

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russia Journal
of Therapeutic Practices

№ 1 /2020

Том
Vol. 1



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 4 раза в год

Т.1, №1, 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии:

г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25.
Тел. (863) 263-05-56.
Дата печати: 18.05.20. Зак. №373.
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 это-
го издания не может быть преобразована
любым способом без предварительного со-
гласования с издателем.

Материалы представленных статей рецен-
зируются согласно требованиям к публи-
кации, регламентированным ВАК.

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

The publication is published 4 times a year

Vol.1, №1, 2020

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

HSCIENCE EDITOR:

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

Postal address:

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

Address of the printing house:

3, M. Gorkiy str., Rostov-on-Don
Tel.: (863) 244-44-42.
Print date: 18.05.20. Order 373.
Circulation: 1000. Price is free

Registered by the Federal service for
supervision of communications, information
technology and mass communications
(Roskomnadzor)
ПН № 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

Design, layout - printing house
344022, Russia, Rostov-on-Don,
Nakhichevsky street 29.

СОДЕРЖАНИЕ:

Клинические рекомендации

РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КОНТЕКСТЕ ПАНДЕМИИ COVID-19	8–27
---	------

Мнение эксперта

Драпкина О.М. ПОПУЛЯЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	28–32
--	-------

Обзоры

Гиляревский С.Р. ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТАКТИКЕ ПРИ ОСТРОМ ВЫРАЖЕННОМ ПОВЫШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОТСУТСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ.	33–37
Канорский С.Г. НА ПОРОГЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПЕРВЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ ISCHEMIA	38–42
Ишевская О.П., Намитов А.М., Космачева Е.Д. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА КАК ЭКВИВАЛЕНТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST	43–49
Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ, ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ. ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ТЕРАПЕВТУ?	50–55

Лекции

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Шатохина О.Н. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ)	56–63
---	-------

Оригинальные исследования

Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. СОЧЕТАННЫЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЧАСТОТА, КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ	64–69
Балязина Е.В., Бондарева О.И., Балязин В.А., Евсюк О.М. КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА	70–77
Горбань Е.В., Корочанская Н.В., Горбань В.В. КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ	78–83
Кастанаян А.А., Карташова Е.А., Железняк Е.И. ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПРОЦЕССЫ ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА.....	84–90
Отарова Ж.З., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Давыдова А.Ф., Денисова Н.Н., Шухардина Е.Л. ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	91–96

Клинические случаи

Батюшин М.М., Бронуицкая Н.А., Тодоров С.С., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Найдя А.В. КОЖНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В АССОЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК	97–100
Породенко Н.В., Звягинцева Ю.Г., Запеева В.В., Сиротенко Д.В., Кузнецова М.Н., Коротких А.А. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	101–105

Страницы истории

Шлык С.В., Крамская С.В. ИСТОРИЯ ДОНСКОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ НАУЧНОЙ ШКОЛЫ	106–109
---	---------

Медицина и право

Брижак З.И. ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ.....	110–112
--	---------

CONTENTS:

Guidelines

GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CIRCULATORY DISEASES IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC.....	8–27
---	------

Expert opinion

<i>Drapkina O.M.</i> POPULATION PREVENTION AS THE FIRST STAGE OF A PREVENTIVE CONTINUUM IN THE PRIMARY HEALTH CARE OF THE RUSSIAN FEDERATION.....	28–32
--	-------

Review

<i>Gilyarevsky S.R.</i> CHANGING PERCEPTIONS OF TACTICS IN ACUTE MARKED INCREASE IN BLOOD PRESSURE IN THE ABSENCE OF DAMAGE TO TARGET ORGANS	33–37
<i>Kanorskii S.G.</i> ON THE THRESHOLD OF CHANGES IN THE TREATMENT OF STABLE CORONARY HEART DISEASE: FIRST RESULTS OF THE ISCHEMIA TRIAL	38–42
<i>Ishevskaia O.P., Namitkov A.M., Kosmacheva E.D.</i> ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNS OF ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA EQUIVALENTS OF ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION.....	43–49
<i>Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Zhukova N.V., Kostyukova E.A.</i> AORTIC STENOSIS, DIAGNOSIS, TREATMENT TACTICS. WHAT IS IMPORTANT FOR THE THERAPIST TO KNOW?	50–55

Lectures

<i>Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Shatokhina O.N.</i> DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA.....	56–63
--	-------

Original Articles

<i>Balabantseva A.P., Klyaryts`kaya I.L., Ostapenko A.I.</i> COMBINED NSAID-INDUCED LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: FREQUENCY, CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES, TREATMENT	64–69
<i>Baliazina E.V., Bondareva O.I., Baliazin V.A., Evusiak O.M.</i> COMPLEX DIAGNOSTICS OF NEUROVASCULAR CONFLICT IN PATIENTS WITH CLASSIC TRIGEMINAL NEURALGIA.....	70–77
<i>Gorban E.V., Korochanskaya N.V., Gorban V.V.</i> CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, COMORBID WITH PEPTIC ULCER DISEASE	78–83
<i>Kastanayan A.A., Kartashova E.A., Zheleznyak E.I.</i> THE EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON ENERGY PRODUCTION IN CONDITIONS OF CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA	84–90
<i>Otarova ZH.Z., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Davidova A.F., Denisova N.N., Shuchardina E.L.</i> FEATURES OF CARDIOVASCULAR LESIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE AGE OF ONSET OF THE DISEASE	91–96

Clinical Cases

<i>Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Todorov S.S., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Nayda A.V.</i> CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS WITH KIDNEY DAMAGE. CLINICAL CASE	97–100
<i>Porodenko N.V., Zvyaginceva U.G., Zapevina V.V., Sirotenko D.V., Kuznecova M.N., Korotkih A.A.</i> DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PANCREATIC CANCER.....	101–105

Historical background

<i>Shlyk S.V., Kramskaya S.V.</i> THE DON THERAPEUTIC SCIENTIFIC SCHOOL.....	106–109
---	---------

Medicine and Law

<i>Brizhak Z.I.</i> TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF LEGISLATION OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE FIELD OF HEALTH PROTECTION.....	110–112
--	---------

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами первый номер нового научно-практического медицинского журнала, который получил название «Южно-Российский журнал терапевтической практики».

Создание нового журнала – большая ответственность, проблемы и трудности, но это и новые возможности, новые перспективы!

В условиях современной терапевтической практики врачу необходимо не только видеть целостную картину заболевания, зачастую на стыке различных областей и направлений медицины, но и ориентироваться в потоке информации, современных рекомендациях, результатах исследований. Нашей задачей является повышение образовательной активности врачей, предоставление возможности получать



информацию о современных подходах к диагностике и лечению различных заболеваний, новых клинических исследованиях, распространять и внедрять опыт коллег. Мы надеемся, что общими усилиями журнал станет авторитетной площадкой профессионального общения врачей разных специальностей.

На страницах журнала вниманию читателей будут предлагаться обзоры, лекции, национальные и зарубежные рекомендации, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев.

Позвольте выразить благодарность членам Редакционного Совета и Редакционной Коллегии за активную поддержку нового журнала! Ваш опыт, авторитет и высокий профессионализм позволят добиться успехов в реализации задач и достижении целей.

Приглашаем всех заинтересованных специалистов к творческому сотрудничеству. Выражаем уверенность, что новый журнал будет полезен как в клинической практике, так и в научной деятельности. Ваши интерес и активное участие – залог успешного развития журнала!

Искренне желаем всем здоровья, терпения и успехов в борьбе за здоровье наших пациентов!

*С.В. Шлык,
Ректор ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор*

Глубокоуважаемые коллеги!

От лица редакции рада приветствовать Вас на страницах «Южно-Российского журнала терапевтической практики»! Первый номер журнала сформирован при участии ведущих специалистов страны и региона. В этом номере вниманию читателей предлагаются клинические рекомендации, обзоры, лекция для практикующих врачей, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев.

Учитывая актуальность проблемы COVID-2019, ставшей глобальным явлением 2020 г., распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и возникшие сложности ведения больных с сочетанием коронавирусной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний, в помощь специалистам предлагаем «Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19», подготовленное ведущими экспертами страны.

Статья член-корреспондента РАН О.М. Дранкиной посвящена популяционной профилактике как базовой составляющей системы укрепления общественного здоровья. Автором подробно описаны мероприятия, разработанные Министерством Здравоохранения РФ, направленные на формирование здорового образа жизни.

Актуальнейшая проблема обозначена в обзоре профессора С.Р. Гиляревского, в котором автор представляет мнение экспертов Европейского общества кардиологов о тактике при остром выраженном повышении артериального давления в отсутствие поражения органов-мишеней и дает четкие практические рекомендации.

