly visible (marked by arrows). Severe hypertrophy of the apical wall of the left ventricle (thickness 3.19 cm). Adapted from C. Caiati et al. [9].

ности, широкой доступности и низкой стоимости (рис. 2). Комплексное ЭхоКГ-исследование должно включать оценку (1) распространённости и выраженности ГЛЖ; (2) наличия облитерации полости и апикальной аневризмы; (3) обструкции на любом уровне ЛЖ; (4) систолической и диастолической функции; (5) особенностей митрального клапана и папиллярных мышц [30, 31].

При ЭхоКГ АГКМ определяется как ГЛЖ, преимущественно ограниченная верхушкой ЛЖ, с максимальной толщиной апикальной стенки ≥ 15 мм или соотношением максимальной толщины апикальной к заднедиафрагмальной стенке ЛЖ $\geq 1,3$ на конец диастолы, независимо от наличия у исследуемого артериальной гипертензии [32]. Пороговая толщина апикальной стенки может быть понижена до 13–14 мм при наличии других убедительных данных заболевания, таких как семейный анамнез ГКМП и/или позитивные результаты генетического исследования на выявление мутаций [17]. При выполнении ЭхоКГ возможно обнаружение формы ЛЖ по типу карточной масти «пики», патогномоничной для данного фенотипа ГКМП.

Для оценки толщины стенки ЛЖ во время ЭхоКГ-исследования необходимо определить границы эндокарда, особенно апикальной области. Врачи-функционалисты нередко сталкиваются с тем, что эндокардиальная граница в области верхушки ЛЖ не всегда чётко визуализируется, особенно при плохом ЭхоКГ-окне, поскольку в апикальной области ультразвуковой луч ориентирован параллельно эндокарду и недостаточно отражается при переходе зон тканевой плотности [9, 11]. Во время сканирования быстрая последовательность кадров может создать ложное впечатление о наличии границы эндокарда. Таким образом, при неадекватной визуализации границ эндокарда и клиническом подозрении на наличие апикальной ГЛЖ, следует провести контрастную ЭхоКГ [9]. L. Yan et al. [23] обнаружили АГКМП по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в 31,7 % случаев, когда при ранее выполненной ЭхоКГ не удалось выявить апикальную ГЛЖ.

Важным представляется измерение объёма ЛП, так как этот показатель служит не только индикатором диастолической дисфункции, но также независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Пациенты с увеличенным объёмом ЛП обычно имеют более выраженную ГЛЖ, тяжёлую диастолическую дисфункцию и высокое давление наполнения ЛЖ [33].

Необходимо выполнять доплеровскую оценку скоростей и градиентов внутри полости ЛЖ для выявления СЖО, обструкции ВТЛЖ и ПДТ, которые в значительной степени влияют на

клинические проявления, течение и прогноз заболевания [34].

Магнитно-резонансная томография сердца позволяет выявить АГКМП на раннем этапе [13]. Преимуществом метода является получение ортогональных срезов с полным, неограниченным охватом всего ЛЖ в нескольких плоскостях, что позволяет точно определить локализацию и степень ГЛЖ, наличие апикальной аневризмы [35]. Конфигурация полости ЛЖ в форме карточной «пики» в конце диастолы, которая лучше визуализируется из продольной проекции, указывает на АГКМП [36]. В настоящее время использование МРТ является стандартным методом комплексного обследования пациентов с ГКМП, особенно при подозрении на АГКМП [14].

Использование позднего усиления гадолиния (late gadolinium enhancement, LGE) обеспечивает определение участков фиброза миокарда *in vivo*, что обнаруживается у 65–80% больных АГКМП [31, 37, 38]. Считается, что наличие LGE тесно связано с клинической тяжестью и прогрессированием заболевания [37]. K. Yang et al. показали, что пациенты с обширными зонами LGE (≥ 15 % массы ЛЖ), как правило, имели тенденцию к худшему прогнозу выживаемости по сравнению с пациентами с очагами LGE < 15 % ($p = 0,071$) [38]. МРТ обладает более высокими возможностями в идентификации апикальных аневризм. M. Maron et al. при выполнении ЭхоКГ обнаружили апикальные аневризмы у 16 из 28 пациентов (57 %), в то же время МРТ позволило выявить аневризмы у оставшихся 12 с отрицательными результатами ЭхоКГ [39]. Апикальные аневризмы обычно проявляются в виде участков дискинезии или акинезии тонкостенных участков миокарда верхушки ЛЖ, как правило, с трансмуральным рубцеванием по данным выявления LGE. Кроме того, с помощью МРТ могут быть выявлены верхушечные тромбы, пропущенные при ЭхоКГ [14, 18].

Компьютерная томография и ангиография. Компьютерная томография (КТ) сердца, хотя широко и не используется, может рассматриваться для постановки диагноза, если МРТ противопоказана или недоступна. КТ сердца обеспечивает хорошее пространственное разрешение с чётким определением структур сердца [40]. Более того, пациентам с АГКМП с симптомами или признаками ишемии миокарда рекомендуется проведение коронарографии, что позволяет выявить стеноз коронарных артерий. Коронарография обычно проводится пациентам, которым запланирована апикальная миоэктомия и имеющим факторы риска коронарного атеросклероза. При наличии обширной ишемии хирургическая стратегия предусматривает вы-

полнение апикальной миозектомии в сочетании с аортокоронарным шунтированием [41].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Особенности миокардиального кровотока у пациентов с АГКМП могут варьироваться от нормальной перфузии до обратимых или устойчивых дефектов перфузии области верхушки ЛЖ, даже при наличии нормальных эпикардиальных коронарных артерий, что указывает на апикальную ишемию [25, 42].

Например, у пациентов с АГКМП отмечается повышенное поглощение в зоне верхушки технеция-99м тетrafosмина при выполнении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в состоянии покоя [43]. Такой паттерн свечения изотопа на полярных картах (Solar Polar) в покое характеризуется интенсивным ярким пятном точек в апикальной области, окружённым периферическим кругом более тусклого накопления [44]. В исследовании 20 больных с АГКМП T.F. Cianciulli et al. [45] идентифицировали три характерных паттерна миокардиальной перфузии при проведении ОФЭКТ: повышенный захват изотопа верхушкой, конфигурация полости ЛЖ по типу «пики» и вариант Solar Polar.

Сывороточные биомаркеры. При ГКМП могут повышаться тропонины сыворотки крови, однако их уровень обычно не достигает значений, характерных для острого повреждения миокарда. Частота повышения высокочувствительного тропонина-Т имела различия между фенотипами ГКМП: в 14% случаев при АГКМП, в 47% при неструктуривной и в 57% при обструктивнoй ГКМП. При рассмотрении всех фенотипов ГКМП уровни высокочувствительного тропонина-Т коррелировали с возрастом, площадью ЛП и максимальной толщиной стенки ЛЖ [46].

Лечение

Медикаментозная терапия. При отсутствии крупных рандомизированных исследований лечение больных с АГКМП в основном предполагает терапию «классической» ГКМП для улучшения самочувствия, функционального состояния, уменьшения выраженности симптомов и предотвращения прогрессирования заболевания [14]. Рекомендуется назначение β -адреноблокаторов (β -АБ) в качестве препаратов первой линии. Их применение позволяет (1) снизить частоту сердечных сокращений; (2) улучшить диастолическую функцию; (3) уменьшить дискомфорт в груди и одышку за счёт снижения потребности миокарда в кислороде; (4) уменьшить значение градиента при СЖО и (5) выраженность наруше-

ний ритма сердца [14, 47]. Обычно предпочтение отдаётся β -АБ без вазодилатирующего эффекта во избежание нарастания градиента при СЖО.

В случае непереносимости или противопоказаний β -АБ, препаратами второй линии являются недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [48]. Действие верапамила и дилтиазема опосредовано их отрицательными инотропным и хронотропным эффектами, что приводит к уменьшению боли в груди, увеличению времени диастолического наполнения ЛЖ и улучшению миокардиальной перфузии.

Подходы, нацеленные на антифибротический и антигипертрофический эффекты благодаря влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), предоставляют дополнительные возможности лечения АГКМП. Предполагается, что ингибирование РААС благоприятно влияет на выраженность симптомов и показатели смертности, поэтому пациентам с хронической сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ рекомендуется лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II [47, 49].

Низкие дозы петлевых или тиазидных диуретиков могут быть использованы для уменьшения как выраженности одышки, так и перегрузки объёмом у пациентов с АГКМП. Для предотвращения гиповолемии, артериальной гипотензии и нарастания обструкции диуретики следует применять с осторожностью [14].

В последние годы активный интерес адресован группе ингибиторов кардиального миозина — мавакамтену и афикамтену. Механизм действия этих препаратов основан на ингибировании миозиновой АТФ-азы, за счёт чего происходит уменьшение количества «актин-миозин» поперечных мостиков, что приводит к снижению состояния гиперконтрактильности и улучшению энергетической регуляции миокарда [47].

Кроме лечения клинических проявлений, обусловленных выраженной гипертрофией миокарда, гиперконтрактильностью, СЖО и обструкцией ВТЛЖ, необходима терапия сопутствующих состояний, таких как артериальная гипертензия, нарушения ритма, для предотвращения дальнейшей ГЛЖ, а также профилактика тромбозомболических осложнений [50].

Хирургическое лечение. Если септальная миозектомия является «золотым стандартом» хирургического лечения ГКМП с обструкцией ВТЛЖ, предпочтительным методом лечения АГКМП является апикальная миозектомия, эффективность и безопасность которой определяется главным образом опытом кардиохирургов [51]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов 2020 г. [2], апикальная миозектомия может

выполняться опытными кардиохирургами в специализированных центрах тщательно отобранным больным с АГКМП, имеющим выраженные симптомы и ограничения в повседневной активности (диастолическая сердечная недостаточность, класс III-IV по NYHA), несмотря на проводимую медикаментозную терапию, с сохранной ФВ и маленькую полость ЛЖ (<50 мл/м²).

При АГКМП верхушка ЛЖ обычно облитерируется гипертрофированным миокардом, а сосочковые мышцы смещаются в апикальном направлении. Миоэктомия направлена на увеличение объема ЛЖ путём удаления гипертрофированной части миокарда. При выполнении процедуры основное внимание уделяется дистальным (апикальным) отделам МЖП, в то же время удаляется лишь незначительная часть миокарда свободной стенки ЛЖ [52, 53].

Гипертрофированные сосочковые мышцы также подлежат удалению с целью дополнительного увеличения объема полости ЛЖ и снижения риска СЖО [52]. В случаях массивной гипертрофии миокарда и для достижения оптимального доступа к сосочковым мышцам, хордам и митральному клапану может потребоваться комбинированный доступ (трансапикальный с трансаортальным) [51]. Выполнение расширенной миоэктомии позволяет добиться оптимальных значений объема полости ЛЖ и, соответственно, ударного объема [51, 53].

Свой собственный опыт и обобщенные ре-

зультаты апикальной миоэктомии в лечении больных с АГКМП представлены в работе новосибирских коллег А. Afanasyev et al. [53].

Дополнительные меры ведения пациентов с АГКМП включают установку имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) для первичной профилактики ВСС у пациентов высокого риска [14]. M.S. Maron и соавт. [54] предложили новые критерии высокого сердечно-сосудистого риска для пациентов с ГКМП, которые включают систолическую дисфункцию (ФВ <50 %), LGE ≥15 % массы ЛЖ (по данным МРТ) и апикальную аневризму ЛЖ любого размера. Такая стратификация риска представляется более чувствительной, чем Европейские рекомендации 2014 г. [1], в прогнозировании ВСС у пациентов с АГКМП.

Современные факторы риска ВСС, полученные при изучении анамнеза заболевания и семейного анамнеза, а также по данным инструментальных методов исследования (включая холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ и МРТ), могут использоваться для оценки уровня риска и определения когорты пациентов, которым показаны ИКД для первичной профилактики ВСС (табл.) [14]. Установку ИКД следует обсуждать пациентам с АГКМП, имеющим ≥ 1 основной фактор риска ВСС.

В случае прогрессирования симптомов и ухудшения качества жизни пациента, несмотря на проводимую терапию, необходимо рассмотреть трансплантацию сердца.

Таблица

Основные факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с апикальной гипертрофической кардиомиопатией

Major risk factors for sudden cardiac death in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy

Основные факторы риска	Описание
Наличие ВСС в семейном анамнезе	≥1 случаев ВСС у близкого родственника младше 50 лет, связанных с ГКМП
Выраженная ГЛЖ	Наличие максимальной толщины любого сегмента миокарда ЛЖ 30 мм, выявленной при ЭхоКГ или МРТ (может учитываться толщина 28 мм)
Необъяснимое синкопе	≥1 необъяснимого эпизода потери сознания нейро-кардиогенной природы
Неустойчивая желудочковая тахикардия	≥3 последовательных желудочковых сокращений со скоростью ≥120 уд/мин в течение <30 сек. во время амбулаторной ЭКГ, особенно в сочетании с другим фактором риска, например, LGE
Систолическая дисфункция ЛЖ	ФВ <50 % по данным ЭхоКГ или МРТ
Обширное LGE	Диффузное и обширное LGE, отражающее миокардиальный фиброз, с охватом i
Апикальная аневризма ЛЖ	Дискретный, тонкостенный, дискинетический/акинетический сегмент самой дистальной части ЛЖ, независимо от размера, с соответствующим прилегающим региональным рубцеванием

Примечания: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма, ФВ — фракция выброса, LGE — позднее усиление гадолиния (late gadolinium enhancement) (адаптировано из J. Li et al. [14]).

Заключение

АГКМП имеет свои патофизиологические особенности, что определяет дифференцированные подходы к диагностике и лечению. Представление об АГКМП, как заболевании с благоприятным долгосрочным прогнозом, претерпело в последнее время изменения с установлением повышенного риска развития фатальных аритмий и ВСС, особенно среди пожилых пациентов и женщин.

Хотя АГКМП встречается относительно редко, пациентам с неспецифическими симптомами, такими как боль в грудной клетке, одышка при физической нагрузке или обморок, следует проводить всестороннее обследование на предмет АГКМП, особенно если в семейном анамнезе имеются эпизоды остановки сердца, ВСС или ГКМП. Для подтверждения диагноза требуется

проведение ЭхоКГ, включая контрастный режим, и МРТ сердца.

Пациенты с АГКМП должны пройти оценку риска ВСС и обсуждение необходимости установки ИКД. При отсутствии крупных рандомизированных исследований, терапия пациентов с АГКМП в значительной степени основана на общих подходах лечения ГКМП с целью уменьшения выраженности симптомов, предотвращения осложнений и прогрессирования заболевания. Среди хирургических методов лечения АГКМП предпочтение отдается апикальной миоэктоми, выполняемой в специализированных центрах опытными кардиохирургами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733-2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e557. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000938
3. Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А., Александрова С. А., Берсенева М. И., Гордеев М. Л., и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации. *РКЖ*. 2021;26(5):4541. Gabrusenko S. A., Gudkova A. Ya., Koziołova N. A., Alexandrova S. A., Berseneva M. I., Gordeev M. L., et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541 (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4541
4. Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е. Особенности гипертрофии левого желудочка и характеристика фенотипических вариантов у больных гипертрофической кардиомиопатией. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(4):282-293. Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kugler T.E. Features of left ventricular hypertrophy and characteristics of phenotypic variants in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Archive of Internal Medicine*. 2023;13(4):282-293. (In Russ.) DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-282-293
5. Parato VM, Antoncacci V, Sozzi F, Marazia S, Zito A, Maiello M, et al. Echocardiographic diagnosis of the different phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14(1):30. DOI: 10.1186/s12947-016-0072-5
6. Стрельцова А.А., Гудкова А.Я. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия: современные представления о распространенности, клинической картине, диагностике и лечении (обзор литературы). *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. 2021;28(1):17-22.
7. Гончарова Д.Ю., Бикбаева Г.Р., Тухбатова А.А., Мулло-ва И.С., Дупляков Д.В. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5262. Goncharova D.Yu., Bikbaeva G.R., Tuxhatova A.A., Mullova I.S., Duplyakov D.V. Apical hypertrophic cardiomyopathy as a mask of acute coronary syndrome. Clinical observations. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5262. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5262
8. Raza N, Burnette S, Joolhar FS, Ghandforoush A, Win TT. A giant left intraventricular thrombus associated with apical hypertrophic cardiomyopathy mimics cancer. *Cureus*. 2021;13(6):e15554. DOI: 10.7759/cureus.15554
9. Caiati C, Stanca A, Lepera ME. Case report: Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy that escaped clinical and echocardiographic investigations for twenty years: Reasons and clinical implications. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1157599. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1157599
10. Скопецкая С.А., Леонтьева Т.В., Мусури-вская Т.В., Серебрянникова О.С. Диагностика и лечение апикальной гипертрофической кардиомиопатии левого желудочка. *Кардиология*. 2022;62(2):42-46. Skopetskaya S.A., Leontieva T.V., Musurivskaya T.V., Serebryannikova O.S. Diagnosis and treatment of apical hypertrophic cardiomyopathy of the left ventricle. *Kardiologiya*. 2022;62(2):42-46. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2022.2.n1590
11. Чанахчян Ф.Н., Гуляев Н.И., Сливинский Д.В., Ключкова И.В., Шутова Е.В., Демченкова А.Ю. Мульти-модальная визуализация в диагностике апикальной гипертрофической кардиомиопатии: клинический случай. *Лучевая диагностика и терапия*. 2023;14(3):93-98. Chanakhchian F.N., Gulyaev N.I., Slivinski D.V., Klochkova I.V.,

- Shutova E.V., Demchenkova A.Yu. Multimodality imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy: clinical case. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2023;14(3):93-98. (In Russ.) DOI: 10.22328/2079-5343-2023-14-3-93-98.
12. Huang G, Fadl SA, Sukhotski S, Matesan M. Apical variant hypertrophic cardiomyopathy "multimodality imaging evaluation". *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(3):553-561. DOI: 10.1007/s10554-019-01739-x
13. Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Mohiddin SA, Kellman P, et al. 2020 Apical hypertrophic cardiomyopathy: the variant less known. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e015294. DOI: 10.1161/JAHA.119.01529414.
14. Li J, Fang J, Liu Y, Wei X. Apical hypertrophic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis and management. *Clin Res Cardiol*. 2024;113(5):680-693. DOI: 10.1007/s00392-023-02328-8
15. Teekakirikul P, Zhu W, Huang HC, Fung E. hypertrophic cardiomyopathy: an overview of genetics and management. *Bio-molecules*. 2019;9(12):878. DOI: 10.3390/biom9120878
16. Viswanathan SK, Sanders HK, McNamara JW, Jagadeesan A, Jahangir A, Tajik AJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype is independent of gene mutation and mutation dosage. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187948. DOI: 10.1371/journal.pone.0187948
17. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dearani J.A., Fifer M.A., Link M.S., et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(25):e212-e260. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.011
18. Jan MF, Todaro MC, Oreto L, Tajik AJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: Present status. *Int J Cardiol*. 2016;222:745-759. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.154
19. Paluszkiwicz J, Krasinska B, Milting H, Gummert J, Pyda M. Apical hypertrophic cardiomyopathy: diagnosis, medical and surgical treatment. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2018;15(4):246-253. DOI: 10.5114/kitp.2018.80922
20. Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Kellman P, Moon JC, et al. Advanced imaging insights in apical hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(2 Pt 2):624-630. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.09.010
21. Ünlü S, Özden Tok Ö, Avcı Demir F, Papadopoulos K, Monaghan MJ. Differential diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy and apical displacement of the papillary muscles: a multimodality imaging point of view. *Echocardiography*. 2021;38(1):103-113. DOI: 10.1111/echo.14895
22. Foucault A, Hilpert L, Hédoire F, Saloux E, Gomes S, Pellissier A, et al. Apical aneurysm and myocardial bridging in a patient with hypertrophic cardiomyopathy: association or consequence of the myocardial bridging? *Cardiol J*. 2012;19(6):643-645. DOI: 10.5603/cj.2012.0119
23. Yan L, Wang Z, Xu Z, Li Y, Tao Y, Fan C. Two hundred eight patients with apical hypertrophic cardiomyopathy in China: clinical feature, prognosis, and comparison of pure and mixed forms. *Clin Cardiol*. 2012;35(2):101-106. DOI: 10.1002/clc.20995
24. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(4):390-414. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.021
25. Huang W, Guan L, Liu L, Mu Y. Apical hypertrophic cardiomyopathy with apical endomyocardial fibrosis and calcification: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16183. DOI: 10.1097/MD.00000000000016183
26. Kang L, Li YH, Li R, Chu QM. Predicting apical hypertrophic cardiomyopathy using T-wave inversion: Three case reports. *World J Clin Cases*. 2023;11(25):5970-5976. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i25.5970
27. Klarich KW, Attenhofer Jost CH, Binder J, Connolly HM, Scott CG, Freeman WK et al. Risk of death in long-term follow-up of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111(12):1784-1791. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.02.040
28. Khanna S, Sreedharan R, Maheshwari K, Ruetzler K. Giant T-wave Inversions in Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Anesthesiology*. 2019;131(2):398-399. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002732
29. Sanghvi NK, Tracy CM. Sustained ventricular tachycardia in apical hypertrophic cardiomyopathy, midcavitary obstruction, and apical aneurysm. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(6):799-803. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2007.00753.x
30. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, Armour A, Desai MY, Dragulescu A et al. Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(6):533-569. DOI: 10.1016/j.echo.2022.03.012
31. Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В. Методы визуализации в диагностике гипертрофической кардиомиопатии. *Актуальные проблемы медицины*. 2023;46(4):351–367. Ignatenko G.A., Taradin G.G., Rakitskaya I.V. Imaging methods in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Current Problems of Medicine*. 2023;46(4):351–367. (In Russ.) DOI: 10.52575/2687-0940-2023-46-4-351-367
32. Kim EK, Lee SC, Hwang JW, Chang SA, Park SJ, On YK, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):678-686. DOI: 10.1093/ehjci/jev192
33. Yang H, Woo A, Monakier D, Jamorski M, Fedwick K, Wigle ED, et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(10):1074-1082. DOI: 10.1016/j.echo.2005.06.011
34. Nakamura T, Matsubara K., Furukawa K., Azuma A., Sugihara H., Katsume H., et al. Diastolic paradoxical jet flow in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evidence of concealed apical asynergy with cavity obliteration. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(3):516-524. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)80264-5
35. Amano Y, Kitamura M, Takano H, Yanagisawa F, Tachi M, Suzuki Y et al. Cardiac MR imaging of hypertrophic cardiomyopathy: techniques, findings, and clinical relevance. *Magn Reson Med Sci*. 2018;17(2):120–131. DOI: 10.2463/mrms.rev.2017-0145
36. Baxi AJ, Restrepo CS, Vargas D, Marmol-Velez A, Ocazonez D, Murillo H. Hypertrophic cardiomyopathy from A to Z: genetics, pathophysiology, imaging, and management. *RadioGraphics*. 2016;36(2):335-354. DOI: 10.1148/rg.2016150137
37. Yin Y, Hu W, Zhang L, Wu D, Yang C, Ye X. Clinical, echocardiographic and cardiac MRI predictors of outcomes in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022;38(3):643-651. DOI: 10.1007/s10554-021-02430-w
38. Yang K, Song YY, Chen XY, Wang JX, Li L, Yin G et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical

- aneurysm: prevalence, cardiac magnetic resonance characteristics, and prognosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(12):1341-1350. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa246
39. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(15):1541-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401
40. Narula J, Chandrashekar Y, Ahmadi A, Abbata S, Berman DS, Blankstein R et al. SCCT 2021 Expert Consensus Document on coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021;15(3):192-217. DOI: 10.1016/j.jcct.2020.11.001
41. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS, Walker S, Fraser C, Jia X et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2008;94(11):1386-1393. DOI: 10.1136/hrt.2008.145292
42. Parisi R., Mirabella F., Secco G.G., Fattori R. Multimodality imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. *World J Cardiol*. 2014;6(9):916-923. DOI: 10.4330/wjcv.6.9.916
43. Morishita S, Kondo Y, Nomura M, Miyajima H, Nada T, Ito S, et al. Impaired retention of technetium-99m tetrofosmin in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):743-747. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)01494-6
44. Ward RP, Pokharna HK, Lang RM, Williams KA. Resting "Solar Polar" map pattern and reduced apical flow reserve: characteristics of apical hypertrophic cardiomyopathy on SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(5):506-512. DOI: 10.1016/S1071-3581(03)00455-0
45. Cianciulli TF, Saccheri MC, Masoli OH, Redruello MF, Lax JA, Morita LA, et al. Myocardial perfusion SPECT in the diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(3):391-395. DOI: 10.1007/s12350-008-9045-x
46. Jenab Y, Pourjafari M, Darabi F, Boroumand MA, Zoroufian A, Jalali A. Prevalence and determinants of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2014;63(2):140-144. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.07.008
47. Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Кононенко Л.В. Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(4):6-13. Ignatenko G.A., Taradin G.G., Kononenko L.V. Pharmacotherapy of hypertrophic cardiomyopathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(4):6-13. (In Russ.) DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-6-13
48. Doctorian T, Mosley WJ, Do B. Apical hypertrophic cardiomyopathy: case report and literature review. *Am J Case Rep*. 2017;18:525-528. DOI: 10.12659/ajcr.902774
49. Force M, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardiner RS, Baumbach A, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. DOI: 10.1002/ehf.592
50. Samak M., Fatullayev J., Sabashnikov A., Zeriuoh M., Schmack B., Farag M., et al. Cardiac hypertrophy: An introduction to molecular and cellular basis. *Medical science monitor basic research*. 2016;22:75-79. DOI: 10.12659/MSMBR.900437
51. Saitoh D, Saji M, Takanashi S. Extended myectomy for apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):360. DOI: 10.1186/s13019-021-01745-y
52. Kotkar KD, Said SM, Schaff HV. Transapical approach for myectomy in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(4):419-422. DOI: 10.21037/acs.2017.06.02
53. Afanasyev A, Bogachev-Prokophiev A, Zheleznev S, Ovcharov M, Zalesov A, Sharifulin R, et al. Transapical approach to septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Life (Basel)*. 2024;14(1):125. DOI: 10.3390/life14010125
54. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for prevention of sudden cardiac death in high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):644-657. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1391

Информация об авторах

Тарадин Геннадий Геннадьевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМНУ, ректор, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Куглер Татьяна Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>, kugler2@mail.ru.

Марушкин Никита Сергеевич, врач-ординатор кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4530-1861>, marushkinn@bk.ru.

Information about the authors

Gennady G. Taradin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk the Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3984-8482>, taradin@inbox.ru.

Grigory A. Ignatenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of NAMSU, Rector, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3611-1186>, gai-1959@mail.ru.

Tatyana E. Kugler, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk the Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5547-6741>, kugler2@mail.ru.

Nikita S. Marushkin, Resident of the Department of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk the Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4530-1861>, marushkinn@bk.ru.

Ефанов Кирилл Игоревич, врач-ординатор кафедры терапии им. проф. А.И. Дядыка, ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5541-2616>, young_teterev@mail.ru.

Kirill I. Efanov, Resident of the Department of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk the Faculty of Continuing Medical and Pharmaceutic Education, Donetsk State Medical University n. a. M. Gorky, Donetsk, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-5541-2616>, young_teterev@mail.ru.

Получено / Received: 20.03.2024

Принято к печати / Accepted: 28.04.2024

© Канорский С.Г., 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-17-28

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

С.Г. Канорский

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

Сексуальная дисфункция часто сочетается с артериальной гипертензией, но не распознаётся, не регистрируется и не лечится адекватно. Исследования сексуальной дисфункции немногочисленны, что может быть связано с табуированием данной темы. Проведён поиск литературных источников в пяти базах данных (PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library и PsycINFO) для выявления статей, опубликованных за последние десять лет (с 2014 по 2024 гг.), по ключевым словам «sexual dysfunction», «arterial hypertension», «antihypertensive drugs», «erectile dysfunction». В обзоре рассматриваются распространённость, патофизиология, клинические проявления сексуальной дисфункции у мужчин и женщин, её связь с артериальной гипертензией, антигипертензивной терапией, сопутствующей патологией, возможные способы коррекции.

Ключевые слова: сексуальная дисфункция, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, эректильная дисфункция, обзор.

Для цитирования: Канорский С.Г. Сексуальная дисфункция у мужчин и женщин с артериальной гипертензией.. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(2):17-28. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-17-28.

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

SEXUAL DYSFUNCTION IN MEN AND WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Sexual dysfunction is often associated with hypertension but is not recognized, reported, or adequately treated. Research on sexual dysfunction is sparse, which may be due to the taboo nature of the topic. A literature search was conducted in five databases (PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library and PsycINFO) to identify articles published over the past ten years (from 2014 to 2024), using the keywords "sexual dysfunction", "arterial" hypertension", "antihypertensive drugs", "erectile dysfunction". The review examines the prevalence, pathophysiology, clinical manifestations of sexual dysfunction in men and women, its relationship with arterial hypertension, antihypertensive therapy, concomitant pathology, and possible methods of correction.

Keywords: sexual dysfunction, arterial hypertension, antihypertensive drugs, erectile dysfunction, review.

For citation: Kanorskii S.G. Sexual dysfunction in men and women with arterial hypertension. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2024;5(2):17-28. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-17-28.

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

Введение

Нормальная сексуальная функция признаётся неотъемлемой частью здоровья, а активная сексуальная жизнь является важным аспектом высокого качества жизни. Браки, в которых нарушена сексуальная функция, обычно бывают несчастливыми. Напротив, сексуальная активность тесно связана с семейным счастьем [1]. Сексуальная дисфункция включает широкий спектр нарушений, которые вносят значитель-

ный дискомфорт в жизнь человека, расстраивают обусловленные полом реакции и возможность получения удовлетворения. Сексуальная дисфункция считается многофакторным нарушением, включающим сосудистые, нейрогенные, гормональные, мышечные и эндотелиальные расстройства [2, 3].

В 1993 г. эректильная дисфункция (ЭД) была определена как персистирующая неспособность достичь и поддерживать эрекцию полового члена, достаточную для удовлетворительной сексу-

альной активности. Сексуальная дисфункция у мужчин может иметь различные причины, в том числе органические, психологические и социальные, приводить к снижению либидо или затруднению эякуляции [4]. Патофизиологической основой ЭД обычно признаются недостаточное образование оксида азота в эндотелии и потеря паренхиматозных гладкомышечных клеток полового члена в результате апоптоза [5]. Любой дисбаланс, который уменьшает артериальный приток и/или увеличивает кавернозный отток, способен вызвать симптомную ЭД. Между тем васкулогенная ЭД не всегда обусловлена сосудистыми заболеваниями. Полагают, что ЭД — феномен психологического происхождения на фоне органического заболевания, при котором преобладает нарушение эндотелиальной функции [6]. ЭД оказывает значительное психологическое воздействие на пациентов, снижая их самооценку, уверенность в себе и настроение, может вызывать симптомы тревоги и депрессии [7, 8].

По сравнению с ЭД сексуальная дисфункция у женщин является относительно плохо изученной медицинской проблемой. Всемирная организация здравоохранения определяет её как неспособность жить в сексуальных отношениях, расстройство, ограничивающее физическую и эмоциональную связь между женщиной и её партнером. Несмотря на стремление к сексуальной гармонии, которая во многом зависит от либидо и эректильной функции мужчин, сексуальная дисфункция нередко связана с патологией, психологическим состоянием и социальным поведением женщин.

Хотя сексуальная дисфункция не представляет угрозы для жизни, она может оказывать сильное негативное влияние на межличностные отношения людей, семейные отношения супружеских пар, ставя под угрозу их благополучие и качество жизни [9]. Несмотря на то, что сексуальная дисфункция широко распространена и поддаётся лечению, количество соответствующих обращений к врачам по-прежнему невелико. Поэтому целью данной работы являлись сбор и анализ доступной научной медицинской информации о взаимосвязи между сексуальной дисфункцией и такой распространённой патологией как артериальная гипертензия (АГ), в том числе при проведении антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Проведён поиск литературных источников в пяти базах данных (PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library и PsycINFO) для выявления статей, опубликованных за последние

десять лет (с 2014 по 2024 гг.), по ключевым словам «sexual dysfunction», «arterial hypertension», «antihypertensive drugs», «erectile dysfunction». При скрининге найденных статей предпочтение отдавалось наиболее цитируемым публикациям на английском языке из журналов с высоким импакт-фактором, посвящённым исследованиям у людей и доступным в полнотекстовом формате. После исключения повторяющихся и не соответствовавших критериям включения работ для цитирования в настоящем обзоре отобраны 102 статьи, в наибольшей степени соответствовавшие цели настоящего обзора литературы.

Результаты

Частота выявления сексуальной дисфункции. Наиболее распространённым сексуальным расстройством у мужчин является ЭД, которая, по данным различных исследований, встречается в 10–52% случаев [2]. По некоторым оценкам, в США более 30 млн мужчин страдает от ЭД, а к 2025 г. глобальная её распространённость значительно превысит 300 млн случаев [10].

ЭД примерно в 2 раза чаще возникает у мужчин с АГ (около 60% случаев), чем у людей с нормальным артериальным давлением (АД) в целом (около 30% случаев) [7]. Сексуальная дисфункция у женщин изучена значительно меньше, но предполагается, что она встречается примерно в 20–50% случаев, что также является высокой распространённостью [11, 12].

Сексуальная дисфункция у мужчин: эректильная дисфункция. Распространённость ЭД значительно варьируется, по данным разных исследований, но предполагается, что примерно 40% мужчин хотя бы иногда страдало от нее [13]. Частота ЭД увеличивается от 1–10% в возрасте до 40 лет, до 2–9% — в 40–50 лет, 20–40% — в 60–69 лет и 50–100% — в возрасте старше 70 лет [14]. Кроме старения, среди причин ЭД отмечают дефицит тестостерона, приём антидепрессантов, изменения в кавернозных телах и такие заболевания, как морбидное ожирение, сахарный диабет 2 типа, депрессия, АГ с типичными её осложнениями (инсульт, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) [15]. АГ тесно связана с ЭД, поскольку от состояния гладкомышечных клеток артериол кавернозных тел существенно зависит соответствующий кровоток.

Отмечалось, что ЭД обусловлена атеросклеротическими изменениями, которые приводят к снижению кровоснабжения таза и полового члена [16]. ЭД может вызывать у большинства мужчин тяжёлые психологические расстройства, что

указывает на необходимость учёта возникающей проблемы в клинической практике [17, 18].

Сексуальная дисфункция у женщин. Данные о распространённости сексуальной дисфункции у женщин противоречивы. Одни исследования показывали, что она чаще встречается у женщин, а другие — у мужчин. Сексуальному возбуждению женщины способствует продолжающаяся физическая стимуляция, которая приводит к увеличению кровотока, застою крови в клиторе и увлажнению влагалища (лубрикации) [12]. Однако этого не происходит при женской сексуальной дисфункции, что снижает половое влечение (либидо) и возбуждение, приводит к отсутствию оргазма, болевым ощущениям в области половых органов и таза во время полового акта (диспареунии) [19].

На физиологическом уровне женская сексуальная дисфункция является более сложной, чем мужская ЭД [3]. Такие факторы, как эмоциональный стресс, усталость или заболевания (например, АГ), могут снизить женское либидо. У женщин с АГ снижается кровоснабжение области малого таза и половых органов, поскольку постоянное повышение АД приводит к ремоделированию сосудистой стенки. Снижение генитального кровотока вследствие атеросклеротических изменений закономерно приводит к сосудистой недостаточности как клитора, так и влагалища с фиброзным поражением их мышц, что снижает эффективность сексуальной стимуляции. Гормональные изменения, связанные с менопаузой, также способствуют сексуальной дисфункции у женщин с АГ. Снижение уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе вызывает сухость влагалища, которая ещё больше усугубляется ослаблением перфузии крови в малом тазу [20, 21].

Сексуальная дисфункция у женщин часто приводит к возникновению симптомов тревоги и депрессии, эмоциональным расстройствам, ментальным нарушениям и развитию тяжелой гинекологической патологии [22].

Избыточный вес, депрессия и АГ могут увеличивать частоту сексуальной дисфункции у женщин. Чем дольше продолжительность существования АГ, тем больше нарушается сексуальная функция у женщин. Старение снижает сексуальную активность женщин: в возрасте 57–64 лет сексуально активными оставались 62%, в 65–74 года — 40%, в 75–85 лет — 17% [23].

У женщин с АГ уже в среднем возрасте чаще наблюдались снижение либидо, возбуждения, лубрикации, вероятности достижения оргазма, чаще отмечалась диспареуния. Патофизиологическими причинами этих явлений признаются изменения в сосудистой сети области малого таза, влагалища и клитора со снижением крово-

тока, истончением стенки влагалища и гладких мышц клитора, сухостью влагалища [21].

Хотя антигипертензивное лечение может способствовать развитию сексуальной дисфункции у женщин с АГ, не наблюдалось существенной разницы между женщинами с АГ, принимавшими антигипертензивные препараты, и теми, кто их не принимал [12]. Однако сексуальная функция крайне редко оценивалась в клинических исследованиях, несмотря на то, что она является распространённым явлением у женщин с АГ. Недостаточные учёт и осведомленность могут отрицательно влиять на качество жизни и сексуальные отношения пациенток с АГ и их партнеров [24].

Связь между артериальной гипертензией и сексуальной дисфункцией. АГ является широко распространённым заболеванием и известным фактором риска сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин [25, 26]. Несмотря на неоспоримые успехи в развитии фармакологической терапии АГ и широкое назначение антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов достигает стабильного поддержания целевых уровней АД [27]. Неконтролируемая АГ связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами и тяжёлой ЭД. Последняя рассматривается в качестве сосудистого заболевания, имеющего много общих факторов риска с АГ, подобные зависимость от возраста и высокую распространённость, признаётся предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [28]. В некоторых (но не во всех) исследованиях было установлено, что АГ является важнейшей причиной ЭД, особенно при множественных факторах сердечно-сосудистого риска [29].

С точки зрения риска сексуальной дисфункции, АГ, по-видимому, больше влияет на мужчин, чем на женщин, но и у последних, несомненно, также оказывает своё вредное влияние [12, 30]. На ранней стадии АГ у пациентов может не быть ЭД, которая всё чаще встречается в результате естественного прогрессирования заболевания при длительном течении или побочных эффектов антигипертензивных препаратов [31].

У пациентов с ночной, а также с резистентной АГ наблюдалась более тяжёлая ЭД [32]. Обнаружена U-образная зависимость между ЭД и диастолическим АД [33].

Распространённость сексуальной дисфункции, связанной с артериальной гипертензией. Эндотелиальная дисфункция является распространённым механизмом, который может приводить к усилению сокращения гладких мышц сосудов, лежащим в основе и АГ, и ЭД [34]. Сообщалось, что риск ЭД в 1,84 раза ($p < 0,000001$) увеличивался при АГ ($p < 0,000001$)

[29]. Почти половина мужчин с АГ отмечала ЭД, более четверти — имело лёгкую ее форму, 6% — тяжелую, остальные — умеренно выраженную ЭД [35]. Вероятно, существует связь между частотой ЭД у мужчин с АГ и регионом проживания. Так, наличие АГ ассоциировалось с увеличением риска ЭД в Африке в 3,35 раза ($p<0,01$), в Америке в 1,97 раза ($p<0,01$), в Азии в 1,46 раза ($p<0,01$), в Европе в 1,83 раза ($p<0,01$) [36]. Сексуальная дисфункция у пациенток с АГ выявлялась в 1,7-2,2 раза чаще по сравнению с женщинами с нормальным АД [11, 37].

От артериальной гипертензии к атеросклерозу и сексуальной дисфункции. С учётом того, что АГ приводит к поражению всех сосудов организма, неудивительно, что она вызывает изменения в структуре и функции сосудистой сети полового члена. ЭД и ишемическая болезнь сердца имеют общие факторы риска, такие как старение, генетическая предрасположенность, АГ, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет. Атеросклероз — важнейшая структурная аномалия, вызывающая ограничение кровотока, которое рано проявляется в артериях полового члена, имеющих диаметр меньше коронарных [38]. АГ и ЭД тесно связаны патофизиологически, поскольку имеют общие механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция и артериальная жёсткость. Уплотнение стенок артерий, в том числе сосудов полового члена, вероятно, является наиболее важным механизмом ЭД и АГ, который прогрессирует в процессе старения [34]. В последние годы сексуальная дисфункция рассматривается в качестве предиктора сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с ЭД чаще встречается установленный ангиографически стеноз коронарной артерии $>50\%$. ЭД связана с количеством стенозированных коронарных артерий и возникает примерно на три года раньше манифестации ишемической болезни сердца. Поэтому ЭД может служить индикатором бессимптомного сердечно-сосудистого заболевания, предоставляя возможность выявить соответствующие факторы риска, потенциально предотвратить возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [39].

Патофизиология эректильной дисфункции и роль артериальной гипертензии. С физиологической точки зрения, половой член может рассматриваться продолжением сосудистой системы. Соответственно, любой дефект или расстройство со стороны сосудистой системы влияет на половой член [40]. Способность достигать и поддерживать эрекцию возникает в результате хрупкого равновесия между притоком крови в артерии и её оттоком из кавернозных тканей. Эрекция полового члена происходит за

счёт расслабления гладкомышечных клеток, чему способствует высвобождение таких нейротрансмиттеров, как оксид азота [41]. В результате наступает расширение кавернозных артерий и спиральных артериол. Это приводит к увеличению притока крови к половому члену и сжатию венозного сплетения между синусоидами и жесткой оболочкой, покрывающей этот орган, задерживая кровь внутри пещеристых тел. Высвобождение эндотелием оксида азота поддерживает эрекцию, но дисфункция гладких мышц может нарушить венозный отток на более поздних стадиях ЭД [40]. Физиологически выработка циклического гуанозинмонофосфата приводит к увеличению кровотока в ткани полового члена, что приводит к эрекции. Однако эрекция заканчивается, когда фермент пенильной фосфодиэстеразы 5-го типа расщепляет циклический гуанозинмонофосфат до неактивного гуанозинмонофосфата, останавливая приток крови к эректильной ткани. АГ связана с повышенным риском ЭД, поскольку сопровождается эндотелиальной дисфункцией и ускоряет развитие атеросклероза, в том числе в кавернозных телах полового члена, что приводит к высокому сосудистому сопротивлению и недостаточному артериальному кровотоку. Хотя точные механизмы ЭД окончательно не установлены, признаётся, что дисфункция эндотелия играет ключевую роль в её развитии [42]. Размеры артерий варьируются в зависимости от их локализации: артерии полового члена меньше в диаметре, чем коронарные, сонные и бедренные артерии. Из-за меньшего размера сосудистой сети полового члена одинаковое бремя атеросклеротических бляшек и эндотелиальной дисфункции оказывает большее влияние на кровоток в ней [43]. Хронические заболевания, такие как системная АГ и её медикаментозная терапия, могут способствовать сексуальной дисфункции.

Проявления сексуальной дисфункции у женщин, связанные с артериальной гипертензией. Отмечалось, что по сравнению с женщинами с нормальным АД женщины с АГ отличаются высокой частотой проявлений сексуальной дисфункции [12]. Наиболее часто наблюдалось снижение либидо (68,2%), за которыми следовали диспареуния (56,1%), снижение частоты оргазмов (55,4%), уменьшение удовлетворения (42%) и лубрикации (41,4%).

АГ, изменяя баланс вегетативной нервной системы, нарушает центральную модуляцию сексуального поведения. Системная АГ может отрицательно влиять на сексуальные реакции женщин из-за сосудистых изменений, вызванных повышенным АД, усугубить фиброз тканей женских половых органов и вызвать повреждение эндотелиальных клеток из-за оксидатив-

ного стресса и воспаления [30]. У женщин с АГ уменьшается приток крови к влагалищу и клитору, что приводит к редукции гладких мышц и развитию фиброзной ткани. Кавернозные артерии клитора уплотняются и склерозируются, что препятствует их расширению во время сексуальной стимуляции, сопровождается ухудшением лубрикации и диспареунией. Следует отметить, что женщины с АГ в возрасте 18–29 лет испытывали диспареунию в 3 раза чаще, чем женщины в возрасте 50–59 лет [11].

Артериальная гипертензия, сексуальная дисфункция и качество жизни. У больных АГ наблюдается сочетание симптомов тревоги, депрессии и сексуальных расстройств, нередко возникают побочные эффекты антигипертензивных препаратов, которые могут снизить качество их жизни [44]. Поэтому АГ не только увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, но также существенно ухудшает качество жизни больных, в том числе посредством влияния на них сексуальной дисфункции [45].

Связь между антигипертензивными препаратами и сексуальной дисфункцией. Антигипертензивное лечение и сексуальная дисфункция. ЭД часто встречается у пациентов с АГ, причём её возникновение может быть связано с началом приёма антигипертензивных препаратов [7]. Мужчины с АГ, получающие лечение, чаще испытывают сексуальную дисфункцию, чем больные, не получавшие терапии, что позволяет предположить возможное побочное влияние антигипертензивных препаратов на эректильную функцию [46]. Поэтому необходимо тщательное изучение механизмов и стратегий лечения сексуальной дисфункции у пациентов с АГ. Медикаментозная ЭД может снизить приверженность лечению АГ и отрицательно повлиять на отдаленные результаты терапии [47].

Важно учитывать влияние различных классов антигипертензивных препаратов на сексуальную функцию при лечении пациентов с АГ и ЭД. Например, бета-адреноблокаторы (БАБ) могут нарушать, а блокаторы рецепторов ангиотензина II улучшать сексуальную функцию [48]. Имеющиеся данные относительно влияния различных классов антигипертензивных препаратов на женщин неубедительны [11]. Хотя точный механизм, посредством которого некоторые антигипертензивные препараты влияют на сексуальную функцию, неизвестен, некоторые гипотезы предполагают снижение либидо из-за седации, снижение центральной симпатической регуляции, нарушение вазодилатации и ускорение развития атеросклероза из-за гиперлипидемии и/или гипергликемии. В целом важно выбирать антигипертензивные препараты, которые относительно безопасны для сек-

суальной функции, особенно у пациентов с АГ и уже существующей сексуальной дисфункцией. Следует рассматривать возможность изменения антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, получающих лечение с побочным действием на сексуальную функцию, за исключением случаев, когда применяемые препараты абсолютно показаны отдельным пациентам.

Бета-адреноблокаторы и эректильная дисфункция. Не только сама АГ, но и её лечение с помощью БАБ могут вызвать ЭД [49]. В число антигипертензивных препаратов с таким побочным действием также входят альфа-адреноагонисты центрального действия и тиазидные диуретики [50, 51]. ЭД является нежелательным эффектом антигипертензивного лечения, который редко обсуждается при ведении пациента-мужчины врачом-женщиной, что может способствовать несоблюдению назначенного режима лечения [47].

БАБ широко используются не только для лечения АГ, но и для снижения смертности у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса/инфарктом миокарда в анамнезе, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие [52, 53]. БАБ первого поколения (например, пропранолол) действуют неизбирательно в отношении бета-адренорецепторов, тогда как БАБ второго поколения (например, атенолол и метопролол) более селективны в отношении бета₁-адренорецепторов. БАБ третьего поколения (например, карведилол и небиволол), кроме бета-адреноблокирующей активности, обладают дополнительными сосудорасширяющими свойствами. БАБ первого поколения с большей вероятностью вызывают сексуальную дисфункцию, тогда как более новые БАБ оказывают на неё меньшее негативное воздействие. Метопролол и бисопролол, по-видимому, существенно не влияют на эректильную функцию, а небиволол способен её улучшать [54, 55].

Небиволол, БАБ третьего поколения, характеризующийся высокой селективностью в отношении бета₁-адренорецепторов, увеличивает экспрессию эндотелиальной формы синтазы оксида азота, стимулирует высвобождение оксида азота, что приводит к расслаблению гладких мышц, наполнению кровью кавернозных тел полового члена и облегчению наступления эрекции [56]. Отдельные исследования показали, что небиволол не ухудшает эректильную функцию, а в некоторых случаях может её улучшить. В отличие от других БАБ небиволол не снижает перфузионное давление крови, улучшает приток крови к кавернозным синусам, снижает окислительный стресс и содержание коллагена в половом члене [57]. Благодаря этому особому (по

сравнению с другими БАБ) механизму действия небиволол имеет преимущество при лечении больных АГ с ЭД, а также может быть полезен для сохранения сексуальной функции у пациентов мужского пола с АГ [54]. Небиволол оказывает синергический эффект с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) при лечении ЭД, что может сопровождаться повышением приверженности лечению АГ [57].

Необходимо отметить, что БАБ в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов имеют известные недостатки, такие как более низкая эффективность в предотвращении инсульта, повреждения органов-мишеней АГ и возможное негативное воздействие на метаболизм глюкозы, особенно при сочетании с диуретиками [58].

Другие антигипертензивные препараты и сексуальная дисфункция. Несколько исследований показали, что валсартан улучшает эректильную и оргазмическую функцию, повышает либидо, чувство удовлетворения, увеличивает частоту половых контактов у больных АГ. Кроме антигипертензивной эффективности и органопротективного действия, основным механизмом этих эффектов считается локальное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента, хотя рассматриваются и другие косвенные механизмы. Можно думать, что валсартан является подходящим вариантом лечения пациентов с АГ и ЭД, особенно коморбидной с ожирением и сахарным диабетом [46]. Другие исследования показали, что блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут быть приемлемым вариантом лечения пациентов с АГ и ЭД [7, 59]. В то же время остаётся актуальной проблема возникновения ЭД при лечении некоторыми антигипертензивными, сахароснижающими препаратами, статинами, диуретиками [59–61]. В части случаев может потребоваться изменение фармакотерапии, за исключением случаев, когда назначенные препараты абсолютно показаны конкретному пациенту.

Использование ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и отдельных новых методик для коррекции сексуальной дисфункции. С момента своего появления ингибиторы ФДЭ-5 произвели революцию в лечении сексуальной дисфункции. Эти препараты блокируют активность изофермента ФДЭ-5, в результате чего повышается уровень циклического гуанозинмонофосфата, оказывающего сосудорасширяющее действие и облегчающего эрекцию полового члена. Силденафил был первым препаратом этого типа, получившим широкое распространение. Такие недостатки препарата как относительно короткий период полувыведе-

ния, взаимодействие с пищей, приливы крови, головная боль, нарушения со стороны органа зрения, редко — ишемическая оптическая нейропатия и нейросенсорная тугоухость привели к разработке новых ингибиторов ФДЭ-5 (варденафила) с более быстрым началом действия и тадалафила, отличающегося более продолжительным периодом полувыведения, отсутствием взаимодействия с пищей и меньшим риском побочных эффектов [62]. Хотя ингибиторы ФДЭ-5 эффективны и безопасны у пациентов с АГ и ЭД, их следует назначать с осторожностью из-за риска гипотензии. Тадалафил избирательно и обратимо ингибирует циклическую гуанозинмонофосфат-специфическую ФДЭ-5, может помочь предотвратить систолическую АГ, её сердечно-сосудистые осложнения и снизить риск смерти [63]. Ингибиторы ФДЭ-5 силденафил, варденафил, тадалафил и аванафил являются основными средствами лечения ЭД [64, 65]. Необходимо отметить, что концентрация этих препаратов в плазме может увеличиваться при одновременном применении с ингибиторами цитохрома СYP3A, что будет способствовать повышению риска побочных эффектов [66].

У пациентов с лёгкой васкулогенной эректильной дисфункцией, слабо реагирующей на ингибиторы ФДЭ-5, может использоваться низкоинтенсивная экстракорпоральная ударно-волновая терапия [67]. Терапия стволовыми клетками, инъекции обогащённой тромбоцитами плазмы и генная терапия ещё не имеют достаточной доказательной базы для обоснованного применения в практике лечения эректильной дисфункции [68, 69].

Другие факторы, связанные с сексуальной дисфункцией. На сексуальную функцию влияет ряд факторов, включая биологические, психологические, социальные, экономические, политические, культурные, исторические, юридические, религиозные и духовные. Наиболее важные из них, представленные в научной литературе, обсуждаются ниже.

Сопутствующие заболевания. Сексуальная дисфункция в связи с АГ и её лечением антигипертензивными препаратами обусловлена сложной комбинацией множества динамично изменяющихся влияний. Возраст, гармония в браке, менопауза, физическое благополучие, сопутствующие нарушения и заболевания могут негативно влиять на сексуальную функцию как мужчин, так и женщин [45, 70]. У пациентов с АГ часто наблюдаются депрессия, стресс, тревога, полипрагмазия, курение, ожирение и малоподвижный образ жизни, которые могут ухудшить их сексуальное здоровье [71, 72].

Тестостерон играет важную роль в эректильной функции, поскольку половое влечение, воз-

буждение и мужское поведение запускаются этим гормоном [73]. Исследования у пациентов с ЭД показывали, что параллельно снижению уровня либидо постепенно уменьшается концентрация тестостерона, который участвует в регуляции экспрессии и активности эндотелиальных и нейрональных ферментов синтазы оксида азота [74]. У мужчин наблюдается обратная зависимость между уровнями общего тестостерона и АД [75].

Показано, что при впервые диагностированной АГ наличие и тяжесть ЭД связаны с толщиной эпикардиальной жировой ткани и толщины интима-медиа сонных артерий, а диастолическая функция левого желудочка больше нарушается у пациентов с ЭД [76]. ЭД чаще встречается у пациентов с АГ и установленной ишемической болезнью сердца, перенесёнными инфарктом миокарда и/или инсультом, чем при отсутствии этих осложнений в анамнезе [77, 78]. Сочетания АГ с предиабетом, сахарным диабетом, дислипидемией являются частыми причинами генерализованного поражения сосудов с закономерным развитием васкулогенной ЭД [79]. Другая патология сердечно-сосудистой системы (например, тазовая артериальная недостаточность или стеноз любого сегмента системы внутренней подвздошной артерии-артерий полового члена) также способствует возникновению и усилению ЭД [80]. Известна связь между АГ и сердечной недостаточностью, которая в свою очередь ассоциируется с высокой распространённостью сексуальной дисфункции как у мужчин, так и у женщин [81, 82].

Избыточная масса тела и ожирение способствуют развитию сексуальной дисфункции у женщин [83]. Существуют статистически значимые связи между степенью ожирения и параметрами артериального кровотока в половом члене, а также выраженностью ЭД. Сочетание избыточного веса/ожирения с АГ предполагает наличие ЭД различной степени тяжести [84]. Сочетание ЭД с ожирением и обструктивным апноэ сна увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [85]. Кроме того, существует сильная взаимосвязь между симптомами нижних мочевых путей и ЭД [86]. Микроальбуминурия рассматривается в качестве маркера генерализованного повреждения эндотелия сосудов и ЭД [87]. Сексуальная дисфункция значительно распространена среди групп населения с хронической болью [88], повышенной утомляемостью, тремором, мышечной ригидностью, гормональными, сенсорными и двигательными нарушениями, у пациентов с гастроэнтерологической патологией, болезнями печени, целиакией [89, 90], с обструктивным апноэ сна [91].

Психологические факторы. На сексуальную функцию у людей с хроническими заболеваниями могут влиять различные факторы, такие как тревога, сниженная самооценка, депрессия [44]. Показано, что у подобных пациентов снижение тревоги способно уменьшить некоторые проявления сексуальной дисфункции [92].

Социальные факторы. Худшие социально-экономические условия и низкий уровень образования являются факторами риска развития АГ [93]. ЭД может быть вызвана такими факторами, как низкий уровень образования, безработица. Мужчины с более высоким уровнем образования и социально-экономическим статусом менее склонны к развитию ЭД из-за благоприятного для здоровья поведения и более высокого дохода [94, 95].