Чрезвычайно интересным представляется обсуждение результатов проспективного рандомизированного клинического исследования ISCHEMIA, предложенное профессором С.Г. Канорским. Опираясь на полученные данные, автор делает заключение о том, что при стабильной ИБС основные усилия целесообразно направлять, прежде всего, на оптимизацию медикаментозной терапии.

В обзоре, посвященном аортальному стенозу как частому проявлению клапанной болезни сердца, подробно изложены современные представления о тактике ведения таких пациентов в зависимости от тяжести аортального стеноза, его клинических проявлений, возраста пациентов и сопутствующей патологии.

С учетом актуальности проблемы острого коронарного синдрома, заслуживает внимания статья об электрокардиографических признаках острой ишемии миокарда как эквивалентах острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. Авторами выполнен систематический обзор литературы по паттернам острого коронарного синдрома без подъема ST, ассоциированного с критическим стенозом или окклюзией, что важно для своевременного выполнения реваскуляризации.

В клинической практике врачи нередко сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики при наличии анемического синдрома. В лекции для практикующих врачей авторы подробно описали



диагностические критерии анемий разного генеза, современные подходы к диагностике и лечению, что, безусловно, поможет ориентироваться в сложных клинических ситуациях.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным вопросам заболеваний желудочно-кишечного тракта, оптимизации лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, проблеме нейроваскулярного конфликта как причине классической невралгии тройничного нерва, особенностям ведения коморбидных больных. Надеемся, что результаты исследований заинтересуют врачей различных специальностей.

В разделе «Клинические случаи» вниманию читателей предлагаются разборы двух диагностически трудных клинических случаев. Интересным представляется описание этапов ведения пациента, у которого было выявлено сочетание лейкоцитокластического васкулита и хронического гломерулонефрита, подтвержденных морфологически. Во втором клиническом случае продемонстрированы трудности диагностики рака поджелудочной железы при нетипичном течении опухолевого процесса, что дополнит знания врачей о данной патологии.

Особого внимания заслуживает публикация С.В. Шлык, в которой представлен исторический материал о терапевтических школах на Дону от истоков их зарождения до настоящих дней, позволивший с благодарностью вспомнить тех, кто создавал терапевтическую службу.

Безусловно, внимание врачей привлечет статья З.И. Брижак, посвященная тенденциям развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

Мы надеемся, что представленные в номере материалы окажутся интересными и полезными для вашей практической и исследовательской деятельности.

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

Перепечатано из:

Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3801/2841>

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19*

Рабочая группа: Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А., Виллеальде С. В., Григорьева Н. Ю., Дупляков Д. В., Звартау Н. Э., Козиолова Н. А., Лебедев Д. С., Мальчикова С. В., Медведева Е. А., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Орлова Я. А., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Петрова М. М., Ребров А. П., Ситникова М. Ю., Соловьева А. Е., Тарловская Е. И., Трукшина М. А., Федотов П. А., Фомин И. В., Хрипун А. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Явелов И. С., Яковлев А. Н.

Рецензенты: Беленков Ю. Н., Галявич А. С., Недошивин А. О., Абдуллаев А. А., Барбараш О. Л., Васюк Ю. А., Габинский Я. Л., Глезер М. Г., Голухова Е. Э., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мацкеплишвили С. Т., Недогода С. В., Погосова Н. В., Поздняков Ю. М., Попов С. В., Чумакова Г. А., Шальнова С. А., Якушин С. С.

*Данное руководство актуально на 01.04.2020. Следите за обновлениями информации на сайте Российского кардиологического общества www.scardio.ru

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, острый коронарный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист кардиолог СЗФО, ЮФО, СКФО, ПФО, главный внештатный специалист кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, генеральный директор, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Конради А. О.* — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Арутюнов Г. П. — д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапии, ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Арутюнов А. Г. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Баутин А. Е. — д.м.н., доцент, зав. НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5031-7637, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Виллеальде С. В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Дупляков Д. В. — д.м.н., заместитель главного врача НИИ по медицинской части ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, директор, Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Звартау Н. Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры внутренних болезней Лечебного факультета Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Пермского ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь,

ORCID: 0000-0001-7003-5186, Лебедев Д. С. — д.м.н. профессор РАН, з.д.н., руководитель научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Медведева Е. А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Михайлов Е. Н. — д.м.н., руководитель научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, ORCID: 0000-0002-8160-5612, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Певзнер Д. В. — д.м.н., зав. блоком интенсивной терапии, ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Соловьева А. Е. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ведущий специалист службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Тарловская Е. И. — д.м.н., зав. кафедрой терапии и кардиологии Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Трукшина М. А. — н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности института сердца и сосудов, врач-кардиолог консультативного диагностического центра, ФГБУ НЦМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0003-3597-6794,

Федотов П.А. — к.м.н., в.н.с. НИО сердечной недостаточности, зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Фомин И.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Хрипун А.В. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, директор областного сосудистого центра ГБУ РО РОКБ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Чесникова А.И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Шапошник И.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Явелов И.С. — д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Яковлев А.Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, зав. научно-исследовательской лабораторией острого коронарного синдрома, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Лечебного факультета Института медицинского образования, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-5656-3978.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ahleague@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, АРНИ — антагонисты рецепторов неприлизина, ДЛАСис — систолическое давление в легочной артерии, ДЛП — давление в левом предсердии, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция

легких, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КТ — компьютерная томография, КОЛ — кардиогенный отек легких, КСО — конечный систолический объем, КШ — кардиогенный шок, МНО — международное нормализованное отношение, МОК — минутный объем кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — левый желудочек, НВПС — нестероидные противовоспалительные средства, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема ST, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом ST, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПДКВ — положительное давление конца выдоха, ПЖ — правый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СИ — сердечный индекс, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УО — ударный объем, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ЦВД — центральное венозное давление, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический про-пептид.

Рукопись получена 23.03.2020

Рецензия получена 30.03.2020

Принята к публикации 31.03.2020



Для цитирования: Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллеальде С.В., Григорьев-ва Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартан Н.Э., Козилова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801



Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic

Authors/Task Force Members: Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Ya.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Yu., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N.

Document Reviewers: Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Nedoshivin A.O., Abdullaev A.A., Barbarash O.L., Vasyuk Yu.A., Gabinsky Ya.L., Glezer M.G., Golukhova E.Z., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Matskeplishvili S.T., Nedogoda S.V., Pogossova N.V., Pozdnyakov Yu.M., Popov S.V., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Yakushin S.S.

*This guidelines is current as of 01.04.2020. Follow the information updates on the website of the Russian Society of Cardiology www.scardio.ru

Key words: COVID-19, cardiovascular diseases, prevention, acute coronary syndrome.

Relationships and Activities: not.

Shlyakho E.V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Konradi A.O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Arutyunov G.P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Arutyunov A.G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Bautin A.E. ORCID: 0000-0001-5031-7637, Boytsov S.A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Villevalde S.V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Grigoryeva N. Yu. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Zvartau N.E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Lebedev D.S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Malchikova S.V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Medvedeva E.A. ORCID: 0000-0002-5130-5192, Mikhailov E.N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Orlova Ya. A. ORCID: 0000-0002-8160-5612, Pavlova T.V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Pevsner D.V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Petrova M.M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Rebrov A.P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177,

Solovyova A.E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Tarlovskaya E.I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Trushkina M.A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Fedotov P.A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Fomin I.V. ORCID: 0000-0003-0258-5279, Khripun A.V. ORCID: 0000-0001-6765-2837, Chesnikova A.I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Yavelov I.S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978.

Received: 23.03.2020 **Revision Received:** 30.03.2020 **Accepted:** 31.03.2020

For citation: Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Ya.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Yu., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801

Введение

В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые часто встречаются в популяции. Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения сердечно-сосудистой системы, особенно, в случае тяжёлого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных с ССЗ.

Сочетание коронавирусной инфекции с ССЗ создаёт дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объёмом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным вопросам и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов. В то же время инициированы сотни рандомизированных клинических исследований, которые позволят дать убедительные ответы на имеющиеся вопросы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов.

Представленный документ отражает позицию, основанную на имеющихся данных, и будет обновляться по мере получения новых доказательств.

О новой коронавирусной инфекции

- Коронавирусы (Coronaviridae) — большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома.

- SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) — новый штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019г и вызывающий опасное инфекционное заболевание — COroNaVIrus Disease 2019 (COVID-19).

- Однопочечный РНК-содержащий вирус.

- Основные пути передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Возможность и значимость фекально-орального пути изучается ввиду подтвержденного выделения жизнеспособного вируса в кале.

- Инфицирование клетки хозяина через экзопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), миокарде, почках, эндотелии, эпителии кишечника (вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов).

- Возможна передача от заболевших лиц и бессимптомных носителей.

- Устойчивость вируса в окружающей среде: в аэрозоле на протяжении 3 ч; на поверхностях из пластика до 72 ч, из нержавеющей стали — 48 ч, из меди — 4 ч, на картоне — 24 ч. Обсуждается устойчивость до 17 дней, согласно результатам исследования вспышки на двух круизных лайнерах.

- Длительность выделения вируса у заболевших зависит от формы заболевания. В среднем выделение из респираторных отделов — около 10 дней при легкой форме, 7-12 дней при умеренных, 14 дней и более — при тяжелых. Обсуждается более длительное выделение вируса при нетяжелых формах, однако жизнеспособность вируса при этом не подтверждена.

- Инкубационный период: в среднем 4-5 дней (от 2 до 7), достигает 24 дней. У 97,5% пациентов основные симптомы развиваются в течение 11,5 дней после заражения.

- Клиническая картина, течение заболевания:

- 80% легкое течение, 15% — тяжелое, 5% — критически тяжелое.

- Неспецифичные симптомы (при легких формах): лихорадка (44-98%), кашель (46-82%), одышка (20-64%), симптомы со стороны верхних дыхательных путей, заложенность носа (5-25%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (10%; обычно манифестируют до появления респираторных симптомов).

- При тяжелых формах: пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, шок, цитокиновый шторм.

- Причины госпитализации в отделение интенсивной терапии: дыхательная недостаточность с гипоксией (сообщения о быстром ухудшении и потребности в интубации в течение 12-24 ч), шок (редко, но может развиваться на поздних стадиях). Среднее время от появления симптомов до поступления ~10 дней.

- Прединдикторы неблагоприятного прогноза:

- Демографические: возраст >65 лет, мужской пол;

- Сопутствующие заболевания: ССЗ (включая артериальную гипертензию (АГ)), заболевания легких, сахарный диабет (СД), злокачественные новообразования, иммуносупрессия;

- Результаты лабораторных исследований: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, D-димера;

— Высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Последовательная оценка органной недостаточности).

• Летальность: колеблется от 1 до 5% (уровень существенно различается в зависимости от страны, возраста, сопутствующих состояний, доступности медицинских ресурсов, уровня охвата населения диагностикой и готовности системы к оказанию помощи большому числу пациентов с тяжелым течением).

• Причины смерти:

~53% дыхательная недостаточность;

~33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности (СН);

~7% СН.

Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ

• Любой инфекционный процесс может спровоцировать развитие острых и обострение хронических ССЗ.

• Наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции.

• Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и СД.

Частота и исходы при сочетании COVID-19 и ССЗ при COVID-19

• АГ и СД — наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19.

• У пациентов с тяжелым течением (в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), смерть) — более высокая частота ССЗ.

• Более высокая летальность у пациентов с ССЗ. В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 (n=72314), при наличии АГ она составила 6%, СД — 7,3%, ССЗ — 10,5%.

• Механизмы этих ассоциаций неясны. Обсуждаются:

— Более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста (согласно имеющимся отчетам Китая, США и Италии, наиболее высокая смертность наблюдается у пожилых).

— Функциональные нарушения иммунной системы.

— Повышенные уровни АПФ2.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19

• При COVID-19 в одном исследовании (n=41) отмечалось миокардиальное повреждение (диагностированное на основании повышения высокочувствительного тропонина I), в другом исследовании

(n=138) — острое кардиальное повреждение (7,2% случаев), шок (8,7%) и аритмии (16,7%), большинство из пациентов с этими осложнениями требовали интенсивной терапии.

Ухудшение течения хронических ССЗ при респираторных вирусных инфекциях

• Декомпенсация вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва.

• Высокий риск осложнений вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении у пациентов с СН и ИБС характеризуются особенно высоким риском, при этом рекомендуются препараты, стабилизирующие бляшки, такие как статины.

• Риск тромботических осложнений (например, тромбоза стентов) вследствие прокоагулянтного эффекта воспаления, использование антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может способствовать снижению риска.

• Развитие полиорганной недостаточности, вероятно, опосредованное провоспалительным цитокиновым ответом при вирусных инфекциях.

Острое миокардиальное/кардиальное повреждение при COVID-19

• Поражение сердечно-сосудистой системы может диагностироваться у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19.

• Возможные механизмы:

— Сигнальные пути АПФ2, вовлеченные в каскад повреждения сердца (снижение экспрессии АПФ2, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС));

— Патологический системный воспалительный ответ, который проявляется “цитокиновым штормом”, вызванным дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа, приводит к полиорганной недостаточности, и в т.ч. к поражению сердечно-сосудистой системы;

— Дыхательная дисфункция и гипоксия (окислительный стресс, внутриклеточный ацидоз и повреждение митохондрий), приводящие к повреждению кардиомиоцитов;

— Дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва;

— Риск разрыва атеросклеротической бляшки вследствие вирус-индуцированного воспаления;

— Риск тромботических осложнений (например, тромбоза стента) ввиду прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления;

— Микроваскулярное повреждение, вследствие гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий.

Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений

• Неясно, сохраняется ли риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. 12-летнее наблюдение пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV, продемонстрировало изменения липидного обмена по сравнению с пациентами без анамнеза данной инфекции. Учитывая, что SARS-CoV-2 имеет структуру, аналогичную SARS-CoV, этот новый вирус может также вызвать метаболические нарушения, что требует оценки при ведении пациентов с COVID-19.

• Нередко смертность определяется вовлечением других органов (например, легких). Необходим междисциплинарный подход при ведении тяжелых случаев и длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами.

Повреждение сердечно-сосудистой системы, ассоциированное с противовирусной терапией

• Обсуждается ассоциированное с противовирусной терапией поражение сердца при лечении COVID-19 (см. раздел Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и ССЗ). Поэтому при лечении COVID-19, особенно при использовании противовирусных препаратов, необходим регулярный мониторинг риска кардиотоксичности.

Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19

Общие рекомендации по оценке кардиального статуса при пандемии COVID-19

• Грамотное распределение потоков пациентов и очередности выполнения вмешательств. Рассмотреть возможность отложить/перенести любое исследование или процедуру, которые вряд ли напрямую повлияют на выбор тактики ведения или исходы в течение следующих нескольких месяцев.

— Решения о том, какие исследования/процедуры выполнять (или не выполнять), должны основываться на индивидуальной оценке риска с учетом клинического статуса пациента и должны быть задокументированы в медицинской карте.

— Предпочтительное выполнение исследований, которые могут проводиться альтернативными способами или дистанционно.

— Использование телемедицинских технологий и изолированных рабочих станций для чтения и интерпретации для обеспечения социального дистанцирования и ограничения риска вирусного воздействия на персонал.

— Телеметрия (удаленный мониторинг) должна использоваться для всех пациентов в критическом состоянии.

• Усилия по поддержанию здоровья персонала, выполняющего исследование, технического персонала и обследуемых пациентов. Использо-

вание средств индивидуальной защиты с учетом вида исследования, статуса пациента по инфекции COVID-19, места выполнения исследования.

— Опрос пациентов и посетителей при записи на обследование/прием и на входе в медицинское учреждение на симптомы острого респираторного заболевания (лихорадка, кашель, затрудненное дыхание) или желудочно-кишечные симптомы и вероятность заражения SARS-CoV-2 в последние 2 недели.

— Социальное дистанцирование — расстояние не менее 1,8 м между людьми в месте ожидания исследования и в кабинете/на рабочем месте, насколько это возможно.

— Заболевшие работники должны оставаться дома.

— Соблюдение гигиенических правил пациентом, техническим персоналом и специалистами. При недоступности мыла и воды — использование дезинфицирующего средства для рук, содержащего не менее 60% спирта. Соблюдение стандартных мер предосторожности для инфекций, передаваемым воздушно-капельным путем.

— Увеличение интервалов между исследованиями для обеспечения достаточного времени для обработки оборудования.

• Разработка локальных протоколов и стандартных операционных процедур в отдельных учреждениях.

Контроль симптомов

• Настороженность в отношении COVID-19 у пациентов, впервые обратившихся к врачу с жалобами на сердцебиение и чувство стеснения в груди.

• Оценка сопутствующих респираторных симптомов (лихорадка и кашель) и эпидемиологического анамнеза.

Электрокардиография

• При появлении жалоб на аритмию, ощущение сердцебиения, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния.