Сообщалось, что сексуальная дисфункция больше выражена у женщин с АГ и низким уровнем образования. Хотя АГ может оказывать негативное влияние на сексуальную функцию и семейную адаптацию, некоторые женщины смиряются с этой ситуацией, например, вследствие религиозных убеждений. Люди с сексуальной дисфункцией часто не обращаются за помощью из-за стыда или потому, что считают её табуированной темой [24].

Образ жизни. АГ связана с более высоким риском ЭД даже после поправки на нездоровое питание и ожирение, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, курение, но это не уменьшает роль коррекции негативно действующих факторов образа жизни, вызывающих дисфункцию эндотелия [96].

Умеренная физическая активность и ограничение калорийности пищи приводит к потере веса при ожирении, что может снизить риск ЭД примерно на 30% по сравнению с малоподвижным образом жизни, тогда как ожирение, напротив, в такой же степени увеличивает риск ЭД [97]. Женщины с АГ, которые занимаются физическими упражнениями, реже страдают от сексуальной дисфункции [98]. Соблюдение здорового образа жизни, в частности отказ от курения, поддержание нормального веса тела, регулярные физические упражнения, умеренное употребление алкоголя и рациональное питание являются эффективными способами снижения риска АГ и её сердечно-сосудистых осложнений, а также ЭД. При ЭД могут быть полезны определённые питательные вещества и продукты, например, фолиевая кислота, кальций, витамины С и Е, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, шоколад, зелёный чай, черника и гранат. Средиземноморская диета особенно полезна для пациентов с ЭД и АГ [99, 100, 101].

Некоторые интерес представляют сообщения о том, что лекарственные растения и фито-

препараты могут быть результативным вариантом терапии ЭД, по-видимому, благодаря их способности увеличивать синтез оксида азота [102].

Таким образом, модификация образа жизни является эффективным и экономически выгодным вариантом лечения ЭД у пациентов с АГ. У пациентов с ЭД, связанной с АГ, коррекция образа жизни должна сопровождаться адекватно подобранной фармакологической терапией и психологическим вмешательством.

Заключение

Сексуальную функцию следует рассматривать как базовую человеческую потребность, отсутствие которой может вызывать физический, психологический, когнитивный и/или социальный дисбаланс. При этом исследования сексуальной дисфункции немногочисленны, что может быть связано с табуированием данной темы. Несмотря на распространённость ЭД среди пациентов с АГ, она часто не распознается, не регистрируется и не лечится адекватно. ЭД обычно не оценивалась в крупных рандомизи-

рованных исследованиях терапии АГ, а имеющиеся в научной литературе сообщения представляют собой не обладающие оптимальным методологическим качеством наблюдательные исследования с относительно небольшой выборкой и отличаются большой вариабельностью результатов. Ни в одном рандомизированном исследовании не определялись исходное состояние и возможная отрицательная динамика сексуальной функции у женщин в процессе антигипертензивной терапии. Поэтому до настоящего времени не существует единого мнения о том, какие антигипертензивные препараты оказывают наиболее неблагоприятное воздействие на сексуальную функцию. В этой связи представляется целесообразным оценивать эректильную функцию перед началом лечения пациента с АГ и периодически проводить ее оценку повторно. Также необходимы адекватная терапия сопутствующих заболеваний, коррекция образа жизни, в отдельных случаях применение ингибиторов ФДЭ-5.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McNulty JK, Wenner CA, Fisher TD. Longitudinal Associations Among Relationship Satisfaction, Sexual Satisfaction, and Frequency of Sex in Early Marriage. *Arch Sex Behav*. 2016;45(1):85-97. DOI: 10.1007/s10508-014-0444-6
- Anderson D, Laforge J, Ross MM, Vanlangendonck R, Hasoon J, Viswanath O, et al. Male Sexual Dysfunction. *Health Psychol Res*. 2022;10(3):37533. DOI: 10.52965/001c.37533
- Reed MA. Female Sexual Dysfunction. *Clin Plast Surg*. 2022;49(4):495-504. DOI: 10.1016/j.cps.2022.06.009
- Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cileziz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80(3):333-357. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007
- Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is Erectile Dysfunction an Example of Abnormal Endothelial Function? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(2):163-167. DOI: 10.2174/1570161114666151202205950
- Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic Erectile Dysfunction. Where Do We Stand? *Medicines (Basel)*. 2021;8(1):3. DOI: 10.3390/medicines8010003
- Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, Wolf J, Imprialos K, Terentes-Printzios D, et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens*. 2020;38(7):1220-1234. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002382
- Manalo TA, Biermann HD, Patil DH, Mehta A. The Temporal Association of Depression and Anxiety in Young Men With Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2022;19(2):201-206. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.11.011
- Elterman DS, Bhattacharyya SK, Mafilios M, Woodward E, Nitschelm K, Burnett AL. The Quality of Life and Economic Burden of Erectile Dysfunction. *Res Rep Urol*. 2021;13:79-86. DOI: 10.2147/RRU.S283097
- Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16003. DOI: 10.1038/nrdp.2016.3
- Santana LM, Perin L, Lunelli R, Inácio JFS, Rodrigues CG, Eibel B, et al. Sexual dysfunction in women with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(3). DOI: 10.1007/s11906-019-0925-z
- Choy CL, Sidi H, Koon CS, Ming OS, Mohamed IN, Guan NC, Alfonso CA. Systematic Review and Meta-Analysis for Sexual Dysfunction in Women With Hypertension. *J Sex Med*. 2019;16(7):1029-1048. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.04.007
- Zhang X, Yang B, Li N, Li H. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Chinese Adult Males. *J Sex Med*. 2017;14(10):1201-1208. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.08.009
- Lou IX, Chen J, Ali K, Chen Q. Relationship Between Hypertension, Antihypertensive Drugs and Sexual Dysfunction in Men and Women: A Literature Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:691-705. DOI: 10.2147/VHRM.S439334
- Xiong Y, Zhang F, Zhang Y, Wang W, Ran Y, Wu C, et al. Insights into modifiable risk factors of erectile dysfunction, a wide-angled Mendelian Randomization study. *J Adv Res*. 2024;58:149-161. DOI: 10.1016/j.jare.2023.05.008

16. Schmid FA, Mergen V, Bärlocher T, Kaufmann B, Epprecht L, Soyka MB, et al. Atherosclerosis of the iliac arteries for the prediction of erectile dysfunction and epistaxis in men undergoing abdominal CT scan. *BMC Urol.* 2023;23(1):173. DOI: 10.1186/s12894-023-01340-4
17. Xiao Y, Xie T, Peng J, Zhou X, Long J, Yang M, et al. Factors associated with anxiety and depression in patients with erectile dysfunction: a cross-sectional study. *BMC Psychol.* 2023;11(1):36. DOI: 10.1186/s40359-023-01074-w
18. Yang Y, Song Y, Lu Y, Xu Y, Liu L, Liu X. Associations between erectile dysfunction and psychological disorders (depression and anxiety): A cross-sectional study in a Chinese population. *Andrologia.* 2019;51(10):e13395. DOI: 10.1111/and.13395
19. Hill DA, Taylor CA. Dyspareunia in Women. *Am Fam Physician.* 2021;103(10):597-604. PMID: 33983001
20. Fausto DY, Martins JBB, da Silveira J, Cardoso FL, de Azevedo Guimarães AC. Association between menopausal symptoms, sexual function, and sexual activity - a cross-sectional study. *Prz Menopauzalny.* 2023;22(4):220-226. DOI: 10.5114/pm.2023.133570
21. Mundhra R, Bahadur A, Khoiwal K, Kumar M, Chhetri SS, Chaturvedi J. Female sexuality across the menopausal age group: A cross sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2024;21:100287. DOI: 10.1016/j.eurox.2024.100287
22. Ahmed MR, Shaaban MM, Meky HK. Assessment of sexually related personal distress accompanying premenopausal sexual dysfunction with an Arabic version of the Female Sexual Distress Scale. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;139(1):65-70. DOI: 10.1002/ijgo.12255
23. Athey RA, Kershaw V, Radley S. Systematic review of sexual function in older women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:198-204. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.011
24. Ceyhan O, Ozen B, Simsek N, Dogan A. Sexuality and marital adjustment in women with hypertension in Turkey: how culture affects sex. *J Hum Hypertens.* 2019;33(5):378-384. DOI: 10.1038/s41371-019-0181-3
25. Dilixiati D, Cao R, Mao Y, Li Y, Dilimulati D, Azhati B, Rexiati M. Association between cardiovascular disease and risk of female sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(7):782-800. DOI: 10.1093/eurjpc/zwae042
26. Wang Z, Wang Y, Xiong J, Gan X, Bao Y, Jiang A, et al. Causal effects of hypertension on risk of erectile dysfunction: A two-sample Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1121340. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1121340
27. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(8):e347-e913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209
28. Corona G, Rastrelli G, Isidori AM, Pivonello R, Bettocchi C, Reisman Y, et al. Erectile dysfunction and cardiovascular risk: a review of current findings. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(3):155-164. DOI: 10.1080/14779072.2020.1745632
29. Wang XY, Huang W, Zhang Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta-analysis of cross-section studies. *Int J Impot Res.* 2018;30(3):141-146. DOI: 10.1038/s41443-018-0020-z
30. Zhong Q, Anderson Y. Management of Hypertension with Female Sexual Dysfunction. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(5):637. DOI: 10.3390/medicina58050637
31. Kakkavas A, Tsioufis C, Tsiachris D, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Milkas A, et al. Erectile dysfunction and target organ damage in the early stages of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(9):644-649. DOI: 10.1111/jch.12159
32. Yildirim U, Karakayali M, Uslu M, Ezer M, Erihan IB, Artac I, et al. Association between international index of erectile function-5 scores and circadian patterns of newly diagnosed hypertension in erectile dysfunction patients. *Andrologia.* 2022;54(11):e14622. DOI: 10.1111/and.14622
33. Heikkilä A, Kaipia A, Venermo M, Kautiainen H, Korhonen P. Relationship of Blood Pressure and Erectile Dysfunction in Men Without Previously Diagnosed Hypertension. *J Sex Med.* 2017;14(11):1336-1341. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.09.007
34. de Oliveira AA, Nunes KP. Hypertension and Erectile Dysfunction: Breaking Down the Challenges. *Am J Hypertens.* 2021;34(2):134-142. DOI: 10.1093/ajh/hpaa143
35. Abuhay DA, Gela YY, Getu AA. Prevalence of Erectile Dysfunction and Associated Factors among Hypertensive Patients Attending Governmental Health Institutions in Gondar City, Northwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Int J Hypertens.* 2021;2021:1482500. DOI: 10.1155/2021/1482500
36. Ning L, Yang L. Hypertension might be a risk factor for erectile dysfunction: a meta-analysis. *Andrologia.* 2017;49(4). DOI: 10.1111/and.12644
37. Lunelli RP, Irigoyen MC, Goldmeier S. Hypertension as a risk factor for female sexual dysfunction: cross-sectional study. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(5):2477-2482. DOI: 10.1590/0034-7167-2017-0259
38. Levine GN. Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease: Unfortunate Bedfellows. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(3):427-429. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.10.042
39. Diaconu CC, Manea M, Marcu DR, Socea B, Spinu AD, Bratu OG. The erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020;75(4):286-292. DOI: 10.1080/00015385.2019.1590498
40. MacDonald SM, Burnett AL. Physiology of Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction. *Urol Clin North Am.* 2021;48(4):513-525. DOI: 10.1016/j.ucl.2021.06.009
41. Melis MR, Argiolas A. Erectile Function and Sexual Behavior: A Review of the Role of Nitric Oxide in the Central Nervous System. *Biomolecules.* 2021;11(12):1866. DOI: 10.3390/biom11121866
42. De Leonadis F, Colalillo G, Finazzi Agrò E, Miano R, Fuschi A, Asimakopoulos AD. Endothelial Dysfunction, Erectile Deficit and Cardiovascular Disease: An Overview of the Pathogenetic Links. *Biomedicines.* 2022;10(8):1848. DOI: 10.3390/biomedicines10081848
43. Sangiorgi G, Cereda A, Benedetto D, Bonanni M, Chiricolo G, Cota L, et al. Anatomy, Pathophysiology, Molecular Mechanisms, and Clinical Management of Erectile Dysfunction in Patients Affected by Coronary Artery Disease: A Review. *Biomedicines.* 2021;9(4):432. DOI: 10.3390/biomedicines9040432
44. Nascimento ER, Maia AC, Nardi AE, Silva AC. Sexual dysfunction in arterial hypertension women: The role of depression and anxiety. *J Affect Disord.* 2015;181:96-100. DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.050
45. Diosdado-Figueiredo M, Balboa-Barreiro V, Pértiga-Díaz S, Seoane-Pillado T, Pita-Fernández S, Chantada-Abal V. Erectile dysfunction in patients with arterial hypertension. Cardiovascular risk and impact on their quality of life. *Med*

- Clin (Barc)*. 2019;152(6):209-215.
DOI: 10.1016/j.medcli.2018.05.022
46. Farmakis IT, Pyrgidis N, Doundoulakis I, Mykoniatis I, Akrivos E, Giannakoulas G. Effects of Major Antihypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(5):903-914.
DOI: 10.1007/s10557-021-07197-9
47. Manolis A, Doumas M, Ferri C, Mancía G. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy: Focus on β -blockers. *Eur J Intern Med*. 2020;81:1-6.
DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.009
48. Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vlachopoulos C. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(1):59-74.
DOI: 10.1038/s41569-021-00593-6
49. Dai Y, Mei Z, Zhang S, Shali S, Ren D, Xu L, et al. Sexual Dysfunction and the Impact of Beta-Blockers in Young Males With Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:708200.
DOI: 10.3389/fcvm.2021.708200
50. Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction: A Review of Adult Hypertension Guideline Recommendations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(3):233-244.
DOI: 10.1177/1074248415598321
51. Buch-Vicente B, Acosta JM, Martín-Oterino JA, Prieto N, Sánchez-Sánchez ME, Galindo-Villardón P, et al. Frequency of Iatrogenic Sexual Dysfunction Associated with Antihypertensive Compounds. *J Clin Med*. 2021;10(22):5214.
DOI: 10.3390/jcm10225214
52. Palatini P, Faria-Neto JR, Santos RD. The clinical value of β -blockers in patients with stable angina. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(sup1):33-41.
DOI: 10.1080/03007995.2024.2317443
53. de Oliveira MT Jr, Baptista R, Chavez-Leal SA, Bonatto MG. Heart failure management with β -blockers: can we do better? *Curr Med Res Opin*. 2024;40(sup1):43-54.
DOI: 10.1080/03007995.2024.2318002
54. Gungor G, Perk H, Soyupek S, Baykal B, Demir M, Sezer MT. Nebivolol protects erectile functions compared to Metoprolol in hypertensive men with atherogenic, venogenic, psychogenic erectile dysfunction: A prospective, randomized, cross-over, clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2022;103:69-75.
DOI: 10.1016/j.ejim.2022.06.013
55. Kumar N, Khan SI, Versha F, Garg I, Bachani P, Gul A, et al. Comparison of Effect of Nebivolol and Bisoprolol on Sexual Function of Hypertensive Female Patients. *Cureus*. 2021;13(5):e15062.
DOI: 10.7759/cureus.15062
56. Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol*. 2017;9(2):59-63.
DOI: 10.1177/1756287216685027
57. de Simone G, Mancusi C. Erectile dysfunction and arterial hypertension: Still looking for a scapegoat. *Eur J Intern Med*. 2020;81:22-23.
DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.004
58. Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM. β blockers switched to first-line therapy in hypertension. *Lancet*. 2023;402(10414):1802-1804.
DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01733-6
59. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual Dysfunction, Cardiovascular Risk and Effects of Pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):130-142. DOI: 10.2174/1570161115666170609101502
60. Gür Ö, Gurkan S, Yumun G, Turker P. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(2):91-95.
DOI: 10.5761/atcs.0a.16-00242
61. Defeudis G, Mazzilli R, Tenuta M, Rossini G, Zamponi V, Olana S, et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(2):e3494.
DOI: 10.1002/dmrr.3494
62. Andersson KE. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol*. 2018;175(13):2554-2565.
DOI: 10.1111/bph.14205
63. Kloner RA, Stanek E, Desai K, Crowe CL, Paige Ball K, Haynes A, et al. The association of tadalafil exposure with lower rates of major adverse cardiovascular events and mortality in a general population of men with erectile dysfunction. *Clin Cardiol*. 2024;47(2):e24234.
DOI: 10.1002/clc.24234
64. Longoni M, Bertini A, Schifano N, Zaffuto E, Maggio P, Piercarlo R, et al. A review on pharmacological options for the treatment of erectile dysfunction: state of the art and new strategies. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(12):1375-1386.
DOI: 10.1080/14656566.2023.2221785
65. Warli SM, Steven S, Kadar DD, Prapiska FF, Siregar GP. The Efficacy and Safety of Avanafil During a Treatment of Male Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:629-644.
DOI: 10.2147/TCRM.S419408
66. Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the Safety of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction. *Sex Med Rev*. 2018;6(2):242-252.
DOI: 10.1016/j.sxmr.2017.08.001
67. Bocchino AC, Pezzoli M, Martínez-Salamanca JJ, Russo GI, Lo Giudice A, Cocci A. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: Myths and realities. *Investig Clin Urol*. 2023;64(2):118-125.
DOI: 10.4111/icu.20220327
68. Fareez IM, Liew FF, Widera D, Mayeen NF, Mawya J, Abu Kasim NH, et al. Application of Platelet-Rich Plasma as a Stem Cell Treatment - an Attempt to Clarify a Common Public Misconception. *Curr Mol Med*. 2023 May 11.
DOI: 10.2174/1566524023666230511152646. Online ahead of print
69. Wang W, Liu Y, Zhu ZB, Pang K, Wang JK, Gu J, et al. Research Advances in Stem Cell Therapy for Erectile Dysfunction. *BioDrugs*. 2024;38(3):353-367.
DOI: 10.1007/s40259-024-00650-9
70. Chew PY, Choy CL, Sidi HB, Abdullah N, Che Roos NA, Salleh Sahimi HM, et al. The Association Between Female Sexual Dysfunction and Sexual Dysfunction in the Male Partner: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2021;18(1):99-112.
DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.10.001
71. Çetinkaya Altuntaş S, Çelik Ö, Özer Ü, Çolak S. Depression, anxiety, body image scores, and sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome according to phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(10):849-855.
DOI: 10.1080/09513590.2022.2118708
72. Azab SS, Salem A, Ismail NN, El Khayat Y, El Gebally MA. Penile hemodynamics study in erectile dysfunction men: the influence of smoking obesity on the parameters of penile duplex. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1015-1025.
DOI: 10.1007/s11255-020-02405-1
73. Ide H. The impact of testosterone in men's health. *Endocr J*. 2023;70(7):655-662.
DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0604

74. Davis SR. Testosterone and the heart: friend or foe? *Climacteric*. 2024;27(1):53-59.
DOI: 10.1080/13697137.2023.2250252
75. Yang Q, Li Z, Li W, Lu L, Wu H, Zhuang Y, et al. Association of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, sex hormone-binding globulin, and hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15628.
DOI: 10.1097/MD.00000000000015628
76. Durukan E, Jensen CFS, Skaarup KG, Østergren PB, Sønksen J, Biering-Sørensen T, Fode M. Erectile Dysfunction Is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2023;9(6):903-912.
DOI: 10.1016/j.euf.2023.06.001
77. Rinkūnienė E, Gimžauskaitė S, Badarienė J, Dženkevičiūtė V, Kovaitė M, Čypienė A. The Prevalence of Erectile Dysfunction and Its Association with Cardiovascular Risk Factors in Patients after Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1103.
DOI: 10.3390/medicina57101103
78. Zhao S, Wu W, Wu P, Ding C, Xiao B, Xu Z, et al. Significant Increase of Erectile Dysfunction in Men With Post-stroke: A Comprehensive Review. *Front Neurol*. 2021;12:671738.
DOI: 10.3389/fneur.2021.671738
79. Dilixiati D, Waili A, Tuerxunmaiti A, Tao L, Zebibula A, Rexiati M. Risk factors for erectile dysfunction in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1368079.
DOI: 10.3389/fendo.2024.1368079
80. Benaragama KS, Singh AA, Taj T, Hague J, Boyle JR, Richards T. Erectile Dysfunction in Peripheral Vascular Disease: Endovascular Revascularization as a Potential Therapeutic Target. *Vasc Endovascular Surg*. 2020;54(8):707-711.
DOI: 10.1177/1538574420952923
81. Carella MC, Forleo C, Stanca A, Carulli E, Basile P, Carbonara U, et al. Heart Failure and Erectile Dysfunction: a Review of the Current Evidence and Clinical Implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(6):530-541.
DOI: 10.1007/s11897-023-00632-y
82. Küçükkaya H, Gönenç IM. An evaluation of the prevalence and predictive factors of sexual dysfunction in women with heart failure: A cross-sectional survey. *J Clin Nurs*. 2023;32(13-14):3929-3942.
DOI: 10.1111/jocn.16578
83. Salari N, Hasheminezhad R, Sedighi T, Zarei H, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of sexual dysfunction in obese and overweight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):375.
DOI: 10.1186/s12905-023-02544-4
84. Alekseeva TA, Shariya MA, Gamidov SI, Elfimova EM, Starostin IV, Litvin AY, et al. Interrelation of erectile dysfunction with obesity in patients with arterial hypertension. *Ter Arkh*. 2018;90(12):84-89.
DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000013
85. Gu Y, Wu C, Qin F, Yuan J. Erectile Dysfunction and Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Front Psychiatry*. 2022;13:766639.
DOI: 10.3389/fpsy.2022.766639
86. De Nunzio C, Roehrborn CG, Andersson KE, McVary KT. Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):352-363.
DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.004
87. Busari OA, Opadijo OG, Olarewaju TO, Oladosu YO. Male erectile dysfunction and microalbuminuria in adult nigerians with essential hypertension. *N Am J Med Sci*. 2013;5(1):32-6.
DOI: 10.4103/1947-2714.106191
88. Barr A, Moore K, Flegge LG, Atsaphanthong E, Kirby KE, Craner JR. Predictors of sexual satisfaction among patients with chronic pain. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1375546.
DOI: 10.3389/fpain.2024.1375546
89. Zang G, Sun X, Sun Y, Zhao Y, Dong Y, Pang K, et al. Chronic liver diseases and erectile dysfunction. *Front Public Health*. 2023;10:1092353.
DOI: 10.3389/fpubh.2022.1092353
90. Romano L, Pellegrino R, Sciorio C, Barone B, Gravina AG, Santonastaso A, et al. Erectile and sexual dysfunction in male and female patients with celiac disease: A cross-sectional observational study. *Andrology*. 2022;10(5):910-918.
DOI: 10.1111/andr.13186
91. Cantone E, Massanova M, Crocetto F, Barone B, Esposito F, Arcaniolo D, et al. The relationship between obstructive sleep apnoea and erectile dysfunction: An underdiagnosed link? A prospective cross-sectional study. *Andrologia*. 2022;54(9):e14504.
DOI: 10.1111/and.14504
92. Pyke RE. Sexual Performance Anxiety. *Sex Med Rev*. 2020;8(2):183-190.
DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.07.001
93. Hessel P, Rodríguez-Lesmes P, Torres D. Socio-economic inequalities in high blood pressure and additional risk factors for cardiovascular disease among older individuals in Colombia: Results from a nationally representative study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234326.
DOI: 10.1371/journal.pone.0234326
94. Fang Y, Dong Z, Huang T, Wang L, Fan W, Wang B, et al. The role of socioeconomic status and oxidative balance score in erectile dysfunction: A cross-sectional study. *Heliyon*. 2023;9(11):e22233.
DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22233
95. Macdonald EJ, Gaines JM, Kim JJ, Paduch DA. Exploring the relationship between socioeconomic status and erectile dysfunction: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Impot Res*. 2023;35(5):478-483.
DOI: 10.1038/s41443-022-00584-2
96. Ostfeld RJ, Allen KE, Aspry K, Brandt EJ, Spitz A, Liberman J, et al. Vasculogenic Erectile Dysfunction: The Impact of Diet and Lifestyle. *Am J Med*. 2021;134(3):310-316.
DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.09.033
97. Duca Y, Calogero AE, Cannarella R, Giaccone F, Mongioi LM, Condorelli RA, et al. Erectile dysfunction, physical activity and physical exercise: Recommendations for clinical practice. *Andrologia*. 2019;51(5):e13264.
DOI: 10.1111/and.13264
98. Carcelén-Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Díaz-Mohedo E, Redecillas-Peiró MT, et al. Effects of Physical Exercise on Sexual Function and Quality of Sexual Life Related to Menopausal Symptoms in Peri- and Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2680.
DOI: 10.3390/ijerph17082680
99. Petre GC, Francini-Pesenti F, Vitagliano A, Grande G, Ferlin A, Garolla A. Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: Analysis of Marketed Products, Systematic Review, Meta-Analysis and Rational Use. *Nutrients*. 2023;15(17):3677.
DOI: 10.3390/nu15173677
100. Basile L, Condorelli RA, Calogero AE, Cannarella R, Barbagallo F, Crafa A, et al. Red Wine and Sexual Function in Men: An Original Point of View. *J Clin Med*. 2023;12(12):3883.
DOI: 10.3390/jcm12123883
101. Huang Y, Wang Y, Su H, Wang H, Xu H, Xu C, et al. Association between polyunsaturated fatty acid intake and the prevalence of erectile dysfunction: A cross-sectional analysis of the NHANES 2001-2004. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):182.
DOI: 10.1186/s12944-023-01950-9
102. Leisegang K, Finelli R. Alternative medicine and herbal remedies in the treatment of erectile dysfunction: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021;19(3):323-339.
DOI: 10.1080/2090598X.2021.1926753

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1510-9204>; kanorskysg@mail.ru

Information about the author

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

Получено / Received: 14.05.2024

Принято к печати / Accepted: 25.05.2024

НАЖБП — ПРЕДИКТОР ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ И КО-ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Г.В. Шавкута¹, С.В. Туркина²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия
²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространённой хронической патологией печени и уже на стадии стеатоза обуславливает высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Получены убедительные доказательства, что ССЗ являются наиболее частой причиной смерти у пациентов с НАЖБП. Единые факторы риска (инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемия, гиперурикемия, хроническая болезнь почек и сахарный диабет 2 типа) и сходные патофизиологические механизмы (эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, системное воспаление, образование/нестабильность бляшек, окислительный стресс) НАЖБП и ССЗ позволяют рассматривать НАЖБП не только как ключевой фактор риска развития ССЗ, но и как ко-фактор прогрессирования кардиальной патологии. Прогрессирование самой НАЖБП приводит к более тяжёлому течению ССЗ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), кардиометаболическая коморбидность, эндотелиальная дисфункция, гиперлипидемия, системное воспаление, образование/нестабильность бляшек, окислительный стресс, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Шавкута Г.В., Туркина С.В. НАЖБП — предиктор высокого риска развития и ко-фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2024;5(2):29-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-29-37.

Контактное лицо: Галина Владимировна Шавкута, semmed@mail.ru

NAFLD IS A PREDICTOR OF HIGH RISK OF DEVELOPMENT AND A CO-FACTOR IN THE PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

G.V. Shavkuta¹, S.V. Turkina²

¹Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation
²Volgograd State Medical University; Volgograd, Russian Federation

To date, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver pathology and already at the stage of steatosis causes a high risk of developing cardiovascular diseases (CVD). Convincing evidence has been obtained that CVD is the most common cause of death in patients with NAFLD. Common risk factors (insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia, hyperuricemia, chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus) and similar pathophysiological mechanisms (endothelial dysfunction, changes in lipid metabolism, systemic inflammation, plaque formation/instability, oxidative stress) of NAFLD and CVD, allow us to consider NAFLD not only as a key risk factor for the development of CVD, but also as a co-factor in the progression of cardiac pathology. The progression of NAFLD itself leads to a more severe course of CVD.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), cardiovascular diseases (CVD), cardiometabolic comorbidity, endothelial dysfunction, changes in lipid metabolism, systemic inflammation, plaque formation/instability, oxidative stress, insulin resistance.

For citation: Shavkuta G.V., Turkina S.V. NAFLD is a predictor of high risk of development and a co-factor in the progression of cardiovascular diseases. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2024;5(2):29-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-29-37.

Corresponding author: Galina V. Shavkuta, semmed@mail.ru

Введение

Хронические неинфекционные заболевания, несмотря на успехи в профилактических мероприятиях (диспансеризация населения, диспансерное наблюдение, профилактические осмотры) и лечении, являются основной причиной (около 70%) смерти во всём мире прежде всего за счёт сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. ССЗ можно рассматривать как фенотип с множественными взаимопересекающимися механизмами, которые включают артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, социально-экономические, поведенческие факторы, генетические факторы, а также возраст, пол [2]. В течение последнего десятилетия убедительные доказательства продемонстрировали значимую и многогранную связь между ССЗ и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). НАЖБП представляет собой спектр прогрессирующих фенотипов заболевания печени от стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени. Опубликованные в настоящее время данные показывают, что НАЖБП является преобладающей причиной хронического заболевания печени во многих частях мира, опосредует развитие печёночных осложнений, а также является мультисистемным заболеванием [3–7], которое увеличивает риск ССЗ и смертности от них [8], хронической болезни почек (ХБП) [9], сахарного диабета 2 типа (СД2) [10], внепечёночных форм рака [11, 12]. Таким образом, неудивительно, что наличие НАЖБП тесно связано с повышенным риском смертности от всех причин [13,14].

В этом обзоре нам бы хотелось не только обсудить проблему НАЖБП как предиктора формирования ССЗ, но и оценить её вклад в их прогрессирование, а также показать необходимость формирования мультидисциплинарного подхода при диагностике НАЖБП и оценки кардиоваскулярного риска у этой категории пациентов.

Что же известно на сегодняшний момент? Во-первых, достаточное количество исследований продемонстрировало, что НАЖБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [15–18], связана с развитием субклинического атеросклероза [19], исходами субклинических сердечно-сосудистых заболеваний [20], клинически проявляющимся атеросклерозом [21], нестабильными атеросклеротическими бляшками и неблагоприятным исходом [22, 23]. В крупномасштабном проспективном когортном исследовании на основе данных UK Biobank (Великобритания), включающем 215245 человек (оценка НАЖБП проводилась с помощью индекса стеатоза печени FLI) осуществлялась оценка таких первичных

исходов, как первый случай инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или сердечно-сосудистой смерти после поступления. Вторичные исходы были определены как смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, смертность от ИМ и инсульта [8]. Среднее время наблюдения составило 11,62 года для смертности от всех причин, 11,61 года — для смертности от ССЗ и 11,59 года — для смертности от ИМ и инсульта. Показано, что НАЖБП была фактором риска смертности от всех причин (ОР 1,14, 95% ДИ 1,08–1,20), смертности от ССЗ (ОР 1,61, 95% ДИ 1,42–1,82) и смертности от ИМ (ОР 1,58, 95% ДИ 1,19–1,82) после поправки на все сопутствующие переменные.

Связь между НАЖБП и риском серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) была сильнее среди лиц пожилого возраста (≥ 60 лет), не курящих в настоящее время, с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² и без артериальной гипертензии (все значения p для взаимодействия $< 0,01$). Аналогичные результаты были получены в отношении смертности от ССЗ. Интересно, что дальнейший анализ взаимосвязи между выраженностью фиброза у этой категории пациентов (использовалась оценка индекса FIB-4) и исходами сердечно-сосудистых заболеваний показал, что риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин не был значительно выше в подгруппе с высоким баллом FIB-4. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что выявление НАЖБП уже на стадии стеатоза печени может повысить эффективность прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе традиционных факторов риска. Такая необходимость есть и для популяции Российской Федерации: по данным многоцентрового исследования ЭССЭ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), включающего 5161 респондента с НАЖБП в возрасте 25–64 лет, высокий индекс стеатоза печени FLI ≥ 60 ед., являющийся предиктором стеатоза печени, выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин [24].

В настоящее время не вызывает сомнений факт, что НАЖБП не только ассоциирована с патогенезом кардиоваскулярных заболеваний, но и вносит свой вклад в их развитие.

Возможные патогенетические механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при неалкогольной жировой болезни печени, представлены на рис. 1 [25].

Сложная патофизиология обоих состояний с общими факторами риска и одновременным вовлечением различных путей затрудняет однозначный вывод о прямой связи между НАЖБП и ССЗ. Однако ясно, что НАЖБП может «запускать»

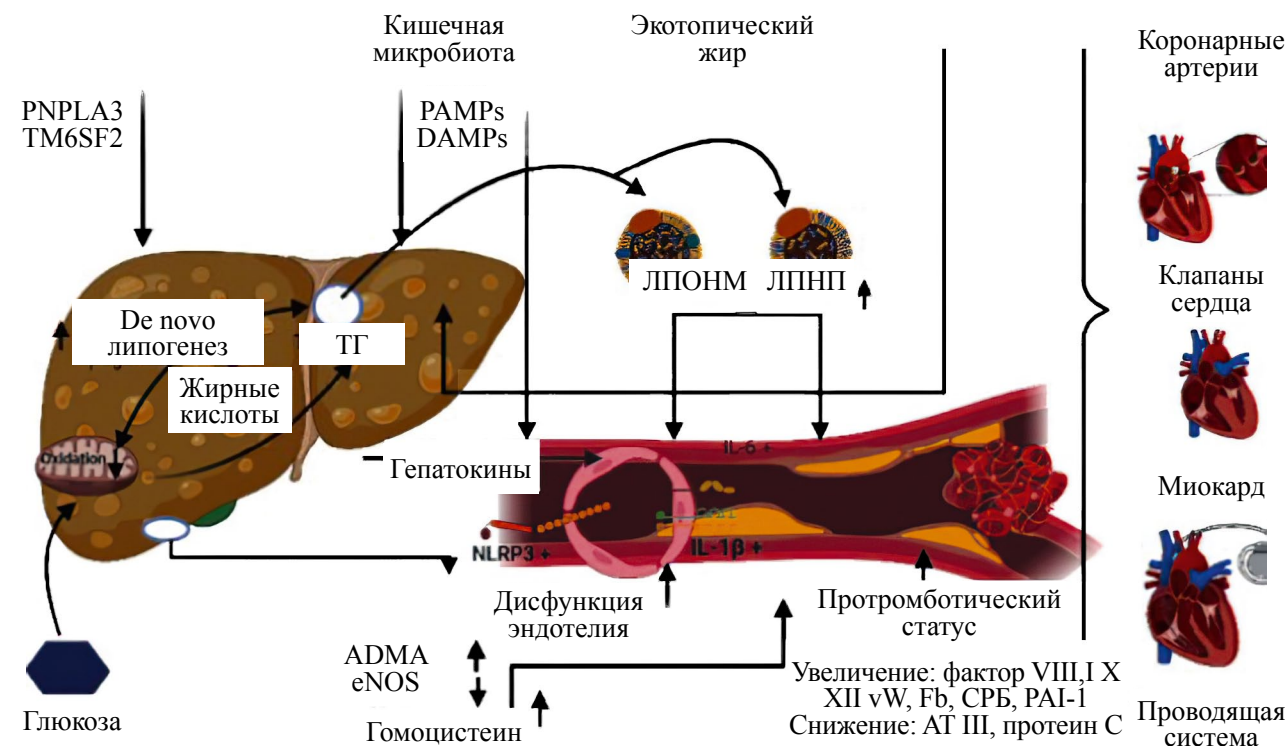


Рисунок 1. Возможные патогенетические механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при неалкогольной жировой болезни печени [25].

Примечание: ADMA — асимметричный диметиларгинин; АТIII — антитромбин III; Fb — фибриноген; IL-6 — интерлейкин 6; IL-1 β — интерлейкин 1 β ; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; NLRP3 — белок, содержащий пириновый домен 3; PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1; PAMPs — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; ген PNPLA3 — белок 3, содержащий пататин-подобный фосфолипазный домен (адипонутрин); ген TM6SF2 — трансмембранный 6 член суперсемейства 2; vW — фактор фон Виллебранда.

Figure 1. Possible pathogenetic mechanisms leading to the formation of cardiovascular complications in non-alcoholic fatty liver disease [25].

Note: ADMA — asymmetric dimethylarginine; АТIII—antithrombin III; Fb - fibrinogen; IL-6 — interleukin 6; IL-1 β — interleukin 1 β ; LDL — low density lipoproteins; VLDL — very low density lipoproteins; NLRP3, pyrin domain containing protein 3; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor-1; PAMPs — pathogen-associated molecular patterns; PNPLA3 gene — protein 3 containing a patatin-like phospholipase domain (adiponutrin); TM6SF2 gene — transmembrane 6 member of superfamily 2; vW — von Willebrand factor.

несколько механизмов, что в конечном итоге приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Ось «печень – сердечно-сосудистая система» многогранна, и присутствие НАЖБП опосредует формирование дисфункции жировой ткани и инсулинорезистентность (ИР). Существует очень сложный механизм взаимодействия между кишечником, висцеральной и подкожной жировыми тканями, мышечной тканью, сердечно-сосудистой системой и печенью [26]. Печень, играющая решающую роль в гомеостазе липидов и глюкозы, находится «в эпицентре» кардиометаболических заболеваний. Изменение метаболизма глюкозы и печёночная ИР являются основными признаками НАЖБП и основными элементами патогенеза как НАЖБП, так и ССЗ [27]. Печёночная/периферическая инсулинорезистентность, которая является «визитной

карточкой» НАЖБП, влияет на различные процессы, связанные с развитием ССЗ, такие как атерогенез, прогрессирование атеросклеротических поражений и разрыв уязвимых бляшек [25, 27, 28].

Показано, что важным фактором при этом служит атерогенная дислипидемия, которая является у 20–80% больных с НАЖБП, являясь следствием повышенного *de novo* липогенеза печени наряду с повышенной скоростью захвата липидов. Причём оба механизма определяют гиперпродукцию и секрецию крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), обогащённых триглицеридами, включая аполипопротеин С3 (АпоС3) и аполипопротеин В (АпоВ). Атерогенная дислипидемия характеризуется высоким уровнем триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, низким уровнем холестерина

липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), преобладанием мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышенным содержанием липопротеинов средней плотности [29]. Активация толл-подобных рецепторов при проникновении атерогенных липопротеинов через сосудистую стенку с последующей активацией провоспалительного каскада формирования таких цитокинов как IL-1 β , IL-6 и С-реактивный белок способствуют воспалительной сосудистой реакции и опосредуют формирование атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания [30]. Окислительный стресс и липопротеин-опосредованное сосудистое воспаление связаны с эндотелиальной дисфункцией, которая характеризуется сниженной биодоступностью оксида азота и является важным патофизиологическим звеном, связывающим НАЖБП и ССЗ [31].

Патофизиология НАЖБП, прежде всего, тесно связана с метаболическим синдромом, кластером факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако пациенты с НАЖБП без избыточного веса/ ожирения (НАЖБП худых [32]) также имеют высокие шансы отклонений в метаболическом профиле с одной стороны, а с другой — высокий риск сердечно-сосудистых

заболеваний и неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза по сравнению с пациентами с «метаболически здоровым» фенотипом ожирения [33]. Накопление висцерального жира в печени и миокардально (внутри и вокруг ткани миокарда) сопровождается формированием системного воспалительного синдрома, высвобождением провоспалительных адипоцитокинов, вызывающих дисфункцию микроциркуляторного русла и фиброз прилегающего миокарда, что также может приводить к развитию фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса, а воспалительные изменения в левом предсердии — к электроанатомическому ремоделированию [34, 35].

В недавно опубликованных работах было показано, что гепатокины (белки, которые влияют на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга, секреция которых изменяется в ответ на развитие печёночного стеатоза) являются потенциальными медиаторами кардиометаболического синдрома при НАЖБП [36]. В частности, фетуин А способствует формированию хронического системного воспаления [37], значимо усиливает воспаление печеночной ткани и ИР [38].

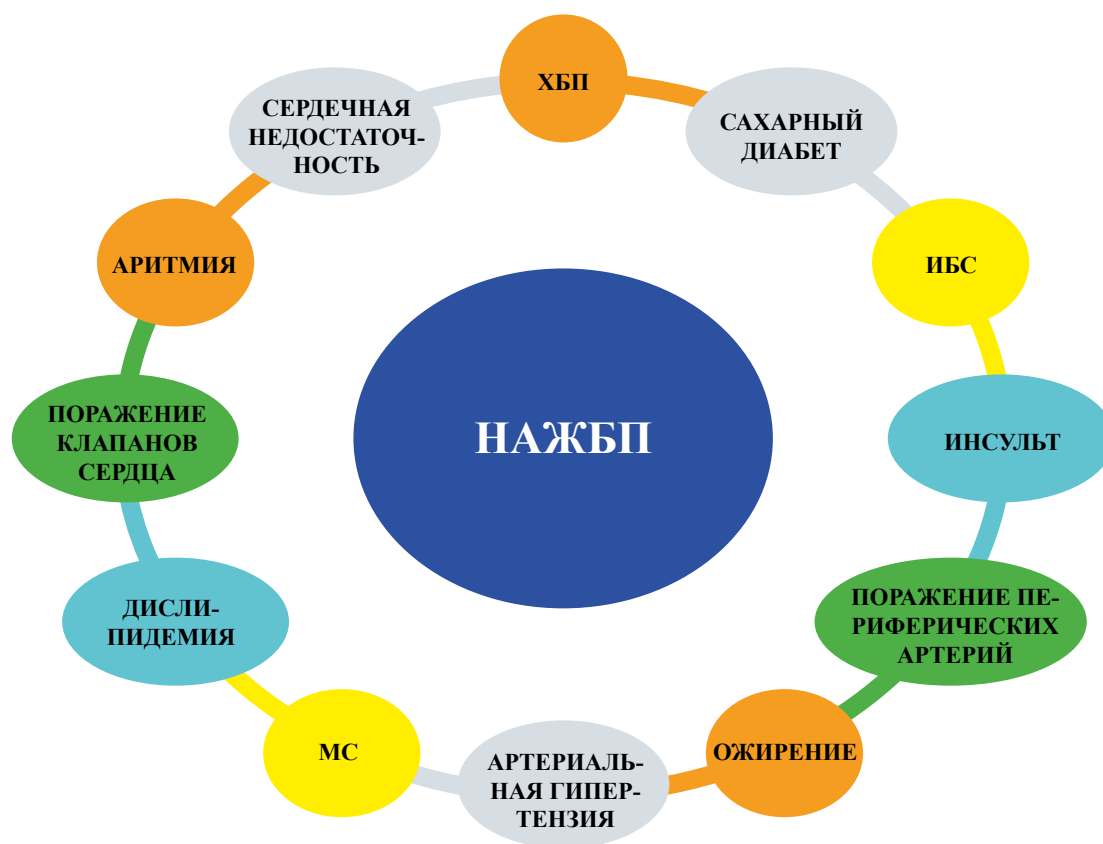


Рисунок 2. Кардиометаболический континуум оси печень – сердце [39].
 Figure 2. Cardiometabolic continuum of the liver-heart axis [39].

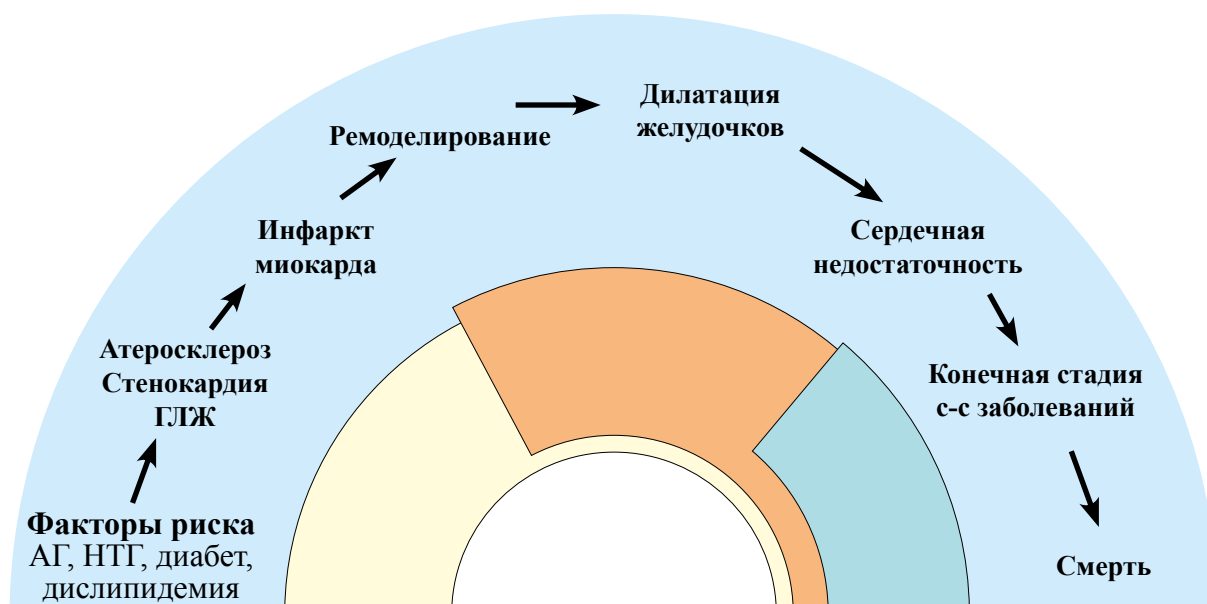


Рисунок 3. НАЖБП и сердечно-сосудистый континуум [40] в модиф. авторов.
Figure 3. NAFLD and cardiovascular continuum [40] modified. authors.

Таким образом, НАЖБП находится в эпицентре кардиометаболического континуума (рис. 2) [29].

Хотелось бы отметить, что присутствие и прогрессирование НАЖБП приводит и к более тяжелому течению ССЗ, отягощая сердечно-сосудистый континуум на всех его этапах (рис. 3).

В проспективном исследовании Alper AT, et al [47] было установлено, что НАЖБП является независимым фактором риска, влияющим на тяжесть ишемической болезни сердца (ИБС). Проведённое коронарографическое исследование продемонстрировало значительно более высокие показатели тяжести поражения сосудов ($2,5 \pm 0,9$ против $1,0 \pm 1,0$) и тяжести ИБС ($90,2 \pm 40,0$ против $36,4 \pm 28,9$) у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$). В многофакторном линейном регрессионном анализе наличие НАЖБП было единственным независимым фактором, влияющим на оценку тяжести ИБС (бета: 1,35, $p < 0,001$). В исследовании, проведенном Boddi M, et al [48], было показано, что по мере увеличения тяжести НАЖБП увеличивались много-сосудистость атеросклеротического процесса, тяжесть стенозирования коронарных артерий независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [49], ухудшались исходы острого инфаркта миокарда как в остром периоде, так и в отдалённой перспективе [23, 50-52].

Пациентам с НАЖБП присуще более тяжёлое ремоделирование сердца: по сравнению с пациентами, не страдающими НАЖБП, наблюдалось более высокая частота встречаемости концентрического ремоделирования сердца, увели-

чение размеров левого предсердия, больший объём левого желудочка (ЛЖ), толщины стенок и индексы массы ЛЖ [53], двукратное увеличение вероятности диастолической сердечной недостаточности среди пациентов с НАЖБП (по сравнению с лицами без НАЖБП) [54]. Наличие НАЖБП не только связано с 1,5-кратным увеличением долгосрочного прогноза риска развития ХСН (объединенный коэффициент риска случайных эффектов 1,50, 95% ДИ от 1,34 до 1,67, $p < 0,0001$; $I^2 = 94,8\%$); этот риск не зависел от возраста, пола, этнической принадлежности, показателей ожирения, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии и других распространенных сердечно-сосудистых факторов риска [55], но и с тяжестью ХСН и с более высоким риском смертности от всех причин у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса [56]. НАЖБП остается независимым фактором, способствующим снижению фракции выброса ЛЖ [57]. Показано, что контингент пациентов с НАЖБП моложе, они имеют более высокий индекс массы тела, большую массу ЛЖ и выраженный фиброз в миокарде ЛЖ [58], что сопровождается более высокими показателями смертности от всех причин в стационаре и после выписки у больных с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса [59].

НАЖБП и СД 2 типа — два патологических состояния, которые часто сосуществуют и действуют синергически. Показано, что присутствие НАЖБП связано с повышенным риском

развития микрососудистых диабетических осложнений, особенно хронической болезни почек, у пациентов с СД не только 2, но и 1 типа [41, 42]. По данным когортного исследования Valpolicella Heart Diabetes Study cohort, включающего 2103 пациента с СД 2 типа без предшествующей ХБП, наличие НАЖБП ассоциировалось с почти двукратным увеличением риска (скорректированный HR 1,49, 95% ДИ 1,1–2,2) развития ХБП независимо от возраста, пола, ИМТ, окружности талии, статуса курения, наличия артериальной гипертензии, длительности СД, уровней HbA1c и липидов, приёма антигипертензивных и гиполипидемических препаратов (средний срок наблюдения за пациентами составил 6,5 года) [43]. Более того, риск развития ХБП у пациентов с НАЖБП отмечается уже на стадии предиабета [44]. В исследовании Nampoothiri R.V. et al., включавшем пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза различной степени тяжести (оценка по данным ультразвукового исследования) и фиброза печени (по данным оценки методом транзитной эластографии) показано, что наличие сахарного диабета 2 типа, повышенных уровней печёночных трансаминаз и выраженного фиброза можно рассматривать как независимые предикторы нарушения функции почек, при этом повышенные печёночные трансаминазы имеют лучшую чувствительность (89%), а наличие выраженного фиброза — лучшую специфичность (90%). Модель, состоящая из этих трёх параметров, имела хорошую точность (AUROC = 0,763) в прогнозировании нарушения функции почек у пациентов с НАЖБП. Другим прогностическим маркером риска развития ХБП у пациентов с СД 2 типа является изменения индекса FIB-4, показателя неинвазивного фиброза печени [45]. В исследовании Saito H. et al. в ретроспективном когортном анализе у японских пациентов с СД 2 типа (средний период наблюдения составлял 6,0 (3,8–11,0)) лет показано, что риск развития диабетической нефропатии (pСКФ < 60 мл/мин./1,73 м²) и протеинурии были выше у пациентов с индексом FIB-4 > 1,3, чем у пациентов с FIB-4 ≤ 1,3. В регрессионном анализе Кокса индекс FIB-4 > 1,3 был значимым предиктором начала диабетической нефропатии (HR 1,54, 95% CI 1,15–2,08) и протеинурии (HR 1,55, 95% CI 1,08–2,23), но не для pСКФ < 60 мл/мин./1,73 м² (OR 1,14, 95% ДИ 0,79–1,99) [46].

Таким образом, не вызывает сомнений факт необходимости дополнительного скрининга НАЖБП для эффективного прогнозирования неблагоприятных исходов ССЗ. Этот скрининг необходимо проводить даже у пациентов с нормальной массой тела. В ходе выполнения гранта администрации Волгоградской области

«Оценка риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела в Волгоградской области»¹ отмечено, что 12,26% имели нормальную массу тела (ИМТ < 25 кг/м²) (102 пациента в возрасте старше 18 лет, средний возраст — 56,9±9,2 года; в исследование вошло 832 пациента с НАЖБП). Оценка наличия факторов кардиометаболического риска продемонстрировала нарушения углеводного обмена у 50,98% пациентов (из них у 41,17% в рамках сахарного диабета 2 типа), гиперлипидемию — у 55,88%, артериальную гипертензию — у 29,41%. 12,7% пациентов уже имело ИБС, в том числе перенесённый инфаркт миокарда. Оценка риска развития сердечно-сосудистых событий по шкалам SCORE2/SCORE2-OP/SCORE2-Diabetes показала, что только в 2,4% случаев у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела присутствовал низкий риск ССЗ, 43,9% и 53,7% соответствовали среднему и высокому риску ССЗ. В настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени у взрослых [60] чётко определены этапы необходимого диагностического поиска, а появление медицинских онлайн-калькуляторов значительно повышает скорость и простоту оценки индексов, отражающих выраженность стеатоза, фиброза печени: FLI², NFS³, FIB-4⁴, а также сердечно-сосудистый риск по шкалам SCORE2/SCORE2-OP/SCORE2-Diabetes⁵.

Заключение

Поэтому с учётом всех последствий, которые связаны с НАЖБП, крайне важно, чтобы терапевты, врачи общей практики и гепатологи работали совместно с кардиологами, эндокринологами и другими специалистами для разработки стратегий ведения этой категории пациентов, применяя мультидисциплинарный подход не только в лечении пациента с НАЖБП, но и осуществлении раннего скрининга этого заболевания.

¹ Туркина С.В., Тыщенко И.А., Косивцова М.А., Тумаренко А.В., Родионова И.В., Устинова М.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени с нормальной массой тела» № 2023621531, 17 мая 2023 г.

² <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>

³ <https://nafldscore.com/>

⁴ <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>

⁵ <https://medsoftpro.ru/kalkulatory/score2-scale.html>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. *Global Health Estimates 2019: Disease Burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019*. WHO; Geneva, Switzerland: 2021.
2. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2019;74:1376–1414. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.03.010
3. Лазебник Л. Б., Туркина С. В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10):5–13. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):5–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
5. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. Mayevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V. et al. National Consensus for physicians on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and its main comorbid conditions. *Terapevticheskij arhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201363
6. Moolla A., Motohashi K., Marjot T., Shard A., Ainsworth M., Gray A. et al. A multidisciplinary approach to the management of NAFLD is associated with improvement in markers of liver and cardio-metabolic health. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):337–346. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101155
7. Targher G., Tilg H., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):578–588. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0
8. Ma W., Wu W., Wen W., Xu F., Han D., Lyu J. et al. Association of NAFLD with cardiovascular disease and all-cause mortality: a large-scale prospective cohort study based on UK Biobank. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221122478. DOI: 10.1177/20406223221122478
9. Lonardo A., Mantovani A., Targher G., Baffy G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical and Research Implications. *Int. J. Mol*. 2022;23(21):13320. DOI: 10.3390/ijms232113320
10. Kosmalski M., Śliwińska A., Drzewoski J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease or Type 2 Diabetes Mellitus—The Chicken or the Egg Dilemma. *Biomedicines*. 2023;11(4):1097. DOI: 10.3390/biomedicines11041097
11. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., Csermely A., Tilg H., Byrne C.D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut*. 2022;71(4):778–788. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324191
12. McHenry S., Zong X., Shi M., Fritz C.D.L., Pedersen K.S., Peterson L.R. et al. Risk of nonalcoholic fatty liver disease and associations with gastrointestinal cancers. *Hepatol Commun*. 2022;6(12):3299–3310. DOI: 10.1002/hep4.2073
13. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattner J.M. et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611–1625.e12. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.043
14. Simon T.G., Roelstraete B., Khalili H., Hagström H., Ludvigsson J.F. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375–1382. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786
15. Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J., Fialkow J., Cury R., Sposito A. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258–267. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052
16. Zeb I., Li D., Budoff M.J., Katz R., Lloyd-Jones D., Agatston A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(16):1965–1966. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.070
17. Mantovani A., Mingolla L., Rigolon R., Pichiri I., Cavalieri V., Zoppini G. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol*. 2016;225:387–391. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.040
18. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
19. Adams L.A., Anstee Q.M., Tilg H., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138–1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884
20. Mellinger J.L., Pencina K.M., Massaro J.M., Hoffmann U., Seshadri S., Fox C.S. et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015;63(2):470–476. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
21. Haddad T.M., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S209–S216. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.033
22. Osawa K., Miyoshi T., Yamauchi K., Koyama Y., Nakamura K., Sato S. et al. Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary-Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131138. DOI: 10.1371/journal.pone.0131138
23. Keskin M., Hayiroğlu M.İ., Uzun A.O., Güvenç T.S., Şahin S., Kozan Ö. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on In-Hospital

- and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2017;120(10):1720-1726. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.107
24. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu.A., Imaeva A.E. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3356
 25. Chiriac S., Stanciu C., Gircleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singeap A-M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021:6696857. DOI: 10.1155/2021/6696857
 26. Franque S. The Liver and the Cardiovascular System: Two of a Kind? *J Am Heart Assoc.* 2021;10(8):e020286. DOI: 10.1161/JAHA.121.020286
 27. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., Sandesara P.B., Chalasani N.P., Sperling L.S. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):948-963. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050
 28. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M. et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(7):921-937. DOI: 10.1007/s00392-020-01709-7
 29. Lechner K., McKenzie A.L., Kränkel N., Von Schack C., Worm N., Nixdorff U. et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18(4):176-185. DOI: 10.1089/met.2019.0115
 30. Libby P., Everett B.M. Novel Antiatherosclerotic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(4):538-545. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310958
 31. Franque S.M., van der Graaf D., Kwanten W.J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol.* 2016;65(2):425-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.005
 32. Young S., Tariq R., Provenza J., Satapathy S.K., Faisal K., Choudhry A., et al. Prevalence and Profile of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2020;4(7):953-972. DOI: 10.1002/hep4.1519
 33. Zakerkish M., Hoseinian A., Alipour M., Payami S.P. The Association between Cardio-metabolic and hepatic indices and anthropometric measures with metabolically obesity phenotypes: a cross-sectional study from the Hoveyeh Cohort Study. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):122. DOI: 10.1186/s12902-023-01372-9
 34. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
 35. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Antonova L. et al. Adipocytes Directly Affect Coronary Artery Disease Pathogenesis via Induction of Adipokine and Cytokine Imbalances. *Front Immunol.* 2019;10:2163. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02163
 36. Meex R.C.R., Watt M.J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(9):509-520. DOI: 10.1038/nrendo.2017.56
 37. Jensen-Cody S.O., Potthoff M.J. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Mol Metab.* 2021;44:101138. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101138
 38. Lee S., Norheim F., Gulseth H.L., Langleite T.M., Kolnes K.J., Tangen D.S. et al. Interaction between plasma fetuin-A and free fatty acids predicts changes in insulin sensitivity in response to long-term exercise. *Physiol Rep.* 2017;5(5):e13183. DOI: 10.14814/phy2.13183
 39. Niederseer D., Wernly B., Aigner E., Stickel F., Datz C. NAFLD and Cardiovascular Diseases: Epidemiological, Mechanistic and Therapeutic Considerations. *J Clin Med.* 2021;10(3):467. DOI: 10.3390/jcm10030467
 40. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121(4 Pt 1):1244-1263. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90694-d
 41. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):99-114. DOI: 10.1038/nrendo.2017.173
 42. Targher G., Mantovani A., Picchi I., Mingolla L., Cavalieri V., Mantovani W. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1729-36. DOI: 10.2337/dc13-2704
 43. Targher G., Bertolini L., Rodella S., Zoppini G., Lippi G., Day C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51(3):444-50. DOI: 10.1007/s00125-007-0897-4
 44. Li Y., Zhu S., Li B., Shao X., Liu X., Liu A. et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease in population with prediabetes or diabetes. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(9):1785-1791. DOI: 10.1007/s11255-014-0796-9
 45. Nampoothiri R.V., Duseja A., Rath M., Agrawal S., Sachdeva N., Mehta M. et al. Renal Dysfunction in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease is Related to the Presence of Diabetes Mellitus and Severity of Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(1):22-28. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.12.005
 46. Saito H., Tanabe H., Kudo A., Machii N., Higa M., Yamaguchi S. et al. High FIB4 index is an independent risk factor of diabetic kidney disease in type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2021;11(1):11753. DOI: 10.1038/s41598-021-88285-6
 47. Alper A.T., Hasdemir H., Sahin S., Ontürk E., Akyol A., Nurkalem Z. et al. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2008;36(6):376-381. PMID: 19155640
 48. Boddì M., Tarquini R., Chiostri M., Marra F., Valente S., Giglioli C. et al. Nonalcoholic fatty liver in nondiabetic patients with acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(5):429-438. DOI: 10.1111/eci.12065
 49. Wang X., Shen L., Shen Y., Han J.F., Ji Z. Association between Non-alcoholic Fatty Liver Disease and the Severity of Coronary Artery Stenosis in Eastern Chinese Population. *Hepat Mon.* 2021;21(11):e122772. DOI: 10.5812/hepatmon.122772
 50. Perera N., Indrakumar J., Abeyasinghe W.V., Fernando V., Samaraweera W.M., Lawrence J.S. Non alcoholic fatty liver disease

- increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:37.
DOI: 10.1186/s12872-016-0212-8
51. Emre A., Terzi S., Celiker E., Sahin S., Yazici S., Erdem A. Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Myocardial Perfusion in Nondiabetic Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2015;116(12):1810-1814.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.021
52. Wong V.W., Wong G.L., Yeung J.C., Fung C.Y., Chan J.K., Chang Z.H. et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology.* 2016;63(3):754-763.
DOI: 10.1002/hep.28253
53. Borges-Canha M., Neves J.S., Libânio D., Von-Hafe M., Vale C., Araújo-Martins M. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure—a meta-analysis. *Endocrine.* 2019;66(3):467-476.
DOI: 10.1007/s12020-019-02070-0
54. Wijarnpreecha K., Lou S., Panjawan P., Cheungpasitporn W., Pungprapong S., Lukens F.J. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2018;50(11):1166-1175.
DOI: 10.1016/j.dld.2018.09.004
55. Mantovani A., Petraccia G., Csermely A., Beatrice G., Bonapace S., Rossi A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut.* 2022;gutjnl-2022-327672.
DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327672
56. Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T., Sato T., Suzuki S., Oikawa M., et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):262-270.
DOI: 10.1002/ehf2.12222
57. Trovato F.M., Martines G.F., Catalano D., Musumeci G., Pirri C., Trovato G.M. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol.* 2016;221:275-279.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.180
58. Zhang Z., Wang P., Guo F., Liu X., Luo T., Guan Y., et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. *J Int Med Res.* 2018;46(9):3959-3969.
DOI: 10.1177/0300060518782780
59. Valbusa F., Agnoletti D., Scala L., Grillo C., Arduini P., Bonapace S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of all-cause mortality in elderly patients admitted for acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2018;265:162-168.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.129
60. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1):4-52.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4-52. (In Russ.)
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

Информация об авторах

Шавкута Галина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсом гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>, semmed@mail.ru.

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Волгоград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkinasv@rambler.ru

Information about the authors

Galina V. Shavkuta, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) (with courses in geriatrics and physiotherapy) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4160-8154>, semmed@mail.ru.

Svetlana V. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Internal Medicine Volgograd State Medical University; Volgograd, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>, turkinasv@rambler.ru

Получено / Received: 14.05.2024

Принято к печати / Accepted: 27.05.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Е.А. Лучинин¹, М.В. Журавлева^{2,3}, Т.В. Шелехова¹, К.А. Кокушкин⁴, Е.В. Лучинина¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУ МО «Научно-практический центр клинико-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия

Среди гематологических заболеваний Множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у взрослых во всём мире. В подавляющем большинстве случаев ММ остается неизлечимой, несмотря на повышение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости на фоне успехов в фармакотерапии, а также появления в последние годы инновационных препаратов. К сожалению, это не спасает пациентов от рецидива, невосприимчивости ко многим препаратам и неблагоприятного прогноза. В условиях ограниченного финансирования одним из определяющих факторов успеха терапии является стоимость лечения. Возникает необходимость проведения клинико-экономического анализа применения таргетных лекарственных препаратов для определения наиболее экономически оправданного варианта лечения. Цель обзора — дать представление о применяющихся в настоящее время, а также экспериментальных методах лечения рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ) с акцентом на их фармакоэкономическую доступность, чтобы облегчить врачам процесс принятия решений. Представлены самые последние данные, которые помогут усовершенствовать подходы к лечению этого всё ещё неизлечимого заболевания, и анализ фармакоэкономических исследований современных дорогостоящих схем лечения РРММ в различных странах.

Ключевые слова: множественная миелома, фармакоэкономика, фармакоэкономические исследования миеломы, «затраты-эффективность», клинико-экономические исследования, оценка медицинских технологий.

Для цитирования: Лучинин Е.А., Журавлева М.В., Шелехова Т.В., Кокушкин К.А., Лучинина Е.В. Клинико-экономические исследования фармакотерапии множественной миеломы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):38-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47.

Контактное лицо: Евгений Алексеевич Лучинин, luchinin.gly10@gmail.com

CLINICAL AND ECONOMIC STUDIES OF PHARMACOTHERAPY FOR MULTIPLE MYELOMA

Е.А. Luchinin¹, М.В. Zhuravleva^{2,3}, Т.В. Shelehova¹, К.А. Kokushkin⁴, Е.В. Luchinina¹

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

²Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Research supervisor State Budgetary Institution of the Moscow region «Clinical and Economic Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry», Moscow, Russia

Among hematological diseases, Multiple myeloma (MM) is the second most common malignancy in adults worldwide. In the vast majority of cases, MM remains incurable, despite improvements in progression-free survival and overall survival due to advances in pharmacotherapy, as well as the emergence of innovative drugs in recent years. Unfortunately, this does not prevent patients from relapse and, ultimately, multidrug resistance and poor prognosis. In conditions of limited funding,

one of the determining factors for the success of therapy is the cost of treatment. There is a need to conduct a clinical and economic analysis of the use of targeted drugs to determine the most economically feasible treatment option. The purpose of the review is to provide an overview of current and experimental treatments for relapsed/refractory MM (RRMM), with an emphasis on their pharmacoeconomic availability to assist clinicians in their decision-making process. Let's look at the latest data that will help improve approaches to the treatment of this still incurable disease and analyze pharmacoeconomic studies of modern expensive treatment regimens for RRMM in various countries.

Keywords: multiple myeloma, pharmacoeconomics, pharmacoeconomic studies of myeloma, cost-effectiveness analysis, clinical and economic studies, health technology assessment.

For citation: Luchinin E.A., Zhuravleva M.V., Shelehova T.V., Kokushkin K.A., Luchinina E.V. Clinical and economic studies of pharmacotherapy for multiple myeloma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):38-47. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-38-47.

Corresponding author: Elena M. Seredenina, e.m.seredenina@gmail.com

Введение

Среди гематологических заболеваний множественная миелома (ММ) является вторым наиболее распространённым злокачественным новообразованием у взрослых во всём мире. В подавляющем большинстве случаев ММ остаётся неизлечимой, несмотря на повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на фоне появления в последние годы инновационных препаратов и успехов в фармакотерапии. К сожалению, это не спасает пациентов от рецидива и невосприимчивости ко многим препаратам, что сказывается на клиническом исходе этих больных.

На протяжении длительного времени химиотерапия была стандартной по количеству планируемых циклов и их продолжительности. Связано это в первую очередь с высокой токсичностью и ограниченной эффективностью такой терапии. По мере введения новых лекарственных препаратов всё чаще стала применяться длительная непрерывная терапия пациентам как с впервые диагностированной, так и с рецидивирующей/рефрактерной ММ (РРММ). Лечение РРММ и достижение при этом выраженных и стабильных ответов представляет собой достаточно трудную задачу. Чтобы добиться ответа на лечение и пролонгированного подавления опухоли были разработаны схемы с новыми препаратами, включающие ингибиторы протеасом 2-го поколения (иксазомиб, карфилзомиб), иммуномодулятор 3-го поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (даратумумаб, изатуксимаб, элотузумаб), которые ориентированы на длительное непрерывное лечение. Все они включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), но из-за высокой стоимости доступность их ограничена¹.

Появление инновационных лекарственных средств позволило значительно повысить эф-

фективность лечения пациентов с РРММ, однако остаётся открытым вопрос целесообразности и возможности финансового обеспечения этих современных дорогостоящих схем фармакотерапии. В этой связи выбор препаратов, с точки зрения фармакоэкономики, становится очень актуальным. Также представляет значительный интерес фармакоэкономические исследования современных дорогостоящих схем лечения РРММ в различных странах.

Материалы и методы

Был проведён поиск последних данных по лечению ММ с акцентом на фармакоэкономические исследования. Поиск проводился в PubMed, Web of Science, Scopus, а также в электронной библиотеке научных публикаций eLIBRARY.RU. Запросы осуществлялись по ключевым словам «фармакоэкономика множественной миеломы», «фармакоэкономический анализ множественной миеломы», «клинико-экономический анализ множественной миеломы», «анализ затраты-эффективность множественной миеломы», «анализ влияния на бюджет множественной миеломы», «pharmacoeconomics of multiple myeloma», «pharmacoeconomic analysis of multiple myeloma», «clinical and economic analysis of multiple myeloma», «cost-effectiveness analysis of multiple myeloma», «budget impact analysis of multiple myeloma». Горизонт поиска составил последние 5 лет.

Результаты

За последнее десятилетие прогноз пациентов с ММ значительно улучшился благодаря разработке и внедрению в клиническую практику новых более эффективных препаратов и схем лечения, а также улучшению контроля осложнений и побочных эффектов. На выбор противоре-

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 09.06.2023 № 1508-р <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306130117> (Доступно на 01.10.2023)

цидивной программы влияет множество факторов, такие как особенности предшествующей терапии и ответа на неё, выраженность побочных эффектов, оценка клинических и лабораторных данных, возраст и сопутствующие заболевания. Благодаря регистрации новых таргетных препаратов и их применению в двойных и тройных комбинациях возможности противомиеломной терапии значительно расширились. ММ постепенно переходит из разряда неизлечимой болезни в управляемое хроническое заболевание.

Новые лекарственные препараты, такие как ингибиторы протеасом карфилзомиб и иксазомиб, а также моноклональные антитела (даратумумаб и элутузумаб) повышают показатель ВБП. Во многих странах Европы и Америки эти препараты были включены в стандартную фармакотерапию пациентов с РРММ [1,2,3,4,5,6,7]. Однако прежде, чем перейти к поиску фармакоэкономических исследований таргетных препаратов, необходимо оценить клиническую эффективность этих препаратов и их вклад в выживаемость пациентов с ММ.

Наряду с двухкомпонентными схемами лечения, которые назначаются преимущественно на короткий промежуток времени и на ранних стадиях заболевания всё чаще стали применять схемы с тремя-четырьмя препаратами, которые назначаются непрерывно до прогрессирования заболевания, что значительно повышает выживаемость². Ожидаемые показатели ОВ за пять лет почти удвоились с 38% в 1989–2000 гг. до 64% в 2008–2016 гг. и, как ожидается, будут расти и в дальнейшем, поскольку моноклональные антитела против CD38 (даратумумаб и изатуксимаб) и SLAMF7 (элутузумаб) стали применять в качестве терапии первой линии [8,9].

В ходе литературного поиска до 2018 г. было найдено несколько систематических обзоров, посвящённых лечению ММ, и некоторые из них включали оценку эффективности фармакотерапии [10,11,12,13,14]. Эти обзоры были посвящены в основном схемам на основе бортезомиба и/или леналидомида [12,13,14].

При поиске публикаций в PubMed с горизонтом поиска 5 лет всего были найдены 122 работы с описанием 45 уникальных рандомизированных клинических исследований (РКИ). Нами проанализирован ряд работ, опубликованных в последние годы и посвящённых сравнительной эффективности различных схем фармакотерапии ММ. В качестве эталонной схемы лечения ММ, используемой в качестве сравнения, чаще

всего выбиралась непрерывная терапия леналидомидом/дексаметазоном (Rd).

Исследователями Richard S, Jagannath S, с соавт. (2021) был проведён всесторонний обзор применения препаратов даратумумаб и карфилзомиб [15]. Преимущества подключения даратумумаба к Rd были продемонстрированы в исследовании MAIA, проведённом в 2022 г. Facion T, Cook G, et al.: добавление даратумумаба сопровождалось значительно большей частотой достижения минимальной остаточной болезни (МОБ) [16].

В исследовании CANDOR (2022 г.) было показано, что включение даратумумаба в режим с карфилзомибом и дексаметазоном (Dara-Kd) значительно улучшило показатель ВБП: медиана 28,6 мес в группе Dara-Kd против 15,2 мес в группе Kd ($p < 0,0001$). На основании проведенных клинических исследований FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило комбинацию даратумумаба, карфилзомиба и дексаметазона (DKd) при ММ. Кроме того, в этих РКИ была продемонстрирована эффективность режима DKd у пациентов, рефрактерных к бортезомибу и леналидомиду [17].

По данным рандомизированного открытого исследования III фазы CASTOR (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02136134 [CASTOR]), проведённого Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K с соавт. (2023) [18], больные с рецидивирующей или РРММ были разделены на две группы: первая группа включала больных, получавших даратумумаб в сочетании с бортезомибом и дексаметазоном (D-Vd), а вторая — бортезомиб и дексаметазон (Vd). За время наблюдения (72,6 месяца) выявлено значительное увеличение ОВ на фоне применения схемы D-Vd (49,6 мес.) по сравнению с 38,5 мес. при Vd (отношение рисков 0,74; 95% ДИ от 0,59 до 0,92; $P = 0,0075$). Проведённые исследования продемонстрировали преимущество терапии D-Vd по сравнению с Vd для большинства подгрупп, включая пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов с одной или двумя предшествующими линиями терапии, с III стадией заболевания по Международной системе стадирования, а также пациентов с цитогенетическими аномалиями высокого риска и предшествующим лечением бортезомибом.

Похожие результаты были получены Dimopoulos M.A., Oriol A., Nahi H., San-Miguel J., Bahlis N.J. с соавт. (2023) в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании III фазы POLLUX (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02076009 [POLLUX]). В нём пациенты с одной и более линиями предшествующей терапией были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группы даратумумаб с лена-

² Клинические рекомендации «Множественная миелома» 2020 г. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: C90.0. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/144_1

лидомидом и дексаметазоном (D-Rd) или Rd. Исследование проводилось до прогрессирования заболевания или до возникновения выраженной интоксикации. D-Rd значительно увеличил общую выживаемость по сравнению с Rd у пациентов с РРММ [19]. Так, в группе D-Rd медиана ОВ составила 67,6 месяцев, против с 51,8 месяцев в группе Rd.

Непрямое когортное сравнение пациентов с РРММ, включённых в исследования II–III фаз, демонстрирует, что наиболее длительная медиана ВБП была отмечена при добавлении даратумумаба к терапии Rd и составила 44,5 мес (D-Rd). Тогда как при включении карфилзомиба (KRd) медиана ВБП составила 26,3 месяца, а в схемах с использованием иксазомиба (Ixa-Rd) и элутузумаба (Elo-Rd) — 20,6 месяца и 19,4 месяца соответственно [20,21,22].

В отсутствие прямых сравнительных исследований РКИ сетевой мета-анализ, проведённый Thierry Facon et al., позволяет оценить сравнительную эффективность различных видов лечения ММ. По результатам было показано, что при сравнении между собой различных схем лечения, комбинации D-Rd, даратумумаб + бортезомиб + мелфалан + преднизолон (D-VMP) и бортезомиб+леналидомид +дексаметазон (VRd) были наиболее эффективны для улучшения ВБП и ОВ у пациентов с РРММ. В целом у D-Rd оказались наиболее высокие показатели как в отношении ВБП, так и в отношении ОВ [23].

И, наконец, в исследовании APOLLO при назначении помалидомида и дексаметазона с включением даратумумаба, (Dara-Pd) медиана ВБП составила 12,4 месяца против 6,5 месяца при применении только помалидомида и дексаметазона ($p < 0,0001$) [24].

Таким образом, добавление к схемам лечения анти-CD38-моноклонального антитела даратумумаб значительно увеличивает эффективность терапии в любой комбинации, что позволяет использовать данные режимы для долгосрочной непрерывной терапии и профилактики рецидивов [25].

На сегодняшний день наиболее эффективным классом препаратов являются моноклональные антитела к CD38 — даратумумаб и изатуксимаб. Несмотря на схожесть в механизме действия эти препараты отличаются друг от друга. Изатуксимаб вызывает прямой апоптоз опухолевых клеток, а Даратумумаб индуцирует апоптоз после Fc-опосредованного перекрёстного связывания [26]. В исследовании IKEMA добавление изатуксимаба к режиму карфилзомиб + дексаметазон (Isa-Kd) сопровождалось снижением риска развития рецидива почти в 2 раза (относительный риск — 0,58; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,42–0,79) и значитель-

но повышало показатели ВБП (медиана — 35,7 месяца против 19,2 месяца) [27]. Также в группе Isa-Kd была выше частота достижения минимальной остаточной болезни (МОБ), которая составила 33,5 % по сравнению с 15,4 % в группе Kd (отношение шансов 2,78; 95 % ДИ 1,55–4,99).

В рандомизированном многоцентровом открытом исследовании 3-й фазы ICARIA-MM проводилось сравнение комбинации препаратов изатуксимаб +помалидомид + низкие дозы дексаметазона с комбинацией помалидомида с низкими дозами дексаметазона (Pd) у пациентов с РРММ. Добавление изатуксимаба к режиму Pd сопровождалось улучшением показателей ВБП: при медиане наблюдения в 11,6 месяца медиана ВБП составила 11,5 месяца против 6,5 месяца (отношение рисков 0,596, 95% ДИ 0,44–0,81; $p = 0,001$) [28]. Добавление к терапии изатуксимаба не сопровождалась увеличением токсичности и нежелательных побочных реакций. Всё это указывает на важность включения моноклональных антител в режимы лечения ММ, что позволяет достичь более выраженных ответов на терапию по сравнению с ранее принятыми схемами.

С другой стороны, в исследовании, проведённом Huang S. X., Luo P. H., Wang H. L. с соавт. [29] в 2023 г. было показано, что схема D-Vd продемонстрировала более высокую общую выживаемость по сравнению с Vd только у пациентов с одной предшествующей линией терапии в отличие от пациентов с двумя или более предшествующими линиями терапии. Кроме этого, очень важно дать чёткое определение рефрактерности к бортезомибу, чтобы более тщательно отбирать пациентов на лечение схемой D-Vd. В исследовании Patel A.P. (2023) также было высказано предположение, что, несмотря на достижение у большинства пациентов минимальной остаточной активности заболевания (15,1% против 1,6%; $P < 0,0001$), нет статистических различий по ОВ в группах D-Vd и Vd [30] Это говорит о том, что исследования в этой области необходимо продолжать.

Помимо продолжающихся исследований моноклональных антител, ведутся изыскания и новых классов противоопухолевых препаратов. Наиболее перспективными в настоящее время считаются препараты, созданные на основе технологии химерных антигенных рецепторов (CAR), которые перенаправляют клетки киллеры к опухолевым клеткам, отмеченных соответствующими антигенами.

Так, ещё в августе 2021 г. FDA одобрило идекабтаген виклеуцел (Idecabtagene vicleucel (Idecel) Abecma, Bristol Myers) для лечения взрослых пациентов с РРММ, которые уже получили четыре или более линии терапии, включая иммуно-

модулирующие средства, ингибиторы протеасом и моноклональные антитела против CD38. Это первая клеточная генная терапия ММ, одобренная FDA. Идекабтаген виклеуцел представляет собой генетически модифицированный аутологичный рецептор химерного антигена (CAR). Каждая доза предназначена для собственных Т-клеток пациента, которые собираются, генетически модифицируются, а затем повторно вводятся пациенту³.

А в марте 2022 г. FDA одобрило ещё один препарат из этой группы цилтакабтаген аутолейцель (Cilta-cel, Янссен Биотех, Инк.) для лечения взрослых пациентов с РРММ. Цилтакабтаген аутолейцель представляет собой генетически сконструированный аутологичный химерный антигенный рецептор. Каждая доза предназначена для собственных Т-клеток пациента, которые также собираются, генетически модифицируются, а затем повторно вводятся пациенту⁴. Стоимость данных препаратов находится примерно в том же диапазоне, что и другие одобренные препараты CAR-T, — на уровне 419,5 тыс. долларов.

В исследовании KarMMa, включавшем 128 пациентов, применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии (Idecabtagene Vicleucel) в группе больных с большим числом линий предшествующей терапии (84% с тройной рефрактерностью и 26% с пентарефрактерностью - медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T составила 6) сопровождалось высокой эффективностью. При медиане наблюдения 24,8 месяца частота достижения очень хорошей частичной ремиссии (ОХЧР) составила 73%, а 27% больных достигли минимальной остаточной болезни (МОБ-отрицательного статуса). Медиана продолжительности ответа на терапию составила 10,9 месяца, медиана ВБП — 8,6 месяца. Медиана ОВ составила более двух лет — 24,8 мес. [31]. В исследовании CARTITUDE-1 с практически сопоставимыми группами больных (88% с тройной резистентностью, 42% с пентарефрактерностью; медиана количества линий терапии до инфузии CAR-T — 6) при медиане наблюдения 12,4 месяца общая частота ответов составила 97% (95% ДИ 91,2–99,4; 94 из 97 пациентов). 12-месячный период без прогрессирования заболевания составил 77% (95% ДИ 66,0–84,3), а ОВ составила 89% (80,2–93,5) [32].

Стратегия длительной непрерывной терапии становится всё более устоявшейся моделью всех

этапов лечения ММ. В обзоре Dimopoulos M.A., Jakubowiak A.J., McCarthy P.L. с соавт. отражено влияние длительности лечения различными препаратами и схемами на продолжительность ВБП [33,34]. Однако ни в одном обзоре не представлен детальный анализ экономической эффективности всех новых вариантов лечения, включая самые последние данные о ММ.

Обратной стороной новых методов лечения является увеличение затрат на их реализацию. Лицам, принимающим решения в области здравоохранения, требуется подтверждение экономической эффективности новых методов лечения с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Также с учётом многочисленных вариантов фармакотерапии ММ клинко-экономический анализ важен для выбора схемы лечения, в которых учитывались бы, помимо эффективности, развитие побочных эффектов, течение заболевания и ранее полученные схемы лечения.

Для того, чтобы сделать медицинскую помощь таким пациентам более доступной, требуется фармакоэкономическое обоснование применяемых схем фармакотерапии [35]. Согласно международным литературным данным, полученным из Medline, Scopus, Web of Science, PubMed, в настоящее время отсутствуют актуальные сводные данные по оценке экономической эффективности лечения ММ [36].

Изучение глобального бремени болезни весьма актуально для органов управления здравоохранением большинства стран. С целью анализа бремени болезней, включая ММ, было проведено исследование Global Burden of Disease (2019) в 22 регионах мира и 204 странах в период с 1990 по 2019 год. В ходе исследования проведена оценка заболеваемости, смертности и продолжительности жизни с поправкой на инвалидность (DALY). С 1990 г. заболеваемость равномерно увеличивалась и показала наибольший прирост в странах со средним и низким значениями социально-демографического индекса (SDI). Доступ к эффективной помощи очень ограничен во многих странах с низким социально-экономическим развитием, особенно в странах Африки к югу от Сахары. Исходя из этих данных, приоритетами глобальной политики здравоохранения ВОЗ являются улучшение возможностей диагностики и лечения в странах с низким и средним уровнем дохода и обеспечение доступности эффективных лекарств для каждого пациента [37].

Хотя затраты на лечение больных ММ значительны, конкретные фармакоэкономические данные на уровне государственных структур управления здравоохранения остаются скудными. В исследовании Neves M., Trigo F., Rui B. et al.

³ U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Approval letter – ABECMA. March 26, 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/147062/download> (Доступно на 21.09.2023)

⁴ U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Approval letter – CARVYKTI. February 28, 2022. URL: <https://www.fda.gov/media/156572/download> (Доступно на 21.09.2023)

(2021) оценили бремя и стоимость ММ с точки зрения Национальной службы здравоохранения (NHS) с целью поддержки определения политики здравоохранения, распределения ресурсов и организации ухода за пациентами. Для оценки бремени болезни применяли количество лет жизни с поправкой на инвалидность DALY. Стоимость ММ была оценена с учётом всех прямых медицинских затрат, связанных с диагностикой, госпитализациями, операциями, посещениями, неотложной помощью, врачебными приемами, лекарствами и транспортом. Среднегодовые прямые медицинские затраты на одного пациента с ММ составили 31 449 евро (значения 2018 г.). Общие затраты оцениваются в 61 млн евро в год. По результатам исследования авторы делают вывод о том, что большинство потерь DALY связано с потерянными годами жизни, а не с годами, потерянными из-за инвалидности [38].

В проведённом Gong C.L., Studdert A.L., Liedtke M. (2018, США) в фармакоэкономическом исследовании была предпринята попытка определить экономическую эффективность даратумумаба по сравнению с помалидомидом с точки зрения государственных плательщиков США. Обе группы пациентов получали интенсивное предварительное лечение и имели высокие показатели резистентности к терапии леналидомидом и бортезомибом [39]. Согласно результатам проведённого анализа, было показано, что даратумумаб имел более выраженные преимущества по сравнению с помалидомидом при пороге готовности платить в 160 000 долларов за QALY и выше. Хотя общие затраты на помалидомид были меньше, чем на даратумумаб, у пациентов, получающих помалидомид, отмечалось худшее качество жизни из-за выраженных побочных эффектов: чаще встречались осложнения со стороны центральной нервной системы, диарея, судороги, сыпь и более значительное токсическое влияние на показатели крови.

В 2021 г. Seefat M.R., Cucchi D.G.J., Dirven S. с соавт. опубликовали систематический обзор экономической эффективности новых агентов при лечении ММ. Был проведён поиск в Embase, Medline через Ovid, Web of Science и EconLIT ProQuest всех оценок экономической эффективности новых методов фармакотерапии ММ с 2005 г. с указанием затрат на год жизни с поправкой на качество (QALY) и затрат на год жизни (LY). В ходе анализа было показано, что затраты на одного пациента в течение всей жизни варьировались от 60 413 до 1 434 937 долларов США, и был сделан вывод о том, что показатели экономической эффективности новых препаратов, таких как карфилзомиб, даратумумаб, элутузумаб, иксазомиб, панобинонстат, помалидомид, в целом превышали текущие пороговые

значения готовности платить. Для обеспечения доступности данных препаратов необходимо либо повысить рентабельность (снизить стоимость препаратов), либо повысить текущий порог готовности платить [36].

Этот вывод был подтверждён в исследовании Blommestein H.M., Franken M.G. с соавт. (2021). Данные, полученные исследователями, свидетельствуют о том, что новые методы лечения были высокоэффективными, но соотношение «затраты-эффективность» превышало принятые в настоящее время пороговые значения готовности платить. Лечение ММ новыми препаратами требует либо значительного увеличения бюджета, либо существенного снижения затрат на лекарства путём переговоров о цене [40].

Экономическая эффективность добавления даратумумаба или бортезомиба к комбинации леналидомида и дексаметазона при впервые диагностированной ММ была оценена Narsipur N, Bulla S, Yoo C. et al. (2021, США). В исследовании сравнили экономическую эффективность 3 отдельных схем: 1) D-Rd; 2) тройная терапия V-Rd; 3) Rd — у пациентов с ММ, которым противопоказана трансплантация аутологичных стволовых клеток. Для анализа применялась модель Маркова. Стандартная терапия Rd имела самую низкую стоимость (329 867 долларов США), за ней следовали VRd в размере 385 434 долларов США и D-Rd с самой высокой стоимостью в 626 900 долларов США. Согласно выводам исследователей, Rd добавляет наименьшее количество QALY (1,24), за ним следует VRd с 1,35 QALY и D-Rd с 1,52 QALY. При пороговом значении готовности платить в 150 000 долларов США за QALY, ни D-Rd, ни V-Rd не были рентабельными по сравнению со стандартной терапией Rd. Был сделан вывод о том, что ни D-Rd, ни V-Rd не являлись экономически эффективными по сравнению с Rd. Авторы оставили возможность пересмотра результатов исследования по мере поступления новых данных об экономической эффективности исследуемых схем и общей выживаемости на фоне их применения. [41].

Это же было подтверждено в исследовании Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X., проведённом на основе последнего обновления анализа CASTOR. Было показано, что добавление даратумумаба к бортезомибу и дексаметазону (Vd) обеспечило дополнительные 1,256 лет жизни с поправкой на качество (QALY) или 1,645 лет жизни (LY) с дополнительными тратами в сумме 213 164 долларов США на каждый полученный QALY и 163 184 долларов США на LY. Согласно проведённому анализу чувствительности, добавление даратумумаба было бы экономически эффективным, если бы цена на даратумумаб составляла 70% от текущей цены при пороге готовности

платить 200 000 долларов США за QALY. При этом добавление даратумумаба к Vd было наиболее рентабельным у пациентов с одной предшествующей линией терапии [42].

В исследовании Dolph M., Tremblay G., Leong H. (2021) проанализирована экономическая эффективность новой тройной схемы с включением препарата селинексор, который назначался один раз в неделю в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (XVd). Было показано, что данная схема улучшает ответ на лечение и ВБП, одновременно снижая частоту периферической нейропатии. При использовании экономического моделирования схема XVd имела более низкую стоимость с более высокой продолжительностью жизни с поправкой на качество по сравнению со схемами Rd и помалидомид/бортезомиб/дексаметазон [43]. На момент написания статьи препарат селинексор не зарегистрирован в РФ.

В 2023 г. китайские ученые Wu W, Ding S, Mingming Z, et al. провели фармакоэкономический анализ препаратов Ide-cel и Cilta-cel с использованием модели Маркова. Лечение этими препаратами сопровождалось приростом QALY на 1,19 и 3,31 и дополнительными затратами в сумме 140 693 долларов США и 119 806 долларов США соответственно, что привело к увеличению коэффициента «затраты-эффективности» (ICER) на 118 229 долларов США. Цена за QALY составила 36 195 долларов США при пороговом значении платить в размере 37 653 долларов. На сегодняшний день эти препараты в России не зарегистрированы [44].

В Российской Федерации также проводятся фармакоэкономические исследования лечения ММ, которые крайне важны для определения наиболее экономически оправданного варианта лечения. В условиях ограниченного финансирования одним из важнейших факторов является определение коэффициента экономической эффективности препаратов. В исследовании Клабуковой Д.Л., Крысановой В.С. с соавт. (2018) был проведен анализ влияния на бюджет применения препарата иксазомиб (Нинларо®) в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном по сравнению с карфилзомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном на территории города Москвы. Было показано, что применение комбинации с иксазомибом сопряжено с меньшими затратами по сравнению с применением схемы с карфилзомибом. Постепенное увеличение доли использования комбинации иксазомиба/ леналидомида/дексаметазона в течение 1-го года позволит сэкономить для бюджета здравоохранения г. Москвы более 3,1 млн руб.,

в течение 2-го года — около 5,7 млн руб., в течение 3-го года — порядка 9,9 млн руб. Данная схема является клинически эффективной и экономически целесообразной в рамках льготного лекарственного обеспечения на территории города Москвы [45].

Проводимых фармакоэкономических исследований в РФ явно недостаточно, особенно в условиях появления всё новых комбинаций с участием таргетных препаратов, а также увеличения длительности лечения. Возможно, уже в ближайшие 5 лет могут быть зарегистрированы новые препараты и схемы для длительной терапии, которые также потребуют фармакоэкономического обоснования.

Заключение

Таким образом, в условиях постоянного патоморфоза ММ, гетерогенности проявлений и течения заболевания, а также на фоне внедрения новых схем лечения, проблема выбора наиболее фармакоэкономически выгодных подходов к терапии данной патологии остается актуальной задачей. Существующие на сегодняшний день схемы лечения РРММ неодинаково эффективны, значительно различаясь по стоимости. Активное использование таргетной терапии заставляет искать наиболее приемлемые варианты схем длительной терапии для оптимизации подходов к лечению РРММ. Из всех применяемых на сегодняшний день таргетных препаратов наиболее перспективным, с точки зрения фармакоэкономики, представляется препарат даратумумаб, однако высокая стоимость лечения не позволяет назначать его широкому кругу пациентов. Возможно, переговоры с производителем о цене препарата переломят ситуацию и повысят доступность препарата. Первые данные, полученные о клеточной генной терапии ММ, позволяют предположить, что в недалеком будущем данным методом лечения станет приоритетным, однако маловероятно, что стоимость его заметно снизится. Несомненно, поиски наиболее фармакоэкономически выгодных методов лечения ММ необходимо продолжать, что позволит оказать эффективную помощь и повысить выживаемость большего количества пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orlowski RZ, Moreau P, Niesvizky R, Ludwig H, Oriol A, et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(8):522-530.e1. DOI: 10.1016/j.clml.2019.04.018
- Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2020;396(10245):186-197. Erratum in: *Lancet*. 2020;396(10249):466. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30734-0.
- Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2430-2442. DOI: 10.1200/JCO.21.00972
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia*. 2020;34(7):1875-1884. DOI: 10.1038/s41375-020-0711-6
- Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4-year follow-up and analysis of relative progression-free survival from the randomized ELOQUENT-2 trial. *Cancer*. 2018;124(20):4032-4043. DOI: 10.1002/cncr.31680
- Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, Rawla P, Vakiti A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(1):3. DOI: 10.3390/medsci9010003
- Braunlin M, Belani R, Buchanan J, Wheeling T, Kim C. Trends in the multiple myeloma treatment landscape and survival: a U.S. analysis using 2011-2019 oncology clinic electronic health record data. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(2):377-386. DOI: 10.1080/10428194.2020.1827253
- van de Donk NWCJ, Usmani SZ. CD38 Antibodies in Multiple Myeloma: Mechanisms of Action and Modes of Resistance. *Front Immunol*. 2018;9:2134. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02134
- Wang Y, Sanchez L, Siegel DS, Wang ML. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):55. DOI: 10.1186/s13045-016-0284-z
- Asrar MM, Lad DP, Prinja S, Bansal D. A systematic review of economic evaluations of treatment regimens in multiple myeloma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(4):799-809. DOI: 10.1080/14737167.2020.1779064
- Fu S, Wu CF, Wang M, Lairson DR. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(12):1421-1449. DOI: 10.1007/s40273-019-00828-y
- Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):189-197. DOI: 10.1111/jcpt.12384
- Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(41):1-204. DOI: 10.3310/hta15410
- Gaultney JG, Redekop WK, Sonneveld P, Uyl-de Groot CA. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology. *Eur J Cancer*. 2011;47(10):1458-1467. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.04.005
- Richard S, Jagannath S, Cho HJ, Parekh S, Madduri D, et al. A comprehensive overview of daratumumab and carfilzomib and the recently approved daratumumab, carfilzomib and dexamethasone regimen in relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):31-45. DOI: 10.1080/17474086.2021.1858790
- Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022;36(4):1066-1077. DOI: 10.1038/s41375-021-01488-8
- Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):65-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00579-9
- Sonneveld P, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, et al. Overall Survival With Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (CANDOR): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1600-1609. DOI: 10.1200/JCO.21.02734
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, et al. Overall Survival With Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma (POLLUX): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(8):1590-1599. DOI: 10.1200/JCO.22.00940
- Mushtaq A, Kapoor V, Latif A, Iftikhar A, Zahid U, et al. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 125:1-11. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.02.008
- Armoiry X, Connock M, Tsertsvadze A, Cummins E, Melendez-Torres GJ, et al. Ixazomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Review from an Evidence Review Group on a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(9):1073-1081. DOI: 10.1007/s40273-018-0644-3
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J*. 2020;10(9):91. DOI: 10.1038/s41408-020-00357-4
- Facon T, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, et al. Treatment Regimens for Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(5):1976-1992. Erratum in: *Adv Ther*. 2022;39(8):3868-3869. DOI: 10.1007/s12325-022-02083-8
- Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, Delimpasi S, Beksac M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):801-812. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5
- Ахмедов М.И., Зейналова П.А. Обзор экспертного совета «Множественная миелома». *Онкогематология*.

- 2023;18(2):10-16.
Akhmedov M.I., Zeynalova P.A. Expert Council Review "Multiple myeloma". *Oncohematology*. 2023;18(2):10-16. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-10-16
26. Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde HV, Abbadessa G, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019;8(12):1522. DOI: 10.3390/cells8121522
27. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J, Yong K, Capra M, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10292):2361-2371. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
28. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10214):2096-2107. Erratum in: *Lancet*. 2019;394(10214):2072. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5
29. Huang SX, Luo PH, Wang HL, Mo DC, Huang JF. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Previously Treated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2667-2668. DOI: 10.1200/JCO.22.02665
30. Patel AP. Use of Daratumumab in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2023;41(14):2668. DOI: 10.1200/JCO.22.02850
31. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1726-1737. DOI: 10.1056/NEJMoa1817226
32. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314-324. Erratum in: *Lancet*. 2021;398(10307):1216. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8
33. Dimopoulos MA, Jakubowiak AJ, McCarthy PL, Orlowski RZ, Attal M, et al. Developments in continuous therapy and maintenance treatment approaches for patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2020;10(2):17. DOI: 10.1038/s41408-020-0273-x
34. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9
35. Choon-Quinones M, Zelei T, Németh B, Tóth M, Jia XY, et al. Systematic literature review of health economic models developed for multiple myeloma to support future analyses. *J Med Econ*. 2023;26(1):110-119. DOI: 10.1080/13696998.2022.2144056
36. Seefat MR, Cucchi DGJ, Dirven S, Groen K, Zweegman S, Blommestein HM. A Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Novel Agents in the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5606. DOI: 10.3390/cancers13225606
37. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1135-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5
38. Neves M, Trigo F, Rui B, João C, Lúcio P, et al. Multiple Myeloma in Portugal: Burden of Disease and Cost of Illness. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(5):579-587. DOI: 10.1007/s40273-020-00993-5
39. Gong CL, Studdert AL, Liedtke M. Daratumumab vs pomalidomide for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: A cost-effectiveness analysis. *Am J Hematol*. 2019;94(3):E68-E70. DOI: 10.1002/ajh.25372
40. Blommestein HM, Franken MG, van Beurden-Tan CHY, Blijlevens NMA, Huijgens PC, et al. Cost-effectiveness of Novel Treatment Sequences for Transplant-Ineligible Patients With Multiple Myeloma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e213497. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3497
41. Narsipur N, Bulla S, Yoo C, Do B, Tran K, et al. Cost-effectiveness of adding daratumumab or bortezomib to lenalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed multiple myeloma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2021;27(12):1691-1702. DOI: 10.18553/jmcp.2021.27.12.1691
42. Zeng X, Peng L, Peng Y, Tan C, Wan X. Economic Evaluation of Adding Daratumumab to a Regimen of Bortezomib + Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Based on the Latest Updated Analysis of CASTOR. *Clin Ther*. 2020;42(2):251-262.e5. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.007
43. Dolph M, Tremblay G, Leong H. Cost Effectiveness of Triplet Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone (Xvd) in Previously Treated Multiple Myeloma (MM) Based on Results from the Phase III BOSTON Trial. *Pharmacoeconomics*. 2021;39(11):1309-1325. DOI: 10.1007/s40273-021-01068-9
44. Wu W, Ding S, Mingming Z, Yuping Z, Sun X, et al. Cost effectiveness analysis of CAR-T cell therapy for patients with relapsed/refractory multiple myeloma in China. *J Med Econ*. 2023;26(1):701-709. DOI: 10.1080/13696998.2023.2207742
45. Клубукова Д.Л., Крысанова В.С., Полякова К.И., Ермолаева Т.Н., Давыдовская М.В., Кокушкин К.А. Экономическое влияние применения трехкомпонентных схем с иксазомибом или карфилзомибом для терапии множественной миеломы у взрослых пациентов. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2018;6(4):10-19. Klabukova D.L., Krysanov V.S., Polyakova K.I., Ermolaeva T.N., Davydovskaya M.V., Kokushkin K.A. Economic effect of the application of three-component schemes with Iksasomib or Carfilsomib for therapy of multiple myeloma in adult patients. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2018;6(4):10-19. (In Russ.) DOI 10.30809/phe.4.2018.2

Информация об авторах

Лучинин Евгений Алексеевич, преподаватель кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>, eLIBRARY SPIN-код: 7302-3654, Scopus Autor ID: 57220079650, luchinin.gly10@gmail.com.

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., профессор, зам. директора Центра клинической фармакологии ФГБУ

Information about the authors

Evgeny A. Luchinin, Lecturer at the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia <https://orcid.org/0000-0001-6304-4594>; eLIBRARY SPIN: 7302-3654, Scopus Author ID: 57220079650, luchinin.gly10@gmail.com.

Marina V. Zhuravleva, Doctor of Medical Sciences, Professor; Deputy Director of the Center for Clinical Pharmacology Federal State Budgetary Institution Scientific Center for Expertise of Me-

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва, Россия; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661> e-mail: mvzhuravleva@mail.ru.

Шелехова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>, tshellexova@mail.ru.

Кокушкин Константин Александрович, научный руководитель ГБУ МО «Научно-практический центр клинко-экономического анализа Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, kokushkinka@gmail.com.

Лучинина Елена Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, начальник отдела контроля за обращением лекарственных средств и медицинских изделий клинического центра, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, ResearcherID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, eluchinina16@mail.ru.

dicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 127051; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>, mvzhuravleva@mail.ru.

Tatiana V. Shelekhova, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology FSBEI HE V.I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia, Saratov, Russia ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>, tshellexova@mail.ru.

Konstantin A. Kokushkin, research supervisor State Budgetary Institution of the Moscow region «Clinical and Economic, Analysis Scientific-Practical Center of the Moscow Region Healthcare Ministry», Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6758-2389>, kokushkinka@gmail.com.

Elena V. Luchinina, PhD, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russian Federation, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3120-8491>, Researcher ID: AAD-4774-2021, eLIBRARY SPIN-код: 9505-5244, Scopus Author ID: 57217133083, eluchinina16@mail.ru.

Получено / Received: 19.10.2023

Принято к печати / Accepted: 13.05.2024

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМ ГИПОТИРЕОЗОМ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА В ПЕРИОД СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ю.Ю. Гриднева^{1,2}, А.И. Чесникова¹, В.А. Сафроненко¹, А.В. Воронова²

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

²ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценить особенности клинического течения, а также вариабельности ритма сердца (ВРС) в период стационарного лечения у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) и сопутствующим впервые выявленным гипотиреозом. **Материалы и методы:** в исследование включили 133 пациента с ИМпST в возрасте от 40 до 88 лет, поступивших в кардиологическое отделение. В зависимости от наличия впервые выявленного синдрома гипотиреоза всех больных распределили в 3 группы: 1-ю группу составили пациенты с ИМпST без синдрома гипотиреоза (n=57), 2А группу — пациенты с ИМпST и субклиническим гипотиреозом (n=42) и 2Б группу — пациенты с ИМпST и манифестным гипотиреозом (n=34). У всех пациентов проводили оценку клинических симптомов и осложнений в остром периоде ИМ, выполняли холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). **Результаты:** в период госпитального лечения у пациентов с сопутствующим манифестным гипотиреозом отмечалось более частое развитие нарушений ритма сердца по типу пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) ($p<0,05$), наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (НЖТ) ($p<0,05$). При оценке риска развития ранних осложнений в острый период ИМ более высокие баллы регистрировались у пациентов с манифестным гипотиреозом ($p<0,05$). Анализ показателей ВРС показал, что у исследуемых больных с сопутствующим манифестным гипотиреозом, несмотря на наличие острого периода ИМ, превалирует активация парасимпатического звена ВНС (вегетативной нервной системы) в регуляции сердечного ритма в отличие от пациентов группы контроля и группы с субклиническим гипотиреозом, у которых, напротив, преобладает влияние симпатического звена ВНС. Заключение: в период госпитализации у пациентов с манифестным гипотиреозом статистически значимо чаще развивались наджелудочковые нарушения ритма сердца, определялся более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в остром периоде ИМ по сравнению как с группой контроля, так и группой пациентов с субклиническим гипотиреозом. У больных с сопутствующим манифестным гипотиреозом более выражена активация парасимпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма в отличие от пациентов группы контроля и группы с субклиническим гипотиреозом, у которых, напротив, преобладает влияние симпатического звена ВНС.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, субклинический и манифестный гипотиреоз, клинические особенности, нарушения ритма и проводимости сердца, вариабельность ритма.

Для цитирования: Гриднева Ю.Ю., Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Воронова А.В. Острый инфаркт миокарда у пациентов с сопутствующим гипотиреозом: особенности клиники и вариабельности ритма сердца в период стационарного лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):48-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-48-57.

Контактное лицо: Анна Владимировна Воронова, vornutta@mail.ru

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH CONCOMITANT HYPOTHYROIDISM: CLINICAL FEATURES AND HEART RATE VARIABILITY DURING INPATIENT TREATMENT

Yu.Yu. Gridneva^{1,2}, A.I. Chesnikova¹, V.A. Safronenko¹, A.V. Voronova²

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

²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to evaluate the features of the clinical course, as well as heart rate variability (HRV) during inpatient treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and concomitant newly diagnosed hypothyroidism.

Materials and methods: the study included 133 patients with STEMI aged 40 to 88 years who were admitted to the cardiology department. Depending on the presence of newly diagnosed hypothyroidism syndrome, all patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of patients with STEMI without hypothyroidism syndrome ($n=57$), group 2A — patients with STEMI and subclinical hypothyroidism ($n=42$) and group 2B — patients with STEMI and manifest hypothyroidism ($n=34$). Clinical symptoms and complications in the acute period of MI were evaluated in all patients, and Holter ECG monitoring (XM ECG) was performed. Results: during hospital treatment, patients with concomitant manifest hypothyroidism showed more frequent development of cardiac arrhythmias such as paroxysmal atrial fibrillation (AF) ($p<0.05$), supraventricular extrasystole (NE), paroxysmal supraventricular tachycardia (LVT) ($p<0.05$). When assessing the risk of early complications in the acute period of MI, higher scores were recorded in patients with manifest hypothyroidism ($p<0.05$). The analysis of HRV indicators showed that in the studied patients with concomitant manifest hypothyroidism, despite the presence of an acute period of MI, activation of the parasympathetic link of the ANS (autonomic nervous system) prevails in the regulation of heart rhythm, unlike in patients of the control group and the group with subclinical hypothyroidism, in whom, on the contrary, the influence of the sympathetic link of the ANS prevails. Conclusion: during hospitalization, patients with manifest hypothyroidism were statistically significantly more likely to develop supraventricular cardiac arrhythmias, and a higher risk of cardiovascular complications in the acute period of MI was determined compared with both the control group and the group of patients with subclinical hypothyroidism. In patients with concomitant manifest hypothyroidism, the activation of the parasympathetic link of the ANS in the regulation of heart rhythm is more pronounced, in contrast to patients in the control group and the group with subclinical hypothyroidism, in whom, on the contrary, the influence of the sympathetic link of the ANS prevails.

Keywords: myocardial infarction, subclinical and manifest hypothyroidism, clinical features, cardiac arrhythmias and conduction disorders, rhythm variability.

For citation: Gridneva Yu.Yu., Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Voronova A.V. Acute myocardial infarction in patients with concomitant hypothyroidism: clinical features and heart rate variability during inpatient treatment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):48-57. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-48-57.

Corresponding author: Anna V. Voronova, vornutta@mail.ru

Введение

Современные исследования и данные эпидемиологических наблюдений показали, что дисфункция щитовидной железы ассоциирована с более высокой частотой осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–7]. По сравнению с эутиреоидными лицами у пациентов с гипотиреозом чаще развиваются гипертония, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция и фиброз миокарда, а также они более склонны к событиям ишемической болезни сердца (ИБС) и смерти от ИБС [8–15]. Согласно данным литературы, гипотиреоз нередко встречается среди пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST), в том числе получавших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и может служить прогностическим маркером неблагоприятных внутрибольничных событий и повышенной краткосрочной и долгосрочной смертности [6, 7]. Именно поэтому интерес исследователей к изучению функции щитовидной железы у пациентов с ИБС, в том числе инфаркт миокарда (ИМ), в последнее время возрастает [16, 17].

В настоящее время чётко установлена тесная связь состояния сердечно-сосудистой системы с заболеваниями щитовидной железы. При этом даже небольшие нарушения функции щитовидной железы могут вызвать изменения частоты и ритма сердечных сокращений миокарда [8]. Чаще поражения щитовидной железы имеет характер неявного клинически выраженного за-

болевания, а протекает скрыто, субклинически, что затрудняет его раннюю диагностику [8, 9].

Гипотиреоз оказывает влияние на вегетативную нервную систему (ВНС), стимуляция которой приводит к увеличению силы и частоты сердечных сокращений, скорости проведения импульса по проводящей системе сердца и миокарда и вызывает вазодилатацию коронарных сосудов. Результатом интегративных воздействий регуляторных систем организма на сердечный ритм является вариабельность сердечного ритма (ВСР) [18–20].

Известно, что аритмии сердца ассоциируются с высоким риском внезапной смерти, чувствительной к регуляторным влияниям, прежде всего к симпатической активности. Этим объясняется исключительно высокая прогностическая ценность анализа ВСР при риске внезапной смерти [18–20].

Многие исследователи оценивали параметры ВСР при гипотиреозе, в том числе на фоне заместительной терапии, но результаты остаются противоречивыми, хотя все они имеют тенденцию к изменению парасимпатической и симпатической активности при гипотиреозе по сравнению со здоровыми людьми [20]. Лишь в немногих исследованиях проводилась всесторонняя оценка влияния гипофункции щитовидной железы на параметры ВСР при ИБС [20], однако баланс ВНС у пациентов в остром периоде ИМ при наличии сопутствующего гипотиреоза в настоящее время остаётся недостаточно изученным.

Цель исследования — оценить особенности клинического течения, а также вариабельности ритма сердца в период стационарного лечения у пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМпST) и сопутствующим впервые выявленным гипотиреозом.

Материалы и методы

В исследование включили 133 пациента с ИМпST в возрасте от 40 до 88 лет, поступивших в кардиологическое отделение с ИМпST в период с января по декабрь 2022 г. Исследование выполнялось в условиях кардиологического отделения Ростовской областной клинической больницы г. Ростова-на-Дону. Работа соответствовала стандартам Хельсинкской декларации, была одобрена независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 16/21 от 21.10.2021 г.). Все лица, включённые в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в нём.

Критерии включения в исследование — пациенты с острым ИМпST без дисфункции щитовидной железы и с впервые выявленными субклиническим или манифестным гипотиреозом, подписавшие добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования — приём амиодарона на момент поступления и в анамнезе, коронавирусная инфекция COVID-19 (положительный ПЦР-мазок) при госпитализации и в период стационарного лечения, оперативные вмешательства на щитовидной железе, гемодинамически значимые пороки сердца; онкологические заболевания, явления сосудистого делирия, тяжёлая патология печени и почек, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев, психические заболевания, не позволяющие подписать добровольное согласие и участвовать в исследовании.

В зависимости от наличия впервые выявленного синдрома гипотиреоза всех больных с ИМпST распределили в три группы: 1-ю группу (группу контроля, $n=57$) составили пациенты с ИМпST без синдрома гипотиреоза (средний возраст — $60,09 \pm 1,2$ лет). С учётом выраженности гипотиреоза пациентов с впервые выявленным гипотиреозом разделили на две группы: в 2А группу ($n=42$) вошли пациенты с ИМпST и субклиническим гипотиреозом (средний возраст — $60,95 \pm 1,73$ лет), в 2Б группу ($n=34$) — пациенты

с ИМпST и манифестным гипотиреозом (средний возраст — $64,59 \pm 1,6$ лет).

Диагноз ИМпST устанавливали при наличии положительного высокочувствительного тропонинового теста (более 40 нг/л) и по данным электрокардиограммы (элевация сегмента ST более 2 мм). Локализация инфарктирования преимущественно по передней или нижней стенке левого желудочка практически сопоставима, статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p>0,05$). Всем пациентам было выполнено ЧКВ и стентирование инфаркт-зависимой артерии стентами с лекарственным покрытием, лечение ИМпST проводили согласно современным клиническим рекомендациям [6, 7].