• Перед началом лечения азитромицином, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром+ритонавиром — оценка продолжительности интервала QT, скорректированного по формуле Bazett (QTc), она не должна превышать 480 мс; далее мониторинг 1 раз в 5 дней или при появлении жалоб.

• Ежедневная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) при тяжелой форме COVID-19.

• По возможности — печать ЭКГ осуществлять с внутреннего монитора, чтобы минимизировать контаминацию оборудования.

Контроль уровня биомаркеров

• Роль различных лабораторных маркеров в оценке тяжести клинического статуса и прогноза у пациентов с COVID-19 в настоящее время изучается.

- Следует рассмотреть регулярный контроль уровня тропонина (ежедневно в ОРИТ, через день — у стационарных пациентов) для выявления пациентов группы риска.

- Изолированного повышения тропонина недостаточно для диагностики инфаркта миокарда (ИМ), необходимо учитывать клинические проявления, изменения ЭКГ, данных эхокардиографии (ЭхоКГ). Частота острого ИМ I типа при COVID-19 низкая.

- Более высокие уровни интерлейкина-6, D-димера, глюкозы, фибриногена, высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови являются маркерами тяжести COVID-19 и могут быть использованы для стратификации риска и определения тактики ведения пациентов.

- Диагностика тромботических осложнений согласно действующим рекомендациям.

- BNP или NT-proBNP — биомаркеры миокардиального стресса, часто повышаются у пациентов с тяжелыми респираторными заболеваниями. Клиническая значимость этих изменений неясна.

- Повышение BNP или NT-proBNP не должно служить основанием для изменения/интенсификации терапии СН в отсутствие клинических оснований.

- Проведение ЭхоКГ у пациентов с COVID-19 и повышением натрийуретических пептидов следует ограничить случаями, когда результаты исследования предположительно могут повлиять на исход.

ЭхоКГ

- Не рекомендовано рутинное выполнение в условиях пандемии COVID-19.

- Использование только по показаниям, при условии, что результаты исследования обеспечат клиническую пользу:

- Ухудшение в клиническом состоянии пациента;

- Значительное повышение уровня тропонина;

- Значимые изменения на ЭКГ;

- Шок;

- СН *de novo*;

- Развившаяся стойкая аритмия.

- Ограничить продолжительность исследования за счёт участия только опытного персонала, использования сокращённых протоколов, направленных на решение конкретной клинической задачи;

- Выполнять исследование по месту оказания помощи для снижения риска распространения инфекции, связанного с транспортировкой пациента;

- Запись исследования для возможности дистанционной интерпретации результата, привлечения других экспертов к анализу;

- Чреспищеводную ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ по возможности отложить;

- Ограничить участие в исследованиях у пациентов с подозреваемым/подтверждённым COVID-19 у медицинского персонала из групп высокого риска:

- В возрасте старше 60 лет;

- С хроническими ССЗ;

- С бронхолёгочной патологией;

- Беременных;

- С компрометированным иммунным статусом.

Ультразвуковое исследование легких

- Рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики одышки, оценки характера, выраженности поражения легочной ткани и динамики, особенно в условиях недоступности компьютерной томографии (КТ) легких.

Нагрузочное тестирование

- Нагрузочные тесты как правило не рекомендованы у лиц с активной инфекцией COVID-19;

- Любой вопрос о возможности выполнения нагрузочных тестов должен решаться кардиологом.

КТ и магнитно-резонансная томография

- Необходимо оценить целесообразность проведения исследования в каждом конкретном случае. У пациентов с подозрением на инфицирование и у пациентов с подтвержденной COVID-19 польза от КТ сердца в большинстве клинических сценариев, вероятно, будет ниже, чем риск воздействия и заражения медицинского персонала. Эти случаи должны рассматриваться на индивидуальной основе.

- КТ сердца может быть предпочтительным методом обследования для исключения ИБС или коронарной анатомии высокого риска (по сравнению с коронарной ангиографией), для исключения тромбоза ушка левого предсердия и внутрисердечного тромбоза до выполнения кардиоверсии (по сравнению с чреспищеводной ЭхоКГ).

- Срочное выполнение КТ сердца рекомендуется в следующих ситуациях:

- Острая боль в грудной клетке с достаточной клинической вероятностью ИБС;

- Стабильная боль в грудной клетке с высоким риском осложнений или при подозрении на коронарную анатомию высокого риска;

- Пациенты, требующие срочного вмешательства (например, транскатетерной имплантации/реконструкции аортального или митрального клапанов, закрытия ушка левого предсердия);

- Оценка состояния ушка левого предсердия при острой фибрилляции предсердий перед восстановлением синусового ритма;

- Острое развитие кардиомиопатии в стационаре при низкой-промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда КТ сердца может изменить тактику ведения;

- Оценка дисфункции искусственного левого желудочка (ЛЖ);

- Острая симптомная дисфункция протеза клапана, инфекционный эндокардит, перивальву-

лярное поражение при инфекционном эндокардите, возможный абсцесс клапана;

— Вновь выявленные образования сердца, предположительно, злокачественные, при необходимости планирования биопсии или хирургического вмешательства;

— Исключение тромбоза ЛЖ при сомнительной ЭхоКГ, когда альтернативные диагностические исследования (например, магнитно-резонансная томография (МРТ)) невозможны.

Заболевания сердечно-сосудистой системы при COVID-19

АГ

• Больным с АГ не рекомендуются плановые визиты к терапевту и кардиологу, при наличии технической возможности они могут быть заменены на телемедицинские консультации и телемониторинг.

• Коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций.

• Для пациентов на ИВЛ и парентеральном питании целесообразно отменять таблетированные препараты и проводить коррекцию АД парентерально в зависимости от данных мониторинга.

• Следует избегать избыточного снижения АД, особенно <110/70 мм рт.ст.

• Поскольку не установлен целевой уровень АД для больных COVID-19, следует использовать стандартные целевые уровни АД для пациентов с учётом возраста и коморбидной патологии.

• Несмотря на то, что на сегодняшний день ассоциация тяжелого течения инфекции и плохого прогноза с приемом блокирующих РААС препаратов не доказана, следует собирать анамнез о приеме таких препаратов и рассматривать пациентов на хронической терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния.

Хронические коронарные синдромы

Ассоциированные риски при COVID-19

• Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС.

• Механизмы множественные (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ).

Тактика ведения

• Обобщенного мнения в отношении тактики ведения пациентов с хронической ИБС в условиях пандемии COVID-19 на сегодняшний день нет.

• Ключевые положения:

— Продолжить прием всех рекомендованных препаратов, с особым вниманием к терапии, стабилизирующей бляшку (статины, аспирин, блока-

торы РААС, бета-адреноблокаторы). В настоящее время нет доказательств рисков, ассоциированных с приемом сердечно-сосудистых препаратов, и вероятностью заражения коронавирусной инфекцией. Возможны лекарственные взаимодействия (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).

— Рассмотреть возможность усиления анти-тромбоцитарной терапии у пациентов с предшествующими вмешательствами на коронарных артериях.

— Определить пациентов группы риска развития осложнений в краткосрочном периоде, требующих приоритетного внимания.

— Исключить острый коронарный синдром (ОКС) (ЭКГ, анализ уровня тропонина), рассмотреть индивидуально в зависимости от клиники необходимость визуализирующих методов (ЭхоКГ, КТ сердца, коронарной ангиографии). Выполнение КТ сердца может быть предпочтительнее коронарной ангиографии с учетом высокой нагрузки на персонал рентген-ангиографических операций в условиях высокого потока экстренных пациентов.

ОКС при COVID-19

Частота

• Точных данных о частоте ОКС при COVID-19 нет. Возможна более высокая заболеваемость в период пандемии.

Особенности в период пандемии

• ОКС (острый ИМ и нестабильная стенокардия) — неотложное состояние, характеризующееся сохраняющейся высокой частотой неблагоприятных исходов в период лечения в стационаре и ассоциированное со значимым увеличением риска неблагоприятных событий в отдалённом периоде.

• Высокий риск развития ОКС характерен для тех же категорий пациентов (старшие возрастные группы, сопутствующие АГ, СД, ИБС), что и тяжелое течение COVID-19 с высоким риском летального исхода.

• Развитие ОКС может быть патогенетически связано с инфекционным процессом и провоцироваться им.

• Специфическое поражение миокарда, характерное для COVID-19 и часто сопровождающееся повышением уровня тропонина, может создавать трудности при дифференциальной диагностике и способствовать гипердиагностике ОКС на фоне коронавирусной инфекции.

• В случае поступления значительного числа пациентов с COVID-19 в условиях относительного дефицита ресурсов системы здравоохранения и необходимости проведения медицинской сортировки поступающих пациентов с ОКС, следует ориентироваться на возможность отложить проведение чрес-

кожного коронарного вмешательства (ЧКВ) пациентам невысокого риска при условии проведения в полном объёме консервативной терапии, сохранении доступа к экстренным ЧКВ пациентам высокого риска и с жизнеугрожающими осложнениями.

- В случае появления симптомов ОКС, изменений ЭКГ, повышения уровня тропонина, нарушений локальной сократимости и снижения глобальной сократимости ЛЖ по данным ЭхоКГ у пациента с тяжёлым течением COVID-19, нуждающегося в лечении в условиях реанимационного отделения, необходима тщательная оценка целесообразности выполнения коронарографии, поскольку в подавляющем большинстве подобных случаев данные изменения не связаны со значимым обструктивным поражением коронарного русла или интракоронарным тромбозом.

- Наличие COVID-19 или необходимость проведения противоэпидемических мероприятий не должны приводить к ограничению доступа пациентов с ОКС к необходимой медицинской помощи, прежде всего, ЧКВ.

Диагностика

- В условиях распространения коронавирусной инфекции повышение уровня тропонина может определяться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией или ИМ 2 типа, развившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов определения уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины (см. раздел Контроль уровня биомаркеров).

- При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений — типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости ЛЖ, характерные осложнения (нарушения ритма и острая СН).

- Рутинное определение уровня тропонина пациентам без клинических проявлений ОКС, имеющих неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется.

Маршрутизация

- Маршрутизация пациентов с ОКС на уровне региона в условиях эпидемии должна быть пересмотрена.

- В случае наличия в регионе нескольких ЧКВ-центров, расположенных на небольшом расстоянии (например, в пределах одного города) следует рассмотреть возможность направлять пациентов с подтверждённым COVID-19 или высоким риском инфекции (симптомы, установленный контакт с больным) и ОКС в один изолированный ЧКВ-центр;

- При наличии только одного ЧКВ центра, располагающего несколькими рентгеноперационными, одна из них должна быть выделена в изоли-

рованную зону для инфицированных пациентов, со строгим разделением потоков пациентов с коронавирусной инфекцией (или её высокой вероятностью) и неинфицированных, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии;

- При наличии одного ЧКВ-центра с одной рентгеноперационной необходимо разделение потоков пациентов в зависимости от эпидемиологического статуса, включая отдельные палаты реанимации и интенсивной терапии, и внедрение протокола проведения интервенционных вмешательств инфицированным пациентам с соблюдением необходимых мер защиты и проведением заключительной дезинфекции.

- При изменении порядка маршрутизации пациентов с ОКС необходимо учитывать имеющиеся региональные особенности (доступные возможности проведения реперфузионной терапии, дополнительный коечный фонд, возможности амбулаторного наблюдения в случае ранней выписки), текущую эпидемиологическую ситуацию и её прогнозируемую динамику.

- Информирование населения о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при появлении болей в грудной клетке и других симптомов ОКС имеет особую важность в условиях эпидемии и карантинных мероприятий, когда доля пациентов, обратившихся за помощью в поздние сроки заболевания, увеличивается.

- Следует рассматривать прямую транспортировку пациентов наиболее высокого риска в региональные сосудистые центры даже из отдалённых районов.

- Стабильные пациенты с ОКС без подъёма сегмента ST (ОКСбпST), как и стабильные пациенты с ОКС с сопутствующей COVID-19, могут направляться в региональные стационары без возможности проведения инвазивных вмешательств с целью снижения нагрузки на ведущие стационары региона, осуществляющие оказание высокотехнологической помощи, с последующим переводом для ЧКВ в случае дестабилизации или рекомендацией отсроченного проведения вмешательства в случае эффективности консервативной терапии.

- Рекомендуется организация региональных консультативных центров для распределения потоков пациентов, в т.ч. в зависимости от вероятности сопутствующего COVID-19, проведения дистанционных консультаций, включая передачу ЭКГ для решения вопроса о целесообразности тромболитической терапии и принятии решения о маршруте госпитализации.

- Рекомендуется организация амбулаторного наблюдения пациентов, выписанных из стационара, с использованием дистанционных технологий, с целью поддержки ранней выписки из стационара пациентов, находящихся в стабильном состоянии.

Противоэпидемические меры при оказании помощи пациентам с ОКС

- Оценку эпиданамнеза, наличия симптомов, характерных для COVID-19 (особенно, одышки), измерение температуры тела необходимо проводить на возможно более ранних этапах оказания помощи, оптимально — на догоспитальном этапе. Больных с высокой вероятностью наличия COVID-19 необходимо госпитализировать в профилированные стационары, при их наличии в регионе.

- В учреждениях на уровне приёмных отделений необходимо организовать оценку поступающих пациентов с ОКС, более детальную у пациентов в стабильном состоянии. Потоки пациентов с ОКС без симптомов вирусной инфекции или пневмонии, с низкой вероятностью COVID-19, и пациентов с известным контактом с инфицированными и/или симптомами коронавирусной инфекции целесообразно разделить с момента поступления в стационар, однако все экстренно госпитализированные в стационар пациенты, вплоть до лабораторного исключения коронавирусной инфекции, должны рассматриваться как инфицированные.

- Экстренная помощь пациентам должна оказываться с неукоснительным соблюдением мер эпидемиологической защиты, необходима специальная подготовка персонала для минимизации связанных с данными мерами задержек.

- Экстренно госпитализируемые с представлением об ОКС пациенты должны подвергаться в стационаре тестированию на COVID-19. У пациентов с отрицательным тестом в стабильном состоянии следует рассматривать раннюю выписку из стационара на амбулаторное наблюдение для увеличения доступности коечного фонда и снижения риска инфицирования в условиях стационара.

Общие рекомендации по тактике ведения

- При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения тактики лечения, так и в отношении медикаментозной терапии.

- Следует учитывать возможность значимых межлекарственных взаимодействий при одновременном назначении противовирусных препаратов со статинами, антиагрегантными препаратами и пероральными антикоагулянтами, однако в настоящее время данная проблема изучена недостаточно для обоснования практических рекомендаций.

ОКС с подъемом сегмента ST

- При ОКС с подъемом ST (ОКСпST) в качестве оптимального метода реперфузионной терапии в ранние сроки заболевания следует рассматривать про-

ведение первичного ЧКВ, если возможна своевременная транспортировка пациента в инвазивный стационар.

- Высокая частота отсутствия обструктивного поражения коронарного русла по данным коронарной ангиографии у пациентов с ОКСпST в сочетании с коронавирусной инфекцией и необходимость строгих противоэпидемических мер не должны служить ограничением для проведения коронарографии пациенту с убедительными клиническими проявлениями заболевания. Вместе с тем, в случае тяжёлого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития ИМ 1 типа низка, и проведение коронарографии в большинстве случаев нецелесообразно.

- Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки пациента с ОКСпST в инвазивный стационар или ограниченности ресурсов ЧКВ-центра, в т.ч. невозможности безопасно выполнить вмешательство в рекомендуемые сроки пациенту с подтверждённой коронавирусной инфекцией или высокой её вероятностью. Ограниченные возможности выполнения первичных ЧКВ инвазивными стационарами в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации следует рассматривать как основание для расширения использования тромболитической терапии на догоспитальном этапе.

ОКСбпST

- У пациентов с ОКСбпST в сочетании с COVID-19 следует проводить тщательную дифференциальную диагностику и стратификацию риска для определения показаний к проведению коронарографии.

- У пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия).

- У пациентов с подтверждённым или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКСбпST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа, предпочтительна первоначальная консервативная стратегия с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния либо отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции.

- В сравнении с проведением стресс-тестов КТ-коронарная ангиография более предпочтительна для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с представлением об ОКСбпST (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).



Сокращения: КАГ — коронароангиография, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

Нарушения ритма сердца при COVID-19

Частота

- Неспецифическое, учащенное сердцебиение было общим проявлением инфекции у 7,3%, аритмия отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19.
- Аритмии были более распространены у пациентов, находящихся в ОРИТ, по сравнению с другими стационарными пациентами (44,4% vs 6,9%).

Механизмы

- Причины развития аритмий при COVID-19 не определены, могут быть обусловлены нарушениями метаболизма, гипоксией, нейрогормональными или воспалительными изменениями в условиях вирусной инфекции у пациентов как с наличием ССЗ, так и без их анамнеза (см. раздел Взаимосвязи COVID-19 с ССЗ).
- Возможный механизм — гипокалиемия, генез которой связывают с потенциальным воздействием вируса на РААС.
- Противовирусные препараты могут приводить к удлинению интервала QT, что требует регулярного ЭКГ-контроля.
- Возникновение злокачественных тахиаритмий при повышении уровня тропонина должно вызывать подозрение в отношении наличия у пациента миокардита.