Для оценки функции щитовидной железы определяли концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ), уровни свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4), антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО), проводили ультразвуковое исследование щитовидной железы.

О «субклиническом гипотиреозе» судили в случаях, когда у пациентов определяли повышение уровня ТТГ более 4,0 мкМЕ/мл без характерных клинических симптомов и при показателях свободных Т3 и Т4 в пределах нормы. Манифестный гипотиреоз выявляли при повышении уровня ТТГ более 4,0 мкМЕ/мл и снижении уровня тиреоидных гормонов (св. Т4) ниже референсных значений, а также с учётом характерных клинических симптомов.

Лечение пациентов с манифестным гипотиреозом проводили согласно современным клиническим рекомендациям [10].

Данные о клинических симптомах и осложнениях у каждого пациента отражали в специально разработанных анкетах.

С целью оценки частоты нарушений ритма и проводимости, а также параметров ВРС всем пациентам проводили холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). В исследовании анализу подвергались общепринятые по методическому стандарту показатели: максимальная, минимальная и средняя ЧСС в сутки, значения циркадного индекса (ЦИ) и ВРС, частота встречаемости различных НРС и проводимости.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи прикладной программы Statistica 12.0 (производитель — StatSoft Inc., США). Проверка выборки на соответствие нормальному распределению осуществлялась с применением критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, приведены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$). Количественные данные,

отличающиеся от нормального распределения, описаны медианой и интерквартильным размахом (Me [Q1–Q3]). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин. Сравнение групп по качественным признакам проводилось посредством критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса, по количественным признакам — с помощью критерия Манна-Уитни для двух независимых групп. Для сравнения трёх групп пациентов использовался критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{mg} < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ частоты встречаемости аритмий при поступлении в стационар показал, что статистически значимо чаще нарушения ритма по типу НЖЭ и пароксизмальной НЖТ выявлялись у пациентов с манифестным гипотиреозом (2Б группа) по сравнению как с контрольной группой ($p < 0,001$), так и пациентами с субклиническим гипотиреозом ($p < 0,001$).

Согласно полученным данным, во 2Б группе чаще наблюдалась пароксизмальная ФП, чем в группе контроля ($p = 0,005$), причём в 100% случаев синусовый ритм был восстановлен.

Анализ клинических проявлений в период госпитального этапа лечения пациентов с ИМпST исследуемых групп представлен в таблице 1.

Как известно, шкала TIMI обеспечивает оценку механических и электрофизиологических осложнений [19]. Риск смерти или ИМ в ближайшие две недели оценивается по сумме баллов от 0 до 6. Результаты оценки риска развития ранних осложнений ИМпST по шкале TIMI у больных исследуемых групп представлены на рисунке 1.

По результатам оценки шкалы TIMI в исследуемых группах установлено, что средняя сумма баллов у пациентов с манифестным гипотиреозом составила 5 [3; 6], что статистически значимо больше, чем у пациентов групп контроля (3 [2; 3], $p < 0,001$) и пациентов с субклиническим гипотиреозом (3 [2; 4], $p = 0,002$). Необходимо обратить внимание, что за период госпитализации летальных случаев ни в одной группе пациентов не наблюдалось.

Важной задачей настоящего исследования явилось изучение частоты нарушений ритма

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИМпST в период госпитального этапа лечения

Clinical characteristics of patients with ST-segment elevation myocardial infarction during the hospital stage of treatment

Показатели \ Группы	Контрольная группа (1 группа, n=57)	Субклинический гипотиреоз (2А группа, n=42)	Манифестный гипотиреоз (2Б группа, n=34)	p 1-2А	p 1-2Б	p 2А-2Б	Pmg
Инфаркт как дебют (%)	49,12	61,9	41,18	0,206	0,461	0,071	0,181
Нарушения ритма сердца по типу НЖЭ и НЖТ при поступлении (%)	7,02	4,76	35,29	0,638	<0,001	<0,001	<0,001
ФЖ (%)	7,02	2,38	8,82	0,277	0,756	0,206	0,412
ФП при поступлении (%)	8,77	16,67	32,35	0,237	0,005	0,110	0,019
ЧСС, (уд./мин.)	67 [67;80]	70 [67;86]	75 [60;80]	0,821	0,99	0,99	0,525
САД (мм рт. ст.)	140 [130;140]	140 [130;140]	140 [120;140]	0,99	0,99	0,99	0,931
ДАД (мм рт. ст.)	90 [90;90]	90 [80;90]	90 [78;90]	0,99	0,148	0,720	0,064
Отек лёгких (%)	1,75	9,52	8,82	0,078	0,117	0,916	0,157
Кардиогенный шок (%)	5,26	9,52	11,76	0,417	0,269	0,752	0,511
ХСН при выписке (%)	68,42	61,9	64,71	0,501	0,716	0,801	0,793

Примечание: p — достоверность различий, pmg — межгрупповое сравнение, p1-2А — сравнение 2А и 1-й групп, p1-2Б — сравнение 2Б и 1-й групп, p2А-2Б — сравнение 2А и 2Б групп, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, НЖТ — пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note: p — reliability of differences, pmg — intergroup comparison, p1-2A — comparison of 2A and 1st groups, p1-2B — comparison of 2B and 1st groups, p2A-2B — comparison of groups 2A and 2B, SVE — supraventricular extrasystole, PSVT — paroxysmal supraventricular tachycardia, CHF — chronic heart failure, VF — ventricular fibrillation, AF — atrial fibrillation, HR — heart rate, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure.

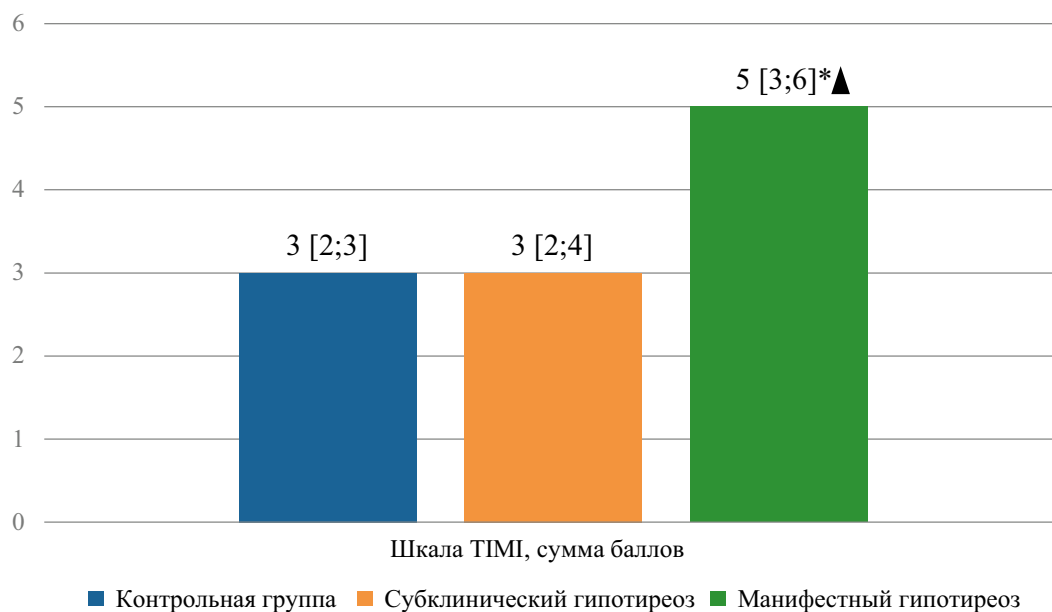


Рисунок 1. Результаты оценки риска развития ранних осложнений инфаркта миокарда у больных исследуемых групп.

Примечание: * — $p < 0,001$ — при сравнении группы пациентов с манифестным гипотиреозом с группами контроля, ▲ — $p = 0,002$ при сравнении с пациентами с субклиническим гипотиреозом.

Figure 1. Results of assessing the risk of developing early complications of myocardial infarction in patients in the study groups.

Note: * — $p < 0,001$ — when comparing a group of patients with overt hypothyroidism with control groups, ▲ — $p = 0,002$ when compared with patients with subclinical hypothyroidism.

(НРС), проводимости сердца и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) в острый период ИМпСТ по данным ХМ ЭКГ.

Сравнительный анализ средней ЧСС за сутки выявил более низкие значения у пациентов с манифестным гипотиреозом (2Б группа) по сравнению с контрольной группой (61 [59; 65] и 69 [62; 75] соответственно, $p=0,004$), при этом различий данного показателя ЧСС при сравнении группы пациентов субклинического гипотиреоза (2А группа) с группами контроля и манифестного гипотиреоза не выявлено ($p>0,05$). Максимальная ЧСС днём и ночью у пациентов исследуемых групп не отличалась.

Результаты сравнительного анализа НРС и проводимости по данным ХМ ЭКГ у больных исследуемых групп позволили установить, что более частая встречаемость пароксизмов ФП наблюдалась в группе пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p=0,023$) и группой с субклиническим гипотиреозом ($p=0,036$). Эпизоды АВ-блокада чаще встречались в группе с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p=0,045$). Важно подчеркнуть, что статистически значимых различий при сравнении нарушений ритма и проводимости у пациентов групп

контроля и субклинического гипотиреоза не выявлено ($p>0,05$).

Анализ показателей ВРС у больных исследуемых групп представлен в таблице 2.

При оценке временных показателей ВРС установлено, что параметр pNN50 выше в группе пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p=0,008$) и группой с субклиническим гипотиреозом ($p=0,003$), а показатель rMSSD выше при сравнении с субклиническим гипотиреозом ($p=0,008$). Показатели Mean и SDNN в группе с манифестным гипотиреозом (2Б группа) также был выше по сравнению с показателями контрольной группы ($p=0,005$ и $p=0,026$ соответственно). Данный факт позволил интерпретировать полученные результаты как активацию влияния парасимпатического звена ВНС и ослабление симпатического звена в регуляции сердечного ритма у пациентов с манифестным гипотиреозом, несмотря на острый период ИМ. Важно отметить, что в контрольной группе и в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом преобладают влияния симпатического отдела нервной системы.

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение ЦИ $<1,24$ значимо чаще регистриро-

Таблица 2

Анализ показателей вариабельности ритма сердца у больных исследуемых групп

Analysis of heart rate variability indicators in patients in the study groups

Группы Показатели	Контрольная группа (1 группа, n=57)	Субклинический гипотиреоз (2А группа, n=42)	Манифестный гипотиреоз (2Б группа, n=34)	p 1-2А	p 1-2Б	p 2А-2Б	Pmg
Mean	864 [804;964]	918 [828;1012]	980 [920;1004]	0,667	0,005	0,184	0,007
SDNN	95 [76;113]	96 [72;118]	109 [88;151]	0,981	0,026	0,075	0,022
SDNNi	44 [31;55]	39 [33;49]	54 [32;67]	0,990	0,568	0,161	0,151
SDANN	83 [62;99]	82 [60;103]	99 [74;134]	0,957	0,071	0,194	0,063
rMSSD	28 [21;43]	24,5 [20;35]	46 [22;70]	0,954	0,062	0,008	0,009
PNN50	3 [1;7]	2 [1;7]	8 [2;15]	0,977	0,008	0,003	0,002
ЦИ	1,1 [1,05;1,14]	1,09 [1,02;1,14]	1,13 [1,03;1,19]	0,985	0,456	0,293	0,215
ЦИ <1,24, (%)	98,25%	92,86%	79,41%	0,177	0,002	0,083	0,007

Примечание: p — достоверность различий, pmg — межгрупповое сравнение, p1-2 — сравнение 2-й и 1-й групп, p1-2А — сравнение 2А и 1-й групп, p1-2Б — сравнение 2Б и 1-й групп, p2А-2Б — сравнение 2А и 2Б групп.

Note: p — reliability of differences, pmg — intergroup comparison, p1-2А — comparison of 2А and 1st groups, p1-2Б — comparison of 2Б and 1st groups, p2А-2Б — comparison of groups 2А and 2Б.

вались у больных контрольной группы по сравнению с группой пациентов с манифестным гипотиреозом ($p=0,002$), что позволяет судить об активности симпатической нервной системы и риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В группе пациентов с манифестным гипотиреозом меньший процент пациентов с показателем ЦИ<1,24, по-видимому, обусловлен чрезмерной активностью парасимпатической нервной системы, что также определяет высокий риск сердечно-сосудистых событий. Необходимо отметить, что процент случаев показателя ЦИ<1,24 у пациентов в группе субклинического гипотиреоза и группе контроля значимо не отличался [21–23].

Обсуждение

Согласно результатам настоящего исследования, не установлены статистически значимые отличия по таким показателям, как частота развития ИМ как дебюта заболевания, сердечной недостаточности и кардиогенного шока у пациентов сравниваемых групп за период наблюдения в стационаре. Однако, по данным литературы, даже субклинический гипотиреоз может приводить к наиболее выраженным клиническим проявлениям в остром периоде ИМ [18]. Возможно, продолжение исследования с включением большего числа пациентов в группы позволит получить дополнительную информацию.

Известно, что снижение уровня циркулирующих гормонов щитовидной железы может изме-

нять сердечную возбудимость и проводимость, приводя к блокаде сердца и брадиаритмиям, а также к наджелудочковым и желудочковым тахикардиям [5].

При анализе частоты развития нарушений ритма сердца при поступлении в стационар показано, что значимо чаще регистрировались наджелудочковые нарушения ритма сердца по типу НЖЭ и пароксизмальной НЖТ у пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой и пациентами с субклиническим гипотиреозом ($p<0,001$), а также значимо чаще выявлялась ФП у пациентов в группе манифестного гипотиреоза в остром периоде ИМ, чем в контрольной ($p=0,005$), что подтверждает данные литературы [18]. При анализе возможных причин более частого возникновения наджелудочковых нарушений ритма сердца у пациентов с манифестным гипотиреозом следует отметить, что, как известно, риск развития аритмий повышается с возрастом при наличии АГ, ИБС, которые чаще встречались у пациентов с манифестным гипотиреозом [18]. Согласно литературным данным, наличие ФП взаимосвязано с системным воспалением, при котором повышается уровень С-реактивного белка. Можно предположить, что причины более частого возникновения ФП у пациентов с гипотиреозом является наличие системного воспаления [18].

В ряде исследований показано, что манифестный гипотиреоз ассоциирован с более высокой частотой осложнений и смертностью от ССЗ [11, 12]. Результаты настоящего исследования не противоречат данным литературы, так как анализ показателей по шкале TIMI у пациен-

тов с манифестным гипотиреозом выявлен более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений на госпитальном этапе лечения ИМпСТ по сравнению с пациентами контрольной группы ($p < 0,001$) и пациентами группы с субклиническим гипотиреозом ($p = 0,002$). Согласно результатам настоящего исследования, наличие сопутствующего субклинического гипотиреоза не повышало риск сердечно-сосудистых осложнений в остром периоде ИМ. Однако, согласно данным ряда исследователей, даже колебания уровней ТТГ в пределах нормальных величин могут быть связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [18].

Известно, что у пациентов с субклиническим и манифестным гипотиреозом наблюдаются более длительная продолжительность зубца Р, более длинный интервал PR и низкий вольтаж [24], что не противоречит полученным данным о минимальной ЧСС в дневное и ночное время, которая также ниже у пациентов с сопутствующим манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой и с субклиническим гипотиреозом ($p < 0,05$).

Согласно данным литературы, гипотиреоз способствует более высокому риску развития не только ИБС, но и нарушений ритма и проводимости сердца, таких как желудочковые аритмии и атриовентрикулярные блокады сердца [4]. Однако результаты сравнительного анализа НРС по данным ХМ ЭКГ у больных исследуемых групп не выявили значимых различий в частоте развития желудочковых тахикардий, а также частой желудочковой экстрасистолы и синусовой аритмии ($p > 0,05$).

По мнению одних авторов, гипотиреоз не способствует повышению риска ФП, но существует значительное совпадение между этими состояниями из-за общих факторов риска [25]. Однако другие авторы утверждают, что укорочение предсердного эффективного рефрактерного периода за счёт изменения уровня белка ионных каналов и структурных изменений предсердий повышало предрасположенность к ФП при гипотиреозе [26, 27]. В ходе настоящего исследования установлена более частая встречаемость пароксизмов ФП в группе пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,023$) и группой с субклиническим гипотиреозом ($p = 0,036$), что соответствует данным литературы [18].

Эпизоды АВ-блокад чаще встречались в группе пациентов с манифестным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой ($p = 0,045$), что соответствует данным других авторов [4, 5].

Как известно, ВСР является маркером при стратификации риска смертности от всех причин у пациентов с ИМпСТ, что обусловлено чрез-

мерной активацией симпатической нервной системы [23, 24, 28]. По данным метаанализов с участием пациентов с известными ССЗ установлено, что у пациентов с более низкой ВСР наблюдается более высокий риск повторных инфарктов и сердечно-сосудистой смерти [23, 29]. В исследованиях показано, что пациенты с ИМпСТ с самыми низкими значениями SDNN, свидетельствующими о выраженной активации симпатической нервной системы, имели повышенный риск смерти от всех причин и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, как известно, клинические признаки гипотиреоза предполагают гипоактивность симпатической и активацию парасимпатической нервной системы, которая характеризуется снижением частоты сердечных сокращений, снижением сердечного выброса и сократимости сердца, а также возникновением желудочковых нарушений ритма [22]. В литературе нет однозначного мнения о преобладании активности симпатической или парасимпатической звеньев ВНС при данной сочетанной патологии.

В настоящем исследовании анализ временных показателей ВРС позволил установить активацию влияния парасимпатического звена ВНС и ослабление симпатического звена в регуляции сердечного ритма у пациентов с манифестным гипотиреозом, несмотря на острый период ИМ, что, вероятно, связано с утратой стимуляционных влияний тиреоидных гормонов на симпатический отдел вегетативной нервной системы при одновременном усилении парасимпатических влияний на сердечно-сосудистую систему. Как известно, повышенная активность парасимпатической нервной системы также ассоциирована с повышением сердечно-сосудистой смертности [22, 23].

Важно отметить, что в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом регистрировалась более высокая активность симпатического отдела нервной системы, характерная для острого периода ИМ.

Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с ИМ и жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца показатели ЦИ ниже, чем у здоровых людей [22]. Необходимо подчеркнуть, что не столь выраженные изменения ЦИ в исследуемых группах обусловлены, вероятно, применением бета-блокаторов в лечении острого ИМпСТ, согласно современным клиническим рекомендациям [7]. Снижение ЦИ $< 1,24$, позволяющее судить об активности симпатической нервной системы и риске развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, значимо чаще регистрировалось у больных контрольной группы ($p = 0,002$). В группе пациентов с манифестным гипотиреозом меньший процент паци-

ентов с показателем ЦИ<1,24, по-видимому, обусловлен чрезмерной активностью парасимпатической нервной системы, что также определяет высокий риск сердечно-сосудистых событий.

С учётом полученных данных анализа ВРС в группах установлено, что у пациентов контрольной группы и у пациентов с субклиническим гипотиреозом более выражена активность симпатического отдела ВНС в регуляции сердечного ритма в отличие от пациентов с сопутствующим манифестным гипотиреозом, у которых усилены парасимпатические влияния, несмотря на острый период ИМ.

Полученные данные позволяют судить о необходимости оценки ВРС у пациентов с ИмпСТ и сопутствующим гипотиреозом с целью дифференцированного подхода к выбору лекарственной терапии.

Заключение

У пациентов с манифестным гипотиреозом в период госпитализации статистически значимо

чаще развивались наджелудочковые нарушения ритма сердца, в том числе ФП, определялся более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в остром периоде ИМ по сравнению с группой контроля и группой пациентов с субклиническим гипотиреозом. Кроме того, у пациентов с манифестным гипотиреозом чаще встречались эпизоды АВ-блокад по сравнению с контрольной группой.

При анализе параметров ВРС установлено, что у больных с сопутствующим манифестным гипотиреозом, несмотря на острый период ИМ, превалирует активация парасимпатического звена ВНС в регуляции сердечного ритма, а у пациентов с субклиническим гипотиреозом более выражена симпатическая регуляция ВНС, как и в группе пациентов без дисфункции щитовидной железы, что важно учитывать при выборе тактики ведения больных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Izhakov E, Zahler D, Rozenfeld KL, Ravid D, Banai S, Topilsky Y, et al. Unknown Subclinical Hypothyroidism and In-Hospital Outcomes and Short- and Long-Term All-Cause Mortality among ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2020;9(12):3829. DOI: 10.3390/jcm9123829
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6):e005375. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375
- Корзухин А.Ю., Юлдошев Д.Р., Трошина А.А., Хурашнина Л.Р., Гузарик В.Н., Дырнаева А.Д., и др. Инфаркт миокарда 2-го типа: диагностические и терапевтические трудности в современной кардиологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(3):84-97. Korzukhin A.Yu., Yuldoshev J.R., Troshina A.A., Khuramshina L.R., Guzarik V.N., Dyrnaeva A.D., et al. Type 2 myocardial infarction: diagnostic and therapeutic difficulties in modern cardiology. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(3):84-97. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97
- Huang R, Yan L, Lei Y, Li Y. Hypothyroidism and Complicated Sick Sinus Syndrome and Acute Severe Psychiatric Disorder: A Case Report. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:171-176. DOI: 10.2147/IMCRJ.S296071
- Fernandez-Ruocco J, Gallego M, Rodriguez-de-Yurre A, Zayas-Arrabal J, Echeazarra L, Alquiza A, et al. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29(7):934-945. DOI: 10.1089/thy.2018.0709
- Коробка В.Л., Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Ближайшие и среднеотдалённые результаты чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией биорезорбируемых стентующих каркасов при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST. *Эндovasкулярная хирургия*. 2015;2(1-2):58-68. Korobka V.L., Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V. The short-term and mid-term outcomes of percutaneous coronary intervention with implantation of bioresorbable vascular scaffolds for stemi treatment. *Russian journal of endovascular surgery*. 2015;2(1-2):58-68. (In Russ.) eLIBRARY ID: 27640351 EDN: XGWEYF
- Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103
- Zghebi SS, Rutter MK, Sun LY, Ullah W, Rashid M, Ashcroft DM, et al. Comorbidity clusters and in-hospital outcomes in patients admitted with acute myocardial infarction in the USA: A national population-based study. *PLoS One*. 2023;18(10):e0293314. DOI: 10.1371/journal.pone.0293314
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-534. DOI: 10.1001/archinte.160.4.526
- Национальное руководство. Эндокринология. — 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. ГЭОТАР-Медиа; 2022. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., eds. *Natsional'noe rukovodstvo. Endokrinologiya*. — 2-e izd., pererab. i dop. GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk

- of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799-809.
DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402
12. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cap-pola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-1049.
DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024
13. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клиниче-ские рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31.
Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.)
DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
14. Blum MR, Gencer B, Adam L, Feller M, Collet TH, da Costa BR, et al. Impact of Thyroid Hormone Therapy on Atherosclerosis in the Elderly With Subclinical Hypothyroidism: A Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):2988-2997.
DOI: 10.1210/jc.2018-00279
15. Gong N, Gao C, Chen X, Fang Y, Tian L. Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(11):691-702.
DOI: 10.1055/a-1018-9564
16. Bano A, Chaker L, Muka T, Mattace-Raso FUS, Bally L, Franco OH, et al. Thyroid Function and the Risk of Fibrosis of the Liver, Heart, and Lung in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2020;30(6):806-820.
DOI: 10.1089/thy.2019.0572
17. Cheng X, Zhang H, Guan S, Zhao Q, Shan Y. Receptor modula-tors associated with the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1291856.
DOI: 10.3389/fphar.2023.1291856
18. Драпкина О.М., Гегенева Б.Б., Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую систему. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016;2(15):21-30.
Drapkina O.M., Gegenava B.B., Morgunova T.B., Fadeev V.V. Effect of hypothyroidism on the cardiovascular system. *Endocrinology. News. Opinions. Training*. 2016;2(15):21-30. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 26484918 EDN: WHOUSX
19. Khan R, Zarak MS, Munir U, Ahmed K, Ullah A. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score Assessment for Complications in Acute Anterior Wall ST Elevation Myocardial Infarction. *Cureus*. 2020;12(6):e8646.
DOI: 10.7759/cureus.8646
20. de Miranda ÉJFP, Hoshi RA, Bittencourt MS, Goulart AC, Santos IS, Brunoni AR, et al. Relationship between heart rate variability and subclinical thyroid disorders of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(11):e7704.
DOI: 10.1590/1414-431X20187704
21. Corona G, Croce L, Sparano C, Petrone L, Sforza A, Maggi M, et al. Thyroid and heart, a clinically relevant relationship. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(12):2535-2544.
DOI: 10.1007/s40618-021-01590-9
22. Brusseau V, Tauveron I, Bagheri R, Ugbohue UC, Magnon V, Navel V, et al. Heart rate variability in hypothyroid patients: A system-atic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269277.
DOI: 10.1371/journal.pone.0269277
23. Brinza C, Floria M, Covic A, Burlacu A. Measuring Heart Rate Variability in Patients Admitted with ST-Elevation Myocardial In-farction for the Prediction of Subsequent Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1021.
DOI: 10.3390/medicina57101021
24. Tayal B, Graff C, Selmer C, Kragholm KH, Kihlstrom M, Nielsen JB, et al. Thyroid dysfunction and electrocardiographic changes in subjects without arrhythmias: a cross-sectional study of primary healthcare subjects from Copenhagen. *BMJ Open*. 2019;9(6):e023854.
DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023854
25. Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexan-der JH, et al. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol*. 2019;124(9):1406-1412.
DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.046
26. Li J, Liu Z, Zhao H, Yun F, Liang Z, Wang D, et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibril-lation in hypothyroid rats. *Endocrine*. 2019;65(2):338-347.
DOI: 10.1007/s12020-019-01968-z
27. Vasilopoulou A, Patsiou V, Bekiaridou A, Papazoglou AS, Moysidis DV, Spaho M, et al. Prognostic implications of thyroid disease in patients with atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2024;39(2):185-193.
DOI: 10.1007/s00380-023-02341-x
28. Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной си-стемы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности. *Кубанский на-учный медицинский вестник*. 2018;25(1):180-188.
Osadchii O.E. Role of sustained sympathetic overactivation in the development of structural and functional myocardial changes in heart failure. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):180-188. (In Russ.)
DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188.
29. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56. Erratum in: *Biol Res Nurs*. 2020;22(3):423-425.
DOI: 10.1177/1099800419877442

Информация об авторах

Гриднева Юлия Юрьевна, аспирант кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-кардиолог кардиологического отделения №1 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8331-945X>; gridulyayalia@mail.ru.

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

Виктория Александровна Сафроненко, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский

Information about the authors

Yulia Yu. Gridneva, postgraduate student of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, cardiologist of the Cardiology Department No. 1 of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8331-945X>; gridulyayalia@mail.ru

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9323-592X>, rostov-ossn@yandex.ru

Victoria A. Safronenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Profes-sor of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian

государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>, v.chugunova@mail.ru.

Воронова Анна Владимировна, врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-6303-3718>, vornutta@mail.ru

Federation, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6965-5019>, v.chugunova@mail.ru.

Anna V. Voronova, ultrasound diagnostics doctor at the Ultrasound Diagnostics Department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-6303-3718>, vornutta@mail.ru

Получено / Received: 02.05.2024

Принято к печати / Accepted: 29.05.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-58-63

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ И ВАРИАНТЫ ПОЛИПРАГМАЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН ПО ДАННЫМ ЛОКАЛЬНОГО РЕГИСТРА

Е.И. Тарловская, Ю.В. Омарова

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

Цель: изучить частоту приверженности к терапии, а также варианты существующей полипрагмазии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), по данным локального регистра. **Материалы и методы:** в исследование включены 398 больных с ХСН в возрасте $72,17 \pm 11,12$ лет. Пациентов распределяли на группы в зависимости от вида полипрагмазии (соответствующая и несоответствующая) по критериям EURO-FORTA (EF) (2021) и на основании национальных клинических рекомендаций (КР) (2020): без полипрагмазии (принимавшие 1–4 препарата на догоспитальном этапе), не принимавшие терапию на догоспитальном этапе в течение последних 3 месяцев до настоящей госпитализации. **Результаты:** в зависимости от количества принимаемых препаратов на амбулаторном этапе анализ проводили при сравнении 4 групп: соответствующая ($n=103$ (EF) и $n=120$ (КР)) и несоответствующая ($n=103$ (EF) и $n=86$ (КР)) полипрагмазия, без полипрагмазии (принимавшие 1–4 препарата) ($n=91$ (EF) и $n=117$ (КР)) и не принимавшие терапию на догоспитальном этапе ($n=55$ (EF) и $n=75$ (КР)) в течение последних 3 месяцев до настоящей госпитализации. По данным опросника Мориски-Грин, приверженными к лечению на догоспитальном этапе были 38,44%, возможно приверженными — 7,28%, неприверженными — 54,28%. Самое низкое качество фармакотерапии на догоспитальном этапе наблюдалось в группе пациентов без полипрагмазии: они реже, чем пациенты с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией (по критериям КР) принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (30,77%, 55,00% и 51,16% соответственно; $p_{\text{mg}}=0,0001$), β -адреноблокаторов (β -АБ) (52,13%, 88,33% и 77,90% соответственно; $p_{\text{mg}}=0,0001$) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (11,11%, 57,50% и 52,32% соответственно; $p_{\text{mg}}=0,0001$) и достаточно часто (в 30,77%, $p=0,00001$) принимали потенциально неприемлемые лекарственные препараты, что ещё больше снижало качество терапии. **Заключение:** по данным опросника Мориски-Грин, неприверженными к терапии на догоспитальном этапе было 54,28% пациентов с ХСН. Пациенты с ХСН на догоспитальном этапе в 25,2% случаев не получали лечение ХСН, в 39,3% — отсутствовала полипрагмазия, в 69,1% — наблюдалась полипрагмазия. У полиморбидных пациентов с ХСН полипрагмазия имела следующие преимущества: более частый прием трёх компонентной базовой терапии ХСН, более частый приём иАПФ, β -АБ, АМКР, статинов при ишемической болезни сердца (ИБС), оральных антикоагулянтов (ОАК) при фибрилляции/трепетании предсердий (ФП/ТП) и антигипергликемической терапии при сахарном диабете (СД).

Ключевые слова: полипрагмазия, хроническая сердечная недостаточность, полиморбидность.

Для цитирования: Тарловская Е.И., Омарова Ю.В. Оценка приверженности к терапии и варианты полипрагмазии у пациентов с ХСН по данным локального регистра. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):58-63. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-58-63.

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

ASSESSMENT OF ADHERENCE TO THERAPY AND OPTIONS FOR POLYPHARMACY IN PATIENTS WITH CHF ACCORDING TO LOCAL REGISTRY DATA

El. Tarlovskaya, Y.V. Omarova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

Objective: to study the frequency of adherence to therapy, as well as options for existing polypharmacy in patients with chronic heart failure (CHF) according to local registry data. **Materials and methods:** the study included 398 patients with CHF aged 72.17 ± 11.12 years. Patients were divided into groups depending on the type of polypharmacy (appropriate and inappropriate) according to the criteria of the EURO-FORTA (EF) system (2021) and based on national clinical guidelines (CR) (2020), without polypharmacy (taking 1–4 drugs during prehospital stage) who did not take therapy at the prehospital stage - during the last 3 months before the actual hospitalization. **Results:** depending on the type of polypharmacy at the outpatient stage,

the analysis was carried out by comparing 4 groups: appropriate (n=103 (EF) and n=120 (CR)) and inappropriate (n=103 (EF) and n=86 (CR)) polypharmacy, without polypharmacy (taking 1-4 drugs) (n=91 (EF) and n=117 (KR)) and not taking therapy at the prehospital stage (n=55 (EF) and n=75 (KR)) during the last 3 months before current hospitalization. According to the Morisky-Green questionnaire, 38.44% were adherent to treatment at the prehospital stage, possibly adherent — 7.28%, non-adherent — 54.28%. The lowest quality of pharmacotherapy at the prehospital stage was observed in the group of patients without polypharmacy: they were less likely than patients with appropriate and inappropriate polypharmacy (according to the CR criteria) to take angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) (30.77% versus 55.00% versus 51.16 %, $p=0.0001$), β -adrenergic blockers (β -AB) (52.13% vs. 88.33% vs. 77.90%, $p=0.0001$) and mineralocorticoid receptor antagonists (MCRA) (11.11 % versus 57.50% versus 52.32%, $p=0.0001$) and quite often in 30.77% ($p=0.00001$) they took potentially unacceptable medications, which further reduced the quality of therapy. **Conclusion:** according to the Morisky-Green questionnaire, 54.28% of patients with CHF were non-adherent to therapy at the prehospital stage. Patients with CHF at the prehospital stage in 25.2% did not receive treatment for CHF, in 39.3% there was no polypharmacy and in 69.1% polypharmacy was observed. In multimorbid patients with CHF, polypharmacy had the following advantages: more frequent use of 3-component basic therapy for CHF, more frequent use of ACE inhibitors, β -blockers, AMCR, statins for coronary heart disease (CHD), oral anticoagulants (OAC) for fibrillation/flutter atria (AF/AFL) and antihyperglycemic therapy for diabetes mellitus (DM).

Keywords: polypharmacy, chronic heart failure, multimorbidity.

For citation: Tarlovskaya E.I., Omarova Y.V. Assessment of adherence to therapy and options for polypharmacy in patients with CHF according to local registry data. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):58-63. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-58-63.

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

Введение

Полипрагмацию эксперты традиционно рассматривают как неоптимальный вариант фармакотерапии [1, 2], который связан с такими проблемами, как лекарственное взаимодействие [3], «каскад назначений», «терапевтическая конкуренция» [4] и финансовая нагрузка [5]. Это влечёт за собой неблагоприятные последствия для здоровья, особенно у пациентов пожилого возраста. Однако, с другой стороны, полиморбидные пациенты с сочетанием серьёзных заболеваний реально нуждаются в полипрагмации для качественного лечения. Поэтому в клинической практике постоянно ведётся поиск инструментов для оптимизации фармакотерапии. Для решения этой задачи была разработана концепция разделения полипрагмации на «соответствующую» и «несоответствующую» [6, 7]. В рамках этой концепции для разделения вариантов фармакотерапии были предложены критерии EURO-FORTA (EF) [8], наряду с которой мы предприняли попытку разделить варианты полипрагмации на основании национальных клинических рекомендаций (КР) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [9].

Цель исследования — изучить частоту приверженности к терапии, а также варианты полипрагмации, существующей у пациентов с ХСН, по данным локального регистра.

Материалы и методы

В исследование включены 398 больных, госпитализированных с 1 февраля 2019 г. до 1 октября 2020 г.

Проанализирована фармакотерапия по критериям EURO-FORTA (2021) (у лиц старше 65 лет или старше 60 лет и принимающие ≥ 6 лекарственных средств (ЛС)) и по национальным клиническим рекомендациям (2020).

Пациентов распределяли на группы в зависимости от вида полипрагмации (соответствующая и несоответствующая) по критериям EURO-FORTA (2021) (n=103 и n=103) и на основании национальных КР (2020) (n=120 и n=86).

Для оценки полипрагмации на амбулаторном этапе по критериям EURO-FORTA (2021) пациентов распределяли на две группы в зависимости от вида полипрагмации (соответствующая и несоответствующая). Соответствующая полипрагмация: приём препаратов классов А и/или В, при показаниях — класса С по критериям EURO-FORTA. Несоответствующая полипрагмация: приём препаратов класса D (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетилсалициловая кислота при фибрилляции предсердий (ФП), ципрофлоксацин, глибенкламид и другие) по критериям EURO-FORTA [10].

Также анализировали вариант полипрагмации в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Соответствующая полипрагмация: терапия, соответствующая клиническим рекомендациям по лечению ХСН, с учётом сопутствующих заболеваний. Несоответствующая полипрагмация: приём препаратов, противопоказанных или отсутствующих в клинических рекомендациях, нерациональные комбинации лекарственных средств.

Анализ проводили при сравнении четырёх групп: соответствующая и несоответствующая полипрагмация, без полипрагмации (принимавшие 1–4 препарата) (n=91(EF) и n=117 (КР)) и не принимавшие терапию на догоспитальном эта-

пе ($n=55$ (ЕФ) и $n=75$ (КР)) в течение последних 3 месяцев до настоящей госпитализации.

Критерии включения в исследование — госпитализация в городской центр лечения ХСН, возраст >18 лет, ХСН IIА–III стадий, информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании.

Критерии исключения — возраст до 18 лет, беременность или лактация, коматозные состояния, делириозные состояния, хроническая алкогольная интоксикация и/или наркотическая зависимость, тяжёлые когнитивные нарушения, психические расстройства, отказ в подписании формы информированного согласия на участие в наблюдательном исследовании.

Диагноз «ХСН» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями (2020).

Приверженность к терапии оценивали с помощью опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8), 2008).

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 $p < 0,05$ [11].

Результаты

Больные ХСН, включённые в исследование ($n=398$), были в возрасте от 30 до 95 лет, средний возраст пациентов составлял $72,17 \pm 11,12$ лет, средний возраст мужчин ($n=187$,

$46,98\%$) — $68,45 \pm 12,13$ года, женщин ($n=211$, $53,02\%$) — $75,48 \pm 8,93$ года. Женщины (от 56 до 95 лет), включённые в исследование, были старше мужчин (от 30 до 92 лет); $p < 0,0001$.

По данным опросника Мориски-Грина, доля приверженных к лечению на догоспитальном этапе составила ($n=153$) $38,44\%$, возможно приверженных — ($n=29$) $7,28\%$, неприверженных — ($n=216$) $54,28\%$.

При сравнении качества вариантов фармакотерапии на догоспитальном этапе при анализе согласно национальным клиническим рекомендациям (2020 г.) обращает на себя внимание наиболее высокое качество терапии пациентов, получающих соответствующую полипрагмазию. Именно эти пациенты чаще, чем пациенты, получавшие несоответствующую полипрагмазию и пациенты, получавшие менее 5 препаратов, принимали ключевые препараты для лечения ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ($55,00\%$ против $51,16\%$ и $30,77\%$; $p=0,0001$), β -адреноблокаторы (β -АБ) ($88,33\%$ против $77,90\%$ и $52,13\%$; $p=0,0001$) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) ($57,5\%$ против $52,32\%$ и $11,11\%$; $p=0,0001$). Самое низкое качество фармакотерапии на догоспитальном этапе наблюдалось в группе пациентов, получавших менее 5 препаратов. Они реже, чем пациенты с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией, принимали иАПФ ($30,77\%$), β -АБ ($52,13\%$) и АМКР ($11,11\%$), хотя не отличались от этих групп пациентов по критериям тяжести ХСН.

При сравнении качества вариантов фармакотерапии на догоспитальном этапе, согласно критериям EURO-FORTA, обращает на себя внимание наиболее высокое качество терапии пациентов, получающих соответствующую полипрагмазию. Именно эти пациенты чаще, чем пациенты, получавшие несоответствующую полипрагмазию и пациенты, получавшие менее 5 препаратов, принимали ключевые препараты для лечения ХСН — иАПФ ($57,28\%$), β -АБ ($89,32\%$) и АМКР ($59,22\%$). Самое низкое качество фармакотерапии на догоспитальном этапе наблюдалось в группе пациентов, получавших менее 5 препаратов. Они реже, чем пациенты с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией, принимали иАПФ ($29,67\%$), β -АБ ($53,84\%$) и АМКР ($13,18\%$). Пациенты из группы соответствующей полипрагмазии достоверно чаще принимали петлевые ($66,01\%$) диуретики, что позволяет предположить более тяжёлое течение ХСН в данной группе пациентов.

Качество антигипергликемической терапии у пациентов с ХСН и сахарным диабетом (СД) 2 типа было низким: всего 62 ($47,3\%$) из 131 пациента с СД 2 типа старше 65 лет или старше 60

лет и принимающих ≥ 6 ЛС получали антигипергликемическую терапию.

Пациенты с ХСН и СД 2 типа получали метформин в 19,84% и препараты сульфонилмочевины в 24,43%, ни один пациент не получал иНГЛТ2.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» пациентам с ХСН рекомендовано в первую очередь назначать иНГЛТ-2, во второй линии терапии — метформин, а препараты сульфонилмочевины — с «осторожностью при выраженной декомпенсации» [12].

В регистр был включён 221 пациент с ФП старше 65 лет или старше 60 лет и принимающий ≥ 6 ЛС. Качество антикоагулянтной терапии пациентов с ХСН и ФП было низким: только $n=88$ (39,82%) получали антикоагулянтную терапию. Пациенты из группы соответствующей полипрагмазии чаще получали ОАК (61,19%), чем пациенты из группы несоответствующей полипрагмазии (48,53%) и пациенты из группы получающих менее 5 препаратов (27,45%);

Пациенты с ХСН и ишемической болезнью сердца (ИБС) старше 65 лет или старше 60 лет и принимающие ≥ 6 ЛС, редко получали статины: из 276 только 99 (35,87%). Пациенты с соответствующей полипрагмазией чаще получали статины (58,62%), чем пациенты с несоответствующей полипрагмазией (47,62%) и чем пациенты, принимающие менее 5 препаратов (11,11%);

В целом, сравнительный анализ вариантов фармакотерапии ХСН и заболеваний пациентов на догоспитальном этапе показал невысокое качество терапии, как в отношении базовой терапии ХСН, так в отношении лечения ИБС, СД и ФП (антикоагулянтная терапия). Наиболее оптимальную терапию получали пациенты из группы соответствующей полипрагмазии, наименее оптимальную терапию получали пациенты, принимающие менее 5 препаратов. Терапия пациентов из группы несоответствующей полипрагмазии занимала промежуточное положение.

При анализе варианта фармакотерапии на догоспитальном этапе найдено, что соответствующую полипрагмазию согласно национальным клиническим рекомендациям получали 120 (30,2%), несоответствующую — 86 (21,6%), принимали менее 5 препаратов 117 (29,4%) пациентов и не получали терапию ХСН — 75 (18,8%).

Обсуждение

В исследуемой выборке, по данным опросника Мориски-Грина, приверженными к лечению на догоспитальном этапе было 38,44%, а неприверженными — 54,28% пациентов. По

данным Бубновой С.С. и соавт., наблюдалась аналогичная закономерность в когорте пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: большую приверженность к лечению продемонстрировали пациенты со стабильной стенокардией и ФП, но уровень даже у 40% достаточно приверженных респондентов не преодолен ни в одной выборке [13].

В настоящем исследовании полипрагмазия диагностирована более чем у половины (69,1%) пациентов с ХСН. На догоспитальном этапе 21,6% госпитализированных пациентов с ХСН получали несоответствующую полипрагмазию (критерии КР) и 30,1% пациентов — соответствующую полипрагмазию. По данным Пановой Е.А. и соавт. (2019 г.), при анализе лекарственной терапии на догоспитальном этапе, согласно критериям Beers (2012 г.) и STOPP/START, полипрагмазия присутствовала более чем у половины (52,6%) амбулаторных пациентов пожилого возраста. На основе критериев ограничительных перечней Beers (2012 г.) нерациональная терапия выявлена у 20% пациентов пожилого возраста, на основе критериев STOPP/START — у 43,3% и 66,6% соответственно [14].

В исследовании Evolution HF оценивали приверженность к терапии у пациентов с ХСН из Японии, США и Швеции (согласно клиническим рекомендациям по лечению ХСН). В совокупности по странам доля пациентов, прекративших терапию в течение 12 месяцев, составила 23,5% (для дапаглифлозина), 26,4% (АРНИ), 38,4% (иАПФ), 33,4% (антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА)), 25,2% (β -АБ) и 42,2% (АМКР) [15]. По данным настоящего исследования, амбулаторно более половины пациентов с ХСН регулярно принимало β -АБ 72,44%, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 67,79% (иАПФ — 45,20%, АРА — 21,05%; АРНИ — 1,54%) АМКР — 39,31%, дапаглифлозин/эмпаглифлозин — 0,30%, что также доказывает недостаточную приверженность к приёму базовых препаратов; 25,2% пациентов не принимало лекарственную терапию на амбулаторном этапе в течение трёх месяцев до настоящей госпитализации. Аналогичные данные получены в исследовании MELog, где из 1504 пациентов 248 (16,4%) не получали никакие лекарственные препараты [16].

Результаты настоящего исследования дают высокую оценку распространённости полипрагмазии и чрезмерной полипрагмазии.

Использование нескольких лекарств может быть клинически приемлемым для некоторых пожилых людей, находящихся в специализированных учреждениях, но важно выявить тех, кто может подвергаться риску неблагоприятных исходов для здоровья в результате неуместной полипрагмазии. Это имеет решающее значение

для облегчения отмены назначения неподходящих лекарств и оптимального использования соответствующих лекарств, но клинические рекомендации следует периодически обновлять.

Заключение

По данным опросника Мориски-Грина, приверженными к лечению на догоспитальном этапе была лишь треть пациентов (38,44%), возможно приверженными — 7,28%, а каждый второй пациент с ХСН был не приверженным к терапии на догоспитальном этапе.

Наиболее высокое качество фармакотерапии наблюдалось у пациентов, получающих соответствующую (по критериям КР и критериям ЕФ)

полипрагмазию: эти пациенты чаще, чем пациенты с несоответствующей полипрагмазией и пациенты с отсутствием полипрагмазии, получали трёхкомпонентную терапию ХСН, чаще получали ключевые препараты для лечения ХСН (иАПФ, β -АБ и АМКР), а также чаще получали статины при ИБС и ОАК при ФП.

Самое низкое качество фармакотерапии на догоспитальном этапе наблюдалось в группе пациентов без полипрагмазии. Они реже, чем пациенты с соответствующей и несоответствующей полипрагмазией (по критериям КР и ЕФ), принимали иАПФ, β -АБ и АМКР.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619829431. DOI: 10.1177/2042098619829431
2. Almodovar AS, Nahata MC. Associations Between Chronic Disease, Polypharmacy, and Medication-Related Problems Among Medicare Beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(5):573-577. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.5.573
3. Guthrie B, Thompson A, Dumbreck S, Flynn A, Alderson P, Nairn M, et al. Better guidelines for better care: accounting for multimorbidity in clinical guidelines – structured examination of exemplar guidelines and health economic modelling. *Southampton (UK): NIHR Journals Library.* 2017. PMID: 28459515.
4. Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DS, McAvay G, Charpentier P, Tinetti ME. Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: use of medications that may adversely affect a coexisting condition. *PLoS One.* 2014;9(2):e89447. DOI: 10.1371/journal.pone.0089447
5. Writing Committee; Birtcher KK, Allen LA, Anderson JL, Bonaca MP, Gluckman TJ, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Integrating Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Multimorbidity Treatment: A Framework for Pragmatic, Patient-Centered Care: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(3):292-317. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.754
6. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):826-835. DOI: 10.1002/phar.1452
7. Rankin A, Gorman A, Cole J, Cadogan CA, Barry HE, Agus A, et al. An external pilot cluster randomised controlled trial of a theory-based intervention to improve appropriate polypharmacy in older people in primary care (PolyPrime). *Pilot Feasibility Stud.* 2022;8(1):203. DOI: 10.1186/s40814-022-01161-6
8. 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. Erratum in: *Drugs Aging.* 2018;35(7):677. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2
9. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
10. Pazan F, Weiss C, Wehling M; FORTA. The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2021: Fourth Version of a Validated Clinical Aid for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022;39(3):245-247. Erratum in: *Drugs Aging.* 2022;39(6):485. DOI: 10.1007/s40266-022-00922-5
11. Полякова В.В., Шаброва Н.В. *Основы теории статистики: учебное пособие.* 2-е изд., испр. и доп. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета, 2015. DOI: 10.1007/s40266-017-0514-2
12. Polyakova V.V., Shabrova N.V. *Fundamentals of the theory of statistics: a textbook.* 2nd ed., ispr. and add. Yekaterinburg: Publishing House of the Ural Federal University, 2015. (In Russ.)
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(1S):1-148. DOI: 10.14341/DM12802
14. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus.* 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM12802
15. Бунова С.С., Жернакова Н.И., Скирденко Ю.П., Николаев Н.А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(6):2665. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2665
16. Bunova S.S., Zhernakova N.I., Skirdenko Yu.P., Nikolaev N.A. Adherence to therapy, lifestyle modification and medical support of cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2665. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2665
17. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., Бакумцева Н.Н., Кузовенкова М.Ю. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2019;(2):16–22.

- Panova E.A., Serov V.A., Shutov A.M., Bakumtseva N.N., Kuzovenkova M.Yu. Polypharmacy in elderly outpatients. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019;(2):16–22 (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2019-2-16-22
15. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, Adamsson Eryd S, Bodegård J, Lund LH, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail*. 2023;11(1):1-14. Erratum in: *JACC Heart Fail*. 2023;11(12):1773. DOI: 10.1016/j.jchf.2022.08.009
16. Bhagavathula AS, Vidyasagar K, Chhabra M, Rashid M, Sharma R, Bandari DK, et al. Prevalence of Polypharmacy, Hyperpolypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:685518. DOI: 10.3389/fphar.2021.685518

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, etarlovskaya@mail.ru.

Омарова Юлия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-0942-6070, 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, Nizhniy Novgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-9659-7010, etarlovskaya@mail.ru.

Yulia V. Omarova, Cand. Sci. (Med.), assistant lecturer of Department of Therapy and Cardiology Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia, ORCID: 0000-0002-0942-6070, sailor94mihailova@yandex.ru.

Получено / Received: 03.05.2024

Принято к печати / Accepted: 02.06.2024

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЧКВ

М.В. Малеванный, А.В. Хрипун, В.В. Чесноков

Региональный сосудистый центр ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: оценка эффективности и безопасности эндоваскулярного лечения поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца (ИБС) с применением различных технологий чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). **Материалы и методы:** данные, полученные у 324 пациентов с ИБС после ЧКВ с применением различных технологий: 1) имплантации металлических стентов с лекарственным покрытием; 2) имплантации биорезорбируемых стентирующих каркасов; 3) применении коронарных баллонных катетеров с лекарственным покрытием в отдалённом периоде, через 10 лет после ЧКВ. Конечной точкой являлась потеря целевого просвета сосуда (*target lesion failure*, TLF) — сочетание сердечной смерти, инфаркта миокарда, реваскуляризации, связанных с целевым сосудом. **Результаты:** лечение пациентов с ИБС с помощью имплантации металлических стентов с лекарственным покрытием, биорезорбируемых стентирующих каркасов (БСК) или коронарных баллонных катетеров с лекарственным покрытием является безопасным и имеет низкие показатели сердечной смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и реваскуляризации целевого сосуда в отдалённые сроки. В случаях, когда имплантация стентов или каркасов была противопоказана или невозможна ввиду малого диаметра артерии, диффузного протяжённого поражения и высокого риска возникновения рестеноза, выполнение ангиопластики коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием демонстрировало положительные отдалённые результаты. **Выводы:** чрескожные коронарные вмешательства с целью лечения пациентов с ИБС технически безопасны. Достоверной разницы в значениях частоты TLF в случае имплантации металлических стентов с лекарственным покрытием (TLF составила 21,3%), имплантации БСК (24,1%) и ангиопластики коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием (34,3%) обнаружено не было ($p > 0,05$).

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, стенты с лекарственным покрытием, биорезорбируемые стентирующие каркасы, коронарные баллонные катетеры, металлические стенты с лекарственным покрытием.

Для цитирования: Малеванный М.В., Хрипун А.В., Чесноков В.В. Отдалённые результаты эндоваскулярного лечения пациентов с ишемической болезнью сердца с применением различных технологий ЧКВ. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(2):64-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-64-69.

Контактное лицо: Малеванный Михаил Владимирович, doctorm.m@yandex.ru

LONG-TERM RESULTS OF ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE USING VARIOUS PCI TECHNOLOGIES

M.V. Malevanny, A.V. Hripun, V.V. Chesnokov

Regional Vascular Center of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Objective: the effectiveness and safety of endovascular treatment of coronary artery disease in coronary artery disease using various technologies of percutaneous coronary intervention (PCI) was evaluated. The **material and methods** of the study included data obtained from 324 patients with coronary heart disease after PCI using the treatment methods: 1) implantation of drug-coated metal stents; 2) implantation of bioresorbable stenting scaffolds; 3) the use of drug-coated coronary balloon catheters in the long-term period, 10 years after PCI. The endpoint was the loss of the target lesion failure (TLF), a combination of cardiac death, myocardial infarction, and revascularization associated with the target vessel. The **results** of the study showed that the treatment of patients with coronary heart disease using implantation of drug-coated

metal stents, bioresorbable stenting scaffolds or drug-coated coronary balloon catheters is safe and has low rates of cardiac mortality, myocardial infarction and revascularization of the target vessel in the long term. In cases where implantation of stents or scaffolds was contraindicated or impossible due to the small diameter of the artery, diffuse extended lesion and high risk of restenosis, angioplasty with a coronary balloon catheter with an antiproliferative drug coating takes place, showing positive long-term results. **Conclusions:** percutaneous coronary interventions for the treatment of patients with coronary artery disease are technically safe. There was no significant difference in the incidence of TLF in the case of implantation of metal stents with drug eluting (TLF was 21.3%), implantation of BSF (24.1%) and angioplasty with a coronary balloon catheter with antiproliferative drug eluting (34.3%) was not found ($p > 0.05$).

Keywords: percutaneous coronary intervention, drug-coated stents, bioresorbable stenting scaffolds, coronary balloon catheters, drug-coated metal stents.

For citation: Malevanny M.V., Hripun A.V., Chesnokov V.V. Long-term results of endovascular treatment of patients with coronary heart disease using various PCI technologies. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):64-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-64-69.

Corresponding author: Mikhail V. Malevanny, doctorm.m@yandex.ru

Введение

На сегодняшний день в мире распространена методика чрескожной коронарной реваккуляризации при ишемической болезни сердца (ИБС), показывая себя как безопасный и эффективный способ лечения [1,2]. Эволюционируя со временем, методики чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) оптимизировались. Наибольшую результативность показала методика имплантации металлического стента с лекарственным покрытием в поражённую коронарную артерию. Металлические стенты с лекарственным покрытием продемонстрировали высокую эффективность и безопасность в сравнении с более ранними технологиями ЧКВ — имплантацией металлических стентов или баллонной ангиопластикой. Постоянное развитие данного устройства включает улучшение дизайна платформы, новых полимерных покрытий и улучшения антипролиферативных свойств. Однако использование металлического стента сопряжено с рядом недостатков, таких как нарушение эндотелиальной функции артерии, компретация кровотока в боковых ветвях, а также деградация стента в отдалённые сроки после имплантации с последующей кальцификацией. Также следует отметить, что имплантация стента может создавать некоторые трудности для последующей хирургической реваккуляризации при необходимости [1]. Ввиду наличия вышеупомянутых недостатков возникает необходимость разработки новых технологий в лечении ИБС. С этой целью были разработаны технологии биорезорбируемых стентирующих каркасов (БСК) и коронарных баллонных катетеров с лекарственным антипролиферативным покрытием [3,4]. Биорезорбируемые каркасы обеспечивают временную механическую поддержку с антипролиферативным ответом на повреждение сосудов, аналогичным таковому у металлических стентов с лекарственным покрытием, с дальнейшей резорбцией каркаса в течение нескольких лет, тем самым

восстанавливая нормальную функцию сосудов и потенциально улучшая отдалённые результаты [5]. Анализ данных четырёх крупных рандомизированных исследований с использованием БСК на основе полилактида показал сопоставимые непосредственные результаты по сравнению с металлическими стентами с лекарственным покрытием у пациентов со стабильной ИБС [3,6,7,8]. Коронарные баллонные катетеры с антипролиферативным лекарственным покрытием активно используются при ЧКВ, особенно в случае анатомических «особенностей»: малый диаметр артерии, рестеноз в стенте, диффузное поражение протяжённого участка коронарной артерии при высоком риске рестеноза после имплантации стентов (сахарный диабет).