Диагностика

- Регистрация ЭКГ в 12 отведениях, прикроватный ЭКГ-мониторинг у пациентов, находящихся в ОРИТ;
- Определение уровня тропонина;
- Определение уровня N-концевого натрийуретического про-пептида (NT-proBNP) при стойких и злокачественных нарушениях ритма;
- Оценка центральной венозной сатурации (ScvO₂) при наличии центрального венозного доступа у пациентов в ОРИТ (цель ScvO₂ >60%);
- Оценка тиреоидного статуса (определение уровня тиреотропного гормона);
- ЭхоКГ по месту оказания помощи.

Лечение

- На сегодняшний день не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19.
- Изучаемая в настоящее время терапия для лечения COVID-19 может иметь лекарственное взаимодействие с антиаритмическими препаратами и/или применение такой терапии само по себе может быть ассоциировано с развитием тахи- и/или брадиаритмий (см. раздел Аспекты диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19).

- Неотложная терапия при тахикардиях у пациентов с COVID-19:

- Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий:

- Бета-адреноблокаторы при отсутствии СН и/или шока.

- При наличии СН или пограничном/низком артериальном давлении (АД) целесообразно применение амиодарона. Нет данных о более высоком риске поражения легких на фоне терапии амиодароном.

- При нестабильной гемодинамике — электрическая кардиоверсия.

- Желудочковая тахикардия.

- Отсутствие пульса: начать сердечную реанимацию.

- Стабильная гемодинамика: консультация кардиолога.

- Амиодарон 150 мг или лидокаин 100 мг внутривенно х 1.

Организация работы службы аритмологии

- У пациентов с подтвержденной/подозреваемой инфекцией COVID-19 рекомендуется отложить все плановые интервенционные вмешательства, в т.ч. катетерные абляции тахикардий и имплантации устройств коррекции нарушений проводимости и лечения СН.

- При наличии экстренных и жизненных показаний — интервенционные/хирургические аритмологические вмешательства имеют смысл осуществлять после оценки риска и потенциальных преимуществ вмешательства.

- На время пандемии COVID-19 плановые визиты пациентов для оценки и коррекции работы имплантированных устройств целесообразно перенести. Контроль работы имплантированных устройств по возможности осуществлять с помощью средств дистанционного мониторинга.

Миокардит и перикардит при COVID-19

Частота, клинические варианты, влияние на прогноз

- Среди 150 пациентов с инфекцией COVID-19 зарегистрировано в структуре 68 летальных исходов, миокардит с развитием острой СН диагностирован в 7% случаев.

- В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

- Миокардит и перикардит являются потенциальными проявлениями COVID-19 и возможной причиной острого кардиального повреждения.

- Описаны случаи молниеносного (фульминантного) миокардита в условиях высокой вирусной нагрузки с образованием мононуклеарных инфильтратов по данным аутопсийного исследования.

- Однако в настоящее время нет данных о подтвержденных перикардите или миокардите, ассоциированных с инфекцией COVID-19, по результатам биопсии или МРТ сердца.

Диагностика

- ЭхоКГ по месту оказания помощи, при необходимости полный протокол трансторакальной ЭхоКГ.

- Биомаркеры: тропонин, креатинфосфокиназа-МВ, NT-proBNP.

- В настоящее время не определена роль эндомикардиальной биопсии.

- Выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой экспертов.

Тактика

- Принципы лечения: коррекция СН и противовирусная терапия.

- По мере получения новых данных возможно обсуждение применения для лечения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен.

- У пациентов с низким сердечным выбросом, не отвечающим на медикаментозную терапию, показана механическая поддержка кровообращения.

- В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации.

СН и COVID-19

Частота и влияние на прогноз

- Пациенты с СН составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и осложнений.

- В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% vs 11,7%).

- В США в ОПИТ клинически выраженную СН имели 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в ИВЛ.

Общие рекомендации по тактике ведения

- Соблюдение основных принципов, касающихся образа жизни, изложенных в действующих рекомендациях.

- Плановое посещение медицинских учреждений, социальных структур или плановую госпитализацию во время пандемии COVID-19 целесообразно отложить.

- Проведение плановой вакцинации и санации полости рта нецелесообразно в связи с высоким риском контаминации COVID-19 в медицинских учреждениях.

- Больным, находящимся в листе ожидания трансплантации сердца, должна быть обеспечена возможность телефонного контакта с лечащим врачом.

Особенности мониторинга статуса СН при лихорадке

- Лихорадка любого происхождения существенно влияет на водно-солевой обмен и увеличивает нагрузку на сердце.

- Особенности мониторинга статуса больного хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при лихорадке:

- Необходима 3-часовая термометрия с ведением дневника.

- Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и вес пациента (взвешивание в стандартных условиях натошак), измерять АД сидя и стоя с внесением показателей в соответствующий дневник.

- Резкое сокращение приема жидкости (<1,5 л) при лихорадке у больного СН нецелесообразно, однако употреблении объема более 2 литров может привести к нарастанию застоя.

- При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя (нарастание веса, одышки, потребности в возвышенном положении) или гиповолемии (снижение АД в ортостазе >10 мм рт.ст., нарастание гематокрита, появление головокружения при вставании).

- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, поэтому в такой ситуации необходимо контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.

- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим препаратом (все нестероидные противовоспалительные средства (НВПС), ввиду риска нефротоксичности и снижения эффективности диуретической терапии, противопоказаны).

Лекарственная терапия при стабильном течении ХСН:

- Необходимо продолжить прием всех рекомендованных препаратов.

- В настоящее время нет доказательств о рисках применения иАПФ и АРА при инфицировании SARS-CoV-2.

- Не обоснована отмена базовой медикаментозной терапии (иАПФ/антагонисты рецепторов неприлизина (АРНИ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) в комбинации с бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и диуретиками при необходимости) у больного стабильной СН или у пациента с легкими формами COVID 19 (без поражения легких).

- В случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS CoV-2, терапия иАПФ/АРА (АРНИ — ?) может быть временно остановлена. Позиция по отмене АРНИ при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии на фоне инфекции в настоящий момент не определена.

Тактика в случае нарастания одышки у больного ХСН при подозрении на инфекцию COVID-19

- Усиление одышки может быть связано как с декомпенсацией СН, так и с ТЭЛА, или развитием дыхательной недостаточности при пневмонии, которая и в отсутствие COVID-19 может привести к тяжелой декомпенсации СН.

- Необходимы:

- Тщательный сбор эпидемиологического анамнеза;

- Выявление лихорадки и оценка респираторных симптомов (ринит, увеличение частоты дыхательных движений, кашель, хрипы);

- Рентгенография легких в двух проекциях, или ультразвуковое исследование легких, или КТ органов грудной клетки;

- Оценка маркеров воспаления (С-реактивного белка) и развернутого клинического анализа крови (лимфоцитопения или лейкоцитоз);

- ЭхоКГ по месту оказания помощи.

- Лечебная тактика в случае появления лихорадки:

- Парацетамол является предпочтительным жаропонижающим.

- Необходимо ежедневно контролировать объем выпитой и выделенной жидкости и массу пациента, измерять АД сидя и стоя.

- При значительном потоотделении, одышке целесообразно увеличить употребление жидкости, а дозу диуретика корректировать в зависимости от выраженности застоя или гиповолемии.

- Повышение объема потребляемой жидкости и/или возрастающая доза диуретиков могут способствовать развитию гипонатриемии, рекомендовано контролировать содержание натрия в крови и своевременно ликвидировать его дефицит.

Оценка уровня NT-proBNP

- При возможности определения уровня NT-proBNP у пациента с нарастающей одышкой может быть рекомендована следующая тактика:

- NT-proBNP ≥2000 пг/мл — наивысший риск; приоритет для очного осмотра и госпитализации;

- 400 ≤ NT-proBNP <2000 пг/мл — пациенты с промежуточным риском, могут нуждаться в заочном консультировании и проведении ЭхоКГ по возможности.

Критические нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19

- Тяжелые нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19 могут быть:

— Результатом поражения сердца (впервые развившимся как осложнение COVID-19 или декомпенсацией ХСН);

— Результатом развития выраженной системной воспалительной реакции (часто называемой “цитокиновым штормом”), которая, учитывая инфекционное происхождение, должна быть обозначена как септический шок.

• По своему гемодинамическому профилю повреждения сердца при COVID-19 могут протекать как кардиогенный шок (КШ) или в виде кардиогенного отека легких (КОЛ).