Цель исследования — анализ отдалённых результатов использования металлических стентов с лекарственным покрытием, БСК и коронарных баллонов с антипролиферативным лекарственным покрытием у пациентов с ИБС через 10 лет после выполнения ЧКВ.

Материалы и методы

В текущее исследование включены 324 пациента с ИБС, которым ранее в 2013–2014 гг. проведено эндоваскулярное лечение на базе ГБУ РО РОКБ, из них 108 пациентам были имплантированы БСК, 108 пациентам — металлические стенты с лекарственным покрытием, 108 пациентам была выполнена ангиопластика коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием. Решение о выборе той или иной методики лечения принималось непосредственно во время вмешательства. В случаях атеросклеротического поражения сосудов малого диаметра, рестеноза в стенте, диффузного поражения протяжённого участка коронарной артерии при высоком риске рестеноза при имплантации стентов выполнялась ангиопластика

коронарным баллонным катетером с антипролифероивным лекарственным покрытием. Конечной точкой являлась потеря целевого просвета сосуда (TLF) — сочетание сердечной смерти, инфаркта миокарда, реваскуляризации связанных с целевым сосудом. Исходные характеристики процедуры коронарной ангиопластики и стентирования в группах представлены ниже.

1. В группе металлических стентов с лекарственным покрытием многососудистое стентирование было выполнено в 43 случаях, последовательная или смежная имплантация стентов — в 39 случаях; средняя длина имплантированных стентов составила $26,3 \pm 4,2$ мм, средний диаметр имплантированных стентов — $2,9 \pm 0,25$ мм.
2. В группе БСК многососудистое стентирование было выполнено в 14 случаях, последовательная или смежная имплантация каркасов — в 9 случаях; средняя длина имплантированных каркасов составила $24,7 \pm 3,9$ мм, средний диаметр имплантированных каркасов — $3,1 \pm 0,26$ мм.
3. В группе ЧКВ с применением коронарного баллонного катетера с антипролифероивным лекарственным покрытием средняя длина поражения составила $35,3 \pm 3,4$ мм, средний диаметр артерии — $2,3 \text{ мм} \pm 0,19$ мм, при рестенозе в ранее имплантированном стенте БАП выполнялась в 57 случаях.

Проводилась оценка в динамике клинических и ангиографических данных, а также применялись методы внутрисосудистой визуализации. Внутрисосудистые методы визуализации используются для оценки результатов имплантации стентов и позволяют получить изображе-

ния поперечного сечения коронарных артерий с высоким пространственным разрешением. Одним из методов внутрисосудистой визуализации является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая получать изображения внутрисосудистых коронарных структур в высоком разрешении, чтобы оценить состояние сосудистой стенки в целевом участке артерии после имплантации стентов с целью оценки степени раскрытия стента и определения морфологии и границ поражения в артерии.

Все пациенты дали информированное согласие на участие в данном исследовании.

В работе были использованы стандартные методы описательной статистики, а статистическая обработка проведена с использованием программного пакета SPSS (версия 26.0).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Во всех трёх анализируемых группах преобладали мужчины (более 70%).

Более 80% пациентов в каждой исследуемой группе курили на момент повторного наблюдения. В анамнезе обращено внимание на наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии. В группе пациентов, которым установлены коронарные баллонные катетеры с пролиферативным лекарственным покрытием, отмечалось достоверно большее число пациентов с сахарным диабетом 2 типа (58,3% (63 случая)).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Clinical characteristics of patients in the study groups

Показатель	Металлические стенты с лекарственным покрытием, n=108	Биорезорбируемые стентирующие каркасы, n=108	Коронарные баллонные катетеры с пролиферативным лекарственным покрытием, n=108
Возраст, лет	$52,1 \pm 5,2$	$51,7 \pm 6,8$	$54,3 \pm 4,8$
Количество мужчин, n (%)	83 (76,9%)	80 (74,1%)	83 (76,9%)
Курение, n (%)	89 (82,4%)	87 (80,6%)	94 (87,0%)
СД 2 типа, n (%)	16 (14,8%)	17 (15,7%)	63 (58,3%)*^
Артериальная гипертензия, n (%)	45 (41,7%)	44 (40,7%)	42 (38,9%)
ИМ в анамнезе, n (%)	17 (15,7%)	16 (14,8%)	19 (17,6%)
ОСН по Killip III–IV ст., n (%)	7 (6,5%)	7 (6,5%)	6 (5,6%)

Примечание: * $p < 0,05$ — при сравнении с группой пациентов с металлическими стентами с лекарственным покрытием, ^ — при сравнении с группой пациентов с БСК.

Таблица 2

**Показатели нежелательных явлений, выявленных через 10 лет после проведения ЧКВ
разными технологиями***Indicators of adverse events detected 10 years after PCI using different technologies*

	Металлические стенты с лекарственным покрытием, n=108	Биорезорбируемые стентированные каркасы, n=108	Коронарные баллонные катетеры с пролиферативным лекарственным покрытием, n=108
Сердечная смерть, n (%)	9 (8,3%)	10 (9,3%)	12 (11,1%)
Все ИМ, n (%)	8 (7,4%)	9 (8,3%)	14 (13,0%)
ИМ в целевой артерии, n (%)	4 (3,7%)	6 (5,6%)	12 (11,1%)
Все реваскуляризации, n (%)	43 (39,8%)	45 (41,7%)	74 (68,5%)
Реваскуляризация нецелевого сосуда, n (%)	24 (22,2%)	25 (23,1%)	25 (23,1%)
Реваскуляризация целевого сосуда, n (%)	19 (17,6%)	20 (18,5%)	49 (45,4%)
TLF, n (%)	23 (21,3%)	26 (24,1%)	37 (34,3%)

Частота TLF была ключевым параметром эффективности и безопасности, отражая любые нежелательные явления, которые произошли во время наблюдения. TLF, вызванная смертью, приписывалась сердечной причине, если не была установлена однозначная несердечная причина. ИМ, связанный с целевым сосудом, был отнесён к целевому сосуду, были случаи ИМ, которые нельзя было однозначно отнести к нецелевому сосуду. Клинически обусловленная реваскуляризация целевого сосуда определялась как любая необходимость повторной реваскуляризации в сегменте, первоначально подвергнутому баллонной ангиопластике или стентированию, после появления рецидивирующих клинических симптомов и признаков ишемии. Полученные через 10 лет результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

С ежегодным увеличением количества пациентов и ростом опыта операторов развиваются и технологии ЧКВ, что влечёт за собой необходимость доказательства безопасности и эффективности различных устройств. По результатам настоящего исследования, все три методики являются безопасными и эффективными в отдалённом периоде при лечении пациентов с ИБС. Через 10 лет после имплантации металлических стентов с лекарственным покрытием или БСК около 17–18% пациентов была показана реваскуляризация коронарного русла в целевом сосуде, решение о которой принималось на основании результатов повторной коронарографии пациен-

там, у которых отмечался рецидив клинических проявлений ИБС.

В группе, которой были имплантированы БСК, коронарография и ОКТ выполнялись каждому пациенту с целью оценки резорбции ранее имплантированных каркасов. У 45,6% пациентов через 10 лет визуализировались структуры, похожие на страты каркаса. Данные страты имели изменённую структуру в виде отдельных фрагментов, форму, размеры и нечёткие контуры. У 54,4% пациентов страты каркасов не визуализировались вовсе. Полученные результаты говорят о достоверном удовлетворительном результате после использования БСК. Структура сосудистой стенки в зоне, где были имплантированы биорезорбируемые каркасы, представляла собой комбинацию атеросклеротической бляшки, резорбированного каркаса и новообразованного слоя интимы, который при исследовании методом ОКТ выглядел как единый слой с высокой интенсивностью сигнала. Полученные результаты говорят о возможности применения БСК с ожиданием хороших результатов в отдалённом периоде после ЧКВ. Однако сегодняшний день массовое производство БСК приостановлено ввиду противоречивых результатов их применения [9,10]. По этой причине выборка данного исследования была ограничена. Тем не менее продолжается разработка БСК с другим дизайном и лекарственным покрытием. Один из них — БСК на основе магния — в настоящее время тестируется при инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST, где их физиологические преимущества, такие как позднее увеличение просвета, кажутся особенно актуальными. Данная технология является «вперед смотрящей» в контексте коронарного стентирования ввиду

потенциальной возможности снижения рисков, связанных с применением металлических стентов с лекарственным покрытием.

При анализе группы пациентов, которым была выполнена ангиопластика коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием, средний диаметр целевой артерии был равен 2,3 мм. Несмотря на то, что частота реваскуляризации целевого сосуда после выполнения ангиопластики коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием была ощутимо выше, чем после имплантации стентов или каркасов (45,4% против 17,6% и 18,5% соответственно), статистически значимого различия в группах не определялось. Следовательно, в ситуациях, когда имплантация стента или каркаса была невозможна или противопоказана, данная методика показала себя как хорошая альтернатива. Кроме того, в группе пациентов, которым требовалось провести реваскуляризацию целевого сосуда, уровень смертности и частота ИМ остались низкими.

Выводы

Чрескожные коронарные вмешательства с целью лечения пациентов с ИБС технически возможны и безопасны. Достоверной разницы

в значениях частоты TLF в случае имплантации металлических стентов с лекарственным покрытием (TLF составила 21,3%), имплантации БСК (24,1%) и ангиопластики коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием (34,3%) обнаружено не было, $p > 0,05$ при сравнении каждой из групп. Данное исследование показывает, что БСК не уступают своими свойствами металлическим стентам с лекарственным покрытием и имеют низкие показатели больших неблагоприятных кардиальных событий в отдаленные сроки после вмешательства. В случаях, когда имплантация стентов или каркасов была противопоказана или невозможна ввиду малого диаметра артерии, диффузного протяженного поражения и высокого риска возникновения рестеноза, ангиопластика коронарным баллонным катетером с антипролиферативным лекарственным покрытием показала положительные отдаленные результаты и может быть рассмотрена в качестве альтернативной техники реваскуляризации. Однако требуется дальнейшее изучение в рамках рандомизированных клинических исследований с включением большей выборки пациентов с ИБС для сравнения отдаленных результатов лечения разными методиками.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jia S, Liu Y, Yuan J. Evidence in Guidelines for Treatment of Coronary Artery Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1177:37-73. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9_2
2. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, 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. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. Erratum in: *Circulation*. 2022;145(11):e771. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001039
3. Коробка В.Л., Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Ближайшие и среднеотдаленные результаты чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией биорезорбируемых стентирующих каркасов при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Эндоваскулярная хирургия*. 2015;2(1-2):58-68. Korobka V.L., Khripun A.V., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V. The short-term and mid-term outcomes of percutaneous coronary intervention with implantation of bioresorbable vascular scaffolds for stemi treatment. *Russian journal of endovascular surgery*. 2015;2(1-2):58-68. eLIBRARY ID: 27640351 EDN: XGWEYF
4. Nathan A, Kobayashi T, Kolansky DM, Wilensky RL, Giri J. Biore-sorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(1):5. DOI: 10.1007/s11886-017-0812-7
5. Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, Serruys PW. Everolimus-eluting ABSORB bioresorbable vascular scaffold: present and future perspectives. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(4):327-238. DOI: 10.1586/erd.12.17
6. Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger C, Caputo RP, Rizik DG, Teirstein PS, et al. 3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(23):2852-2862. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.010
7. Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, Nakamura S, Yamane M, Muramatsu T, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3332-3342. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv435
8. Brugaletta S, Gori T, Tousek P, Gomez-Lara J, Pinar E, Ortega-Paz L, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 5-year results of the BVS-EXAMINATION study. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1436-1443. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00773
9. Brugaletta S, Gori T, Low AF, Tousek P, Pinar E, Gomez-Lara J, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable

vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1 Pt B):189-197. Erratum in: *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(3):503.
DOI: 10.1016/j.jcin.2014.10.005.

10. Cassese S, Katagiri Y, Byrne RA, Brugaletta S, Alfonso F, Räber L, et al. Angiographic and clinical outcomes of STEMI patients treated with bioresorbable or metallic everolimus-eluting stents: a pooled analysis of individual patient data. *EuroIntervention.* 2020;15(16):1451-1457.
DOI: 10.4244/EIJ-D-18-01080

Информация об авторах

Малеванный Михаил Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения № 2, Региональный сосудистый центр ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>; doctorm.m@yandex.ru.

Хрипун Алексей Валерьевич, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, директор Головного сосудистого центра, Региональный сосудистый центр ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6765-2837>.

Чесноков Владимир Владимирович, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению, Региональный сосудистый центр ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6800-9894>.

Information about the authors

Mikhail V. Malevannyi, Cand. Sci. (Med.), Chief of Department №2, Regional Vascular Center of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0737-7455>; doctorm.m@yandex.ru.

Aleksei V. Khripun, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Director of the Head Vascular Center, Regional Vascular Center of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6765-2837>.

Vladimir V. Chesnokov, Endovascular Surgeon on Interventional Cardiology and Radiology, Regional Vascular Center of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6800-9894>.

Получено / Received: 08.05.2024

Принято к печати / Accepted: 08.06.2024

СОПОСТАВЛЕНИЕ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ И ОДНОКРАТНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.А. Кароли¹, О.Т. Зарманбетова²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

²ГБУ Республики Дагестан «Ногайская центральная районная больница», Республика Дагестан, Россия

Цель: анализ и сопоставление результатов суточного мониторинга и однократного измерения артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 100 пациентов с бронхиальной астмой. Проводилось суточное и однократное исследование параметров артериальной жесткости, оценивались такие показатели, как скорость распространения пульсовой волны в аорте, индекс артериальной ригидности, индекс аугментации. **Результаты:** у пациентов с бронхиальной астмой выявлены изменения суточного профиля артериальной ригидности. Отмечено, что при суточном мониторинге показатели артериальной ригидности выше, чем при однократном измерении. **Выводы:** сравнение показателей жесткости сосудистой стенки при однократном и суточном измерениях показало большую информативность суточного исследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации.

Для цитирования: Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т. Сопоставление суточного мониторинга и однократного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):70-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-70-78.

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

COMPARISON OF 24-HOUR MONITORING AND ONE-TIME MEASUREMENT ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

N.A. Karoli¹, O.T. Zarmanbetova²

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia,

²Central nogay district hospital of the Republic of Dagestan, Republic of Dagestan, Russia

Objective: to compare of 24-hour monitoring and one-time measurement arterial stiffness in patients with bronchial asthma. **Materials and methods:** the study included 100 patients with bronchial asthma. All patients underwent 24-hour monitoring and one-time measurement arterial stiffness parameters. At the same time vascular stiffness indicators were examined: pulse wave velocity in the aorta, augmentation index, arterial stiffness index. **Results:** in the patients with asthma were found to increased 24-hour arterial stiffness. Results of 24-hour monitoring arterial stiffness more than one-time measurement. **Conclusions:** 24-hour monitoring arterial stiffness more informative than one-time measurement.

Keywords: bronchial asthma, arterial stiffness, pulse wave velocity aortic, augmentation index.

For citation: Karoli N.A., Zarmanbetova O.T. Comparison of 24-hour monitoring and one-time measurement arterial stiffness in patients with bronchial asthma. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):70-78. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-70-78.

Corresponding author: Nina A. Karoli, nina.karoli.73@gmail.com

Введение

Продолжающийся рост заболеваемости, высокие показатели инвалидности и смертности присудили бронхиальной астме (БА) роль глобальной проблемы здравоохранения, которая затрагивает людей всех возрастов и растет во всем мире¹. Бронхиальная астма — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, вариабельным ограничением скорости воздушного потока на выдохе и проявляющееся такими симптомами, как свистящие хрипы, заложенность в груди, одышка и кашель [1].

В настоящее время оценка эффективности лечения БА заключается в достижении и поддержании контроля над заболеванием как главной цели терапии и маркера качества оказания медицинской помощи [2]. К сожалению, несмотря на наличие высокоэффективных препаратов, достижение контроля над бронхиальной астмой в клинической практике является весьма проблематичным и связано с разными причинами [3]. Одним из предикторов неконтролируемого течения БА является наличие коморбидной патологии.

Всё больше данных, что воспаление при астме не ограничивается дыхательными путями, оно является системным и участвует в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [4]. Согласно результатам исследований последних лет, у пациентов с БА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений выше, чем в общей популяции. Изучение маркеров субклинического поражения сосудистой стенки, а именно артериальной жесткости, имеет большое значение как способ улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска, выявления лиц с доклиническим атеросклерозом и принятия соответствующих мер для замедления этого процесса [4]. В настоящее время широко используются методы однократного измерения артериальной ригидности, однако возможность анализа осциллометрической кривой в аппаратах суточного мониторинга артериального давления (СМАД) позволяет получить информацию в отношении суточного профиля жесткости артерий, что представляет значительный интерес [5].

Цель исследования — сопоставление результатов суточного мониторинга и однократного измерения параметров артериальной ригидности у пациентов с бронхиальной астмой.

Материалы и методы

Первично в исследовании приняли участие 176 пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы, в дальнейшем исследование согласно критериям включения и исключения (табл. 1) включены 100 пациентов. Средний возраст — $53,8 \pm 6,9$ лет, 63 женщины, 37 мужчин. Обследование проводилось вне периода обострения БА, средняя продолжительность заболевания — $12,0 [9,0; 18,0]$ лет.

Также сформирована группа сравнения, куда вошли 30 человек с артериальной гипертензией и 30 здоровых добровольцев (табл. 2).

Проведение данного исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Всем исследуемым проводились общеклиническое обследование, оценка течения бронхиальной астмы, включая исследование функции внешнего дыхания и оценку уровня контроля с помощью опросника Asthma Control Test (ACT). Разовое измерение артериальной ригидности выполнено методом неинвазивной артериографии. Суточный профиль параметров оценивался при проведении СМАД и суточного мониторинга артериальной ригидности (СМАР) аппаратом BPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Оценивались дневные, ночные и суточные показатели индекса артериальной ригидности (ИАР), скорости распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ) и индекса аугментации (ИА).

Статистическая обработка выполнена при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft). Для описания данных, имеющих нормальное распределение использовали средние арифметические данные и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для описания данных, отличающихся от нормального распределения, использовали медиану, верхний и нижний квартили $Me [Q25; Q75]$. При сравнении выборок с нормальным распределением определяли t -критерий Стьюдента, с отклонением распределения от нормального использовали тест Манна-Уитни. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что при однократном измерении нет значимых отличий параметров артериальной ригидности в сравнении с лицами группы контроля (СРПВ у больных астмой составил $8,85 \pm 1,24$ м/с, а индекс аугментации — $-26,25 \pm 9,90\%$).

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2024. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>

Таблица 1

Критерии включения и исключения из исследования

Inclusion and exclusion criteria for the study

Критерии включения	Критерии исключения
– возраст пациентов от 35 до 65 лет; – подписанное информированное согласие на участие в исследовании; – установленный диагноз БА, согласно критериям GINA (2015 г.).	– сахарный диабет; – онкологические заболевания; – ишемическая болезнь сердца; – постоянная форма фибрилляции или трепетания предсердий; – пороки сердца; – вторичная артериальная гипертензия; – острые и хронические заболевания в фазе обострения; – резистентная артериальная гипертензия; – другие респираторные заболевания.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения ($M \pm \sigma$)

Clinical characteristics of patients with bronchial asthma and comparison group ($M \pm \sigma$)

Параметры	Больные БА, n=100	Группа сравнения, n=60
Возраст, лет	53,8±6,9	53,2±5,9
Пол, n (%)		
м	37 (37)	20 (33,3)
ж	63 (63)	40 (66,7)
Курение, n (%)	24 (24)	11 (18,3)
ИМТ, кг/м ²	27,1±3,8	26,8±2,5
БА тяжелой степени, n (%)	48 (48)	-
БА средней степени тяжести, n (%)	47 (47)	-
БА легкой степени тяжести, n (%)	5 (5)	-
Наличие АГ, n (%)	56 (56)	30 (50)
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,1±7,9*	125,8±11,5
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,6±6,7*	78,8±8,2

Примечание: достоверность различий с группой сравнения — * $p < 0,05$.

Note: reliability of differences with comparison group — * $p < 0,05$.

При анализе результатов суточного мониторинга артериальной ригидности выявлено статистически значимое повышение жесткости сосудистой стенки у больных БА (табл. 3). Так, в этой группе повышены значения СРПВ за сутки, дневные и ночные часы в сравнении с лицами группы сравнения. У 43% пациентов в дневное время, у 34% — за сутки зафиксированы патологические показатели СРПВ в аорте (более 10 м/с).

В аппаратах СМАД возможен также расчёт параметров артериальной ригидности, скорректированных к частоте сердечных сокращений (ЧСС) и артериальному давлению (АД), что позволяет исключить их влияние на параметры жесткости артерий. Сохранились достоверно по-

вышенными СРПВ₁₀₀₋₆₀ в дневные часы. Также в дневное и ночное время отмечено достоверное повышение ИАР у пациентов с БА в сравнении с лицами группы сравнения.

В нашем исследовании впервые у пациентов с БА проведено сопоставление показателей артериальной ригидности при однократном и суточном их измерениях. Выявлена корреляционная взаимосвязь показателей разового измерения ИА и среднесуточных ($r=0,91$, $p<0,001$), среднедневных ($r=0,76$, $p<0,001$) и средненочных значений ИА ($r=0,83$, $p<0,001$) (рис. 1–3).

Установлена взаимосвязь СРПВ в аорте при разовом измерении и значений СРПВ за сутки ($r=0,71$, $p<0,001$), дневные ($r=0,73$, $p<0,001$) и ночные ($r=0,65$, $p<0,001$) (рис. 4–6).

Таблица 3

Параметры суточного мониторинга артериальной ригидности у пациентов с БА и группы сравнения ($M \pm \sigma$ или Me [Q25; Q75])***Parameters of 24-hour monitoring of arterial stiffness in patients with BA and the comparison group ($M \pm \sigma$ or Me [Q25; Q75])***

Параметры	Больные БА, n=100	Группа сравнения, n=60	p
День			
СРПВ, м/с	9,9 $\pm$ 0,7	9,6 $\pm$ 0,9	0,019*
СРПВ _{100-60'} , м/с	9,4 $\pm$ 0,8	9,1 $\pm$ 0,9	0,007*
ИА, %	-16,6 $\pm$ 8,7	-19,1 $\pm$ 11,5	0,18
ИА _{75'} , %	-21,2 $\pm$ 7,2	-23,1 $\pm$ 10,7	0,51
ИАР, мм рт. ст.	127,5 $\pm$ 18,2	130,2 $\pm$ 17,7	0,33
ИАР _{100-60'} , мм рт. ст.	129 [121; 134]	117 [107; 128]	0,0003*
Сутки			
СРПВ, м/с	9,5 $\pm$ 0,8	9,2 $\pm$ 0,9	0,038*
СРПВ _{100-60'} , м/с	9,1 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 0,9	0,34
ИАР, мм рт. ст.	125,7 $\pm$ 13,4	126,2 $\pm$ 16,2	0,13
ИАР _{100-60'} , мм рт. ст.	118 [112; 123]	116 [103; 130]	0,29
ИА, %	-20,7 $\pm$ 9,6	-22,1 $\pm$ 10,7	0,26
ИА _{75'} , %	-25,5 $\pm$ 7,2	-26,1 $\pm$ 9,4	0,54
СНС СРПВ, %	9,3 $\pm$ 3,7	9,6 $\pm$ 2,7	0,92
Ночь			
СРПВ, м/с	9,1 $\pm$ 0,9	8,6 $\pm$ 0,8	0,029*
СРПВ _{100-60'} , м/с	8,7 $\pm$ 1,1	8,5 $\pm$ 0,8	0,49
ИА, %	-24,7 $\pm$ 13,4	-25,1 $\pm$ 10,1	0,22
ИА _{75'} , %	-29,1 $\pm$ 11,2	-29,8 $\pm$ 9,9	0,16
ИАР, мм рт. ст.	125,3 $\pm$ 13,4	118,8 $\pm$ 15,8	0,0064*
ИАР _{100-60'} , мм рт. ст.	109 [102; 121]	109 [99; 121]	0,74

Примечание: ИА — индекс аугментации, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ИАР — индекс артериальной ригидности, СНС СРПВ — степень ночного снижения скорости распространения пульсовой волны.

Note: AI — augmentation index, PWV — pulse wave velocity, IAR — arterial stiffness index, SNS PWV — degree of nocturnal decrease in pulse wave velocity.

Проведённый анализ показал хорошую корреляцию параметров артериальной жесткости при разовом и суточном их измерениях.

Однако при дальнейшем анализе полученных данных установлено, что при суточном мониторинге артериальной ригидности показатели достоверно выше, чем при разовом измерении. Так, при однократном измерении средние значения ИА составили -26,25 $\pm$ 9,90, а при выполнении суточного мониторинга показатель ИА за сутки — -20,79 $\pm$ 9,63 ($p=0,0001$), за дневные часы — -16,64 $\pm$ 8,76 ($p<0,0001$). При однократном измерении средние значения СРПВ в аорте составили 8,85 $\pm$ 1,24 м/с, а по данным

суточного мониторинга показатели СРПВ за сутки были равны 9,58 $\pm$ 0,86 м/с ($p<0,0001$), за дневные часы — 9,93 $\pm$ 0,78 м/с ($p<0,0001$).

Значения СРПВ в аорте более 10 м/с установлены у 43 пациентов с БА в дневные часы, у 34 — в течение суток, по данным СМАР, в то время как при разовом измерении артериальной жесткости только у 22 пациентов.

У 78 пациентов с астмой с нормальными значениями СРПВ при разовом измерении выявлено повышение СРПВ при суточном мониторинге: за сутки у 19 (24,4%) пациентов, в дневные часы — у 26 (33,3%), в ночные часы — у 19 (24,4%) пациентов (табл. 4).

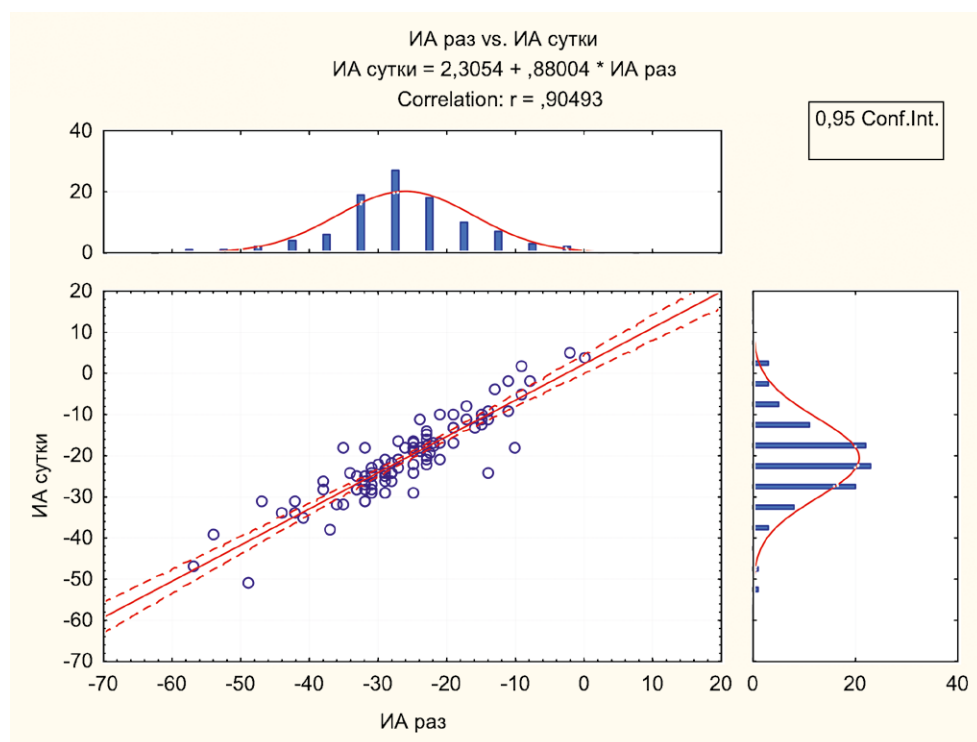


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за сутки по данным СМАР.

Figure 1. Scatter diagram of the correlation between AI for a single measurement and AI for a day according to 24-hour monitoring of arterial stiffness.

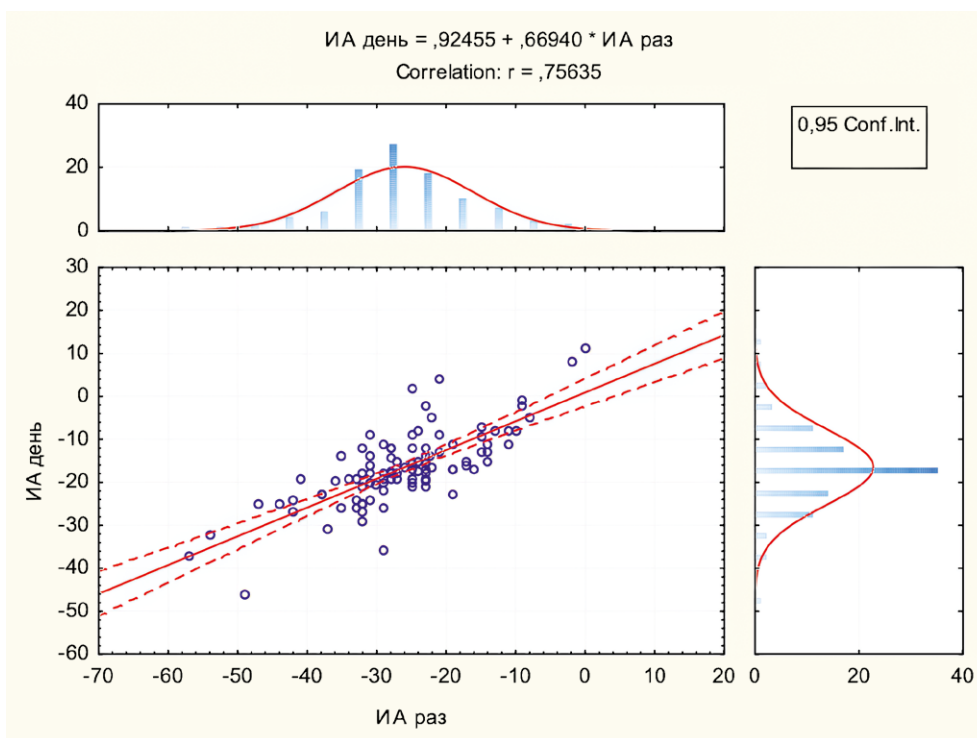


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за дневные часы по данным СМАР.

Figure 2. Scatter plot of the correlation between AI at a single measurement and AI during daytime hours according to 24-hour monitoring of arterial stiffness.

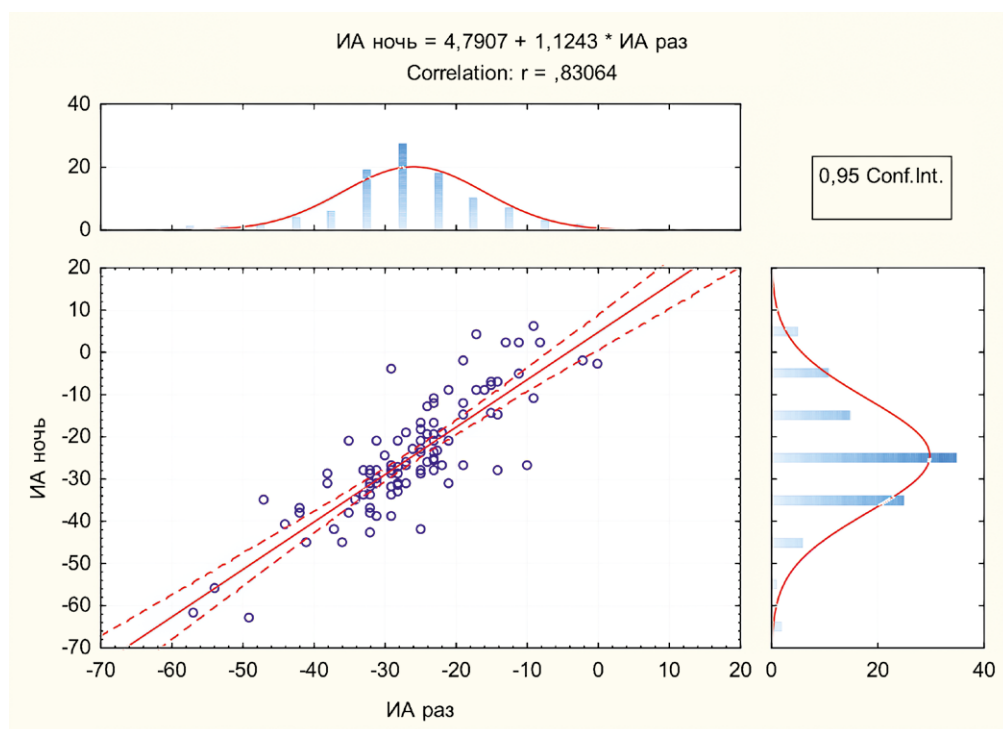


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния корреляционной связи ИА при однократном измерении и ИА за ночные часы по данным СМАР.

Figure 3. Scatter plot of the correlation between AI at a single measurement and AI during the night hours according to 24-hour monitoring of arterial stiffness.

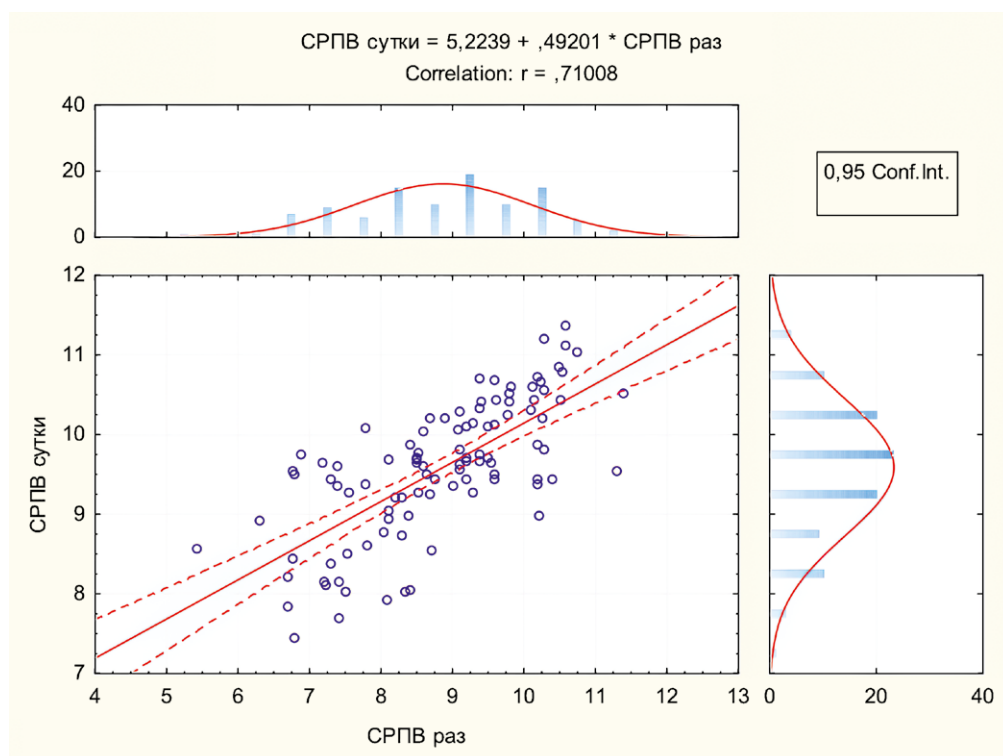


Рисунок 4. Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

Figure 4. Scatter plot of the correlation between PWV at a single measurement and PWV for daytime hours according to 24-hour monitoring of arterial stiffness.

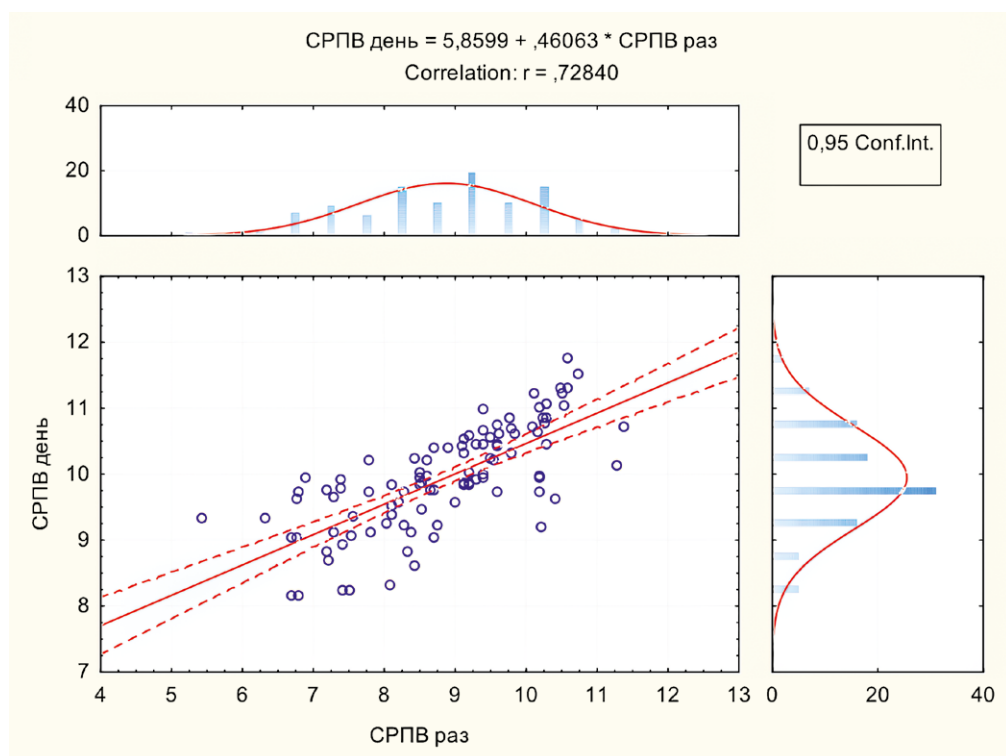


Рисунок 5. Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

Figure 5. Scatter plot of the correlation between PWV at a single measurement and PWV for daytime hours according to 24-hour monitoring of arterial stiffness.

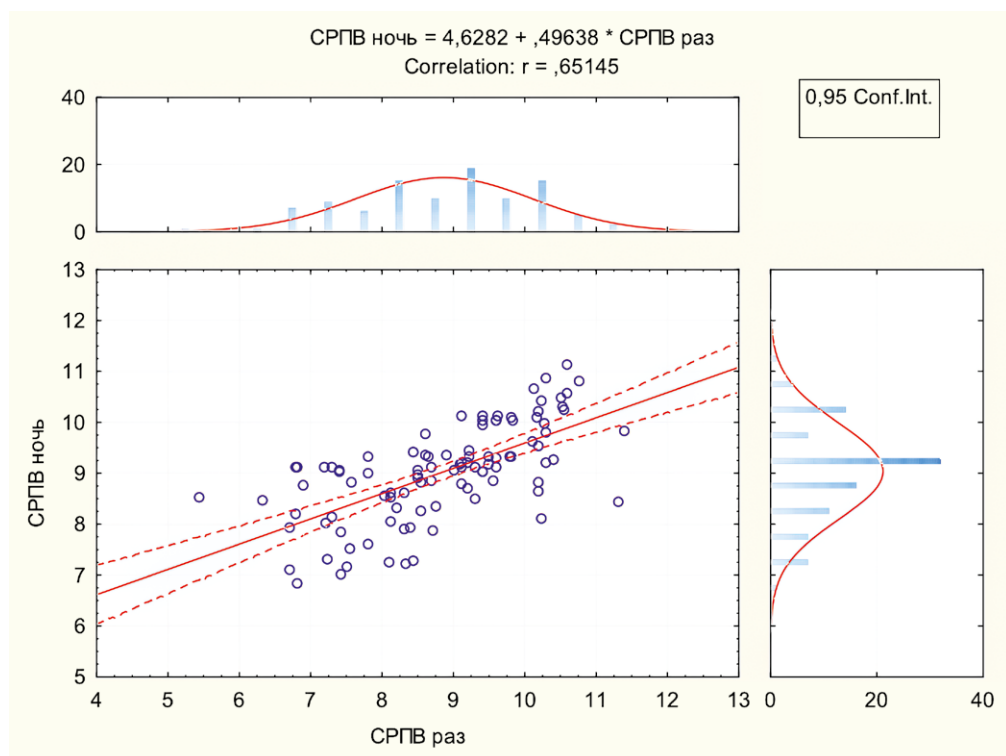


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния корреляционной связи СРПВ при однократном измерении и СРПВ за дневные часы по данным СМАР.

Figure 6. Scatter plot of the correlation between PWV at a single measurement and PWV for daytime hours according to 24-hour arterial stiffness monitoring.

Таблица 4

Анализ частоты оптимальной и патологической СРПВ, по данным СМАР, у пациентов с БА при разных результатах однократного измерения параметров артериальной ригидности**Analysis of the frequency of optimal and pathological PWV according to 24-hour monitoring of arterial stiffness in patients with asthma with different results of a single measurement of arterial stiffness parameters**

Параметры	СРПВ разовая > 10 м/с, n=22	СРПВ разовая <10 м/с, n=78
СРПВ > 10 м/с сутки	15 (68,2%)	19 (24,4%)
СРПВ < 10 м/с сутки	7 (31,8%)	59 (75,6%)
СРПВ > 10 м/с день	17 (77,3%)	26 (33,3%)
СРПВ < 10 м/с день	5 (22,7%)	52 (66,7%)
СРПВ > 10 м/с ночь	11 (50%)	19 (24,4%)
СРПВ < 10 м/с ночь	11 (50%)	59 (75,6%)

Из 78 больных с БА с нормальной СРПВ в аорте снижение СНС СРПВ выявлено у 31 человека (39,7%).

При выполнении однократного исследования из 100 пациентов с БА повышение ИА_{брах} более $\geq -10\%$ установлено у 6 пациентов (6%), а при выполнении суточного мониторинга у 13 (13%) пациентов в течении суток, у 18 (18%) — в дневные часы и у 16 (16%) пациентов — в ночные часы.

Обсуждение

Согласно результатам многочисленных исследований, анализ параметров жёсткости сосудистой стенки — важный аспект для стратификации сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности лечения [6]. Предпосылкой для изучения параметров суточной артериальной ригидности стали данные о том, что у пациентов с бронхиальной астмой риск сердечно-сосудистой заболеваемости выше в сравнении с общей популяцией [5], а ранее проведенные однократные исследования жёсткости сосудистой стенки выявили изменения у больных астмой.

Заключение

В нашей работе было проведено сопоставление показателей артериальной ригидности, полученных при однократном исследовании и СМАР. Выявлена корреляция значений ИА и СРПВ в аорте, полученных двумя способами. Однако полученные при однократном исследовании нормальные значения параметров артериальной ригидности не исключают их повышения при выполнении суточного мониторинга. У каждого третьего пациента с бронхиальной астмой с нормальными значениями параметров жесткости артерий при однократном исследовании выявлено их повышение (включая повышение СРПВ и ИА в ночные часы, снижение СНС СРПВ) при выполнении суточного мониторинга, что подтверждает большую информативность СМАР.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):393-447. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A. et al. Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):393-447. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
2. Лещенко И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2019;29(3):346-352. Leshchenko I.V. Control of bronchial asthma: current problem and its solution in real clinical practice. *Pulmonologiya*. 2019;29(3):346-352. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352
3. Прозорова Г.Г., Трибунцева Л.В., Кожевникова С.А., Олышева И.А. Контроль бронхиальной астмы и коморбидность. *Терапия*. 2022;8(10):23-24. Prozorova G.G., Tribunceva L.V., Kozhevnikova S.A., Olysheva I.A. Control of bronchial asthma and comorbidity. *Terapiya*. 2022;8(10):23-24. DOI: 10.18565/therapy.2022.10suppl.23-24
4. Стародубцева И.А., Лесина В.С., Костина Н.Э., Вендеревская К.В. Бронхиальная астма и сердечно-сосудистая коморбидность: взаимосвязь и подходы к терапии. *Терапия*. 2022;8(5):62-66. Starodubceva I.A., Lesina V.S., Kostina N.E., Venderevskaya K.V. Bronchial asthma and cardiovascular comorbidity: relationship and approaches to therapy. *Terapiya*. 2022;8(5):62-66. DOI:10.18565/therapy.2022.5.62-66
5. Fang Z.H., Li Z.F., An Z.Y., Huang S., Hao M., Zhang W. Meta-Analysis of the Association Between Asthma and the Risk of Stroke. *Front Neurol*. 2022; 13:900438. DOI:10.3389/fneur.2022.900438
6. Lee J.G., Joo S.J. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):504-506. DOI:10.3904/kjim.2019.110

Информация об авторах

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

Зарманбетова Оьтебике Таймасхановна, врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Ногайская центральная районная больница», Дагестан, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>, o.umartova2013@yandex.ru.

Information about the authors

Karoli A. Nina, MD, professor of hospital therapy chair of general medicine Department, V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7464-826X>, nina.karoli.73@gmail.com.

Otebike T. Zarmanbetova, therapist of Central nogay district hospital of the Republic of Dagestan, Dagestan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0201-7757>, o.umartova2013@yandex.ru.

Получено / Received: 15.05.2024

Принято к печати / Accepted: 26.05.2024

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА НЕЙРОГЕННУЮ ДИСФУНКЦИЮ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ. ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

Немер М.Н. Абдуллах, И.И. Белоусов, З.А. Гончарова, О.Ю. Руденко, М.Е. Белоусова

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

Цель: клиническая оценка эффективности и безопасности влияния регуляторного полипептидного препарата на нейрогенную гиперактивность мочевого пузыря у пациентов с рассеянным склерозом (РС). **Материалы и методы:** 41 пациент с РС и уродинамически подтвержденной детрузорной гиперактивностью включён в проспективное моно-центровое простое сравнительное с последовательной сменой лекарственного препарата клиническое исследование. Исходную функцию нижних мочевых путей (НМП) и её динамические изменения на фоне терапии изучали посредством заполнения дневника мочеиспускания и анкетирования (опросники EDSS, NBSS, SF-Qualiveen, I-QOL). Контрольный препарат Солифенацин (1 группа пациентов) — специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов под-типа М₃, вызывающих сокращение детрузора. Исследуемый препарат (2 группа пациентов) — комплекс регуляторных полипептидов с органотропным действием в отношении мочевого пузыря. Дозирование: Солифенацин — 4 недели, затем период наблюдения 4 недели, после чего приём исследуемого препарата 30 дней. Контроль результатов — сравнение с исходными данными непосредственно после окончания приёма препаратов. Статистический анализ проведен программой Statistica 10 (StatSoft Inc., USA), использован непараметрический анализ данных с проведением медианного анализа, теста Вилкоксона и поиском U-критерия Манна-Уитни. Результаты различий считали статисти-чески значимыми при вероятности ошибки < 5% ($p < 0,05$). **Результаты:** дневник мочеиспускания (недержание мочи (НМ) нивелировано у 14,6% и 24,4% пациентов I и II групп соответственно; ноктурия — в 31,7% и 56,1% случаев для I и II групп соответственно, частота суточных мочеиспусканий нормализовалась у 53,6% и 70,7% пациентов I и II групп соответственно). Анкета NBSS: снижение общего балла анкеты на 29,2% и 47,4% для I и II групп соответственно. Опрос-ник SF-Qualiveen: повышение общего оценочного балла на 42,3% для I группы против +66,5% для II группы. Анкета I-QOL: улучшение качества жизни на 56,0% и 80,4% для I и II групп соответственно. Исследуемый препарат в сравнении с Солифенацином имеет более высокий профиль безопасности. **Заключение:** эффективность исследуемого препарата в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря в сравнении с Солифенацином выше, что отражается в снижении urgency, поллакиурии, количестве эпизодов НМ и значимом улучшении качества жизни этих пациентов. Исследуемый препарат демонстрирует высокий профиль безопасности в исследовании.

Ключевые слова: рассеянный склероз, поллакиурия, недержание мочи, регуляторные пептиды, М-холиноблокаторы, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь.

Для цитирования: Немер М.Н. Абдуллах, Белоусов И.И., Гончарова З.А., Руденко О.Ю., Белоусова М.Е. Влияние регуляторных пептидов на нейрогенную дисфункцию нижних мочевых путей при рассеянном склерозе. Данные одного центра. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(2):79-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-79-90.

Контактное лицо: Белоусов Игорь Иванович, belrost_dept@mail.ru

INFLUENCE OF REGULATORY PEPTIDES ON NEUROGENIC LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. DATA OF ONE CENTER

Nemer N.M. Abdallah, Igor I. Belousov, Zoya A. Goncharova, Olga Yu. Rudenko, Marina E. Belousova

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

Objective: clinical evaluation of the effectiveness and safety of the effect of the regulatory polypeptide drug on neuro-genic overactive bladder (OAB) in patients with multiple sclerosis (MS). **Materials and methods:** 41 patients with MS and urodynamically confirmed detrusor overactivity were included in a prospective, single-center, simple comparative clinical

trial with sequential drug changes. The initial function of the lower urinary tract and its dynamic changes during therapy were studied by filling out a voiding diary and questionnaires using the EDSS, NBSS, SF-Qualiveen, I-QOL questionnaires. The control drug Solifenacin (patient group 1) is a specific competitive antagonist of muscarinic receptors of the M3 subtype, which causes detrusor contraction. The Study Drug (patient group 2) is a complex of regulatory polypeptides that have an organotropic effect on the bladder. Drug administration: control drug for 4 weeks, then an observation period of 4 weeks, after which - taking the Study Drug for 30 days. The results were monitored immediately after the end of taking the Study Drugs, after which they were compared with the initial data. Statistical analysis was carried out by the program "Statistica 10" (StatSoft Inc., USA), using non-parametric data analysis with median analysis, Wilcoxon test and Mann-Whitney U-test search. The results of differences were considered statistically significant if the probability of error was $<5\%$ ($p < 0.05$). **Results:** voiding diary: 14.6% and 24.4% of patients in groups 1 and 2, respectively, were freed from urinary incontinence; from nocturia — 31.7% and 56.1% of patients for groups 1 and 2, respectively, the frequency of daily urination was normalized in 53.6% and 70.7% of patients in groups 1 and 2, respectively. NBSS questionnaire: decrease in the total questionnaire score by 29.2% and 47.4% for groups 1 and 2, respectively. SF-Qualiveen questionnaire: an increase in the overall assessment score by 42.3% for group 1 versus +66.5% for group 2. I-QOL questionnaire: improvement in quality of life by 56.0% and 80.4% for groups 1 and 2, respectively. The Study Drug has a higher safety profile compared to Solifenacin. **Conclusion:** the effectiveness of the Study Drug in the correction of neurogenic OAB is higher in comparison with Solifenacin, which is reflected in a decrease in urgency, pollakiuria, the number of episodes of urinary incontinence and a significant improvement in the quality of life of these patients. The Study Drug demonstrates a high safety profile in the study.

Keywords: multiple sclerosis, pollakiuria, urinary incontinence, regulatory peptides, anticholinergic (antimuscarinic) drugs, neurogenic lower urinary tract dysfunction, overactive bladder syndrome

For citation: Abdallah Nemer N.M., Belousov I.I., Goncharova Z.A., Rudenko O.Yu., Belousova M.E. Influence of regulatory peptides on neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Data of one center. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):79-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-79-90.

Corresponding author: Belousov Igor I, belrost_dept@mail.ru

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое, прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание, при котором имеются множественные очаговые и диффузные поражения ЦНС. Как следствие, инвалидизация пациентов и значительное снижение качества их жизни¹ [1]. Известно, что клиническое течение РС в большинстве случаев сопровождается нарушением акта мочеиспускания, совокупность клинических признаков которого определяется как «нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей» (НДНМП) [2].

По оценкам разных авторов, в какой-то момент течения РС более 80% пациентов начинает испытывать НДНМП [3-4]. Превалирующими оказываются симптомы, связанные с накопительной фазой мочевого цикла, при этом наиболее распространённым патологическим уродинамическим паттерном определяется нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) с частотой выявления до 37–98% случаев [5-7]. НДГ характеризуется неконтролируемыми сокращениями детрузора, что отражается в поллакиурии, императивности и ургентном недержании мочи (НМ) с частотой представления этих состояний в интервале 19–99%. При этом нарушение комплаентности детрузора встречается в 6–12% случаев [4, 6, 8]. Примечательно, что расстройства акта мочеиспускания могут являться

дебютом РС и причиной первичного обращения пациента к профильному специалисту [9].

Согласно положениям актуальных Российских Клинических Рекомендаций (РКР) по ведению РС, лечение нарушений функции НМП является компетенцией уролога¹. Терапевтическая концепция в таких случаях подразумевает сохранение функции верхних мочевых путей, достижение «социального» удержания мочи (0–1 урологическая прокладка в сутки при имеющемся НМ) и сведение к минимуму осложнений со стороны НМП. В тех случаях, когда НДНМП проявляется только частыми императивными позывами к мочеиспусканию и / или НМ, коррекция симптомов проводится М-холиноблокаторами (М-ХБ) (первая линия лечения, уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5)¹ [1].

Актуальными РКР Российского общества урологов по НДНМП приводится большой спектр разрешённых к применению в практике М-холиноблокаторов (М-ХБ): Солифенацин (5 и 10 мг), Троспия хлорид (15 мг), Оксибутинин (5 мг), Толтеродин (2 мг) и Фезотеродин (8 мг). Из этого перечня выделен Солифенацин как предпочтительный препарат для стартовой терапии в связи с большей селективностью к М-3 мускариновым рецепторам и модифицированным пролонгированным высвобождением².

¹ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

² Клинические рекомендации РФ 2020. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2, дата обращения: 04.04.24.

Проблема заключается в том, что в главенствующем документе (РКР по лечению РС Российского общества неврологов) к применению разрешены только Оксибутирин и Толтеродин³. При этом в списке «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» в качестве средства лечения учащенного мочеиспускания и НМ указан только Солифенацин⁴. Также стоит отметить тот факт, что в современной мировой литературе однозначного мнения о полезности М-холинолитической терапии при НДНМП именно при РС нет, поскольку отсутствует достаточное количество качественных крупных рандомизированных исследований с различными типами ослепления, на которые могли бы опираться национальные КР по терапии РС в различных странах.

Вместе с тем накоплены данные, свидетельствующие о появлении при длительном применении М-ХБ различных побочных эффектов, основными из которых являются сухость ротовой полости, слезистой глаз, обстипация и задержка мочи [10–11]. Выраженность побочных эффектов значительно снижает приверженность пациентов к лечению, что приводит к преждевременному его прекращению в 43–83% случаев уже в первый месяц терапии в общей популяции пациентов [12].

Относительно недавно появились публикации о негативном влиянии М-ХБ на когнитивные и психические функции пациентов через М1,2,5-холинорецепторы ЦНС, поскольку М-ХБ проникают через гематоэнцефалический барьер. Выражается это в появлении галлюцинаций, формировании возбуждения/сонливости или спутанности сознания, раздражительности, головной боли и прочее. Также имеется негативное влияние на зрение через М5-холинорецепторы ЦНС, проявляющееся ухудшением зрительной функции посредством центрального действия и вследствие воздействия на цилиарную мышцу, вызывая паралич аккомодации [13–14].

Крайне важным это является потому, что у пациентов с РС когнитивный дефицит и зрительные нарушения являются неотъемлемой частью течения заболевания в связи с прогрессирующим поражением и последующей атрофией корковых структур, таламуса, гиппокампа и повреждением

затылочной коры наряду со зрительными нервами [15–16]. Соответственно длительный перманентный приём М-ХБ при РС имеет повышенный риск потенцирования и усугубления вышеописанных нарушений, особенно при прогрессирующих типах течения и в пожилом возрасте.

Основываясь на этих данных, мы можем утверждать, что поиск новых лекарственных средств, обладающих либо лучшей, либо сравнимой эффективностью в коррекции НДНМП при РС, но отличающихся большей безопасностью для пациента, является актуальным исследовательским направлением.

Цель исследования — клиническая оценка эффективности и безопасности влияния регуляторного полипептидного препарата на нейрогенную гиперактивность мочевого пузыря у пациентов с РС.

Материалы и методы

В период с октября 2022 г. до февраля 2024 г. кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) совместно с кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ проведено проспективное моноцентровое простое сравнительное с последовательной сменой лекарственного препарата клиническое исследование. Клинический протокол одобрен ЛНЭК при РостГМУ (протоколы №13/22 от 08.09.22 г. и №3/23 от 09.02.23 г.

В качестве исследуемого препарата применяли лекарственное средство «Везустен», представляющее собой комплекс регуляторных полипептидов (КРПП), выделенных из мочевого пузыря крупного рогатого скота. Данное лекарственное средство обладает органотропным действием в отношении мочевого пузыря. КРПП демонстрирует тканеспецифическую активность в отношении мочевого пузыря, оказывая стимулирующее действие на рост клеток, при отсутствии влияния на культуры тканей других органов. Режим приёма и дозирование: внутримышечная инъекция 5 мл утром каждого третьего дня. Всего 10 инъекций, лечебный период — 30 дней⁵.

Контрольный препарат — Солифенацин, специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов подтипа М3, вызывающих сокращение детрузора, имея при этом низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам. Режим

³ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

⁴ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/9eafb39fff8190c66b51355b212e9af18073c8d4, дата обращения: 04.04.2024

⁵ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed6bab, дата обращения: 04.04.24.

приема и дозирование: 10 мг (1 таб) *per os* ежедневно утром после первого приёма пищи. Лечебный период — 28 дней⁶.

На этапе скрининга у пациентов изучены жалобы, анамнез, проведена объективная оценка физического статуса, выполнены общеклинические и лабораторные тесты, консультации специалистов, после чего проведено соответствие критериям включения, исключения и невключения.

Критерии включения: подписанное согласие на участие в исследовании; подтвержденный диагноз РС; наличие подтвержденной при уродинамическом исследовании нейрогенной детрузорной гиперактивности; возраст пациентов 18–50 лет.

Критерии исключения: применение пациентом катетеризации мочевого пузыря; наличие злокачественного образования любой этиологии или подозрения на это; наличие любой патологии, ассоциируемой с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), по мнению врача-исследователя; ментальный статус пациента, не позволяющий принимать участие в исследовании; невозможность заполнения дневника мочеиспускания и анкет-опросников исследования; сахарный диабет; перенесённые операции на органах малого таза; хроническая инфекция мочевой системы; беременность и грудное вскармливание; конкременты мочевой системы любой локализации; инфравезикальная обструкция, подтверждённая уродинамически; наличие тя-

жёлых заболеваний ЖКТ; *myasthenia gravis*; закрытоугольная глаукома; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжёлая неконтролируемая АГ (систолическое давление 180 мм рт. ст. и выше и/или диастолическое давление 110 мм рт. ст. и выше).

Критерии невключения: наличие инфекции мочевой системы; наличие объёма остаточной мочи более 100 мл; заключение невролога о невозможности участия пациента в исследовании; превышение нормативных показателей в сыворотке крови креатинина, АлТ, АсТ, билирубина и его фракций.

По результатам скрининга, в исследование включён 41 пациент с подтверждённым диагнозом «РС». Всеми исследуемыми добровольно подписана Форма Информированного Согласия участника исследования. Процедуры исследования представлены на рисунке 1.

Для проведения сравнительного анализа результатов введены следующие обозначения групп: I группа — оценочные данные пациентов после приема Солифенацина; II группа — то же после приёма КРПП. Сравнение полученных результатов проводили с исходными параметрами. Длительность плацебо-периода определена указаниями о длительности последствия Солифенацина⁶.

Возраст исследуемых составил 40,0 [32,0; 42,0] лет (19–50 лет). Половая дифференцировка: мужчины — 36,6%, женщины — 63,4%. Индекс массы тела (ИМТ) — 23,9 [20,7; 27,4] (12,7–35,6) кг/см², при этом низкий и нормальный ИМТ отмечены в 9,8 и 48,8% случаев соответственно; избыточная масса тела, ожирение

⁶ Инструкция по применению Солифенацина. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=790a736a-1e12-4954-b8e2-6446c814ce70, дата обращения: 04.04.24.



Рисунок 1. Процедуры исследования.
Figure 1. Study procedures

Таблица 1

Дневник мочеиспусканий: исходная функция нижних мочевых путей

Voiding diary: baseline lower urinary tract function

Параметры дневника мочеиспускания	Me [LQ; UQ] (мин.-макс.)
Суточное количество мочеиспусканий	13,0 [11,3; 14,3] (5,7–19,0)
Количество мочеиспусканий днем	11,3 [10,0; 12,7] (5,0–15,3)
Количество мочеиспусканий ночью	1,7 [0,7; 2,7] (0,0–4,7)
Объем мочи за одно мочеиспускание, мл	95,0 [79,2; 128,3] (36,5–225,0)
Количество urgentных позывов в сутки	6,3 [5,0; 8,3] (0,3–10,7)
Количество эпизодов НМ в сутки	2,2 [1,7; 3,7] (0,7–5,0)
Количество использованных прокладок в сутки	2,0 [1,3; 3,0] (0,7–4,3)

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака; НМ — недержание мочи.

первой и второй степеней зарегистрированы в 31,7%, 7,3% и 2,4% случаев соответственно.

Длительность течения РС в когорте составила 6,0 [2,0; 10,0] лет (0,5 года–17 лет), протяжённость периода «Первый симптом — Диагноз РС» — 2,5 [1,0; 6,0] года (0,5 года–11 лет). Частота определения рецидивирующих типов течения заболевания, ремитирующего РС и вторично-прогрессирующего РС, установлена как 73,2% и 9,8% соответственно. Прогрессирующие формы, дебют и первично-прогрессирующий РС, определялись с частотой 12,2% и 4,9% соответственно.

По данным УЗИ мочевого пузыря, объём остаточной мочи исходно не превышал 22,5 [12,5; 38,0] (0,0–85,0) мл, в 15,6% случаев объём остаточной мочи превысил 50 мл. 58,5% пациентов имели ноктурию (более одного мочеиспускания в период ночного сна), 43,9% больных сообщило об имеющемся НМ. 95,1% пациентов отметили более 8 мочеиспусканий в сутки (симптом нейрогенного ГМП), при этом частота нейрогенного ГМП с эпизодами НМ достигала 43,6%.

Оценка исходной функции НМП проведена путём заполнения пациентами в течение трёх суток дневника мочеиспусканий (в анализ брали усреднённые за три дня значения) и анкетирования по валидированным опросникам, согласно протоколу исследования. Использованы следующие анкеты:

1. EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации при РС (Expanded Disability Status Scale), является базовым инструментом оценки инвалидирующих нарушений [17–18].
2. NBSS — шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (Neurogenic Bladder Symptom Score), используется для оценки СНМП у пациентов с приобретённым или врождённым нейрогенным мочевым пузырем [19–20].
3. SF-Qualiveen — краткая форма оценки влияния нейрогенных нарушений мочеиспуска-

ния на качество жизни пациента (Short Form-Incontinence Quality of Life Questionnaire) [21–22].

4. I-QOL — опросник оценки качества жизни, связанного с недержанием мочи (Incontinence Quality of Life Questionnaire) [23].

Безопасность проводимой терапии оценивали частотой побочных действий, развившихся за время исследования исходя из перечня возможных нежелательных явлений/побочных действий, указанных производителем в соответствующих инструкциях по применению данных лекарственных средств^{7,8}.

Согласно анализу анкеты EDSS, 29,3% исследуемых имело малоподвижный статус и инвалидизацию по РС, оценочный бал составил 4,0 [3,0; 5,0] (1,5–7,5 баллов).

Исходные данные оценки функции НМП дневником мочеиспусканий представлены в таблице 1.

Статистический анализ результатов проведён на ПК (Microsoft Windows 10 Pro) программами Microsoft Office 365 (Word/Excel; Microsoft Corporation, USA) и Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполнен критерием Шапиро-Уилка; использован непараметрический анализ данных. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%); количественные признаки выражены медианным анализом (медиана (Me), 25 и 75 перцентилли), полярные значения признаков — интервалом «минимум-максимум», в тексте представлено как Me [LQ;

⁷ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed-6bab, дата обращения: 04.04.24.

⁸ Инструкция по применению Солифенацина. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=790a736a-1e12-4954-b8e2-6446c814ce70, дата обращения: 04.04.24.

UQ] (мин-макс). Сравнение зависимых переменных проведено тестом Вилкоксона, независимых — поиском U-критерия Манна-Уитни. Результаты различий считали статистически значимыми при вероятности ошибки $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

1. Параметры дневника мочеиспусканий
Исследуемый препарат показал большую эф-

фективность в улучшении функции НМП перед контрольным. Это отмечено при оценке изменений частоты недержания мочи, ноктурии и симптомов нейрогенного ГМП. Так, отсутствие НМ отметило 24,4% пациентов (против 14,6% для I группы), ночные мочеиспускания перестало отмечать 56,1% больных (против 31,7% для I группы). Соответственно, этим изменениям во II группе от нейрогенного ГМП избавилось 70,7% пациентов против 53,6% в I группе (табл. 2).

При оценке количественных параметров функции НМП оказалось, что Солифенацин

Таблица 2

Дневник мочеиспусканий: изменение функции нижних мочевых путей на фоне лечения и при последующем наблюдении

Urination diary: changes in lower urinary tract function during treatment and at follow-up

Частота выраженности признака, %	Исходные данные	I группа	II группа
Недержание мочи	43,9	29,3	19,5
Ноктурия	58,5	26,8	2,4
Нейрогенный ГМП	95,1	41,5	24,4

Примечание: ГМП — гиперактивный мочевой пузырь.

Таблица 3

Дневник мочеиспусканий: сравнительный анализ эффективности действия Солифенацина и КРПП

Urination diary: comparative analysis of the effectiveness of action Solifenacin and CRPP

Параметры	Исходные данные	I группа	II группа	р между 1–2, 1–3, 2–3
	Me [LQ; UQ] (мин.-макс.)			
Суточное количество мочеиспусканий	13,0 [11,3; 14,3] (5,7-19,0)	8,0 [7,0; 9,7] (4,0-12,7)	6,7 [6,3; 8,0] (4,3-9,7)	<0,001 <0,001 0,003
Количество мочеиспусканий днем	11,3 [10,0; 12,7] (5,0-15,3)	7,3 [6,3; 8,0] (4,0-11,0)	6,0 [5,7; 7,0] (4,3-9,7)	<0,001 <0,001 0,008
Количество мочеиспусканий ночью	1,7 [0,7; 2,7] (0,0-4,7)	1,0 [0,3; 1,3] (0,0-3,0)	0,3 [0,3; 1,0] (0,0-1,3)	<0,001 <0,001 0,020
Объём мочи за одно мочеиспускание, мл	95,0 [79,3; 128,3] (36,5-225,0)	177,1 [134,6; 232,7] (72,3-400,6)	187,7 [159,5; 213,0] (129,8-384,3)	<0,001 <0,001 0,263
Количество ургентных позывов в сутки	6,3 [5,0; 8,3] (0,3-10,7)	3,0 [2,0; 3,7] (0,0-8,3)	2,0 [1,0; 2,7] (0,0-7,3)	<0,001 <0,001 0,003
Количество эпизодов НМ в сутки	2,2 [1,7; 3,7] (0,7-5,0)	0,3 [0,3; 0,8] (0,3-2,0)	0,7 [0,3; 0,8] (0,3-1,0)	0,002 0,011 0,624
Количество использованных прокладок в сутки	2,0 [1,3; 3,0] (0,7-4,3)	0,5 [0,3; 0,8] (0,3-2,0)	0,7 [0,3; 0,8] (0,3-1,0)	0,002 0,011 0,792

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака; НМ — недержание мочи.

(I группа) в сравнении с исходными данными снижает поллакиурию на 38,5%, тем самым повышая эффективный объём мочевого пузыря на 86,4%. Количество urgentных позывов при этом снижается более чем в два раза. Наряду с этими эффектами отмечено снижение числа эпизодов НМ и обусловленное этим снижение количества используемых прокладок, на 86,4 и 50,0% соответственно.

Влияние КРПП на функцию НМП оказалась более значительна. Так, поллакиурия уменьшилась на 48,5%, эффективный объём мочевого пузыря увеличился на 97,8%, число urgentных позывов снизилось в 3,2 раза. В то же время влияние препарата на потери мочи и количество используемых прокладок было несколько меньше в сравнении с Солифенацином, 68,2% и 35,0% соответственно. Следует отметить, что все данные имели статистическую значимость, кроме прямого сравнения эффективного объёма мочевого пузыря, эпизодов недержания мочи и количества прокладок. По этим параметрам отсутствие значимости обусловлено сравнимым медианным размахом, в то время как медианы имели явные различия (табл. 3).

2. Анкета NBSS (шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря)

Данные анкетирования по этому опроснику показали достаточно малое влияние Солифенацина, поскольку снижение общего балла анкеты не превысило 29,2% от исходного значения, хотя пациенты отметили улучшение качества жизни на фоне лечения до 50,0%.

Терапия КРПП, напротив, показала оптимистичные результаты. Снижение общего балла анкеты в сравнении с исходным достигло 47,4%. Динамика терапевтического эффекта по домену «Накопление/Опорожнение» была для исследуемых настолько существенна, что сподвигла их к максимально позитивной оценке домена «Качество жизни», хотя достигнутые изменения по домену «Осложнения» были сопоставимы с таковыми в I группе (табл. 4).

3. Опросник SF-Qualiveen (оценка влияния нарушений мочеиспускания на качество жизни больных нейрогенным мочевым пузырем)

Терапия Солифенацином в целом оказала хорошее влияние на качество жизни исследуемых, повысив исходный оценочный балл на 42,3%. Наибольшие позитивные изменения (+50,0%) отмечены в доменах «Ощущения» и «Частота ограничений», +33,3% — в домене «Беспокойство из-за ограничений». Но, несмотря на такую высокую степень улучшений, в домене «Страхи» изменения не превысили 25,0%.

Действие КРПП в сравнении оказалось более эффективным, поскольку прирост общего оценочного балла достиг 66,5% от исходного значения. Вероятно, на это изменение в основном повлияла оценка в домене: «Частота ограничений» (+83,3%), поскольку в доменах «Беспокойство из-за ограничений» и «Ощущения» улучшения были не столь значительные в сравнении (+33,3%). В данном контексте прирост +50,0% в домене «Страхи» был ожидаемым (табл. 5).

Таблица 4

Анкета NBSS: оценка эффективности действия Солифенацина и КРПП

NBSS questionnaire: assessment of the effectiveness of Solifenacin and CRPP

Параметры	Исходные данные	I группа	II группа	p между 1-2, 1-3, 2-3
	Me [LQ; UQ] (мин.-макс.)			
Суммарный бал доменов	24,0 [19,0; 33,0] (11,0-48,0)	17,0 [13,0; 21,0] (7,0-35,0)	11,0 [8,0; 14,0] (6,0-27,0)	<0,001 <0,001 <0,001
Домен «Недержание»	0,0 [0,0; 14,0] (0,0-22,0)	0,0 [0,0; 9,0] (0,0-15,0)	0,0 [0,0; 0,0] (0,0-9,0)	0,135 0,738 0,332
Домен «Накопление / Опорожнение»	14,0 [11,0; 16,0] (7,0-21,0)	10,0 [9,0; 13,0] (5,0-17,0)	6,0 [6,0; 7,0] (4,0-13,0)	<0,001 <0,001 <0,001
Домен «Осложнения»	5,0 [3,0; 7,0] (3,0-9,0)	4,0 [2,0; 5,0] (2,0-9,0)	4,0 [2,0; 5,0] (2,0-7,0)	<0,001 <0,001 0,512
Домен «Качество жизни»	4,0 [3,0; 4,0] (1,0-4,0)	2,0 [1,0; 3,0] (0,0-3,0)	0,0 [0,0; 1,0] (0,0-2,0)	<0,001 0,014 <0,001

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака.

Таблица 5

**Опросник SF-Qualiveen: сравнительный анализ эффективности действия
Солифенацина и КРПП**

**SF-Qualiveen questionnaire: comparative analysis of the effectiveness of action
Solifenacin and CRPP**

Параметры	Исходные данные	I группа	II группа	p между 1-2, 1-3, 2-3
	Me [LQ; UQ] (мин.-макс.)			
Суммарный бал доменов	2,63 [2,00; 3,00] (1,00-4,00)	1,50 [1,0; 1,88] (0,13-3,13)	0,88 [0,50; 1,25] (0,25-2,50)	<0,001 <0,001 0,001
Домен «Беспокойство из-за ограничений»	3,00 [2,00; 3,50] (0,00-4,00)	2,00 [1,00; 2,00] (0,00-3,50)	1,00 [0,50; 1,50] (0,00-2,50)	<0,001 <0,001 <0,001
Домен «Страхи»	2,00 [1,50; 2,50] (1,00-4,00)	1,50 [1,00; 2,00] (0,00-2,50)	1,00 [1,00; 1,50] (0,50-2,00)	<0,001 <0,001 0,038
Домен «Ощущения»	3,00 [2,00; 3,00] (0,50-4,00)	1,50 [1,00; 2,00] (0,50-3,50)	1,00 [0,50; 1,50] (0,00-3,00)	<0,001 <0,001 0,012
Домен «Частота ограничений»	3,00 [2,00; 3,50] (0,50-4,00)	1,50 [0,50; 2,50] (0,00-3,50)	0,50 [0,00; 1,00] (0,00-3,50)	<0,001 <0,001 0,006

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин.-макс. — крайние значения признака.

Таблица 6

**Анкета I-QOL: изменения качества жизни пациентов с недержанием мочи на фоне
проводимой терапии**

**I-QOL questionnaire: changes in the quality of life of patients with urinary incontinence
due to ongoing therapy**

Параметры	Исходные данные	I группа	II группа	p между 1-2, 1-3, 2-3
	Me [LQ; UQ] (мин.-макс.)			
Оценочный балл	37,3 [29,1; 45,5] (11,8-73,6)	58,2 [49,1; 69,1] (32,7-78,2)	67,3 [57,3; 71,8] (35,5-78,2)	<0,001 <0,001 0,015

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин.-макс. — крайние значения признака.

**4. Анкета I-QOL (качество жизни, связанное с
недержанием мочи)**

Согласно оценке по данному опроснику, все исследуемые, имеющие НМ, исходно показали существенное отрицательное влияние этого состояния на качество жизни. Вполне ожидаемым был тот факт, что достигнутое на фоне проводимой терапии снижение количества эпизодов НМ привело к статистически значимому улучшению оценочного балла анкеты в обеих группах. Но более весомые результаты отмечены у пациентов, получавших КРПП (II группа): 80,4% улучшения исходного показателя против 56,0% при терапии Солифенацином. Но даже на фоне таких результатов этот показатель оказался ниже состояния полного комфорта (табл. 6).

5. Побочное действие/нежелательные явления

Типы и частота выявления побочных действий/нежелательных явлений исследуемых препаратов в нашем исследовании соответствовали заявленным производителями в инструкциях к применению данных лекарственных средств. Если опираться на многообразие побочных эффектов, то безусловное «лидерство» принадлежит группе с препаратом Солифенацин. Фактически половина пациентов отметила затруднения мочеиспускания в сравнении с исходными данными, до четверти больных жаловалось на сухость слизистой рта и глаз. Частота остальных отрицательных эффектов была сравнительно низка. Напротив, препарат КРПП показал более высокий профиль безопасности, так как количе-

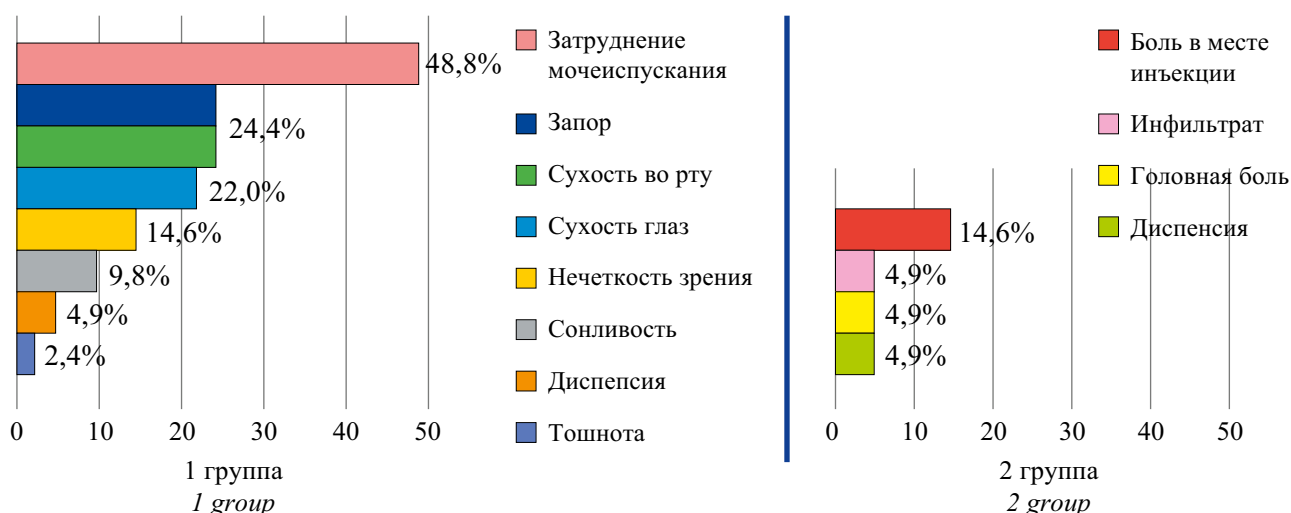


Рисунок 2. Сравнительный анализ побочного действия Солифенацина и КРПП.

Figure 2. Comparative analysis of side effects of Solifenacin and Study Drug.

ство и частота выявления нежелательных явлений были значительно ниже (рис. 2).

Обсуждение

Известно, что наиболее частым осложнением РС является НДНМП, что клинически отображается преимущественно ирритативными СНМП. По данным сводной статистики докладов GENULF (Groupe de Neuro-urologie de Langue Française) и NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis), наличие СНМП отмечает 19–96% пациентов. В том случае, когда длительности заболевания более десяти лет, нижний предел этого интервала достигает уже 90% случаев [4, 24–25].

Для адекватного воздействия на НДНМП необходимо придерживаться некоторых правил. Во-первых, коррекция нарушений функции НМП находится в компетенции уролога. Во-вторых, лечение должно быть максимально консервативным и направлено на обеспечение свободного оттока мочи из мочевого пузыря; выбор медикаментов определяется выявленными при комплексном уродинамическом исследовании патологическими паттернами^{9,10,11}. Кроме того,

следует учитывать наличие характерных для РС когнитивных расстройств и инвалидизацию.

В настоящем исследовании принимали участие пациенты с нейрогенным ГМП, поллакиурией и ургентным недержанием мочи, где целевыми препаратами первой линии терапии, согласно РКР, являются М-ХБ¹². Эта группа препаратов имеет неоднозначную эффективность и выраженные побочные эффекты, что не позволяет считать их оптимальными и накладывает определённые ограничения в использовании в когорте пациентов с РС [15–16, 26–28].

Вторая линия терапии гораздо «тяжелее», поскольку представлена исключительно хирургическим лечением, где пациентам на регулярной основе проводятся интравезикальные инъекции препарата ботулинического токсина типа А¹². В настоящее время доказано, что эффективность второй линии терапии значимо выше первой [29], однако обратно пропорциональна частоте и тяжести побочных эффектов и хирургических осложнений. Также выше и экономическая составляющая лечения. Кроме того, данный тип терапии требует периодичности [30–31].

С 2012 по 2017 гг. в России проведён комплекс экспериментальных (доклинических) исследований лекарственного средства, представляющего собой комплекс регуляторных полипептидов с молекулярной массой менее 10 кДа, показавшего тканеспецифическую активность в отношении мочевого пузыря и крайне высокий профиль безопасности в виде отсутствия токсичности, канцерогенности и иммунотоксичности. Препарат не обладает эмбриотоксично-

⁹ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

¹⁰ Клинические рекомендации РФ 2020. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2, дата обращения: 04.04.24.

¹¹ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed-6bab, дата обращения: 04.04.24.

¹² Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

стью, мутагенностью и тератогенностью. Уже в 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования данного лекарственного средства, показавшие его высокую эффективность в снижении urgency и эпизодов urgency НМ при синдроме идиопатического ГМП [32].

Принимая во внимание обнадеживающие клинические результаты пептидной терапии идиопатического ГМП, представленные нашими коллегами, и учитывая подобие уродинамических паттернов при идиопатической и нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря, мы посчитали возможным инициировать представленный исследовательский протокол.

Исследование было направлено исключительно на клиническую оценку эффективности/безопасности нового препарата в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря при РС. В качестве инструментов оценки функции НМП были выбраны, с одной стороны, дневник мочеиспусканий как объективный способ контроля за водным режимом, частотой мочеиспусканий, эффективным объемом мочевого пузыря, urgency, недержанием мочи и количеством единиц используемых защитных прокладок. С другой стороны, применено анкетирование — заполнение специфических анкет-опросников для нейрогенного мочевого пузыря, что, на наш взгляд, позволило оценить субъективное отношение пациентов к изменениям своего мочеиспускания на фоне проводимого лечения и, самое главное, оценить, насколько это лечение влияет на качество жизни касательно функции НМП.

Полученные данные имеют статистическую значимость и демонстрируют выраженный клинический эффект исследуемого препарата в сравнении с лекарственным средством первой линии лечения нейрогенных СНМП при РС. Снижение частоты поллакиирии и urgency, увеличение эффективного объема мочевого пузыря, уменьшение количества эпизодов недержания мочи, снижение физической и психологической зависимости от симптомов нейрогенного мочевого пузыря и обусловленное этими изменениями статистически значимое улучшение качества жизни пациентов — это те преимущества, которые демонстрирует КРПП перед Солифенацином в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря.

Сильной стороной настоящего исследования считается участие в нём одних и тех же пациентов, что определяет безусловный идентичный исходный клинический статус. Соответственно, следует считать полученные данные более значимыми.

Ограничением исследования, вероятно, мож-

но было бы считать то, что приём исследуемого препарата пациенты осуществляли после завершения этапа лечения контрольным препаратом. Теоретически могло моделироваться психологическое завышение позитивной оценки КРПП на фоне более слабой клинической эффективности Солифенацина. В то же время имеющиеся статистически значимые различия в терапевтических эффектах обоих препаратов по данным дневника мочеиспускания, как более объективного теста, позволяют считать это предположение сомнительным.

Более вероятным ограничением исследования является относительно короткий период наблюдения между сменой терапевтического агента. Возможно, что более высокий клинический ответ исследуемого препарата определяется частично сохранившимся остаточным эффектом контрольного препарата.

Однако выделенные нами ограничения всё-таки являются только предположением. Полученные результаты и сформулированные на их основе выводы и заключения являются текущими. Исследования в данном направлении, безусловно, нуждаются в продолжении.

Выводы

1. *Солифенацин* является терапевтическим агентом с доказанной клинической эффективностью в коррекции НГМП: от исходных данных частота НМ снижается в 1,5 раза, noctурии — в 2,2 раза, нормализация частоты суточных мочеиспусканий отмечена у 53,6% исследуемых. КРПП демонстрирует по этим же показателям более сильный клинический эффект. Так, в сравнении с исходными данными частота НМ снижается в 2,3 раза, noctурии — в 24,4 раза, количество суточных мочеиспусканий нормализовало 70,7% исследуемых.
2. Солифенацин и КРПП обладают сравнимым клиническим эффектом, равнозначно увеличивая эффективный объём мочевого пузыря, 86,4% и 97,6% соответственно ($p=0,263$). В снижении urgency КРПП эффективнее Солифенацина на 15,9%. Однако Солифенацин в сравнении с КРПП более результативен в снижении количества эпизодов недержания мочи (-15,9%) и защитных прокладок (-18,2%).
3. По данным анкеты NBSS (опросник симптомов нейрогенного мочевого пузыря), КРПП на 25,0% эффективнее Солифенацина в комплексной оценке, нормализуя качество жизни фактически у всех исследуемых

против 50,0% для Солифенацина. Более специфичные по этому показателю анкеты SF-Qualiveen (оценка влияния нарушений мочеиспускания на качество жизни больных нейрогенным мочевым пузырем) и I-QOL (качество жизни, связанное с недержанием мочи) также демонстрируют очевидные преимущества КРПП в сравнении с Солифенацином: -66,5% против -43,0%, согласно анкете SF-Qualiveen; +80,4% против +56,0%, согласно анкете I-QOL.

4. Перечень выявленных побочных действий для обоих препаратов соответствует указанным в инструкции к применению. При этом КРПП имеет более высокий профиль безопасности, поскольку частота представления признака ниже в сравнении с Солифенацином.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Montalban X., Gold R., Thompson A.J., Otero-Romero S., Amato M.P., Chandraratna D. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237. DOI: 10.1111/ene.13536
2. Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U. et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-178. DOI: 10.1002/nau.10052
3. Wintner A., Kim M.M., Bechis S.K., Kreydin E.I. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(1):34-40. DOI: 10.1055/s-0035-1571212
4. Aharony S.M., Lam O., Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2):61-64. DOI: 10.5489/cuaj.4058
5. de Sèze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B.; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928. DOI: 10.1177/1352458506075651
6. Amarenco G., de Sèze M., Ruffion A., Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(5):277-287. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.05.006
7. Panicker J.N., Fowler C.J. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:371-381. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00021-3
8. Зырянов А.В., Баженов И.В., Филиппова Е.С., Устинов Г.С., Тurova Е.Л., Тореев И.О., и др. Эпидемиология и характер расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. *Вестник урологии*. 2020;8(2):29-36. Ziryaynov A.V., Bazhenov I.V., Philippova E.S., Ustinov G.S., Turova E.L., Toreyev I.O., et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. *Urology Herald*. 2020;8(2):29-36. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36
9. Jaekel A.K., Winterhagen F.I., Zeller F.L., Butscher A.L., Knappe F.K., Schmitz F. et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Asymptomatic Patients with Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2022;10(12):3260. DOI: 10.3390/biomedicines10123260
10. Fonseca A.M., Meinberg M.F., Monteiro M.V., Roque M., Haddad J.M., Castro R.A. The Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(11):564-575. DOI: 10.1055/s-0036-1594289
11. Stoniute A., Madhuvrata P., Still M., Barron-Millar E., Nabi G., Omar M.I. Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub3
12. Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J., Chapple C., de Groat W.C., Fryer A.D. et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*. 2006;148(5):565-578. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706780
13. Bridgeman M.B., Friia N.J., Taft C., Shah M. Mirabegron: β_3 -adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):1029-1038. DOI: 10.1345/aph.15054
14. Szczurowska E., Szánti-Pintér E., Chetverikov N., Randáková A., Kudová E., Jakubík J. Modulation of Muscarinic Signalling in the Central Nervous System by Steroid Hormones and Neurosteroids. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):507. DOI: 10.3390/ijms24010507
15. Rocca M.A., Amato M.P., De Stefano N., Enzinger C., Geurts J.J., Penner I.K. et al.; MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-317. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9
16. Dhanapalaratnam R., Markoulli M., Krishnan A.V. Disorders of vision in multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2022;105(1):3-12. DOI: 10.1080/08164622.2021.1947745
17. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
18. Collins C.D., Ivry B., Bowen J.D., Cheng E.M., Dobson R., Goodin D.S. et al. A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Mult Scler*. 2016;22(10):1349-1358. DOI: 10.1177/1352458515616205
19. Welk B., Morrow S., Madarasz W., Baverstock R., Macnab J., Sequeira K. The validity and reliability of the neurogenic bladder symptom score. *J Urol*. 2014;192(2):452-457. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.027
20. Филиппова Е.С., Баженов И.В., Волкова Л.И., Москвина Е.Ю., Тurova Е.Л., Попова Ю.В. Русскоязычная версия шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS). *Урология*. 2018;(6):5-13. Philippova E.S., Bazhenov I.V., Volkova L.I., Moskva E.Y., Turova E.L., Popova Y.V. Russian version of the neurogenic bladder symptom score (NBSS). *Urologiya*. 2018;(6):5-13. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2018.6.5-13
21. Bonniaud V., Parratte B., Amarenco G., Jackowski D., Didier J.P., Guyatt G. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients

- with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(8):1317-1323.
DOI: 10.1016/j.apmr.2003.09.029
22. Philippova E.S., Bazhenov I.V., Ziryakov A.V., Moskvina E.Y. Evaluation of Lower Urinary Tract Dysfunction Impact on Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: Russian Translation and Validation of SF-Qualiveen. *Mult Scler Int.* 2020;2020:4652439. DOI: 10.1155/2020/4652439
23. Patrick D.L., Martin M.L., Bushnell D.M., Yalcin I., Wagner T.H., Buesching D.P. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology.* 1999;53(1):71-76. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00454-3
24. Al Dandan H.B., Coote S., McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. MS Care.* 2020;22:91-99. DOI: 10.7224/1537-2073.2019-030.
25. Seddone S., Marturano M., Bientinesi R., Lucchini M., Bassi P., Mirabella M. et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(6):1500-1508. DOI: 10.1002/nau.24687.
26. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. WITHDRAWN: Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD004193. doi: 10.1002/14651858.CD004193.pub3
27. Phé V., Schneider M.P., Peyronnet B., Abo Youssef N., Mordasini L., Chartier-Kastler E. et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):563-571. DOI: 10.1002/nau.23921
28. DeLuca J., Chiaravalloti N.D., Sandroff B.M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):319-332. DOI: 10.1038/s41582-020-0355-1.
29. Xu R, Yang TX, Fang KW, Wang G, Li P. Efficacy, according to urodynamics, of OnabotulinumtoxinA compared with antimuscarinic drugs, for neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):17905. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1038/s41598-022-22765-1
30. Cheng T., Shuang W.B., Jia D.D., Zhang M., Tong X.N., Yang W.D. et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159307. DOI: 10.1371/journal.pone.0159307
31. Yuan H., Cui Y., Wu J., Peng P., Sun X., Gao Z. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. *Int Neurourol J.* 2017;21(1):53-61. DOI: 10.5213/inj.1732646.323.
32. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология.* 2022;3:42-51. Pushkar D.Yu., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Krivoborodov G.G., Spivak L.G., Al-Shukri S.Kh., et al. Safety and efficiency of Vesusten® for patients with overactive bladder. *Urologiya.* 2022;3:42-51. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2022.3.42-51

Информация об авторах

Абдуллах Немер М.Н., аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0006-0252-2752; n_m2015@live.com.

Белоусов Игорь Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-0674-9429; belrost_dept@mail.ru.

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая центром неврологическим Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7093-9548; centrms@mail.ru.

Руденко Ольга Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Белоусова Марина Евгениевна, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5410-2115; ivolga1@yandex.ru.

Information about the authors

Abdallax Nemer M.N., postgraduate student (PhD) of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0006-0252-2752; n_m2015@live.com.

Belousov Igor I., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-0674-9429; belrost_dept@mail.ru.

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

Rudenko Olga Yu., Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Belousova Marina E., Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-5410-2115; ivolga1@yandex.ru.

Получено / Received: 09.05.2024

Принято к печати / Accepted: 03.06.2024

СТРУКТУРА ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ДОСТУПНОСТЬ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕЙРОТРАВМЕ В Г. РОСТОВЕ-НА-ДОНУ В ПЕРИОД НОВОЙ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

В.В. Ефремов, И.В. Балязин-Парфенов, А.В. Папазова, Э.Я. Магомедова, Е.М. Хантимерян

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

Цель: изучить частоту встречаемости и структуру черепно-мозговой травмы в доковидный, ковидный и постковидный периоды в г. Ростове-на-Дону. **Материалы и методы:** исследование частоты встречаемости и структуры черепно-мозговой травмы за три года с 2019 по 2021 гг. (в доковидный, ковидный и постковидный периоды), по данным нейрохирургического отделения и отделения сочетанной травмы больницы скорой медицинской помощи №2 г. Ростова-на-Дону. Обработка данных при помощи программы IBM SPSS Statistica версии 26.0 с использованием критерием χ^2 -Пирсона, при попарном апостериорном сравнительном анализе использовали критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йейтса и с поправкой на правдоподобие. В случае, когда уровень значимости $p < 0,05$, различия статистически достоверны. **Результаты:** в доковидный период (2019 г.) преобладала бытовая травма, общее количество госпитализированных с ЧМТ (1322). Из них сотрясения мозга — 71%, ушибы головного мозга — 28%, диффузная травма головного мозга — 1%, уличная — 6,9%, транспортная — 6,81%, умышленная — 24,1%. В ковидный период (2020 г.) общее количество поступивших в отделение больных снизилось на 24%. Структура травмы осталась без изменений (сотрясения мозга — 70% случаев, ушибы головного мозга — 28%, диффузная травма головного мозга — 2%). В 2021 г. (завершение ковидных ограничений) количество стационарных пациентов с ЧМТ оставалось сниженным (на 23%), соотношение сотрясений, ушибов, диффузных травм головного мозга сохранилось прежним. По виду травм как в 2020 г., так и в 2021 г. наблюдалось достоверное уменьшение бытовой, уличной, транспортной, школьной, спортивной и умышленной видов ЧМТ ($p < 0,05$), в то время как производственный травматизм и травма, обстоятельства которой неизвестны, достоверно не отличались от допандемических показателей. **Выводы:** в период социальной изоляции отмечалось уменьшение количества госпитализированных с ЧМТ, что совпадает с общемировыми показателями. Завершение ограничений, связанных с пандемией, также характеризуется уменьшением числа, поступивших в стационар больных с ЧМТ. В то же время следует учитывать уменьшение коэффициента соотношения числа госпитализаций к общему числу смертей при травме головы в 2019 и 2020 г. с 19,83 до 14,98 в Ростовской области (по данным Федеральной службы государственной статистики о числе умерших от травм головы за 2019–2020 гг.), что отражает уровень доступности медицинской (специализированной неврологической и нейрохирургической) помощи. Также наблюдалось достоверное уменьшение бытовой, уличной, транспортной, школьной, спортивной и умышленной видов ЧМТ ($p < 0,05$), в то время как производственный травматизм и травма, обстоятельства которой неизвестны, достоверно не отличались от допандемических показателей. Учёт данных результатов позволит улучшить организацию специализированной неврологической и нейрохирургической помощи больным с ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, COVID-19.

Для цитирования: Ефремов В.В., Балязин-Парфенов И.В., Папазова А.В., Магомедова Э.Я., Хантимерян Е.М. Структура черепно-мозговой травмы и доступность специализированной неврологической помощи при нейротравме в г. Ростов-на-Дону в период новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):91-97. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-91-97.

Контактное лицо: Анжелика Валерьевна Папазова, anzhelika_papazova95@mail.ru

THE STRUCTURE OF TRAUMATIC BRAIN INJURY IN THE CITY OF ROSTOV-ON-DON DURING THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.V. Efremov, I.V. Balyazin-Parfenov, A.V. Papazova, A.Y. Magomedova, E.M. Hantimeryan

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

Objective: to study the frequency and structure of traumatic brain injury in the pre-ovoid, covid and post-ovoid periods in Rostov-on-Don. **Materials and methods:** to study the frequency and structure of traumatic brain injury in three years from 2019 to 2021 (in the pre-ovoid, covid and post-ovoid periods) according to the neurosurgical department and the department of combined trauma of the Emergency Medical Hospital No. 2 in Rostov-on-Don. Data processing using the IBM SPSS Statistic program version 26.0 using the χ^2 -Pearson criterion, in pairwise a posteriori comparative analysis, the χ^2 -Pearson criterion with Yates correction and likelihood correction were used. If the significance level is $p < 0.05$, the differences are statistically significant. **Results:** in the pre-crisis period (2019), household trauma prevailed, the total number of hospitalized with TBI was 1,322. Of these, concussions accounted for 71%, brain contusions accounted for 28%, diffuse brain injury — 1%, street injury — 6.9%, transport injury — 6.81% and intentional injury — 24.1%. In the covid period (2020), the total number of patients admitted to the department decreased by 24%. The structure of the injury remained unchanged (concussions in 70% of cases, brain contusions in 28%, diffuse brain injury in 2%). In 2021 (completion of covid restrictions), the number of inpatient patients with TBI remained reduced (by 23%), the ratio of concussions, bruises, diffuse brain injuries remained the same. **Conclusions:** during the period of social isolation, there was a decrease in the number of hospitalized with TBI, which coincides with global indicators. The end of the restrictions associated with the pandemic is also characterized by a decrease in the number of patients admitted to the hospital with TBI. At the same time, a decrease in the ratio of the number of hospitalizations to the total number of deaths from head injury in 2019 and 2020 should be taken into account. from 19.83 to 14.98 in the Rostov region (according to the Federal State Statistics Service on the number of deaths from head injuries in 2019-2020), which reflects the level of accessibility of medical care. There was also a significant decrease in household, street, transport, school, sports and intentional types of TBI ($p < 0.05$), while occupational injuries and trauma, the circumstances of which are unknown, did not significantly differ from the pre-pandemic indicators. Taking into account these results will improve the organization of emergency and emergency medical care for patients with TBI.

Keywords: traumatic brain injury, COVID-19.

For citation: Efremov V.V., Balyazin-Parfenov I.V., Papazova A.V., Magomedova A.Y., Hantimeryan E.M. The structure of traumatic brain injury in the city of Rostov-on-Don during the new coronavirus infection COVID 19. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):91-97. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-91-97.

Corresponding author: Papazova V. Anzhelika6 anzhelika_papazova95@mail.ru

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является сложной мультидисциплинарной проблемой, одной из самых значимых в здравоохранении [1]. Как причина смертности в мире ЧМТ занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Сохраняется высокая летальность при тяжёлой сочетанной ЧМТ, несмотря на имеющиеся успехи в лечении пострадавших, поскольку из-за стертости клинических проявлений повреждения мозга на фоне системных расстройств отмечается несвоевременная диагностика наиболее опасных для жизни нарушений, приводящая к неадекватной терапии [2]. Абсолютный максимум случаев ЧМТ приходится на детский и молодой возраст, при этом обстоятельства, приводящие к возникновению ЧМТ, наиболее часто бывают связаны с бытовым травматизмом, употреблением алкоголя и дорожно-транспортными происшествиями [3–6]. Наиболее распространена лёгкая ЧМТ, на долю которой приходится примерно 80% случаев, среднетяжёлая и тяжёлая ЧМТ составляют около 15% случаев, оставшиеся 5% приходятся на крайне тяжёлые ЧМТ, часто заканчивающиеся летальным исходом [7].

В России каждый год ЧМТ получает около 600 тыс. человек, из которых примерно 50 тысяч имеет летальный исход или приобретают стойкую утрату трудоспособности [1,8]. Частота

распространённости ЧМТ различна в разных регионах нашей страны и за рубежом, зависит от множества факторов, чаще обусловлена неполным учётом в связи с отсутствием регистрации пострадавших, различными методиками фиксации травмы [9–10]. Открытая черепно-мозговая травма в мирное время наблюдается у 30% госпитализированных больных.

Большой удельный вес черепно-мозгового травматизма, высокая летальность и инвалидизация пострадавших, фактический рост числа нейротравм, неутешительные данные долгосрочных прогнозов выводят проблему нейротравматизма в разряд приоритетных [7, 11]. Результаты эпидемиологических исследований ЧМТ имеют большое значение для организации медицинской помощи больным с этой патологией. Они позволяют рассчитать ожидаемое число пострадавших с ЧМТ в стране и в отдельных её регионах, ожидаемое число госпитализируемых и умерших по причине ЧМТ и могут быть использованы при планировании мероприятий по дальнейшему совершенствованию нейротравматологической помощи населению, способствовать разработке новых методов интенсивной терапии [11]. Однако в последнее время в связи с изменением ситуации в мире связанной с коронавирусной инфекцией, ведущей к социальной изоляции, дистанционной форме работы и учёбы, следовало ожидать возможное изменение частоты и характера травматизма.

Материалы и методы

В данном исследовании были изучены частоты встречаемости и структуры ЧМТ в период коронавирусной инфекции в г. Ростове-на-Дону. Базой исследования были нейрохирургическое отделение и отделение сочетанной травмы больницы скорой медицинской помощи №2 г. Ростова-на-Дону в условиях новой коронавирусной инфекции. Анализировались статистические данные случаев ЧМТ, госпитализированных пациентов за 2019–2021 гг. В исследовании мы опирались на данные трех лет с 2019 по 2021 гг. включительно.

Результаты

В 2019 г. в доковидный период, общее количество ЧМТ составляло 1322 случая, из них сотрясения мозга — 71%, ушибы головного мозга — 28%,

диффузная травма головного мозга — 1% (рис. 1).

В 2020 г. общее количество больных с ЧМТ снизилось до 1010 случаев, однако соотношение основных клинических форм ЧМТ осталось прежним: сотрясения мозга составили 70% случаев, ушибы головного мозга — 28%, диффузная травма головного мозга — 2% (рис. 2).

В 2021 г. по сравнению с 2020 г. количество травм практически не изменилось, но оно значительно меньше аналогичного показателя в 2019 г. Общее количество ЧМТ за 2021 г. составило 1034 пациентов. Основные клинические формы ЧМТ сохранили прежнее соотношение: сотрясения мозга — 72% случаев, ушибы головного мозга — 25%, диффузная травма головного мозга — 3% (табл. 1, рис. 3).

По видам ЧМТ в 2019 г. преобладала бытовая. Также большой удельный вес занимали уличная, транспортная и умышленная виды травм. В 2020 г. также преобладала бытовая ЧМТ, уличная, транспортная и умышленная. Но их общее количество снизилось по сравнению с показате-

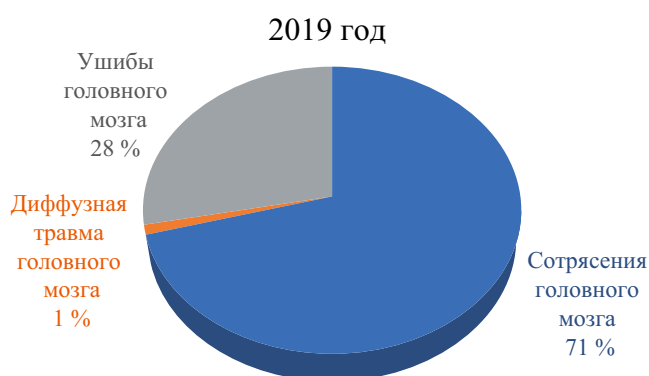


Рисунок 1. Виды ЧМТ в 2019 г.
Figure 1. Types of traumatic brain injury in 2019

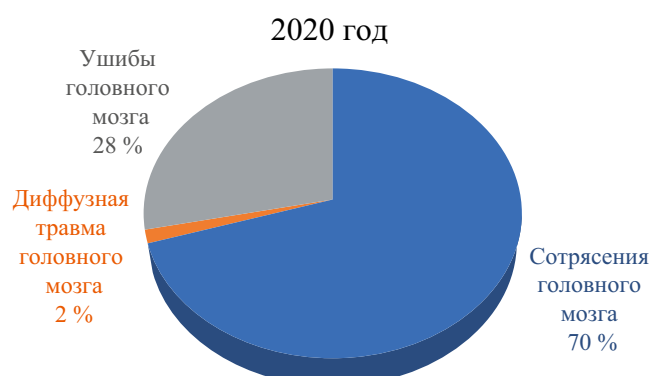


Рисунок 2. Виды ЧМТ в 2020 г.
Figure 2. Types of traumatic brain injury in 2020

Таблица 1

Структура ЧМТ в 2019–2021 гг.

Structure of traumatic brain injury in 2019–2021

	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Сотрясение головного мозга	935	709	740
Травматический отек головного мозга	2	-	1
Диффузная травма головного мозга	15	15	26
Очаговая травма головного мозга	239	166	176
Эпидуральное кровоизлияние	15	9	12
Травматическое субдуральное кровоизлияние	78	69	56
Травматическое субарахноидальное кровоизлияние	32	29	17
Внутричерепная травма	6	13	6
Итого	1322	1010	1034

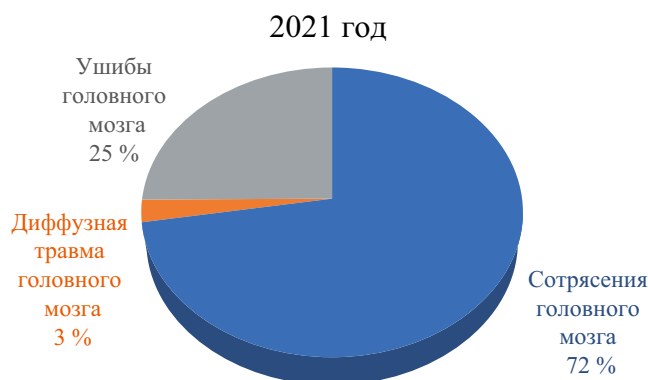


Рисунок 3. Виды ЧМТ в 2021 г.
Figure 3. Types of traumatic brain injury in 2021

этот показатель снизился и составил всего 683 человек. В 2021 г. не наблюдалось значительной динамики по сравнению с 2020 г. (табл. 2, рис. 4).

Расчёты для сравнительного анализа проводили при помощи программы IBM SPSS Statistic версии 26.0 (страна производитель — США). Для описания данных использовали абсолютные (количество человек) и относительные (%; частота встречаемости) значения травмы для 2019, 2020 и 2021 гг. При множественном сравнительном анализе (сравнение трёх групп) пользовались критерием χ^2 -Пирсона, при попарном апостериорном сравнительном анализе использовали критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йейтса и с поправкой на правдоподобие. В случае, если уровень значимости $p < 0,05$, считали, что различия статистически значимы. В обратном случае ($p > 0,05$) считали, что различия статистически не значимы.

лями 2019 г. Так, если в 2019 г. количество бытовых травм составляло 732 случая, то в 2020 г.

Таблица 2

Виды ЧМТ 2019–2021 гг.

Structure of traumatic brain injury in 2019–2021

По виду травм	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Производственная травма	18	19	18
Бытовая	732	683	642
Уличная	91	52	71
Транспортная	90	62	42
Школьная	14	3	1
Спортивная	21	5	15
Умышленная	318	153	219
Обстоятельства неизвестны	46	33	26
Итого	1330	1010	1034

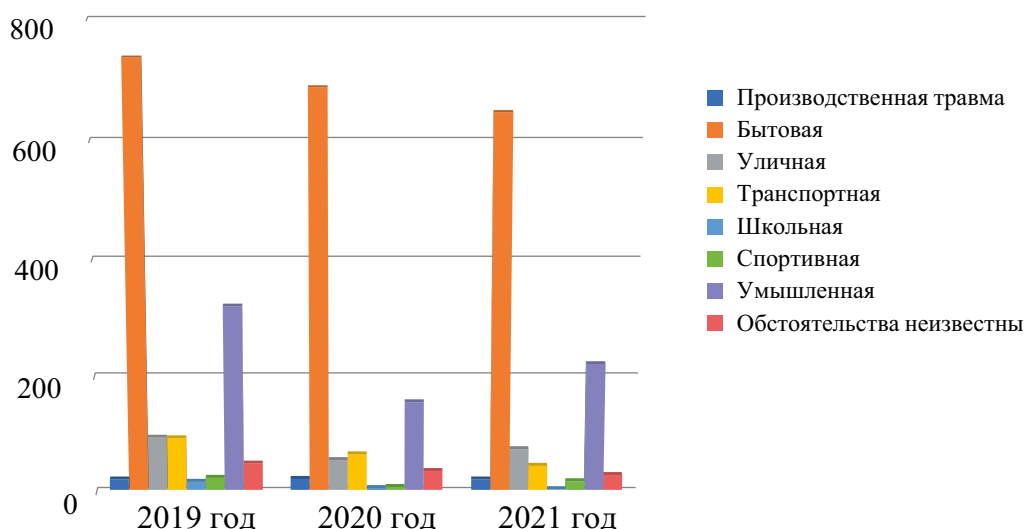


Рисунок 4. Виды ЧМТ 2019–2021 гг.
Figure 4. Types of traumatic brain injury in 2019–2021

Таблица 3

**Результаты описательного и сравнительного анализа ЧМТ в период новой
коронавирусной инфекции COVID-19 за 2019–2021 гг.**

***Results of a descriptive and comparative analysis of traumatic brain injury during the period
of the new coronavirus infection COVID 19 for 2019–2021***

Виды травм	2019		2020		2021		P
	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	
Производственная травма	18	2,5	19	2,8	18	2,8	0,9 $p_{1,2}=0,7$ $p_{1,3}=0,67$ $p_{2,3}=0,98$
Бытовая травма	932	100	683	100	642	100	-
Уличная травма	91	12,4	52	7,6	70	10,9	0,01* $p_{1,2}=0,003^*$ $p_{1,3}=0,38$ $p_{2,3}=0,039^*$
Транспортная травма	90	12,3	62	9,1	41	6,4	0,001* $p_{1,2}=0,051$ $p_{1,3}=0,001^*$ $p_{2,3}=0,068$
Школьная травма	14	1,9	3	0,4	1	0,2	0,001* $p_{1,2}=0,012^*$ $p_{1,3}=0,002^*$ $p_{2,3}=0,348$
Спортивная травма	21	2,9	5	0,7	15	2,3	0,012* $p_{1,2}=0,003^*$ $p_{1,3}=0,62$ $p_{2,3}=0,017^*$
Умышленная травма	318	43,4	153	22,4	219	34,1	0,001* $p_{1,2}=0,001^*$ $p_{1,3}=0,001^*$ $p_{2,3}=0,001^*$
Обстоятельства неизвестны	46	6,3	32	4,7	26	4	0,146 $p_{1,2}=0,188$ $p_{1,3}=0,064$ $p_{2,3}=0,753$

Примечание: * — различия статистически значимы при $p < 0,05$, где p — общий уровень значимости, $p_{1,2}$ — значимость различий между 2019 и 2020 гг., $p_{1,3}$ — значимость различий между 2019 и 2021 гг., $p_{2,3}$ — значимость различий между 2020 и 2021 гг.

Note: *differences are statistically significant at $p < 0.05$, where p is the overall level of significance, $p_{1,2}$ is the significance of the differences between 2019 and 2020, $p_{1,3}$ is the significance of the differences between 2019 and 2021, $p_{2,3}$ is the significance of the differences between 2020 and 2021.

Полученные данные описательного и сравнительного анализа представлены в таблице 3.

Обсуждение

Анализ обстоятельств ЧМТ у госпитализированных в г. Ростове-на-Дону за период 2019–2021 гг. показал, что количество производственной травмы и травмы, обстоятельства которой не известны, в изучаемый период уменьшилось,

но различия оказались статистически не значимыми, что вероятно связано с тем, что некоторые специалисты продолжили производственную деятельность с учётом социальной значимости.