• Тяжелые нарушения гемодинамики являются показаниями для госпитализации в ОРИТ с обязательным обеспечением следующих диагностических процедур:

— ЭКГ, ЭхоКГ и рентгенография органов грудной клетки.

— Мониторинг за состоянием пациента — ЭКГ, пульсоксиметрия, измерение АД.

— Рекомендуются катетеризация артерии с инвазивным постоянным измерением АД (при наличии технических возможностей и соответствующей подготовки персонала).

— Должна быть выполнена катетеризация центральной вены (подключичной или яремной) и обеспечена возможность измерения центрального венозного давления (ЦВД).

• Панель лабораторных исследований должна включать: клинический анализ крови, общий анализ мочи, электролиты крови (калий, натрий), общий белок и альбумин, креатинин и мочевины, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, общий билирубин, лактат, NT-proBNP, тропонин, коагулограмму (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО)). Обязательно выполнение анализа газового состава артериальной крови и крови из катетера, расположенного в центральной вене (SvO_2), с возможностью анализа показателей кислотно-основного состояния.

• Указанные базовые лабораторные и инструментальные тесты позволят определить причину критических расстройств гемодинамики и начать дифференцированную интенсивную терапию.

КШ у пациентов с COVID-19

• КШ — это сочетание артериальной гипотонии (АДсис <90 мм рт.ст.) при нормальной волеической нагрузке сердца с признаками гипоперфузии органов и тканей.

• Основа патогенеза — выраженное снижение производительности сердца (снижение минутного объема кровообращения (МОК)) с развитием гипоперфузии органов и тканей, приводящей к их

тяжелой гипоксии, а затем — к полиорганной недостаточности.

• Причины КШ при COVID-19:

— тяжелый вирусный миокардит, приводящий к катастрофическому снижению сократительной способности миокарда;

— наиболее тяжелая степень острой декомпенсации СН у пациентов с COVID-19 и сопутствующим заболеванием сердца.

• Диагностика: тяжелая артериальная гипотония при COVID-19 при наличии 2 дополнительных критериев — нарушения перфузии тканей и выраженного снижения производительности сердца.

• О гипоперфузии и гипоксии тканей свидетельствуют следующие лабораторные показатели (должны оцениваться в динамике, поскольку могут свидетельствовать об адекватности проводимой терапии и являются доказанными предикторами неблагоприятного исхода КШ):

— Снижение SvO_2 <65% (при условии отсутствия анемии и артериальной гипоксемии (SpO_2 >90%)).

— Увеличение разницы в парциальном давлении углекислого газа (CO_2) между артериальной кровью и кровью из центрального венозного катетера ($\Delta AVpCO_2$) >5 мм рт.ст.

— Повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л.

— На поздних стадиях некомпенсированного КШ появляются признаки полиорганной недостаточности — азотемия, рост концентрации аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, амилазы.

• Ключевое значение для диагностики КШ имеет подтверждение снижения МОК. Учитывая влияние антропометрических показателей на величину МОК, при диагностике нарушений гемодинамики необходимо использовать индексированный показатель — сердечный индекс (СИ), рассчитываемый как отношение МОК к площади поверхности тела (ППТ):

— $СИ (л/мин/м^2) = МОК / ППТ$.

• О КШ свидетельствует $СИ < 2,2 л/мин/м^2$. Для расчета ППТ можно использовать следующую формулу: $ППТ (м^2) = ((рост, см \times масса тела, кг) / 3600)^{1/2}$.

• В клинической практике у пациента с COVID-19 определить снижение СИ можно с помощью нескольких подходов:

— ЭхоКГ. Традиционный расчет объемов ЛЖ по методу Симпсона позволяет определить ударный объем (УО) как разницу конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов. Исходя из того, что: $МОК (л/мин) = УО \times ЧСС$ (частота сердечных сокращений), для расчета СИ можно использовать следующую формулу: $СИ (л/мин/м^2) = ((КДО - КСО) \times ЧСС) / ППТ$. Для определения УО

может быть использована доплерометрия потока в выходном тракте левого или правого желудочка (ПЖ). При этом: $УО \text{ (мл)} = VTI \times S$, где VTI — интеграл скорость-время (площадь под кривой доплерограммы), а S — площадь поперечного сечения выходного тракта ПЖ или ЛЖ. Следует обратить внимание на дополнительные признаки — снижение фракции выброса ЛЖ, повреждение клапанного аппарата, легочную гипертензию.

— Метод Фика. Для расчета СИ по методу Фика необходимы показатели SvO_2 , SaO_2 (или сатурация (SpO_2) по пульсоксиметру), содержание гемоглобина: $МОК \text{ (л/мин)} = VO_2 / ((SaO_2 - SvO_2) \times Hb \text{ (г/л)} \times 1,34)$, где VO_2 (потребление кислорода, мл/мин) = $125 \times ППТ$.

— Применение методов препульмональной (катетер Сван-Ганца) или транспульмональной ($PiCCO$) термодилуции (при соответствующем техническом обеспечении).

Интенсивная терапия КШ при COVID-19

- Обеспечение адекватной преднагрузки ЛЖ. Для решения вопроса о необходимости дополнительной инфузионной терапии рекомендуется пробное назначение 200 мл кристаллоидного раствора или тест с пассивным подъемом ног на 40° .

- При приросте АД или увеличении производительности сердца по данным ЭхоКГ необходима дополнительная инфузионная терапия — аккуратное введение с постоянным контролем эффективности.

- Критерии прекращения инфузии: увеличение производительности сердца и АД, рост ЦВД >12 мм рт.ст., увеличение систолического давления в легочной артерии (ДЛАСис) по данным ЭхоКГ >35 мм рт.ст.

- В случае уверенности в достижении адекватной преднагрузки и сохранении при этом сниженной производительности сердца, артериальной гипотонии и нарушений перфузии тканей, рекомендовано назначение инотропной терапии:

- Дофамин в дозе 2,5–8 мкг/кг/мин,
- Добутамин в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин,
- Эпинефрин (адреналин) в дозе 0,03–0,4 мкг/кг/мин,

- Левосимендан в нагрузочной дозе 6–12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1–0,2 мкг/кг/мин,

- В настоящее время нет убедительных данных в пользу большей эффективности того или иного инотропного препарата из указанных выше или их сочетания. Тактика основывается на анализе гемодинамического профиля и учете индивидуальных особенностей пациента.

- В случаях рефрактерной артериальной гипотонии необходимо назначение вазопрессора — норэпинефрина (норадреналина) в дозе 0,03–0,5 мкг/

кг/мин. Следует избегать использования дофамина в качестве вазопрессора, поскольку это требует применения высоких доз (10–20 мкг/кг/мин), ассоциированных с тяжелыми побочными эффектами и повышением летальности.

- Цели интенсивной терапии КШ: повышение АД до нормального уровня и восстановление адекватной перфузии тканей.

- Критерии успешной терапии КШ: снижение уровня лактата, повышение SvO_2 , уменьшение $\Delta AVpCO_2$, восстановление темпа диуреза.

Особенности терапии КШ у пациентов с острой декомпенсацией ХСН

- Главная особенность диагностики — исходное значительное снижение производительности сердца, причем СИ у многих больных ХСН III ФК до развития декомпенсации не превышает 2,2 л/мин/м². Суждение о снижении СИ на фоне КШ необходимо строить исходя из данных, полученных до развития настоящей декомпенсации, например, выполненной ранее ЭхоКГ.

- При оценке волемического статуса и решении вопроса о проведении предварительной инфузионной терапии необходимо принимать во внимание возможность исходного высокого уровня ЦВД и ДЛАСис.

- Интенсивная терапия КШ у пациентов с предсуществующей ХСН чаще осложняется развитием нарушений ритма сердца вследствие характерного для этих больных увеличения размеров камер сердца. Тахикардии на фоне терапии инотропными препаратами могут потребовать назначения парентеральных форм β -адреноблокаторов (метопролола или эсмолола).

КОЛ у пациентов с острой декомпенсацией ХСН на фоне COVID-19

- Наиболее распространенный вариант острой декомпенсации ХСН, связанный с повышением давления в левом предсердии (ДЛП) и развитием выраженной легочной венозной гипертензии.

- Предрасполагающие факторы при COVID-19:
 - Развитие суправентрикулярных тахикардий с неизбежным ростом ДЛП;

- Перегрузка объемом при нарушении контроля за приемом жидкости на фоне лихорадки;

- Индуцированное инфекционным процессом снижение сократительной способности миокарда с ростом конечно-диастолического давления ЛЖ и ДЛП.