Показатели уличного, транспортного, школьного, спортивного и умышленного травматизма уменьшились (различия статистически значимы). Уличный травматизм в 2020 г. снизился по сравнению с 2019 г. в связи с высокими требованиями к изоляции, большим количеством заболевших COVID-19. В 2021 г. показатели уличной травмы увеличились по сравнению с 2020 г., ве-

роятнее всего, причиной послужило смягчение требований карантинных мер. Транспортный и школьный травматизм значительно сократились как в 2020, так и в 2021 гг. в сравнении с 2019 г., что может объясняться дистанционным характером деятельности. Число спортивных травм сократилось в сравнении с 2019 и 2020 гг., но в 2021 г. показатели немного увеличились, что связано со смягчением требований к изоляции, а также с разрешением выходить на открытые спортивные площадки в парках, скверах. В связи с разобщенностью людей и более контролируемыми условиями жизни, количество умышленной травмы снизилось в 2020 г. в сравнении с 2019 г., а при послаблении этих условий в 2021 г. эти показатели возросли.

По данным исследования Федеральной службы государственной статистики о числе умерших от травм головы за 2019–2020 гг. и В.Т. Корхмазова, В.И. Перхова [12], Ростовская область вошла в число субъектов РФ с наименьшим уровнем смертности от травм головы — 11,6 на 100 000 населения. В среднем по субъектам Российской Федерации, входящим в состав Южного федерального округа (ЮФО), коэффициент соотношения числа госпитализаций к общему числу смертей при травме головы составил 16,88 в 2019 г. и 11,36 — в 2020 г. (снижение на 55%). Также отмечается уменьшение коэффициента соотношения числа госпитализаций к общему числу смертей при травме головы в 2019 и 2020 г. с 19,83 до 14,98 в Ростовской области.

Полученные результаты согласуются с данными в США (штат Мичиган). В первые месяцы пандемии COVID-19 число пациентов с ЧМТ изначально было ниже, чем в 2017–2019 гг., предшествовавших пандемии [13].

Данные зарубежных исследований указывают на мировую тенденцию уменьшения количества госпитализированных пациентов с ЧМТ, что подтверждает и наше исследование. По данным исследования Джеймса Лейфарта (2023 г.) о влиянии

пандемии и карантина на ЧМТ в Северной Вирджинии, авторы приходят к выводу о корреляции между периодом снижения активности из-за ограничений COVID-19 и снижением количества оперативных вмешательств по ЧМТ [14]. О снижении общего числа пациентов с травмами во время вспышки COVID-19 в Нидерландах сообщает Gijs J J van Aert и Lijckle van der Laan [15].

Выводы

Таким образом, в период социальной изоляции отмечалось уменьшение количества госпитализированных с ЧМТ, что совпадает с общемировыми показателями. Завершение ограничений, связанных с пандемией, также характеризуется уменьшением числа, поступивших в стационар больных с ЧМТ. В то же время следует учитывать уменьшение коэффициента соотношения числа госпитализаций к общему числу смертей при травме головы в 2019 и 2020 г. с 19,83 до 14,98 в Ростовской области (по данным Федеральной службы государственной статистики о числе умерших от травм головы за 2019–2020 гг.), что отражает уровень доступности медицинской помощи. Также наблюдалось достоверное уменьшение бытовой, уличной, транспортной, школьной, спортивной и умышленной видов ЧМТ ($p < 0,05$), в то время как производственный травматизм и травма, обстоятельства которой неизвестны, достоверно не отличались от допандемических показателей. Учет данных результатов позволит улучшить организацию специализированной неврологической и нейрохирургической помощи больным с ЧМТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Белых Е.Г. *Черепно-мозговая травма: учеб. Пособие.* Иркутск, 2018. Byval'tsev V.A., Kalinin A.A., Belykh E.G. *Cherepno-mozgovaya travma: ucheb. Posobie.* Irkutsk, 2018. (In Russ.)
2. Унжаков В.В. Эпидемиология черепно-мозговой травмы. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2021;(3):65-67. Unzhakov V.V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka.* 2021;(3):65-67. (In Russ.) eLIBRARY ID: 47115063 EDN: OGBPYU
3. Ахмадов Т.З., Бартиев Р.А. *Классификация, формулирование и кодирование диагноза черепно-мозговой травмы и ее последствий: Методические рекомендации.* Грозный: ГУП «Книжное издательство», 2019. Akhmadov T.Z., Bartiev R.A. *Klassifikatsiya, formulirovanie i kodirovanie diagnoza cherepno-mozgovoi travmy i ee posled-*
4. Золотухин С.Е., Фабер А.И., Есаулов А.Д. Особенности биохимических показателей крови при черепно-мозговой травме, травме конечностей и сочетанной черепно-мозговой травме. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2019;(4):412-415. Zolotukhin S.E., Faber A.I., Esaulov A.D. Features of biochemical indices of blood in traumatic brain injury, trauma of the extremities and concomitant traumatic brain injury. *Archives of clinical and experimental medicine.* 2019;(4):412-415. (In Russ.) eLIBRARY ID: 43920613 EDN: JNJNEG
5. Васильева Е.Б., Талыпов А.Э., Синкин М.В., Петриков С.С. Особенности клинического течения и прогноз исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Журнал им. Н.В.*

- Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2019;8(4):423-429.
- Vasilyeva Y.B., Talypov A.E., Sinkin M.V., Petrikov S.S. Features of the Clinical Course and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury Outcomes. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2019;8(4):423-429. (In Russ.) DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-4-423-429
6. Немкова С.А. Современные возможности комплексной диагностики и коррекции последствий черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):94-102.
- Nemkova S.A. Current possibilities of complex diagnosis and treatment of the consequences of traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10):94-102. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201911910194
7. Омурбеков Т.О., Назаралиев М.С., Самсалиев А.Ж. Жороев М.Н., Передереев Р.А. Диагностика и лечение легкой формы черепно-мозговой травмы у детей в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Universum: медицина и фармакология*. 2022;(8-9):4-8.
- Omurbekov T., Nazaraliev M., Samsaliev A., Joroev M., Peredereev R. Diagnosis and treatment of mild traumatic brain injury in children in the acute period of traumatic brain injury. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2022;(8-9):4-8. (In Russ.) DOI: 10.32743/UniMed.2022.91.9.14134
8. Пиголкин Ю.И. Черепно-мозговая травма. Механогенез, морфология и судебно-медицинская оценка. М.: Юрайт; 2023.
- Pigolkin Yu.I. *Cherepno-mozgovaya travma. Mekhanogenez, morfologiya i sudebno-meditsinskaya otsenka*. Moscow: Yurait; 2023. (In Russ.)
9. Царенко С.В. *Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы: 2-е изд., исправленное*. – М.: Издательство Медицина; 2017.
- Tsarenko, S.V. *Neiroteanimatologiya. Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovoi travmy*: 2-e izd., ispravlennoe. Moscow: Izdatel'stvo Meditsina; 2017. (In Russ.)
10. Крылов В.В. *Хирургия тяжелой черепно-мозговой травмы*. М.: АБП-пресс; 2022.
- Krylov V.V. *Khirurgiya tyazheloi cherepno-mozgovoi travmy*. Moscow: ABP-press; 2022. (In Russ.)
11. *Клинический разбор в общей медицине*. М.: ООО «Медиа-Медика», 2021.
- Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. Moscow: ООО «MediaMedika», 2021. (In Russ.)
12. Корхмазов В.Т., Перхов В.И. Доступность специализированной медицинской помощи при тяжелых травмах головы в период пандемии COVID-19. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(1):44-52.
- Korkhmazov V.T., Perkhov V.I. Availability of specialized medical care in cases of severe head injuries during the COVID-19 pandemic. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(1):44-52. (In Russ.) DOI: 10.35401/2500-0268-2022-25-1-44-52
13. Luostarinen T, Virta J, Satopää J, Bäcklund M, Kivisaari R, Korja M, et al. Intensive care of traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Helsinki during the Covid-19 pandemic. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(11):2715-2724. DOI: 10.1007/s00701-020-04583-4
14. Leiphart TJ, Leiphart J. The Effect of the COVID-19 Pandemic and Lockdown on Operative Traumatic Brain Injury in Northern Virginia. *Cureus*. 2023;15(9):e44746. DOI: 10.7759/cureus.44746
15. van Aert GJJ, van der Laan L, Boonman-de Winter LJM, Berende CAS, de Groot HGW, Boele van Hensbroek P, et al. Effect of the COVID-19 pandemic during the first lockdown in the Netherlands on the number of trauma-related admissions, trauma severity and treatment: the results of a retrospective cohort study in a level 2 trauma centre. *BMJ Open*. 2021;11(2):e045015. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045015

Информация об авторах

Ефремов Валерий Вильямович, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; efremov_vv@rostgmu.ru.

Бальязин-Парфенов Игорь Викторович, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; balyazinparfenov@mail.ru.

Папазова Анжелика Валерьевна, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; anzhelika_papazova95@mail.ru.

Магомедова Э.Я., студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Хантимерян Е.М., студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Valery V. Efremov, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; efremov_vv@rostgmu.ru.

Igor V. Balyazin-Parfenov, Professor of the Department of Nervous Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; balyazinparfenov@mail.ru.

Angelika V. Papazova, Postgraduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; anzhelika_papazova95@mail.ru.

E. Ya. Magomedova, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

E. M. Khantimeryan, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 08.11.2023

Принято к печати / Accepted: 09.06.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛЮРИГОРМОНАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

И.А. Хрипун, С.В. Воробьев, Н.А. Кузьменко, Е.С. Енгибарян, В.О. Перевалова

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

Опухоли гипофиза чаще всего являются доброкачественными новообразованиями, однако существуют сложности в диагностике и лечении, что связано с неспецифичностью симптоматики и невозможностью прогнозирования роста новообразования. Большое клиническое значение имеет гормональная активность опухоли. В большей степени аденомы гипофиза являются пролактиномами, но гиперсекреция пролактина может сочетаться с избыточной продукцией соматотропного гормона, в этом случае клиническая картина гиперпролактинемии сопровождается симптомами акромегалии. В представленном клиническом случае основными причинами обращения пациентки к врачу являлись нарушение менструального цикла, прегравидарная подготовка. Была обнаружена гиперпролактинемия, но в результате проведенного лечения была достигнута медикаментозная компенсация: наступила беременность, которая завершилась родами без акушерских осложнений. В дальнейшем возникли другие жалобы, которые расширили диагностический поиск и выявили наличие плюригормонального характера опухоли.

Ключевые слова: плюригормональная аденома гипофиза, нейроэндокринная опухоль гипофиза, пролактинома, соматотропинома, каберголин, трансназальное удаление опухоли.

Для цитирования: Хрипун И.А., Воробьев С.В., Кузьменко Н.А., Енгибарян Е.С., Перевалова В.О. Клинические аспекты формирования плюригормональной аденомы гипофиза. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):98-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102.

Контактное лицо: Елизавета Суреновна Енгибарян, liza.blikyan@bk.ru

CLINICAL ASPECTS OF THE PLURIHORMONAL PITUITARY ADENOMA FORMATION

I.A. Khripun, S.V. Vorobyev, N.A. Kuzmenko, E.S. Engibaryan, V.O. Perevalova

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

Generally pituitary tumors have a benign growth, however, there are difficulties in diagnosis and treatment because of non-specific symptoms and the inability to predict the tumor growth. In clinical practice a hormonal activity of tumors has the significant role. To a greater extent, pituitary adenomas are prolactinomas, but the hypersecretion of prolactin could be combined with an excessive production of somatotrophic hormone. In this case, the clinical picture of hyperprolactinemia is accompanied by acromegaly symptoms. The presented clinical case demonstrates the main reasons for the clinical appointment such as menstrual cycle disorders, prenatal preparation. A hyperprolactinemia has been detected, but as a treatment result, drug compensation was achieved and pregnancy occurred, then the woman gave birth without obstetric complications. Subsequently, other complaints arose, which expanded the diagnostic search and revealed the presence of a plurihormonal tumor.

Keywords: plurihormonal pituitary adenoma, pituitary neuroendocrine tumor, prolactinoma, somatotroph adenoma, cabergoline, transsphenoidal pituitary surgery.

Для цитирования: Khripun I.A., Vorobyev S.V., Kuzmenko N.A., Engibaryan E.S., Perevalova V.O. Clinical aspects of the plurihormonal pituitary adenoma formation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):98-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-98-102.

Контактное лицо: Elizaveta S. Engibaryan, liza.blikyan@bk.ru

Введение

Аденомы гипофиза — доброкачественные новообразования, но тяжесть состояния больного связана с поражением различных органов и тканей, с развитием многосторонней симптоматики. Они являются третьим по распространённости видом опухолей головного мозга: на них приходится 10–15% всех образований (после глиом и менингиом) [1]. Увеличение доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) привело к случайному обнаружению поражений гипофиза, которые, несмотря на яркость клинических проявлений, на ранних этапах выявить сложно, учитывая невыраженность клинических проявлений у пациента. Опухоль диаметром менее 10 мм определяется как микроаденома, диаметром ≥ 10 мм (как макроаденома), в то время как «гигантская» макроаденома имеет максимальный диаметр > 40 мм [2]. По результатам эпидемиологических исследований, распространённость аденом гипофиза в общей популяции составляет 1 случай на 1000 населения в целом [3]. По рентгенологическим сведениям и результатам аутопсий, из общего числа доброкачественных опухолей гипофиза чаще всего встречаются пролактиномы, частота которых составляет от 25 до 41% [4]. Микропролактиномы особенно распространены у молодых женщин, при этом гиперпролактинемия является наиболее частой гипофизарной причиной вторичной аменореи. Исследования анамнеза болезни пациентов с микропролактиномами продемонстрировали, что они редко увеличиваются в размерах в отсутствие лечения. У мужчин пролактиномы встречаются реже, чем у женщин, но доля макроаденом, особенно крупных инвазивных опухолей, выше [5]. Пролактиномы могут быть частью генетического синдрома, такого как множественная эндокринная неоплазия 1-го типа (MEN1) или 4-го типа (MEN4), мутации сукцинатдегидрогеназы (SDHx) и синдрома семейной аденомы гипофиза, связанным с белком, взаимодействующим с ариловыми углеводородными рецепторами (AIP). Обследование больных с пролактиномой всегда должно сопровождаться подробным семейным анамнезом и генетическим тестированием, проводимым в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [6]. Консервативная терапия пролактином эффективна в 85% случаев [2]. Длительное время методом выбора для лечения пролактином был бромокриптин. Сравнительное исследование двух средств для лечения гиперпролактинемической аменореи было опубликовано в 1994 г. В этом исследовании каберголин превосходил бромокриптин по эффективности в восстановлении нормопролактинемии и

овуляторного менструального цикла, требовал менее частого приёма и имел меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Исследование, опубликованное Colao et al. в 2003 г., показало, что у некоторых пациентов с пролактиномами возможно вызвать длительный период биохимической ремиссии после отмены каберголина. Наличие остаточной опухоли было значительным фактором риска рецидива по сравнению с пациентами без видимой опухоли [8].

Согласно рекомендациям по гиперпролактинемии Российской ассоциации эндокринологов, уменьшение дозы каберголина или его отмена возможны не ранее, чем через два года непрерывного лечения при условии продолжительной нормализации уровня пролактина и выраженном уменьшении опухоли или отсутствии её на МРТ головного мозга [9].

В то же время статья, опубликованная Итальянской ассоциацией клинических эндокринологов, рекомендует пожизненное лечение мужчин с микропролактиномами, но плановую отмену у женщин по достижении ими менопаузы. Это связано с тем, что отмена препарата у пациентов с макропролактиномами лишь изредка бывает успешной. При этом контроль уровня сывороточного пролактина рекомендуется проводить через три месяца после отмены, частота дальнейшего мониторинга зависит от первоначального результата [10].

Хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия показаны в случае, если резистентность к каберголину не преодолевается увеличением дозы препарата до максимально переносимой или по личному выбору пациента. Признаки резистентности к каберголину в инвазивных и пролиферативных опухолях могут указывать на биологическую агрессивность, что требует альтернативных терапевтических подходов, в основном основанных на применении темозоломида в качестве монотерапии или в сочетании с лучевой терапией [11].

Распространённость аденом, продуцирующих соматотропин, значительно меньше и составляет 30–60 случаев на миллион [12]. Эффективность их консервативного и даже оперативного лечения гораздо ниже. К тому же даже в специализированных клиниках с квалифицированными нейрохирургами доля больных, достигших биохимического контроля акромегалии после однократной операции, не превышает 50% [13]. Состояние больного обостряется при смешанном генезе опухоли. По данным гистологических исследований, плюригормональные аденомы гипофиза являются причиной акромегалии довольно редко — в 3–6% случаев [14].

Описание клинического случая

Больная М., 24 года, впервые обратилась в ФГБОУ ВО «РостГМУ» с жалобами на утомляемость, нарушение менструального цикла, утомляемость, головные боли. Из анамнеза известно, что клинические проявления пациентка отмечает в течение года, когда впервые появились жалобы на нарушение менструального цикла и головные боли, гинекологом была выявлена пролактинсекретирующая аденома гипофиза. Принимала бромкриптин 2,5 мг 2 раза в сутки, в течение 3 месяцев, после чего самочувствие улучшилось, нормализовался уровень пролактина (90 мЕд/л), поэтому терапия была отменена. Но вскоре симптомы возобновились в более тяжелой степени, вследствие чего больная обратилась в ФГБОУ ВО РостГМУ к эндокринологу. На объективном осмотре состояние средней степени тяжести, телосложение нормостеническое: рост — 154 см, вес — 65 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 27,4 кг/м², пульс — 67 ударов в минуту, артериальное давление (АД) — 120/80 мм рт.ст. По результатам МРТ головного мозга, аденома гипофиза с признаками интра-, супраселлярного роста, размером 11 мм.; обнаружено увеличение аденомы в динамике на 1 мм в вертикальном направлении. Поставлен диагноз «Макroadенома гипофиза (пролактинома)». Лечение: каберголин по 1 таблетке 0,5 мг 1 раз в неделю, на фоне которого была достигнута нормопролактинемия.

Через полгода наступила беременность. Несмотря на общепринятую практику отмены каберголина с наступлением беременности, в связи с трансформацией микроаденомы в макроаденому в анамнезе и усугублением клинической картины, было принято решение продолжить каберголин во время беременности. Беременность протекала нормально, без акушерских и перинатальных осложнений, в 2011 г. завершилась родоразрешением путём кесарева сечения. Ребенок соматически здоров.

Несмотря на отсутствие в настоящее время чётких рекомендаций по запрету лактации при приеме каберголина, пациентка самостоятельно приняла решение её прервать в связи с приемом препарата.

После родов, в течение 6 лет было совершено несколько попыток отмены каберголина, что сопровождалось гиперпролактинемией и аменореей. Исходя из этого терапия каберголином была продолжена в дозе 0,5 мг 1 раз в неделю.

В 2017 г. пациентка обратилась с жалобами на утомляемость, головные боли, боли в суставах, прибавку массы тела на 9 кг. Объективный осмотр показал состояние средней степени тяжести, ИМТ — 30,8 кг/м², пульс — 70 ударов в минуту, АД — 125/90 мм рт.ст., периферические

отёки, увеличение размеров и изменение конфигурации пястно-фаланговых суставов. Согласно результатам проведённых исследований, пролактин — 464 мЕд/л (норма — до 557 мЕд/л), соматотропный гормон (СТГ) — 4,8 нг/мл (норма — до 5 нг/мл), тиреотропный гормон (ТТГ) — 2,5 мЕд/л (норма — 0,23–4,90 мЕд/л). Ранее назначенная терапия продолжена.

Больная проконсультирована ревматологом, установлен диагноз «Ревматоидный артрит». Были назначены внутрисуставные инъекции бетаметазона для снятия болей и метилпреднизолон перорально.

В 2019 г. пациентка обратилась из-за неэффективности ранее проведённой терапии ревматологического заболевания с жалобами на боли в суставах, отёки, деформации кистей, ввиду этого возникла диагностическая гипотеза развития акромегалии. Результаты проведённых исследований: Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) — 330,7 нг/мл (норма — 125–311 нг/мл); СТГ — 9,3 нг/мл (норма — до 5 нг/мл), СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 7,3–8,6–6,9 нг/мл (норма — подавление до 1 нг/мл), адренотропный гормон (АКТГ) — 14 пг/мл (норма — до 46 пг/мл), ТТГ — 0,143 мЕд/л (норма — 0,23–4,90 мЕд/л); Т3 свободный — 4,2 пмоль/л (норма до 2,9–4,9 пмоль/л), Т4 свободный — 10,33 пмоль/л (норма — 9–19 пмоль/л). Глюкозо-толерантный тест, глюкоза — 4,9–6,2–6,7 ммоль/л. МРТ головного мозга — без динамики. Клинический диагноз — «Макroadенома гипофиза (соматотропинома и пролактинома). Вторичный гипотиреоз». Сопутствующий диагноз — «Избыточная масса тела». Пациентке в связи с возможным MEN-1 синдромом, были рекомендованы сдача крови на определение уровня ионизированного Са, консультация врача-генетика, с рассмотрением вопроса о проведении генетического обследования — исследования гена MEN-1 (полного секвенирования). Назначена медикаментозная терапия: октреотид по 20 мг в/м 1 раз в 28 дней, каберголин по ½ таблетки 1 раз в неделю. В динамике потребность в октреотиде возрастала, дозу увеличили до 40 мг, в связи с чем было принято решение об оперативном лечении.

В 2022 г. пациентке выполнена операция в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России — микрохирургическое трансназальное трансфеноидальное удаление эндоселлярной опухоли гипофиза с эндоскопической ассистенцией. Операция прошла успешно. После операции возникли вторичный гипогонадизм и несахарный диабет, сохранился вторичный гипотиреоз, возникший за счёт сдавления тиреотрофов опухолевой тканью до оперативного вмешательства. При нейроофтальмо-

логическом осмотре отрицательной динамики не обнаружено. Лабораторные исследования: пролактин — 285 мкМЕ/мл (110–562 мкМЕ/мл), СТГ — 0,17 нг/мл (норма < 8,00 нг/мл), ТТГ — 1,35 мЕД/л (норма — 0,23–4,90 мЕД/л), тироксин свободный — 11,4 пмоль/л (норма 10–35 пмоль/л); инсулиноподобный фактор роста-1 — 423,0 нг/мл (норма — 115,0–307,0 нг/мл), ионизированный Са — 1,18 ммоль/л.

Из выписки о послеоперационном ведении: левотироксин натрия 100 мкг, гидрокортизон 10 мг, десмопрессин 0,1 мг 3 раза в день. В медицинской документации отсутствовала информация о признаках надпочечниковой недостаточности, однако в нейрохирургическом отделении был использован гидрокортизон (назначение данного препарата пациентке diskutabelno). У больной на фоне проводимой заместительной гормональной терапии симптомы гипопитуитаризма и несахарного диабета в течение месяца регрессировали. На МРТ головного мозга признаков опухоли не выявлено. Согласно информации из консультативного бланка нейрохирургического центра, опухоль преимущественно состояла из соматотрофов и небольшого количества лактотрофов, документация гистологического исследования отсутствует. Лабораторные исследования: ТТГ — 0,226 мМЕ/л, Т4 свободный — 1,25 нг/дл, пролактин — 1,12 нг/мл, СТГ — 2 нг/мл, ИФР-1 — 110,2 нг/мл, СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 0,1–0,1–0,03 нг/мл. От генетического обследования больная отказалась. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное, последние ре-

зультаты лабораторных исследований: ТТГ — 2,3 мМЕ/л, Т4 свободный — 0,78 нг/дл, пролактин — 1,09 нг/мл, СТГ — 0,1 нг/мл, ИФР-1 — 220,1 нг/мл, СТГ в ходе глюкозо-толерантного теста — 0,03–0,1–0,1 нг/мл, ионизированный Са — 1,13 ммоль/л. Достигнута клиническая ремиссия, пациентка жалоб не предъявляет, продолжает терапию левотироксином натрия в дозе 88 мкг.

Заключение

Возможны случаи прогрессирования опухоли, при которых вероятно возникновение таких клинических ситуаций, когда изменение гормональной активности аденомы проявляется поэтапно, что обуславливает необходимость периодического скрининга тропных гормонов. Постепенное развитие нарушений часто приводит к задержке диагностики патологического процесса. При первичном обследовании необходимо провести полноценную оценку гормонального статуса с обязательным исследованием всех тропных гормонов, причём это исследование должно проводиться в динамике вне зависимости от достижения нормопролактинемии и уменьшения размеров аденомы гипофиза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chin SO. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020;35(2):237–242. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.237
2. Inder WJ, Jang C. Treatment of Prolactinoma. *Medicina* (Kau-nas). 2022;58(8):1095. DOI: 10.3390/medicina58081095
3. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):347–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002
4. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2017;317(5):516–524. DOI: 10.1001/jama.2016.19699
5. Barry S, Korbonits M. Update on the Genetics of Pituitary Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):433–452. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.05.005
6. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(12):722–740. *Erratum in: Nat Rev Endocrinol*. 2023. PMID: 37670148. DOI: 10.1038/s41574-023-00886-5
7. Vilar L, Abucham J, Albuquerque JL, Araujo LA, Azevedo MF, Boguszewski CL, et al. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas - An overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):236–263. DOI: 10.20945/2359-3997000000032
8. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):426–433. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02905.x
9. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Андреева Е.Н., Гринева Е.Н., Марова Е.И., и др. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия» (проект). Ожирение и метаболизм. 2023;20(2):170–188. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Dzeranova L.K., Andreeva E.N., Grineva E.N., Marova E.I., et al. Clinical guidelines 'Hyperprolactinemia' (draft). *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):170–188. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet13002
10. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Battista C, Bozzao A, Caputo M, et al. Position statement for clinical practice: prolactin-secreting tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186(3):P1–P33. DOI: 10.1530/EJE-21-0977

11. Auriemma RS, Pirchio R, Pivonello C, Garifalos F, Colao A, Pivonello R. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(9):2400-2423. DOI: 10.1210/clinem/dgad174
12. Ganz JC. Pituitary adenomas. *Prog Brain Res.* 2022;268(1):191-215. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.10.032
13. Иловайская И.А. Современный взгляд на лечение акромегалии аналогами соматостатина. *Медицинский Совет.* 2017;(3):75-79. Ilovaiskaya I.A. Current views on the treatment of acromegaly with somatostatin analogues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(3):75-79. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-3-75-79
14. Дзеранова Л.К., Абойшева Е.А., Федорова Н.С., Воротникова С.Ю., Пигарова Е.А., Лапшина А.М. Сложности в диагностике аденом со смешанной секрецией соматотропного гормона и пролактина. *Ожирение и метаболизм.* 2020;17(3):233-240. Dzeranova L.K., Aboishava L.A., Fedorova N.S., Vorotnikova S.Y., Pigarova E.A., Lapshina A.M. Difficulties in diagnosis of adenomas with mixed prolactin and growth hormone secretion: case presentation. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):233-240. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12669

Информация об авторах

Хрипун Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0284-295X>, khripun.irina@gmail.com.

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>, endocrinrostov@mail.ru.

Кузьменко Наталия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2767-4959>, natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Енгибарян Елизавета Суреновна, ординатор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-0995-6932>, liza.blikyan@bk.ru.

Перевалова Виолетта Олеговна, ординатор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2510-9582>, violettaperevalova_com@mail.ru.

Information about the authors

Irina A. Khripun, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0284-295X; khripun.irina@gmail.com.

Sergey V. Vorobyev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7884-2433, endocrinrostov@mail.ru.

Natalia A. Kuzmenko, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology (with the course of Pediatric Endocrinology) of the Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID: 0000-0002-2767-4959; natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Elizaveta S. Engibaryan, Resident of the Department of Endocrinology (with a course in Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0995-6932>, liza.blikyan@bk.ru.

Violetta O. Perevalova, Resident of the Department of Endocrinology (with a course in Pediatric Endocrinology), Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2510-9582>, violettaperevalova_com@mail.ru.

Получено / Received: 16.05.2024

Принято к печати / Accepted: 06.06.2024

КОМОРБИДНЫЙ ФОН В ЛИСТЕ ОЖИДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С ДЕЛЬТА-АГЕНТОМ В КОМБИНАЦИИ С НАРУШЕНИЕМ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Т.М. Петрова¹, Е.С. Пак^{1,2}, Р.В. Коробка^{1,2}, В.И. Скачедуб³, О.Б. Кучеренко^{1,2}, Д.В. Пасечников⁴, О.В. Бухтин²

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

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

³ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Вирус гепатита D — зависимый вирус, репликация и передача которого зависит от вируса гепатита B. Хронический гепатит D (HDV) — это тяжёлая форма вирусного гепатита, которая может привести к терминальной стадии заболевания печени и возникновению гепатоцеллюлярной карциномы. Трансплантация печени (ТП) является единственным вариантом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени, гепатоцеллюлярной карциномой или молниеносным гепатитом, вызванным коинфекцией HDV. Также наличие коморбидного фона связано с более высоким уровнем осложнений, более длительной госпитализацией и худшей выживаемостью как до, так и после ТП. Представлен случай цирроза печени в исходе коинфекции HBV+HDV в сочетании с нарушением ритма сердца у пациента, находящегося в листе ожидания ТП Ростовской области.

Ключевые слова: вирусный гепатит B с дельта-агентом, цирроз печени, трансплантация печени, лист ожидания трансплантации печени.

Для цитирования: Петрова Т.М., Пак Е.С., Коробка Р.В., Скачедуб В.И., Кучеренко О.Б., Пасечников Д.В., Бухтин О.В. Коморбидный фон в листе ожидания трансплантации печени. Клинический случай цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита B с дельта-агентом в комбинации с нарушением сердечного ритма. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):103-109. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-103-109.

Контактное лицо: Татьяна Максимовна Петрова, for_tatiana_petrova@bk.ru

COMORBID BACKGROUND ON THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION. CLINICAL CASE OF LIVER CIRRHOSIS AS A RESULT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS B WITH A DELTA AGENT IN COMBINATION WITH CARDIAC ARRHYTHMIA

Т.М. Петрова¹, Е.С. Пак^{1,2}, Р.В. Коробка^{1,2}, В.И. Скачедуб³, О.Б. Кучеренко^{1,2}, Д.В. Пасечников⁴, О.В. Бухтин²

¹Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

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

³Rostov Pathological and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia

⁴Stavropolsky State Medical University, Stavropol, Russia

Hepatitis D virus is a dependent virus that depends on hepatitis B virus for replication and transmission. Chronic hepatitis D virus (HDV) is a severe form of viral hepatitis that can lead to end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma. Liver transplantation (LT) is the only treatment option for patients with end-stage liver disease, hepatocellular carcinoma, or

fulminant hepatitis caused by HDV coinfection. Also, the presence of a comorbid background is associated with a higher rate of complications, longer hospitalization and worse survival both before and after LT. We present a case of liver cirrhosis as a result of HBV+HDV co-infection in combination with arrhythmia in a patient on the waiting list for LT in the Rostov region.

Keywords: viral hepatitis B with delta agent, liver cirrhosis, liver transplantation, waiting list for liver transplantation.

For citation: Petrova T.M., Pak E.S., Korobka R.V., Skachedub V.I., Kucherenko O.B., Pasechnikov D.V., Bukhtin O.V. Comorbid background on the waiting list for liver transplantation. Clinical case of liver cirrhosis as a result of chronic viral hepatitis B with a delta agent in combination with cardiac arrhythmia. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):103-109. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-103-109.

Corresponding author: Tatyana M. Petrova, for_tatiana_petrova@bk.ru

Введение

Инфекция вирусом гепатита D (HDV) возникает как коинфекция гепатита В и увеличивает риск гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), декомпенсированного цирроза печени (ЦП) и смертности по сравнению с моноинфекцией вируса гепатита В (HBV) [1]. HDV представляет собой небольшой РНК-вирус, в геноме у которого отсутствуют участки, кодирующие оболочечные белки вируса. Именно поэтому гепатит возникает у пациентов, одновременно инфицированных HBV. Клинические проявления варьируются в широком диапазоне — от бессимптомного течения до выраженного, активно протекающего гепатита с обилием жалоб, утратой трудоспособности и частыми обострениями, приводящими к госпитализации. Нередко через 1–2 года после суперифицирования больной начинает ощущать слабость, снижение работоспособности, появляется чувство тяжести в правом подреберье, отмечается снижение веса. Прогрессирование вышеописанных жалоб заставляет больного обратиться к врачу, и при осмотре и лабораторном исследовании выявляют гепатоспленомегалию, тромбоцитопению и гиперферментемию (5–10 норм). HBV с дельта-агентом протекает в большинстве случаев тяжелее, чем неосложнённый вирусом дельта, и является основной причиной развития терминальных стадий хронических заболеваний печени (ЦП и ГЦР) — показаний для ортотопической ТП.

Всем больным с терминальными стадиями HBV (HBsAg+), находящимся в листе ожидания (ЛО) ТП, показана противовирусная терапия (ПВТ) независимо от наличия других маркеров HBV, HDV и активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ). При этом больным с некомпенсированным ЦП проведение ПВТ показано даже при отрицательном результате качественной пробы на ДНК HBV в крови [2].

Описание клинического случая

Пациент Э., 40 лет, считает себя больным с середины декабря 2022 г., когда стал отмечать

появление болей в спине, иррадиирующих по задней поверхности левой нижней конечности. Терапевтом был назначен курс нестероидных противовоспалительных препаратов с незначительным положительным эффектом. В январе 2023 г. у пациента появилась желтушность кожных покровов и склер с постепенным прогрессированием, утомляемость, одышка при незначительной физической нагрузке, отёчность нижних конечностей и увеличение в объёме живота. Был консультирован в условиях гепатоцентра МБУ ЦГБ им. Н.А. Семашко г. Ростова-на-Дону, госпитализирован в инфекционное отделение №4, где был выявлен HBV с дельта-агентом и трансформацией в ЦП. По рекомендации инфекциониста, начат приём противовирусной терапии (энтекавир 1 мг/сутки), а также внесён в ЛО на получение булевирида (синтетического аналога, состоящего из 47 аминокислот липопептидного фрагмента большого белка внешней оболочки HBV, связанного на N-конце с миристиновой кислотой). Далее для определения тактики ведения пациент был направлен в Ростовскую областную клиническую больницу (РОКБ). В январе-марте пациент прошёл обследование согласно перечню, необходимому для внесения в ЛО ТП. Лабораторно из особенностей — повышение печёночных ферментов в пределах 5–6 норм (АЛТ 182 е/л, АСТ 224 е/л), общий билирубин — 36 мкмоль/л, гипоальбуминемия (25 г/л). По данным СКТ органов брюшной полости (ОБП), гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии, диффузные и изменения печени и поджелудочной железы. Фиброколоноскопия показала очаговый поверхностный колит, непряная эластометрия печени — упругость ткани печени 25 кПа (F4 по шкале Metavir), ЭХО КГ — умеренное уплотнение стенки аорты, асинхронию МЖП, нерасширение полостей сердца. Глобальная систолическая, продольная систолическая функция ЛЖ скомпенсирована: конечно-диастолический размер (КДР) — 50 мм, конечно-диастолический объём (КДО) левого желудочка — 130 мл, фракция выброса (ФВ) — 57%, легкая регургитация митрального клапана (МК), трикуспидального клапана (ТК). На момент осмотра свободной жидкости в плевральных полостях и в полости

перикарда не выявлено. Кардиологом был поставлен диагно: «Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной тахисистолической формы фибрилляции предсердий. ХСН 1. ФК 0», на постоянной основе начат приём препаратов, таких как неселективные β -адреноблокаторы (сotalол) 160 мг/сутки, индапамид 2.5 мг/сутки, аписабан 10 мг/сутки, антиоксидантные препараты (этилметилгидроксипиридина сукцинат) 500 мг/сутки, метаболические препараты (мельдоний) 500 мг/сутки.

20.04.2023 г. решением подкомиссией врачебной комиссии ГБУ РО РОКБ, несмотря на наличие морбидного фона с учётом молодого возраста пациента, индекс апоражения печени (MELD-Na — 22 балла [3]) и класса поражения печени по Child-Turcotte-Pugh (13 баллов) (СТР) [4, 5] и наличия явной печёночной энцефалопатии (2 ст. по West-Haven [6]) пациент был внесён в ЛО ТП Ростовской области. С момента внесения в ЛО ТП проходил плановое обследование, при необходимости (в случае выраженной декомпенсации) проводилось стационарное лечение в условиях ГБУ РО РОКБ.

За период наблюдения пациента неоднократно отмечались прогрессирование печёночной энцефалопатии до 3 ст. по West-Haven и нарастание отёчно-асцитического синдрома (3 ст., согласно критериям экспертов International Ascites Club [7]), что требовало неоднократной госпитализации с посиндромной терапией в гастроэнтерологическом отделении. На протяжении всего периода наблюдения пациенту с особой тщательностью с учётом наличия кардиальной патологии проводилась первичная профилактика варикозного кровотечения (согласно рекомендациям консенсуса Baveno VII [8]) титрование дозы неселективных β -блокаторов со строгим контролем параметров гемодинамики [9]. Последнее стационарное лечение пациента (с 12.01.24 по 19.01.24) проводилось в связи с клиникой обострения хронического панкреатита. По данным СКТ-ангиографии от 15.01.2024 (рис. 1), обнаружены признаки ЦП, спленомегалия, портальная гипертензия, диффузные изменения поджелудочной железы, лимфаденопатия. Лабораторно из особенностей: MELD-Na — 20 баллов (креатинин — 123 мкмоль/л, билирубин — 41 мкмоль/л, МНО — 1,8, натрий — 136 ммоль/л), тромбоциты — $45 \cdot 10^9$ /л, амилаза сыворотки — 109 ед./л. Помимо лечения, согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений [10], получал лечение согласно рекомендациям Российского консенсуса по диагностике и лечению хронического панкреатита [11],

болевым синдром купирован без анальгетиков (спазмолитики, ингибиторы протонной помпы и ферментзаместительная терапия), выписан на амбулаторное наблюдение с положительной клинической динамикой в удовлетворительном состоянии (MELD-Na — 18 баллов, амилаза — 78, болевой синдром купирован). Через 5 дней после выписки из отделения обнаружено прогрессирование болевого абдоминального синдрома, без задержки стула и симптомов эндотоксемии, прогрессирование энцефалопатии, с 26.01.24 — нестабильные цифры артериального давления (тенденция к гипотонии), боли за грудиной, снижение темпа диуреза. По экстренным показаниям пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии за гастроэнтерологическим отделением, перемещён в urgentный ЛО ТП.

При поступлении состояние тяжёлое. Шкала Глазго — 13 баллов. Кожные покровы и слизистые желтушной окраски, ЧДД — 19–20 в минуту, ЧСС — 62 удара в минуту, АД — 80/50, дыхание поверхностное, несколько ослабленное в нижних отделах. Живот несколько увеличен в объёме (асцита 1 ст.), при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии и по ходу поперечно-ободочной кишки. Печень — + 5 см от края рёберной дуги, плотной консистенции, при пальпации безболезненная. Селезенка — + 3 см от края рёберной дуги. Темп диуреза снижен. Периферические отёки стоп и голеней. Лабораторная динамика на период пребывания в анестезиолого-реанимационном отделении ГБУ РО РОКБ представлена в таблицах 1–3.

Тропониновый тест от 26.01.2024 г.: 1160,0 нг/л (норма — 0–40,0 нг/мл)

По данным ЭХО КГ от 26.01.2024 г., умеренное уплотнение стенки аорты, умеренное уплотнение створок АК, МК, умеренный гипокинез задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и задне-боковой стенки левого желудочка. Лёгкая недостаточность МК, ТК. Полости сердца не расширены, систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) компенсирована: конечный систолический размер 33 мм, КДО 133 мл, ФВ 59%, ударный объём — 86 мл, межжелудочковая перегородка в диастолу — 11 мм, ЗСЛЖ в диастолу — 10 мм, зоны асинергии не выявлено. По данным ЭКГ от 26.01.2024 г., ритм синусовый 75 в минуту, электрическая ось сердца отклонена влево, не исключаются рубцовые изменения нижней стенки ЛЖ, нарушение, внутрижелудочковой проводимости.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента прогрессивно ухудшалось, нарастали цитолитический синдром (АЛТ — 32Н, АСТ — 23Н), показатель MELD-Na вырос до 39 баллов (креатинин — 384 мкмоль/л,

Таблица 1

**Динамика показателей общего анализа крови (ОАК) на период пребывания
в анестезиолого-реанимационном отделении ГБУ РО РОКБ**

***Dynamics of general blood count indicators during the period of stay in the anesthesiology and
intensive care department of Rostov Regional Clinical Hospital***

ОАК	26.01.24 11.30	26.01.24 19.00	26.01.24 22.00	27.01.24 08.00	27.01.24 18.00
Гемоглобин	113	118	110	116	105
Эритроциты	2,94	3,36	3,1	3,28	2,97
Гематокрит	30,7	32,4	28,1	31,5	29,5
Тромбоциты	131	171	132	173	131
Лейкоциты	15,93	19,46	15,6	14,37	7,75
Гранулоциты		87,1%	89,4%	89,0%	68,2%
Лимфоциты	7%	6,6%	6,9%	7,3%	26,4%
Моноциты	7%	6,3%	3,7%	3,7%	5,4%

Таблица 2

**Динамика биохимических показателей крови (БАК) на период пребывания
в анестезиолого-реанимационном отделении ГБУ РО РОКБ**

***Dynamics of biochemical blood parameters during the period of stay in the anesthesiology and
intensive care department of Rostov Regional Clinical Hospital***

БАК	26.01.24 14.00	26.01.24 18.00	27.01.24 08.00	27.01.24 18.00
АЛТ, Ед/л	79	117,12	993,66	1318,72
АСТ, Ед/л	111	183,41	940,04	895,0
О.билирубин, мкмоль/л	198,1	192,37	181,84	155,42
Пр.билирубин, мкмоль/л	127,8	147,65	131,76	116,49
Щелочная фосфатаза, Ед/л	48	51,8	54,78	
ГГТП, Ед/л	30	26,68	29	24,94
Амилаза, Ед/л	79	83,1	54,58	55,27
Креатинин, мкмоль/л	315,1	375,21	321,46	384,63
Мочевина, ммоль/л	19,8	23,35	22,43	23,56
Общий белок, г/л	52	55,51	47,91	42,11
Альбумин, г/л	28			
Глюкоза, ммоль/л	2,95	2,0		6,0
Калий, ммоль/л		5,55	5,67	5,54
Натрий, ммоль/л		126,3	129,2	131,7

Таблица 3

**Динамика коагулограммы на период пребывания в анестезиолого-реанимационном
отделении ГБУ РО РОКБ**

***Dynamics of coagulogram during the period of stay in the anesthesiology and intensive care
department of Rostov Regional Clinical Hospital***

Коагулограмма	26.01.24 18.00	27.01.24 08.00	27.01.24 18.00
Фибриноген		2,5	1,7
Протромбиновое время	25,5	36,4	27,0
МНО	2,36	3,48	2,36
АЧТВ	67,4	65,5	68,0

о.билирубин — 155 мкмоль/л, МНО — 2,4, натрий — 132 ммоль/л), к сожалению, urgentную трансплантацию выполнить не удалось в связи с отсутствием трупной печени, пациент был переведён на режим искусственной вентиляции лёгких и 27.01.2024 г. умер.

Основной патологоанатомический диагноз — «Мелкоузловой цирроз печени в исходе хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом, класс С по Чайлд-Пью, F4 по шкале Metavir, стадия декомпенсации по клиническим данным; гистологически IV степени, индекс гистологической активности по Metavir A3 (рис. 2 а, б, в). Синдром портальной гипертензии: варикозно расширенные вены пищевода и кардии желудка, спленомегалия (320 г), асцит (1500 мл)». Конкурирующий — «Острый язвенно-некротический энтероколит (вызванный бактериальной флорой, по морфологическим данным) (рис. 3 а, б, в)». Фоновый — «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца: эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца — 410 г, толщина стенки левого желудочка — 1,5 см, правого — 0,4 см), диффузный мелкоочаговый межмышечный и периваскулярный кардиофиброз. Нарушение ритма сердца по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, тахисистольный вариант». Осложнение — «Синдром системного воспалительного ответа. Острое общее венозное полнокровие. Дистрофические изменения паренхимы органов, субтотальный некротический нефроз, некоронарогенный некроз миокарда задне-боковой стенки левого желудочка и верхушки сердца. Кардиогенный шок: шоковые лёгкие, шоковые почки, отёк лёгких, отёк головного мозга. Сопутствующее: хронический панкреатит, вне обострения. Хронический холецистит».

Заключение

Суперинфекция HDV у человека, инфицированного HBV, приводит к хронической инфекции HDV-HBV у более чем 90% инфицированных пациентов. HDV вызывает более быстрое прогрессирование заболевания печени, чем один только HBV. Приблизительно от 30 до 70% пациентов с HDV на момент постановки диагноза имеет ЦП, и более 50% умирает от заболевания печени в течение 10 лет после постановки диагноза [12]. Однако недавние исследования показали, что прогрессирование варьируется и что более 50% людей может иметь вялотекущее течение. Примерно от 20 до 50% людей, инфицированных

HDV, получило диагноз из-за недостаточной осведомлённости и ограниченного доступа к надёжным диагностическим тестам на антитела к HDV и РНК HDV [13]. Вакцина против HBV предотвращает заражение HBV, но не существует вакцин для защиты лиц с установленной инфекцией HBV от HDV. Интерферон альфа ингибирует репликацию HDV и снижает частоту заболеваний печени, таких как декомпенсация печени, гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени или смертность (с 8,5% в год до 3,3% в год). Побочные эффекты интерферона альфа, такие как усталость, депрессия и подавление функции костного мозга, являются обычным явлением. Аналоги нуклеоз(т)идов HBV, такие как энтекавир или тенофовир, неэффективны против HDV. Рандомизированные клинические исследования фазы 3 булевиртида, который блокирует проникновение HDV в гепатоциты, и лонафарниба, который препятствует сборке HDV, показали, что по сравнению с плацебо или наблюдением эти методы лечения достигли вирусологического и биохимического ответа у 56% пациентов через 96 недель. монотерапии булевиртидом и 19% после 48 недель лечения лонафарнибом, ритонавиром и пегилированным интерфероном альфа [1].

Наиболее эффективным методом получения оценок распространённости анти-HDV и положительной реакции на РНК HDV, а также выявления недиагностированных лиц на национальном уровне является проведение двойного рефлексного тестирования. Для этого необходимо тестирование на анти-HDV всех лиц с положительным поверхностным антигеном HBV и тестирование на РНК HDV всех лиц с положительным результатом на анти-HDV [14]. ПВТ следует проводить до ТП и продолжать после ТП [2].

Морбидный фон при прогрессировании не даёт возможности пациенту дожидаться заветного органа, проводится делистинг вследствие появления противопоказаний к выполнению трансплантации, соответственно, пациент лишается надежды. Поэтому персонифицированный подход в лечении каждого пациента — залог успешной работы трансплантационной команды. К сожалению, не каждого пациента удастся спасти: часть погибает от фатальных осложнений, но каждый случай — копилка в опыт специалиста и возможность своевременно диагностировать и предупреждать развитие катастрофы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4018-4044. DOI: 10.3748/wjg.v27.i26.4018
2. Хубутия М.Ш., Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Чуланов В.П., Новрузбеков М.С., Пасечников В.Д., и др. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в Листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. *Трансплантология*. 2020;12(3):231-244. Khubutiya M.Sh., Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Chulanov V.P., Novruzbekov M.S., Pasechnikov V.D., et al. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020;12(3):231-244. (In Russ.) DOI: 10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244
3. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Larson JJ, Benson JT, et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140:1952-1960. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.017
4. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85. PMID: 4950264
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. DOI: 10.1002/bjs.1800600817
6. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. DOI: 10.1002/hep.27210
7. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-266. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
8. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959-974. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
9. Коробка В.Л., Пасечников В.Д., Коробка Р.В., Пак Е.С., Шаповалов А.М. Использование эндоскопического лигирования варикозных узлов в комбинации с неселективными β -блокаторами, или самостоятельно, в профилактике кровотечений у больных с асцитом, включенных в лист ожидания трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022;24(3):42-50. Korobka V.L., Pasetchnikov V.D., Korobka R.V., Pak E.S., Shapovalov A.M. Use of endoscopic band ligation alone and in combination with nonselective beta blockers for prevention of variceal bleeding in ascites patients on the liver transplant waiting list. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2022;24(3):42-50. (In Russ.) DOI: 10.15825/1995-1191-2022-3-42-50
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102. (In Russ.)
11. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхак С.Р., Алексеенко С.А., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):80-87. Khatkov I.E., Maev I.V., Bordin D.S., Kucheryavyy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseenko S.A., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: enzyme replacement therapy. *Therapeutic archive*. 2017;89(8):80-87. (In Russ.) DOI: 10.17116/terarkh201789880-87
12. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, Rizzetto M. Liver Transplantation in Hepatitis B/Hepatitis D (Delta) Virus Coinfected Recipients. *Transplantation*. 2022;106(10):1935-1939. DOI: 10.1097/TP.0000000000004138
13. Muhammad H, Tehreem A, Hammami MB, Ting PS, Idilman R, Gurakar A. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. *World J Hepatol*. 2021;13(3):291-299. DOI: 10.4254/wjh.v13.i3.29114. Masri NM, Alalwan AM, Aleman S, Alghamdi AS, Alghamdi S, Al-Hamoudi WK, et al. Polaris Observatory. Hepatitis D double reflex testing of all hepatitis B carriers in low-HBV- and high-HBV/HDV-prevalence countries. *J Hepatol*. 2023;79(2):576-580. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.041

Информация об авторах

Петрова Татьяна Максимовна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>, for_tatiana_petrova@bk.ru

Пак Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая гастроэнтерологическим отделением Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katya_pack-k@mail.ru,

Information about the authors

Tatyana M. Petrova, gastroenterologist of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9296-892X>, for_tatiana_petrova@bk.ru

Ekaterina S. Pak, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Head of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katya_pack-k@mail.ru,

Roman V. Korobka, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic,

Коробка Роман Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, roman_korobka@icloud.com

Скачедуб Виктория Ивановна, врач-патологоанатом ГБУ РО «Патолого-анатомическое бюро», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3871-8785>, vika.semkina@yandex.ru

Кучеренко Ольга Борисовна, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая рентгенодиагностическим отделением, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9837-2809>, kucherenkool@yandex.ru

Пасечников Дмитрий Викторович, к.м.н., доцент кафедры терапии с курсом диетологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>, spicher@mail.ru

Бухтин Олег Владимирович, ординатор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru

Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Director of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, roman_korobka@icloud.com

Victoria I. Skachedub, pathologist, Rostov Regional Pathological and Anatomical Bureau, Rostov-on-Don, Russia, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3871-8785>, vika.semkina@yandex.ru

Olga B. Kucherenko, assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, head of the X-ray diagnostic department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9837-2809>, kucherenkool@yandex.ru

Dmitry V. Pasechnikov, Cand. Sci (Med), Associate Professor of the Department of Therapy with the Course of Dietetics of Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-3690>, spicher@mail.ru

Oleg V. Bukhtin, Resident of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru

Получено / Received: 18.04.2024

Принято к печати / Accepted: 17.05.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-110-114

СЛУЧАЙ ТЯЖЁЛОГО СОЧЕТАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕЧЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ

А.Т. Маринчук¹, Е.С. Пак^{1,2}, Р.В. Коробка^{1,2}, А.С. Харьков¹, О.Б. Кучеренко^{1,2}, О.В. Бухтин¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
²ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

Представлен случай тяжёлого сочетанного поражения поджелудочной железы и печени, обусловленного длительным злоупотреблением алкоголем. Острый панкреатит в структуре экстренной хирургической патологии органов брюшной полости составляет 25%. Частота ошибочных диагностических суждений достигает 35%. В данном случае вначале заболевание было однозначно расценено как острый алкогольный гепатит, что привело к поздней диагностике острого панкреатита. Однако комплексная консервативная терапия оказалась достаточно эффективной.

Ключевые слова: острый панкреатит, поздняя диагностика, острый алкогольный гепатит.

Для цитирования: Маринчук А.Т., Пак Е.С., Коробка Р.В., Харьков А.С., Кучеренко О.Б., Бухтин О.В. Случай тяжёлого сочетанного поражения поджелудочной железы и печени в результате длительного злоупотребления алкоголем. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):110-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-110-114.

Контактное лицо: Екатерина Сергеевна Пак, katya_pack-k@mail.ru

A CASE OF SEVERE COMBINED DAMAGE TO THE PANCREAS AND LIVER AS A RESULT OF PROLONGED ALCOHOL ABUSE

A.T. Marinchuk¹, E.S. Pak^{1,2}, R.V. Korobka^{1,2}, A.S. Khar'kov¹, O.V. Bukhtin¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
²Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

A case of severe combined damage to the pancreas and liver caused by prolonged alcohol abuse is presented. Acute pancreatitis in the structure of emergency surgical pathology of the abdominal cavity is 25%. The frequency of erroneous diagnostic judgments reaches 35%. In this case, at the beginning, the disease was unequivocally regarded as acute alcoholic hepatitis, which led to a late diagnosis of acute pancreatitis. However, complex conservative therapy proved to be quite effective.

Keywords: acute pancreatitis, delayed diagnosis, acute alcoholic hepatitis.

For citation: Marinchuk A.T., Pak E.S., Korobka R.V., Khar'kov A.S., Bukhtin O.V. A case of severe combined damage to the pancreas and liver as a result of prolonged alcohol abuse. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):110-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-110-114.

Corresponding author: Ekaterina S. Pak, katya_pack-k@mail.ru

Введение

Достоверно установлено, что злоупотребление алкогольными напитками ассоциировано с развитием патологии печени и поджелудочной железы. Острый панкреатит по-прежнему представляет собой одну из наиболее сложных диагностических проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии. Это в равной степени относится и к острому алкогольному гепатиту.

Актуальность этих заболеваний обусловлена большой распространённостью, частыми осложнениями и высокой летальностью. Среди пациентов с острым панкреатитом до 40% случаев приходится на панкреатит алкогольной природы [1–4].

Диагностика острого панкреатита нередко бывает затруднена, хотя и разработаны новые лабораторные и инструментальные методы исследования. Неудовлетворительные результа-

ты лечения могут быть обусловлены и поздней диагностикой заболевания. Терапия болевого синдрома при остром панкреатите часто оказывается малоэффективной, что обусловлено различными механизмами. Если ясен механизм боли, то наиболее эффективным будет этиотропное воздействие: дренирование крупной кисты, внутрипротоковая литотрипсия, использование парацетамола, препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, лёгких опиоидов и в крайнем случае мощных наркотических анальгетиков.

При неудовлетворительном результате консервативных методов лечения в срок до 12 недель проводят эндоскопические и хирургические мероприятия для купирования панкреатической боли [5].

Учитывая важность проблемы, приводим наше наблюдение.

Описание клинического случая

Больной А., 45 лет, поступил в отделение гастроэнтерологии 08.09.2022 г. с жалобами на общую резкую слабость, желтушность склер и кожных покровов, увеличение в объёме живота, чувство тяжести в правом подреберье, вздутие живота, появление темной мочи, снижение памяти и внимания, сонливость днём.

Анамнез заболевания: считает себя больным с 1.09.2022, когда после употребления большого количества алкоголя появились вышеуказанные симптомы. Был госпитализирован в центральную районную больницу (ЦРБ) г. Красный Сулин, где находился с 05.09.2022 г. по 08.09.2022 г. с предварительным диагнозом «Хронический токсический гепатит». При обследовании выявлена высокая активность трансаминаз: АЛТ — 434 Ед/л, АСТ — 103 Ед/л, общий билирубин повышен до 207,8 мкмоль/л, МНО — 1,45; ПТИ — 73%. По линии санитарной авиации больной направлен для дальнейшего обследования и лечения в отделение гастроэнтерологии Центра хирургии и координации донорства ГБУ РО «РОКБ».

Анамнез жизни: рос и развивался нормально. Туберкулёз, венерические, психические заболевания, вирусные гепатиты А, В, С, D отрицает.

Злоупотребляет алкоголем: более литра водки ежедневно в течение последних 5 лет. Аллергической реакции на лекарственные препараты не было. Наследственность неотягощена. С 2000 г. страдает артериальной гипертензией. Операции: ушивание диафрагмы, диагностическая лапароскопия и ушивание печени после ножевого ранения в 1995 г. В 2010 г. удаление пупочной

грыжи, в 2013 г. оперативное лечение (металлоконструкция) перелома плечевой кости правой верхней конечности. Новой коронавирусной инфекцией не болел, привит вакциной Спутник-V в марте 2022 г.

Объективные данные: общее состояние средней степени тяжести. Тяжесть обусловлена интоксикационным, болевым абдоминальным синдромом. Кожные покровы и видимые слизистые иктеричны. Отмечается увеличение в объёме живота, отёчность голеней и стоп. Рост — 176 см, вес — 105 кг, ИМТ — 34 кг/м².

В лёгких при перкуссии лёгочный звук, при auscultации везикулярное дыхание, несколько ослабленное в нижне-боковых отделах. ЧДД — 19 в минуту. Границы сердца расширены влево на 1,5 см. При auscultации топы сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона над аортой. Пульс — 92 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД — 180/90 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастриальной области и подреберьях. Симптом флюктуации положительный. Печень выступает из-под правого края реберной дуги на 5 см, край умеренно-плотный. При пальпации живота определяется болезненность в точке Дежардена, зоне Шоффара, зоне Губергрица-Скульского, точке Мейо-Робсона. Селезёнка не пальпируется. Симптом Пастернацкого (поколачивания) отрицательный с обеих сторон. Стул 1 раз в сутки, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное.

При первичном осмотре был поставлен предварительный диагно — «Острый алкогольный гепатит с синдромом холестаза. Цирроз печени?». К осложнениям заболевания были отнесены синдром портальной гипертензии, синдром печёчно-клеточной недостаточности.

В общем анализе крови 08.09.2022 г. анемия: Hb — 122 г/л, эритроциты — $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоцитоз — $19,2 \cdot 10^9$ /л, э — 1, п — 5, с — 77, л — 14, м — 3, тромбоциты — $159 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 39 мм/час.

В биохимическом анализе крови (БАК) от 09.09.2022 г. наблюдалось увеличение содержания общего билирубина до 75 мкмоль/л, глюкозы — 7,48 мм/л, СРБ — 97,8 мг/л, повышение активности АЛТ — 237 Ед/л, АСТ — 87 Ед/л, щелочной фосфатазы — 370 Ед/л, амилазы — 102 Ед/л, снижение уровня альбумина до 31 г/л, концентрация калия составляла 3,77 ммоль/л, натрия — 132 ммоль/л, креатинина — 50,5 мкмоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, диффузные изменения печени, поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, ЧСС — 97 в минуту.

Группа крови — А (II) вторая, резус-фактор: Rh(+) положительный. Kell-фактор отрицательный. Исследование крови на маркеры вирусных гепатитов В и С, а также ОРС — отрицательные, антитела к ВИЧ не выявлены.

Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости — ангиография 12.09.2022 г. Заключение: КТ-признаки острого деструктивного панкреатита с внепанкреатическим распространением и формированием перипанкреатических жидкостных скоплений, гепатомегалия, простые кисты правой почки, тромбоз селезеночной вены, пристеночный тромбоз сегментарных ветвей правой ветви воротной вены.

Коагулограмма 12.09.2022 г.: АЧТВ — 28 сек., ПВ — 11 сек., МНО — 1,0; протромбин по Квику — 102%, ТВ — 17 сек., фибриноген — 5 г/л.

БАК 12.09.2022 г.: концентрация общего билирубина в динамике снизилась до 34,4 мкмоль/л, прямой — 8,1 мкмоль/л, АЛТ — 345 Ед/л, АСТ — 116 Ед/л, креатинин — 56,1 мкмоль/л, амилаза — 97 Ед/л, глюкоза — 11,96 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 251 Ед/л, ГГТП — 97 Ед/л, К — 4,19 ммоль/л, Na — 129,7 ммоль/л, СРБ — 78,8 мг/л.

Эхокардиографическое исследование 12.09.2022 г.: тахикардия; умеренное уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана (МК); гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ); глобальная систолическая функция ЛЖ компенсирована; диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа; недостаточность МК 1 ст.; полости сердца не расширены; в полости перикарда и плевральных полостях выпота нет.

Ультразвуковое триплексное исследование венозной системы нижних конечностей 12.09.2022 г.: глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы на всех уровнях; лимфостаза нет.

С учётом проведенного обследования предварительный диагноз был пересмотрен, так как было выявлено два конкурирующих заболевания:

1. Острый алкогольный панкреатит с исходом в панкреонекроз с внепанкреатическим распространением и формированием перипанкреатических жидкостных скоплений. Осложнения: тромбоз селезеночной вены, пристеночный тромбоз сегментарных ветвей правой ветви воротной вены, болевой абдоминальный синдром.
2. Острый алкогольный гепатит с холестатическим синдромом. Синдром портальной гипертензии: асцит. Диспротеинемический синдром. Гипоальбуминемия. Гипонатриемия.

Синдром печёчно-клеточной недостаточности. Печёночная энцефалопатия I стадия.

Сопутствующие заболевания: Артериальная гипертензия II стадия, неконтролируемое течение, риск 3 (высокий), целевой уровень АД — менее 130/80 мм рт. ст. ХСН I ст. ФК I. Простые кисты правой почки. Ожирение I ст.

Больной был переведён в хирургическое отделение №1 ГБУ РО «РОКБ» 12.09.2022 г. в состоянии средней тяжести. По-прежнему беспокоили умеренные боли в левом подреберье, чувство тяжести, общая слабость, повышение температуры до 38°C. АД — 135/90 мм рт. ст., ЧСС — 94 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения, ритмичный. Живот слегка вздут, при пальпации мягкий, болезненный в левом подреберье. Размеры печени по Курлову — 14–12–10 см. Стул и мочеиспускание в норме.

13.09.2022 г. была предпринята попытка выполнения чрескожного дренирования постнекротической кисты поджелудочной железы под УЗИ-наведением, которое оказалось невозможным из-за перекрытия зоны пункции толстой кишкой, после этого принято решение о консервативном ведении больного. Были назначены голод, блокатор гистаминовых H2-рецепторов фамотидин 20 мг в/в струйно 2 раза в сутки, гепатопротектор ремакол 400 мл в/в капельно 1 р/сутки, 5% р-р глюкозы 400 мл + хлорид калия 7,5%-30 мл + моноксалин 4 ЕД в/в капельно №2, раствор Рингера 400 мл в/в капельно №2, препарат для полного парентерального питания (раствор аминокислот, жиров, углеводов, электролитов) кабивен 1026 мл (513 мл в сутки) в/в капельно, анальгетическое ненаркотическое средство (парацетамол) 100 мг 2 раза в день в/в капельно, спазмолитик (р-р дротаверина 2% 2,0) 3 раза в день в/м, нестероидные противовоспалительные средства (кетопрофен) 50 мг/мл — 2 мл 2 раза в день в/м, аналог соматостатина, препарат для проведения интенсивной терапии в гастроэнтерологии (октреотид) 1 мл 3 раза в день п/к, ингибитор фибринолиза (поливалентный ингибитор протеиназ плазмы апротинин) 100 ЕД 4 раза в день + натрия хлорид 0,9% 200 мл в/в капельно, антибиотик группы карбапенемов меропенем 1000 мг 3 раза в день + натрия хлорид 0,9% — 200,0 в/в капельно, ингибитор протонной помпы (ИПП) омепразол 40 мг 2 раза в день + натрия хлорид 0,9% — 200,0 в/в капельно. Фуросемид 2,0–4,0 мл в/в струйно.

19.09.2022 г. В общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 110 г/л, эритроцитов — до $3,43 \cdot 10^{12}/л$, гипертромбоцитоз — $617 \cdot 10^9/л$, нормализация количества лейкоцитов — $8,11 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 19 мм/час.

Анализ мочи общий: удельный вес — 1018, pH — 7,0, эритроциты 0–1х', лейкоциты 3–5х', белок — 0,3 г/л, цилиндры гиалиновые — 0–1 х'.

Коагулограмма: АЧТВ — 29 сек., ПВ — 12 сек., МНО — 1,1, протромбин по Квику — 87%, ТВ — 16,5 сек., увеличение содержания фибриногена до 6,7 г/л.

В БАК наблюдалась положительная динамика: общий билирубин снизился до 22,0 мкмоль/л, активность АЛТ составляла 91 Ед/л, АСТ — 39 Ед/л, амилаза — 76 Ед/л, глюкоза — 6,9 ммоль/л, активность щелочной фосфатазы — 138 Ед/л, общий белок — 61 г/л, мочевины — 3,6 ммоль/л, креатинин — 50,8 мкмоль/л, Na⁺ — 136,1 ммоль/л, K⁺ — 4,06 ммоль/л.

20.09.2022 СКТ органов брюшной полости — КТ-признаки деструктивного панкреатита с внепанкреатическим распространением и формированием перипанкреатических жидкостных скоплений (в динамике с большей тенденцией к осумкованию). Гепатомегалия. Простые кисты правой почки.

Консультация кардиолога: артериальная гипертензия II стадии, неконтролируемое течение, риск 3 (высокий), целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. ХСН 1 ст. ФК 1. Рекомендованы отказ от употребления алкоголя, медикаментозная терапия (бисопролол 5 мг утром под контролем ЧСС, периндоприл 5 мг в сутки, амлодипин 5 мг 1 раз вечером, аторвастатин 20 мг 1 таб. вечером под контролем липидограммы, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 таб. вечером, омега-3 20 мг 2 раза в день за 30 мин. до еды).

В результате проведенной консервативной терапии состояние больного улучшилось: температура тела нормализовалась, купированы цитолитический, холестатический, отечно-асцитический, болевой, диспептический, диспротеинемический синдромы. 21.09.2022 г. выписан из отделения в удовлетворительном состоянии, с положительной динамикой под на-

блюдение хирурга и гастроэнтеролога по месту жительства. Рекомендованы щадящая диета, категорическое исключение алкоголя, заместительная терапия ферментными препаратами в микросферах 40 000 ЕД 3 раза в сутки, ИПП рабепразол 20 мг 2 раза в сутки, спазмолитики: мебеверин 200 мг 2 раза в сутки за 30 мин. до еды, дротаверин 40 мг*3 р/д за 5 мин. до еды; левокарнитин 20 кап. за 30 мин. до еды.

Заключение

У больного были диагностированы два конкурирующих заболевания, обусловленные длительным злоупотреблением алкоголя, приведшим к тяжёлому поражению поджелудочной железы и печени. Клиника заболевания в начальный период была расценена как проявление острого алкогольного гепатита, что привело к поздней диагностике имеющегося у пациента острого панкреатита. Вместе с тем известно, что результаты комплекса лечебных мероприятий в значительной степени зависят от времени начала лечения и адекватности его объёма. Комплексная интенсивная консервативная терапия, включающая нестероидные противовоспалительные, антисекреторные препараты, инфузионную, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку кабиномом в данном случае была достаточно эффективной, что привело к положительному исходу.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белик Б.М., Чиркин Г.М., Тенчурин Р.Ш., Абдурагимов З.А., Мареев Д.В., Дадаян А.Р., и др. Выбор тактики лечения у больных тяжелым острым панкреатитом с учетом фактора внутрибрюшной гипертензии. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(3):400-409. Belik B.M., Chirkina G.M., Tenchurin R.S., Abduragimov Z.A., Mareyev D.V., Dadayan A.R., et al. The Choice of Treatment Tactics in Patients with Severe Acute Pancreatitis Taking Into Account the Factor of Intra-Abdominal Hypertension. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2020;9(3):400-409. (In Russ.) DOI:10.23934/2223-9022-2020-9-3-400-409
2. Климов А.Е., Самара М. Роль миниинвазивных вмешательств в лечении тяжелого острого панкреатита. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020;3:17-19. Klimov A.E., Samara M. The role of minimally invasive interventions in the treatment of severe acute pancreatitis. *Journal of new medical technologies*. 2020;3:17-19. (In Russ.) doi:10.24411/2075-4094-2020-16636
3. Ибадов Р.А., Абдуллажанов Б.Р., Ибрагимов С.Х., Нишанов М.Ф. Тяжелый острый панкреатит. Выбор лечебной тактики. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2020; 15(4):29-33. Ibadov R.A., Abdullajanov B.R., Ibragimov S.Kh., Nishanov M.F. Severe acute pancreatitis. Choice of treatment tactics. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(4):29-33. (In Russ.) doi:10.25881/BPNMSC.2020.29.23.006
4. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины*. Учебно-методическое пособие для врачей. М., 2017. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Alkohol'naya bolezni' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny*. Uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachei. M., 2017. (In Russ.)
5. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдуллахов С.Р., Алексеенко С.А., и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита:

заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив*. 2017; 89(8):80-87.

Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavyy YA, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, et al. Rossijskij konsensus po diagnostike i lecheniiu khronicheskogo pankreatita: zamestitel'naia

fermentnaia terapiia [The Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Enzyme replacement therapy]. *Ter Arkh*. 2017;89(8):80-87. (In Russ.)

DOI: 10.17116/terarkh201789880-87

Информация об авторах

Маринчук Александр Тимофеевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, atmarinchuk@bk.ru.

Пак Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», заведующая гастроэнтерологическим отделением Центра хирургии и координации донорства (областного) Ростовской областной клинической больницы, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katty_pack-k@mail.ru

Коробка Роман Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры реконструктивной, сердечно-сосудистой, торакальной, челюстно-лицевой хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», директор Центра хирургии и координации донорства (областного), ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, roman_korobka@icloud.com

Харьков Александр Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9432-0720>, alex1360@mail.ru

Кучеренко Ольга Борисовна, ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», заведующая рентгенодиагностическим отделением, ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия, kucherenkool@yandex.ru

Бухтин Олег Владимирович, ординатор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru.

Information about the authors

Alexander T. Marinchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, atmarinchuk@bk.ru.

Ekaterina S. Pak, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Head of the Gastroenterology Department, of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9552-2666>, katty_pack-k@mail.ru

Roman V. Korobka, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Reconstructive, Cardiovascular, Thoracic, Maxillofacial Surgery and Organ Transplantation, Rostov State Medical University, Director of the Regional Center of Surgery and Donor Coordination, Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-4232>, roman_korobka@icloud.com

Alexander S. Kharkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9432-0720>, alex1360@mail.ru

Olga B. Kucherenko, assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Rostov State Medical University, head of the X-ray diagnostic department of the Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia, kucherenkool@yandex.ru

Oleg V. Bukhtin, Resident of the Department of Internal Diseases No. 1 of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2686-9650>, buhtin.oleg@yandex.ru.

Получено / Received: 10.04.2024

Принято к печати / Accepted: 03.06.2024

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

З.А. Гончарова, Н.С. Ковалева

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

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия — приобретённое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, гетерогенное по течению и клиническим проявлениям, являющееся курательным. Многообразие форм заболевания и его течения обуславливают трудности в своевременной диагностике и начале патогенетической терапии. В данной статье представлено клиническое наблюдение пациента с широким спектром сопутствующей патологии, наличие которой значительно затруднило постановку диагноза и привело к отсроченному назначению иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, полиневритический синдром, электронейромиография, заболевания периферической нервной системы, клинический случай.

Для цитирования: Гончарова З.А., Ковалева Н.С. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: современное состояние проблемы (анализ клинического случая). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):115-119. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-115-119.

Контактное лицо: Наталия Сергеевна Ковалева, natrm@mai.ru

CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: CURRENT STATE OF THE PROBLEM (ANALYSIS OF A CLINICAL CASE)

Z.A. Goncharova, N.S. Kovaleva

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

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy is an acquired autoimmune disease of the peripheral nervous system, heterogeneous in course and clinical manifestations, which is curable. The variety of forms of the disease and its course cause difficulties in timely diagnosis and initiation of pathogenetic therapy. This article presents a clinical observation of a patient with a wide range of concomitant pathologies, the presence of which significantly complicated the diagnosis and led to delayed prescription of immunosuppressive therapy.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, polyneuritic syndrome, electroneuromyography, diseases of the perivascular nervous system, clinical case.

For citation: Goncharova Z.A., Kovaleva N.S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: current state of the problem (analysis of a clinical case). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):115-119. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-115-119.

Corresponding author: Natalia S. Kovaleva, natrm@mai.ru

Введение

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) является приобретённым аутоиммунным заболеванием периферической нервной системы. Характеризуется ремиттирующим, прогрессирующим или стационарным течением на протяжении более 8 недель и наличием признаков демиелинизации

периферических нервов (электрофизиологических или патоморфологических) [1]. Среди всех хронических полинейропатий ХВДП составляет около 5%, а среди полинейропатий «неясного генеза» — более 20%¹. Распространённость ХВДП — 1–2 случая на 100 тыс. населения, что

¹ Левин О.С. Полинейропатии: Клиническое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016: 480 с.

соответствует категории орфанных заболеваний.

В то же время в современных реалиях борьбы с последствиями пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 пришлось столкнуться с ростом частоты дизиммунных полинейропатий (ПНП). Как известно, это крайне гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит аутоиммунное поражение периферической нервной системы (ПНС). Выделяют острые дизиммунные ПНП: синдром Гийена–Барре (СГБ) и его варианты (острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП), острая моторно-сенсорная аксональная невропатия (ОМСАН), острая моторная аксональная невропатия, синдром Миллера Фишера (СМФ), и другие редкие формы СГБ [2]) и хронические дизиммунные ПНП: хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП), мультифокальная моторная невропатия (ММН) и парепротейнемические ПНП [3].

В мире проведён ряд исследований частоты поражения ПНС при COVID-19. В ретроспективном исследовании пациентов (n=1760) из Бергамо (Италия), перенёсших COVID-19, в 1,8% (n=31) случаев были диагностированы заболевания ПНС: СГБ (n=17), миопатия и нейропатия критических состояний (n=9), плечевая плексопатия (n=2), ПНП (n=3) [3]. В другом проспективном когортном наблюдении пациентов (n=4491) в Нью-Йорке (США), госпитализированных с COVID-19, было зарегистрировано поражение ПНС в 1,3% (n=59) случаев: нейропатия (n=35), миопатия (n=21) и СГБ (n=3) [4].

Данные о том, что COVID-19 может быть триггером к возникновению ХВДП, представлены в единичных публикациях, в связи с чем анализ каждого клинического случая ассоциированной с COVID-19 полинейропатии представляет интерес. Отсутствие широких данных по возникновению ХВДП после COVID-19, возможно, связано с тем, что ХВДП с острым началом может быть ошибочно расценена как СГБ. По данным литературы, COVID-19 также может вызвать обострение диагностированной ранее ХВДП. Сообщается о нескольких случаях дебюта мультифокальной моторной нейропатии, ХВДП и MAG-ассоциированной нейропатии после COVID-19 [5]. Кроме того, ПНП может быть неврологическим проявлением Long COVID, что с учётом сохраняющегося роста распространённости данного заболевания может объяснить рост числа случаев ХВДП в последние годы и требует анализа в каждом конкретном случае [6].

Из-за вариабельности клинической картины ХВДП, которая может включать у пациента широкий комплекс двигательных, сенсорных и вегетативных расстройств, а также неспецифич-

ности лабораторно-инструментальных методов исследования и отсутствия чувствительных биомаркеров заболевания довольно часто возникают серьёзные сложности в постановке диагноза [7]. В настоящее время существует более 10 различных диагностических критериев ХВДП. Общепризнанными и используемыми являются критерии, разработанные EFNS/PNS в 2010 г., которые учитывают клинические, электрофизиологические, лабораторные, нейровизуализационные и морфологические данные, позволяющие диагностировать типичный и атипичный варианты заболевания и выделять «достоверную», «возможную» и «вероятную» ХВДП [8]. Типичным считается симметричный сенсомоторный вариант с преобладанием двигательных симптомов над чувствительными [9].

Несмотря на растущую роль дополнительных методов исследования в неврологической практике, основная роль в диагностике заболевания периферической нервной системы остается у клинициста, так как правильный сбор жалоб и анамнеза и последующая их детальная оценка с учётом всех даже, казалось бы, незначительных деталей являются залогом точной диагностики.

В случаях, когда уделяется недостаточно внимания клинической картине, специалист на начальных этапах обследования может прийти к неверному заключению, что, как следствие, приведёт к увеличению промежутка «дебют – диагноз» и позднему началу терапии. С целью улучшения диагностики приводим клиническое наблюдение.

Описание клинического случая

Больной К., 64 года, обратился на консультацию к неврологу РостГМУ в марте 2020 г. с жалобами на нарушение функции ходьбы в виде ощущения тяжести в ногах, слабости. Также беспокоило болезненное онемение в пальцах кистей и стоп, дискомфорт, возникающий в момент соприкосновения стопы с полом; нарушение мелкой моторики — сам с трудом может застегнуть пуговицы на одежде.

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Считает себя больным с февраля 2020 г., когда впервые на фоне относительно удовлетворительного состояния появилось покалывание в кончиках пальцев рук, а через 2–3 дня — и в стопах. Также пациент стал отмечать ощущение «подушек» под ногами, появилась шаткость при ходьбе. Обратился к неврологу по месту житель-

ства. Из анамнеза известно, что ранее у пациента диагностированы следующие заболевания: генерализованный атеросклероз с поражением аорты, коронарных, брахиоцефальных и артерий нижних конечностей; ишемическая болезнь сердца (ИБС): безболевого ишемия миокарда, постинфарктный кардиосклероз (острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка 3.06.19); состояние после стентирования правой коронарной артерии тремя стентами с лекарственным покрытием 3.06.19; гипертоническая болезнь 3 ст, риск 4, хроническая сердечная недостаточность 2А функциональный класс 2; хронический пиелонефрит; сенильная катаракта обоих глаза, гипертонический ангиосклероз обоих глаз; хроническая обструктивная болезнь лёгких, среднетяжёлое течение; пневмофиброз. Вероятно, учитывая появление жалоб на шаткость и изменение походки у пациента широким кругом сопутствующей соматической патологии, состояние было расценено неврологом как «Дисциркуляторная энцефалопатия 2–3 стадии смешанного генеза (атеросклеротического, гипертонического) с вестибуло-атактическим, астено-невротическим синдромами». Получал амбулаторное нейрометаболическое лечение без эффекта. Постепенно нарасла выраженность онемения, дискомфорт в обеих руках, достигший середины кистей, нарушилась мелкая моторика, нарасла шаткость при ходьбе. Был госпитализирован и находился на стационарном лечении в неврологическом отделении по месту жительства с вышеуказанным диагнозом.

Обращает внимание неверная трактовка атаксии, являвшейся ведущим клиническим синдромом. Сенситивная атаксия расценена как вестибулярная в сочетании с астено-невротическим синдромом, несмотря на наличие целого спектра субъективных ощущений больного, говорящих о вовлечении в процесс периферических чувствительных волокон. Следует отметить, что в 5–35% случаев встречается сенсорный вариант ХВДП с преобладанием субъективных чувствительных и атактических расстройств [9].

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии обратился на консультацию к неврологу РостГМУ. Госпитализирован в неврологический центр для дообследования и лечения, где находился с 13.03.2020 по 27.03.2020. В неврологическом статусе на момент госпитализации сознание ясное, контактен, адекватен, ориентирован в пространстве и времени. Черепные нервы без особенностей. Оценка по шкале INCAT — 2 балла. Движения в верхних и нижних конечностях в полном объёме, мышечная сила в верхних и нижних конечностях — проксимально 5 баллов, дистально снижена до 4,5 в кистях и

стопах. Мышечный тонус не изменен. Атактическая походка. Сухожильные рефлексы с бицепса живые S=D, карпорадиальный отсутствует с двух сторон, коленные снижены, S=D, ахилловы рефлексы отсутствуют с двух сторон. Патологических стопных знаков нет. Болевая чувствительность: гипестезия в дистальных отделах ног (по типу «гольф» до колен) и рук (по типу перчаток до средней трети предплечья). Умеренное снижение вибрационной чувствительности в дистальных отделах ног. Мышечно-суставное чувство нарушено в стопах. Пальценосовую и пяточноколенную пробы выполняет с промахиванием. В позе Ромберга выраженная шаткость при закрытии глаз. Нистагма нет. Менингеальных знаков нет. Тазовые функции контролирует. Высшая нервная деятельность — незначительно астенизирован, эмоционально лабилен.

Проведено дообследование: ликворологическое 13.03.2020 г.: спинномозговая жидкость бесцветная, прозрачная, в количестве 1,5 мл, белок — 0,825 г/л, реакция Панди положительная «++», цитоз 1 клетки в 1 мкл, эритроциты — единичные в препарате, неизменённые; глюкоза — 3,1 ммоль/л, хлориды — 122 ммоль/л; электро-нейромиографическое (ЭНМГ) от 13.03.2020 г.: полученные результаты свидетельствуют о признаках аксонально-демиелинизирующей сенсорной полиневропатии нижних конечностей с преимущественным поражением сенсорных волокон.

С учётом полиневритического синдрома (сенситивная атаксия, гипестезия по типу «перчаток» до средней трети предплечья и «гольф» до колен, снижение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности в стопах, вялый лёгкий дистальный тетрапарез), характера развития (постепенное начало) и течения заболевания (медленное прогрессирование в течение более восьми недель), данных дополнительного обследования (повышение белка в ликворе в сочетании с аксонально-демиелинизирующим типом поражения сенсорных волокон по данным ЭНМГ) установлен диагноз «Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия с лёгким дистальным вялым тетрапарезом, выраженной сенситивной атаксией. Проведён курс терапии: Метипред в табл. 60 мг в сут., Плазмаферез 2000мл. После проведённого лечения отмечалась положительная динамика в виде регресса сенситивной атаксии, нормализации мелкой моторики, уменьшения онемения в кистях и стопах. В дальнейшем амбулаторно наблюдался у невролога, по стабилизации состояния (через 2 месяца после выписки из стационара) было начато снижение используемой дозы глюкокортикостероидов (ГКС) — до 10 мг через день. Чувствовал себя относительно удо-

влетворительно. Однако в июне 2020 г. после перенесённой коронавирусной инфекции вновь возникло обострение в виде нарушения функции ходьбы вследствие выраженной сенситивной атаксии (не мог поддерживать вертикальное положение, передвигался на коляске), также отмечал боли, чувство онемения, покалывания в стопах и кистях, ощущение «подушек под ногами», нарушение мелкой моторики рук (не мог застегивать пуговицы на одежде). Осмотрен неврологом: по шкале INCAT — 6, движения в верхних и нижних конечностях в полном объёме, мышечная сила в верхних и нижних конечностях проксимально 5 баллов, дистально снижена до 3 баллов в кистях и стопах. Самостоятельно не передвигается. Сухожильные рефлексы с бицепса, карпорадиальные, коленные, ахилловы отсутствуют с двух сторон S=D. Патологических стопных знаков нет. Болевая чувствительность: гипестезия в дистальных отделах ног (по типу «гольф» до колен) и рук (по типу перчаток до средней трети предплечья). Выраженное снижение вибрационной чувствительности в дистальных отделах ног. Мышечно-суставное чувство грубо нарушено в стопах. Пальценосовую и пяточноколенную пробы выполняет с промахиванием. В позе Ромберга стоять не может.

Проведён курс плазмафереза, увеличена доза метипреда до 60 мг через день, с выраженным положительным эффектом в виде регресса двигательных расстройств и сенситивной атаксии. В июле 2020 г. стал передвигаться самостоятельно, без средств поддержки, восстановилась мелкая моторика в кистях, регрессировало «ощущение подушек под ногами». Объективно регрессировало расстройство мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности в конечностях, оценка по шкале INCAT — 2 балла. Произведено постепенное снижение дозы ГКС до 10 мг через день.

Повторное обострение отмечалось с начала октября 2020 г. в виде нарушения функции ходьбы (из-за ощущения тяжести в ногах, слабости), болезненного онемения в пальцах кистей и стоп, дискомфорта в момент соприкосновения стопы с полом. Госпитализирован в центр неврологический РостГМУ 25.11.2020, выполнено дообследование: ЭНМГ (26.11.2020): полученные результаты свидетельствуют о признаках аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон, при сравнении с результатами предыдущего исследования (13.03.2020 г.) положительная динамика в виде нормализации параметров ответов при стимуляции сенсорных волокон икроножных, большеберцовых, малоберцовых нервов с двух сторон. Анализ крови

на иммуноэлектрофорез белков сыворотки и наличие ганглиозидов 04.12.2020 г. — в пределах референтных значений. Таким образом, ранее установленный диагноз подтверждён анамнестически. Проведён курс базисной терапии (витамины группы В, тиоктовая кислота) с небольшим увеличением дозы таблетированных ГКС (до 40 мг через день). Обострение купировалось в течение месяца. Произведена медленная постепенная отмена метипреда.

В дальнейшем обращался на консультации в плановом порядке ежегодно в 2021, 2022, 2023 гг. Жалоб активно не предъявлял. В неврологическом статусе очаговая симптоматика регрессировала полностью. Новых обострений не отмечалось.

Заключение

Таким образом, представлен клинический случай атипичной клинической картины ХВДП. Данное заболевание достаточно часто остается не диагностированным на ранних этапах из-за низкой настороженности неврологов амбулаторного звена к данной нозологии, вероятно, по причине редкой встречаемости, недооценки клинической картины полиневритического синдрома и недооценки возможности электронной миографии в сочетании с сохраняющейся гипердиагностикой ряда заболеваний (например, «дисциркуляторная энцефалопатия» и «остеохондроз»). Как мы видим в рассмотренном клиническом случае, обращение в поликлинику повлекло за собой постановку «дежурного диагноза» без дополнительного обследования и выяснения причин имеющихся симптомов. Безусловно, большое количество сопутствующих заболеваний у данного пациента могло затруднить диагностику и отвлечь специалиста от субъективных жалоб. В то же время трудность диагностики в этом случае была в том, что в клинике преобладала атаксия. Вместе с тем ранняя диагностика и своевременное назначение патогенетической терапии улучшат прогноз для данной категории пациентов либо позволят достигнуть стойкого положительного эффекта от терапии и полного регресса неврологических расстройств, как у описанного пациента в представленном клиническом наблюдении.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гончарова З.А., Ковалева Н.С. Сенсомоторная демиелинизирующая полинейропатия в структуре заболеваний периферической нервной системы. *Российский журнал боли*. 2018;(2):120-121. Goncharova Z.A., Kovaleva N.S. Sensomotornaya demieliniziruyushchaya polineuropatiya v strukture zabolevanii perifericheskoi nervnoi sistemy. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2018;(2):120-121. (In Russ.) eLIBRARY ID: 34966910 EDN: OSPIZT
2. Ризванова А.С., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Клиническая гетерогенность хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: трудности диагностики. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(1):56-64. Rizvanova A.S., Grishina D.A., Suponeva N.A. Clinical heterogeneity of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic challenges. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(1):56-64. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-007
3. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):981-987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314
4. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., и др. COVID-19-ассоциированные поражения периферической нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):15-21. Burd S.G., Lebedeva A.V., Avakyan G.G., Rubleva Yu.V., Pantina N.V., Yurchenko A.V., et al. COVID-19-associated damage of the peripheral nervous system. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(9):15-21. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202212209115
5. Trentinaglia M, Lippi G, Salvagno GL, Rispoli MG, De Angelis MV, Castellani F, et al. Peripheral neuropathies during the COVID-19 pandemic: is there a relation? *Immunol Res*. 2022;70(3):408-413. DOI: 10.1007/s12026-022-09272-1
6. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):408. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13.
7. Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапия первой линии. *Нервно-мышечные болезни*. 2016;6(1):44-53. Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Neuromuscular Diseases*. 2016;6(1):44-53. (In Russ.) DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53
8. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P, Beaudonnet G, Théaudin M, Adam C, et al. Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2018;91(2):e143-e152. DOI: 10.1212/WNL.00000000000005777
9. GBD 2019 IMID Collaborators. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102193. DOI: 10.1016/J.ECLINM.2023.102193

Информация об авторах

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>, centrms@mail.ru

Ковалева Наталья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, natrm@mail.ru

Information about the authors

Zoya A. Goncharova, Dr. Sci. (Med), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7093-9548>, centrms@mail.ru

Natalia S. Kovaleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, natrm@mail.ru

Получено / Received: 18.04.2024

Принято к печати / Accepted: 26.05.2024

© Коллектив авторов, 2024
DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-120-125

УТРЕННЯЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ: НУЖНА ЛИ ОНА СЕГОДНЯ?

Е.Ю. Пономарева, А.П. Ребров, Н.М. Никитина

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

В статье представлен опыт проведения утренней конференции с участием сотрудников кафедры госпитальной терапии на клинической базе терапевтических отделений многопрофильного стационара. Рассмотрены роль и значение формата утренней конференции в организации работы клиники по нескольким направлениям деятельности. Более подробно обсуждены роль ведущего конференцию, особенности преподнесения материала в докладах дежурного врача, возможности междисциплинарного обсуждения различных аспектов диагностики и лечения в данном формате.

Ключевые слова: утренняя клиническая конференция, терапевтический стационар.

Для цитирования: Пономарева Е.Ю., Ребров А.П., Никитина Н.М. Утренняя клиническая конференция в терапевтическом стационаре: нужна ли она сегодня? *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(2):120-125. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-120-125.

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

MORNING CLINICAL CONFERENCE IN A THERAPEUTIC HOSPITAL: IS IT NEEDED TODAY?

E.Yu. Ponomareva, A.P. Rebrov, N.M. Nikitina

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

The article presents the experience of the staff of the Department of Hospital Therapy conducting a morning conference on the clinical basis of therapeutic departments of a multidisciplinary hospital. The role and importance of the morning conference format in the organization of hospital work in several areas of activity are considered. The role of the conference moderator, the specifics of presenting the material in the reports of the doctor on duty, the possibilities of interdisciplinary discussion of various aspects of diagnosis and treatment in this format were discussed in more detail.

Keywords: morning clinical conference, therapeutic hospital.

For citation: Ponomareva E.Yu., Rebrov A.P., Nikitina N.M. Morning clinical conference in a therapeutic hospital: is it needed today? *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):120-125. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-120-125.

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

Введение

Среди многообразия и значительного количества различных конференций и мероприятий в работе врача стационара утренняя клиническая конференция занимает особое место и относится наряду с самостоятельным ведением пациентов, обходами, клиническими разборами и т.п. к основным видам деятельности. Можно утверждать, что утренняя конференция — форма образовательной, организационно-методической,

воспитательной работы клинического коллектива в условиях стационара. Это ежедневный формат общения специалистов, место встречи коллег, краткое интеллектуальное и профессиональное обсуждение значимых аспектов диагностики и лечения, возможность оперативного решения организационных вопросов, то есть важная часть жизни и профессии [1,2,3]. Превращенная в формальность, утренняя конференция не представляет интереса для сотрудников и утрачивает как ценность, так и многочисленные

функции [1]. Однако, если утренняя конференция не сведена к дежурному формализованному мероприятию в виде «пятиминутки» с простым перечислением вновь поступивших пациентов, объявлениям и т.п., её практическую пользу во многих отношениях трудно переоценить [1,2]. В процессе утренней клинической конференции происходит представление информации о пациенте, её обсуждение и анализ, формирование заключения в виде диагноза, перечня дифференциально-диагностических состояний, постановка целей и задач для оптимальных дальнейших действий по оказанию помощи пациентам. То есть все базовые компетенции врача соответствующей специальности находят краткое отражение в данном формате работы. Руководитель структурного подразделения имеет возможность при систематическом проведении утренней конференции проводить в жизнь политику и стратегию оказания медицинской помощи [1], осуществлять контроль её качества [4], организовывать взаимодействие между службами и подразделениями, доводить до сведения сотрудников содержание приказов и особенности ведения медицинской документации и т.п.

Сотрудники кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского медицинского университета ежедневно проводят утренние конференции на клинической базе девяти терапевтических отделений многопрофильного стационара — областной клинической больницы. В работе таких конференций участвуют врачи и заведующие отделениями терапевтического профиля, среди которых представлены все базовые разделы клинической медицины (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, ревматология, нефрология, эндокринология), сотрудники кафедры.

Обращения к истории работы любого стационара, в прошлом или в наши дни, свидетельствуют о том, что клинические конференции — обязательный атрибут их деятельности с самого основания лечебного учреждения. Возможно, редкое упоминание такого формата в литературе как раз обусловлено восприятием его как чего-то очень привычного, повседневного и само собой разумеющегося в деятельности стационара и профессиональной жизни сотрудников. Утренние конференции, клинические обходы и разборы — наиболее традиционные формы организации работы врачей в стационаре [5], в которых проявляется работа наставника, его педагогическая миссия в профессиональном и гуманитарном смысле. Специфика работы на утренних конференциях складывалась в зависимости от профиля стационара или его отделений. На утренней врачебной конференции в любом лечебном учреждении рассматриваются

аспекты диагностики и лечения госпитализированных пациентов. При этом в стационарах хирургического профиля основное внимание уделялось предоперационному обсуждению пациентов, планированию оперативных вмешательств, оценке результатов операций. В терапевтических отделениях акцент всегда делался на сложных в диагностическом отношении клинических ситуациях, внедрении новых методов диагностики и лечения.

Несмотря на очевидные преимущества и достоинства утренней конференции, ответ на вопрос, вынесенный в заглавие статьи (Можно ли обойтись без утренней конференции?) не столь однозначен. К сожалению, некоторые лечебные учреждения отказываются от этого формата или сводят его к формальной «пятиминутке» с представлением данных о количестве поступивших, выписанных пациентов и т.п. Являясь горячими сторонниками проведения полноценных утренних клинических конференций с практической реализацией всех функций, о которых говорится в статье, воспользуемся опытом недавнего прошлого. Пандемия COVID-19 в этом смысле проиллюстрировала деятельность врачей стационара без утренних конференций в связи с перепрофилированием отделений на оказание помощи пациентам с коронавирусной инфекцией. При улучшении эпидемической ситуации и возвращении к нормальному ритму работы утренние конференции возобновились. И все (и руководители, и сотрудники) осознали, насколько не хватало утренних конференций в аспектах междисциплинарного общения и обсуждения, быстрого принятия решений по обследованию пациентов, актуальной научной информации, наставничества, воспитания молодых кадров. Профессора и доценты, ведущие конференцию, констатировали необходимость заново осваивать с аудиторией азы работы на утренней конференции, напоминая принципы изложения информации в докладах врачей, её анализа, выводов. Даже опытным коллегам пришлось заново привыкать к необходимости четкого представления информации, аргументации при обосновании диагностических заключений, профессионального ведения дискуссии, чтения литературы и т.п. Вновь пришедшие в коллектив врачи и ординаторы и вовсе впервые обучались этим навыкам, заодно формируя у себя положительный стереотип восприятия такого формата. Утренняя клиническая конференция (а не её суррогат в виде «пятиминутки») имеет важнейшее значение именно в аспекте воспитания молодых кадров. Вопрос её педагогического значения заслуживает более подробного обсуждения, что мы планируем сделать в отдельной публикации.

О регламентации времени утренней конференции

Сотрудники кафедры госпитальной терапии проводят конференции, на которых присутствуют врачи девяти отделений терапевтического профиля, и одно только перечисление дежурными врачами вновь поступивших пациентов уже занимает немало времени. Для реализации поставленных перед утренней клинической конференцией задач невозможно свести её к формату «пятиминутки», но без разумного ограничения времени не обойтись. В современном динамичном темпе и в условиях высокой интенсивности работы врача «затягивание» времени утренней конференции может рассматриваться как недостаток, приводящий к потере интереса врачей, снижению концентрации внимания, неправильному восприятию. Таким образом, время, отведённое на утреннюю конференцию в наших условиях, составляет не менее 15 минут, а максимальная продолжительность конференции не должна превышать 30 минут. Это позволяет, с одной стороны, полноценно решать поставленные задачи, с другой — не затягивать время, отнимая его у лечебного процесса.

Представление информации дежурным врачом

Основное требование к докладу дежурного врача — ясное и краткое изложение медицинской информации перед аудиторией. Если для плановых и стабильных пациентов допустимо просто озвучивание нозологии и показаний к госпитализации, то для тяжёлых и неясных в диагностическом отношении больных требуется более подробное представление информации: жалоб, основных моментов анамнеза, патологических изменений, выявленных при физическом и лабораторно-инструментальном обследовании. Для врачей с опытом работы и хорошо образованных молодых специалистов это не составляет особой сложности, но подготовка дежурного врача к докладу на утренней конференции обязательна. Обычно это осознание ключевых моментов собственного доклада, выделение проблемы, формулировка трудностей, если таковые имеются. Иногда при отсутствии достаточного опыта врачу проще кратко сформулировать в письменном виде основные положения своего сообщения. Это облегчает не только сам доклад и его восприятие аудиторией, но и последующую работу ведущего конференции по анализу и обсуждению представленной информации. В то же время доклады опытных врачей, заведующих отделениями, преподавате-

лей кафедры нередко служат естественным примером представления информации на утренней конференции, в том числе и в плане владения русским языком, построения речи и артикуляции.

Роль ведущего утреннюю конференцию

Роль ведущего утреннюю конференцию во все времена была определяющей. В самом деле от мастерства, целеполагания, представлений и опыта ведущего конференцию зависит её успех и полноценная реализация всех функций, которые эта форма работы выполняет. Ведущий клиническую конференцию в многопрофильном стационаре должен внимательно выслушать доклады дежурных врачей нескольких структурных подразделений, прокомментировать, при необходимости, представленную информацию, задать вопросы докладчикам, присутствующим врачам и руководителям отделений, заострив внимание на трудных и дискуссионных вопросах, и стимулируя обсуждение. Неслучайно отказ от проведения утренних конференций в некоторых стационарах иногда связывают с психологической неготовностью руководителя в процессе ведения решать множество задач в высоком темпе на глазах у аудитории [1].

Дежурный врач, испытывая затруднения в самостоятельной постановке диагноза или тактических действиях по оказанию помощи, в представлении информации может подсознательно уходить от проблемы, маскируя её перечислением стандартного набора элементов диагноза, не озвучивая причин тяжести состояния пациента. В этом случае задача ведущего конференцию — уловить эти трудности, постановкой вопроса выявить проблему. Например, доложено о тяжёлом состоянии (одышка, тахипноэ, невозможность занять горизонтальное положение) пожилого пациента, длительно и много курящего, с нормотермией, без признаков бронхиальной обструкции, перенесенных инфарктов миокарда, стенокардии и гипертензии в анамнезе, госпитализированного в кардиологическое отделение. Сформулированный предварительный диагноз из двух заболеваний — ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни лёгких — явно не объясняет ситуации. Ведущий конференцию выясняет, что при эхокардиографии выявлено значительное количество жидкости в полости перикарда и констатирует угрозу тампонады. Тут же намечается алгоритм обследования, предусматривающий выполнение компьютерной томографии грудной клетки, консультации кардиохирурга, пункции перикар-

да. В течение максимально короткого времени выясняется диагноз — «Периферический рак лёгких с метастатическим поражением плевры и перикарда, дренируется перикард в качестве паллиативной помощи». Конечно, диагноз не поставлен на утренней конференции, однако намечен план обследования пациента, установлен контроль за его реализацией со стороны руководителя подразделения, подчеркнута необходимость повышенного и срочного внимания к пациенту. Нередко бывает так, что вопросы, заданные ведущим по докладу дежурного врача на утренней конференции, в дальнейшем определяют и диагностический поиск, и тактику лечения. В этом случае очень важно вернуться к этому пациенту на следующий день, обсудить динамику состояния и проконтролировать выполнение ранее намеченных действий по обследованию и лечению. Например, выявлена тяжёлая анемия у пациента, госпитализированного в «непрофильное» отделение. Признаков кровотечения нет. Вопросы ведущего конференцию акцентируют внимание на показателях красной крови, а именно на эритроцитарных индексах. Выясняется, что гиперхромный характер анемии делает высоко вероятным пернициозный генез. В обсуждении участвуют представители других отделений, в работе которых подобные случаи встречаются чаще, и их предложения дополняют план обследования. В развитии ситуации констатируется гемолиз с развитием острого почечного повреждения. В конечном итоге устанавливается аутоиммунный хронический фундальный гастрит, В12-дефицитная анемия с гемолитическим компонентом, которая эффективно и успешно лечится. Оба приведённых примера демонстрируют роль ведущего конференцию опытного клинициста в стратегии обследования пациента, планирование не только обследования, но привлечения специалистов и срочность консультаций, эффективность междисциплинарного обсуждения.

Завершая конференцию, ведущий должен сделать объявления организационного характера, поделиться сведениями об актуальных проблемах клинической медицины, полученными из литературных источников и масштабных научно-практических мероприятий и все это, а иногда и многое другое, уложить в 15–30 минут.

Каждая из этих составляющих ведения утренней клинической конференции требует исполнительского мастерства и чёткой организации. Именно поэтому право ведения утренней конференции в многопрофильном стационаре предоставляется руководителю учреждения или его заместителю по лечебной работе, а в случае работы кафедры на базе стационара — с участием заведующего кафедрой или наиболее опытных

профессоров и доцентов. Формат утренней конференции в данной ситуации имеет значение в формировании единого коллектива, без проведения границ между сотрудниками кафедры и больницы. Сотрудники кафедры, получившие опыт ведения конференции и впоследствии связавшие деятельность с практическим здравоохранением, обычно в дальнейшем успешно проводят утреннюю конференцию в новых лечебных учреждениях, следуя усвоенным принципам.

Очень важным видом совместной работы на утренней конференции является обсуждение летальных исходов с анализом причин, механизмов танатогенеза, формулировкой окончательного диагностического заключения перед направлением на патологоанатомическое исследование, а также – результатов последнего. Поскольку этот формат работы имеет уникальное значение для формирования клинического мышления и требует более подробного обсуждения, мы надеемся вернуться к этому вопросу в дальнейшем.

Донесение важной и новой медицинской информации на утренней конференции

Разумеется, для подробного освещения содержания основополагающих и значимых для клинической медицины документов (новые клинические рекомендации, международные согласительные документы, приказы министерства здравоохранения и образования) и событий (международные и национальные конгрессы, съезды и т.п.), необходим отдельный формат конференций, лекций, семинаров. Однако краткая информация (в пределах 10–15 минут) вполне может преподноситься аудитории на утренней конференции. Обычно ведущий конференции или сотрудник, участвующий в работе таких мероприятий, делает краткое сообщение. Преимуществом такого информирования, помимо лаконичного стиля, является возможность врачей различных специальностей быть в курсе значимых медицинских событий, даже находящихся вне непосредственной сферы их профессиональных интересов, следовательно, расширить кругозор врача. Очень полезно доверять работу по подготовке важных информационных сообщений молодым специалистам, особенно клиническим ординаторам и аспирантам, формируя тем самым их научное и клиническое мышление. Информация, представленная на утренней конференции, может носить административный характер и относиться к организации работы и образовательного процесса в конкретном учреждении, особенностям ведения документации, экспертизы и т.п.

Формат утренней клинической конференции может с успехом быть адаптирован под потребности конкретного лечебного учреждения [3]. Руководство учреждения определяет состав участников, место и время проведения, повестку рассматриваемых вопросов. Следует отметить, что наряду с другими видами деятельности такая форма работы также способна развиваться с течением времени и появлением новых возможностей и технологий. Например, оснащение современной техникой аудиторий позволяет демонстрировать методы визуализации в диагностике при обсуждении пациентов, некоторые клиники, рассредоточенные территориально, широко используют видеосвязь при проведении конференций и т.п.

Заключение

Таким образом, утренняя клиническая конференция, правильно организованная и проводимая с участием сотрудников клинической кафедры на базе многопрофильного стационара, может представлять собой концентрированную форму медицинского образования и подготовки кадров, где отрабатываются базовые врачебные компетенции и решаются организа-

ционные вопросы, поэтому её проведение в стационаре, на наш взгляд, абсолютно необходимо. Несомненными достоинствами утренней клинической конференции являются систематичность (проводится ежедневно), оптимальная продолжительность, многофункциональность. Указанные достоинства реализуются при ведущей роли руководителя конференции с соблюдением определенных требований к представлению материала остальными участниками обсуждения. Формат утренней клинической конференции вносит существенный вклад в формирование единого коллектива медицинского учреждения, где врачи, сотрудники кафедры, представители администрации и вспомогательных служб объединены общей целью оказания квалифицированной и своевременной помощи пациентам.

Многопрофильность лечебного и научного учреждения, возможность междисциплинарного взаимодействия, рождение новых подходов на стыке специальностей во многом определяют прогресс и конкретного коллектива, и клинической медицины в целом.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мильникова С.И. Врачебные конференции и клинические обходы в системе управления качеством медицинской помощи. *Медицинская статистика и оргметодработа в учреждениях здравоохранения*. 2016;12:43-46. Mylnikova S.I. Medical conferences and clinical rounds in the medical care quality management system. *Medicinskaya statistika i orgmetodrabota v uchrezhdeniyah zdravoohraneniya*, 2016;12:43-46. (In Russ.).
2. Ludvigsson A, Wernberg E, Pikwer A, Åkeson J. Morning conferences for anaesthesiologists - to be or not to be? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(8):971-977. DOI: 10.1111/aas.12116
3. McNeill M, Ali SK, Banks DE, Mansi IA. Morning report: can an established medical education tradition be validated? *J Grad Med Educ*. 2013;5(3):374-384. DOI: 10.4300/JGME-D-12-00199.1
4. Панюшин К.А., Потехин Н.П., Саркисов К.А., Старовойтова И.М., Орлов Ф.А. Утренняя врачебная конференция как элемент контроля качества медицинской помощи в госпитале. *Военно-медицинский журнал*. 2014;4(335):59-60. Panyushin K.A., Potekhin N.P., Sarkisov K.A., Starovojtova I.M., Orlov F.A. Morning medical conference as an element of quality control of medical care in the hospital. *Voenno-meditsinskij zhurnal*. 2014;4(335):59-60. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ74161
5. Кондурцев В.А. *Обход больных в стационаре: организация, задачи, методика, деонтология*: [в 2 ч.]. Самара: СОМИАЦ, 2008. Kondurtsev V.A. *Bypassing patients in a hospital: organization, tasks, methodology, deontology*: [in 2 hours]. Samara: SOMIATS, 2008. (In Russ.)

Информация об авторах

Пonomарева Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID ID: 0000-0001-6187-7525, ponomareva_elena1@mail.ru.

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID ID: 0000-0002-3463-7734, andreyrebrov@yandex.ru.

Information about the authors

Elena Yu. Ponomareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID ID: 0000-0001-6187-7525, ponomareva_elena1@mail.ru.

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia; ORCID ID: 0000-0002-3463-7734, andreyrebrov@yandex.ru.

Natalia M. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine Saratov State

Никитина Наталья Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; ORCID:0000-0002-0313-1191, nikina02@yandex.ru.

Medical University named after VI Razumovsky, Saratov, Russia;
ORCID:0000-0002-0313-1191, nikina02@yandex.ru.

Получено / *Received*: 11.05.2024

Принято к печати / *Accepted*: 02.06.2024

АКАДЕМИК АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ МАРТЫНОВ

29.10.1937 – 19.05.2024



19 мая 2024 г. в возрасте 86 лет после долгой борьбы с тяжёлым хроническим заболеванием ушел из жизни выдающийся ученый и врач, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства СССР, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Анатолий Иванович Мартынов.

Анатолий Иванович родился в Москве 22 октября 1937 г. В 1964 г. он окончил с отличием Второй Московский медицинский институт, продолжил обучение в клинической ординатуре и аспирантуре, а с 1969 г. стал ассистентом кафедры госпитальной терапии лечебного факультета. В 1971 г. Мартынов А.И. был принят на должность доцента кафедры госпитальной терапии Московского медицинского стоматологического института. С 1980 г. Анатолий Иванович прошёл карьерный путь в практическом здравоохранении от заведующего отделением кардиологии Объединённой спецбольницы с поликлиникой Четвёртого Главного управления при Минздраве СССР, главного врача Центральной клинической больницы до начальника Медцентра Управления делами Президента РФ. В 2002 г. Мартынов А.И. был избран на должность заведующего кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета Московского медикостоматологического университета. В 2006 г. стал заместителем генерального директора по науке

и новым технологиям Медцентра Управления делами мэра и правительства г. Москвы.

Научная деятельность А.И. Мартынова включала изучение дисплазии соединительной ткани сердца, безболевой ишемии миокарда, нарушений сна при артериальной гипертонии, метаболических эффектов антигипертензивной терапии, диастолической функции сердца. Он — один из ведущих специалистов по изучению функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией.

А.И. Мартынов предложил систему первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, участвовал в разработке комплекса мероприятий по наблюдению пациентов после операций на сердце, лечению и реабилитации больных после перенесённого инфаркта миокарда, а также пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости.

Активная научная деятельность Анатолия Ивановича нашла отражение в более чем 400 публикациях и монографиях, руководствах, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий. Совместно с академиками РАН В.С. Моисеевым и Н.А. Мухиным был опубликован двухтомник «Внутренние болезни», признанный лучшим учебником по терапии для медицинских вузов. Под руководством Мартынова А.И. подготовлены 7 докторских и 26 кандидатских диссертаций.

На протяжении 12 лет с 2012 г. А.И. Мартынов возглавлял Российское научное медицинское общество терапевтов. Под его руководством Общество активно развивалось. Статус РНМОТ значительно вырос как внутри страны, так и за её пределами. В 2015 г. впервые в истории отечественной медицины под председательством академика Мартынова А.И. в Москве был успешно проведён Европейский конгресс терапевтов.

Анатолий Иванович уделял большое внимание развитию медицинского сообщества в регионах, организовывал научные мероприятия, проводил образовательные семинары РНМОТ. Академик неоднократно посещал Ростов-на-Дону. Совместно с Ростовским региональным отделением РНМОТ Анатолий Иванович организовывал ежегодные научно-практические мероприятия, которые всегда находили активный отклик и заинтересованность у врачей ЮФО.

Выдающийся ученый, добрый и талантливый педагог, личность, наделённая высокой интеллигентностью и порядочностью, академик Мартынов Анатолий Иванович всегда был открыт к общению, в том числе с молодыми специалистами. Под его руководством традиционно ежегодно проводились конкурсы молодых врачей, студентов и ординаторов. Уважительное отношение к Учителям, стремление к саморазвитию и профессиональному росту Анатолий Иванович на протяжении всей своей профессиональной деятельности закладывал в основы становления молодого специалиста.

А.И. Мартынов инициировал создание официального журнала РНМОТ «Терапия» и стал его бессменным главным редактором. Кроме того, академик был главным редактором журнала «Медицина критических состояний», член редколлегии журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Артериальная гипер-

тензия», «Старшее поколение», член редакционного совета журнала «Успехи геронтологии». Кроме того, Мартынов А.И. являлся почетным членом Европейской Федерации внутренней медицины (EFIM), членом президиума Всероссийского научного общества кардиологов, членом и председателем Экспертного совета по терапии ВАК, экспертом Совета при Президенте РФ по науке и высоким технологиям.

Свидетельством признания вклада Анатолия Ивановича в отечественную медицину явились многочисленные награды и ордена, среди них орден «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медали «Отличнику здравоохранения СССР» и «Ветеран труда», орден Русской Православной Церкви «Святого благоверного князя Даниила Московского» 3 степени, «Почётным знаком ГО».

Российское терапевтическое сообщество понесло невосполнимую утрату. Светлая память об академике Мартынове Анатолии Ивановиче навсегда останется в сердце учеников и коллег.