- Наиболее чувствительный и специфичный диагностический признак: увеличение давления заклинивания легочной артерии, отражающее рост ДЛП. При недоступности в условиях ОРИТ многопрофильных стационаров постановки катетера в легочную артерию — использование ЭхоКГ (уве-

личение размеров левого предсердия в динамике, наличие повышенного расчетного ДЛАСис, увеличение КДО ЛЖ и нарастание степени относительной митральной недостаточности).

- Описанные признаки повреждения левых отделов сердца при ЭхоКГ менее выражены, если тяжелые нарушения газообмена вызваны собственно вирусной инфекцией COVID-19. Учитывая влияние тяжелой пневмонии на фоне COVID-19 на сосудистое русло малого круга, у такого пациента будут более представлены признаки перегрузки правых отделов сердца: рост расчетного ДЛАСис, увеличение размеров ПЖ, нарастание степени недостаточности трехстворчатого клапана, возможно снижение TAPSE.

- Интенсивная терапия КОЛ:

- Коррекция нарушений газообмена;

- Последующее применение венозных вазодилататоров и диуретиков.

- Коррекция гипоксемии при снижении $\text{SaO}_2 < 90\%$:

- В качестве первой ступени — ингаляции кислорода;

- В случае ее неэффективности — перевод пациента на неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP или BiPAP;

- Если при этом не удастся поддержать $\text{PaO}_2 > 60$ мм рт.ст. и $\text{PaCO}_2 < 50$ мм рт.ст., показана интубация трахеи и перевод пациента на ИВЛ.

- При выборе вазодилататоров предпочтение должно отдаваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло:

- Нитроглицерин;

- Изосорбида динитрат в дозе 0,3-1,5 мкг/кг/мин. Возможно болюсное введение изосорбида динитрата в дозе 250 мкг под контролем АД.

- В случаях, когда у пациента с ХСН КОЛ развивается на фоне нормального или сниженного АД и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. В этих клинических ситуациях предпочтение необходимо отдать добутамину, учитывая его воздействие как на β_1 -, так и на β_2 -адренорецепторы или левосимендану, принимая во внимание способность этого препарата снижать давление заклинивания легочной артерии и ДЛА.

Влияние ИВЛ в случае тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19, на гемодинамику пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца

- ИВЛ у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 требует применения специальных респираторных подходов, предполагающих значимое повышение внутригрудного давления (положительное давление конца выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол). Это может оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамику у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца.

- Перевод на ИВЛ и повышенный уровень ПДКВ положительно влияют на застой в малом круге кровообращения и КОЛ. Это обусловлено тем, что увеличенное внутригрудное давление снижает преднагрузку и постнагрузку ЛЖ.

- Развитие артериальной гипотонии при ИВЛ у больных с сопутствующими повреждениями левых отделов сердца может быть связано с гиповолемией, но не со снижением сократительной способности ЛЖ.

- Высокое внутригрудное давление отрицательно воздействует на ПЖ, что связано со значимым снижением его преднагрузки и увеличением постнагрузки. При исходной тяжелой дисфункции ПЖ (некорригированные септальные дефекты, бивентрикулярная СН, легочная АГ) перевод на ИВЛ и назначение ПДКВ могут сопровождаться гемодинамической нестабильностью, требующей начала инотропной поддержки. В этих случаях рекомендуется ЭхоКГ-контроль правых отделов сердца (динамика размеров, степени выраженности трикуспидальной регургитации, расчетного ДЛАСис и TAPSE).

Нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19, вызванные сепсисом

- Гемодинамическая модель на начальных этапах сепсиса у пациентов с COVID-19 — выраженная вазоплегия со значительным снижением АД:

- ЭхоКГ, метод Фика и данные термодилуции указывают на повышенные показатели производительности сердца (СИ может превышать 3,5 л/мин/м²) на фоне низкого периферического сопротивления сосудов большого круга;

- $\text{SvO}_2 > 70\%$, но сохраняется увеличенная ΔAVrCO_2 вследствие нарушения тканевого дыхания.

- Коррекция артериальной гипотонии предполагает назначение вазопрессора норэпинефрина в дозе 0,03-0,5 мкг/кг/мин.

- На поздних стадиях септического шока развиваются повреждения миокарда со снижением сократительной способности, что может потребовать назначения описанной выше инотропной терапии.

- У пациентов с предсуществующей тяжелой СН уже на начальных стадиях септического шока, ассоциированного с COVID-19, может быть необходимой комбинация инотропной и вазопрессорной терапии.

Трансплантация сердца и посттрансплантационный период при пандемии COVID-19

Лист ожидания трансплантации сердца. Информированное согласие

- Пациенты из листа ожидания должны быть информированы (с занесением данной информации в информированное согласие как дополнение к нему):

— Возможно отказаться от трансплантации на период пандемии, но это приведет к увеличению ожидания трансплантации сердца и возрастанию риска смерти;

— Существует риск снижения числа доноров на фоне увеличения пациентов с лихорадкой, что увеличит сроки ожидания трансплантации;

— Существует риск передачи SARS-CoV-2 от донора реципиенту;

— Существует риск развития у реципиента COVID-19 после трансплантации из источников, не связанных с донором;

— После выписки необходимо строго соблюдать самоизоляцию;

— После выписки в случае развития осложнений, инфекционных заболеваний оказание помощи будет осуществляться согласно маршрутизации, принятой на данный момент времени согласно эпидемиологической обстановке;

— Для снижения риска инфекционных осложнений возможно уменьшение иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде, что может повысить риск отторжения трансплантационного органа.

• В настоящее время нет достаточных доказательств о необходимости скрининга на SARS-CoV-2 у бессимптомных пациентов из листа ожидания трансплантации, хотя некоторые страны (например, Испания) рекомендовали это. Политика выполнения скрининга на SARS-CoV-2 принимается локальным трансплантационным Центром самостоятельно на основе доступности тестирования на SARS-CoV-2 и ожидаемого времени получения результатов.

• Учитывая эпидемиологическую обстановку и риски инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде у стабильных пациентов (UNOS 2), трансплантация сердца может быть отсрочена до улучшения эпидемиологической ситуации. Предпочтение следует отдавать urgentным пациентам (UNOS 1A, 1B).

• При технической возможности следует отдавать предпочтение имплантации искусственного ЛЖ.

Пациенты после трансплантации сердца и COVID-19

• **Рекомендации пациентам о действиях в условиях карантина.**

• Пациентов после трансплантации, учитывая иммуносупрессивную терапию, следует относить к группе повышенного риска, хотя в настоящее время недостаточно подтверждающих это данных.

• Пациентам, перенесшим трансплантацию, рекомендуется самоизолироваться (оставаться дома и избегать любых контактов с другими людьми) в течение по крайней мере 12 нед., начиная с объявления карантина. Рекомендуется обеспечить достав-

ки иммуносупрессивной терапии и других медикаментов на дом пациента.

— Если пациент подозревает, что у него может быть COVID-19 или другая инфекция, он должен об этом сообщить по телефону горячей линии или позвонив в службу скорой медицинской помощи, а также своему лечащему врачу-трансплантологу. Таким больным не рекомендуется выходить из дома, чтобы не повышать риск заражения других людей.

— В случае подтверждения инфекции, в т.ч. COVID-19, лечащему врачу по месту пребывания пациента рекомендуется связаться с лечащим врачом-трансплантологом, с целью удаленного консультирования и коррекции иммуносупрессивной терапии.

— Пациентам самостоятельно не следует прекращать иммуносупрессию в случае инфекции, без соответствующей рекомендации специалистом по трансплантации.

• **Рекомендации при выявлении инфекционного процесса.**

• Пациенты после трансплантации сердца подлежат госпитализации, если

— Возраст >60 лет,

— Наличие сопутствующей тяжелой патологии,

— Сохраняется лихорадка >3 суток.

• Для перевода в отделение реанимации следует руководствоваться стандартными критериями, а также при выявлении клиники СН и/или выявлении при ЭхоКГ прогрессирующей дилатации камер сердца, снижении фракции выброса ЛЖ.

Особенности иммуносупрессивной терапии при COVID-19

• При подтвержденном инфекционном процессе, в т.ч. COVID-19, следует редуцировать иммуносупрессивную терапию, отменив микофенолат мофетил (микофеноловая кислота) и эверолимус. При достижении контроля за инфекционным процессом следует возобновить прерванную терапию в дозах, согласованных с консультирующим врачом-трансплантологом.

• В случае развития тяжелых форм COVID-19 следует использовать необходимую терапию COVID-19 с учетом лекарственных взаимодействий с иммуносупрессивной терапией под контролем концентрации препаратов в крови.

• Лопинавир+ритонавир взаимодействуют со следующими препаратами:

— Циклоспорин, такролимус, метилпреднизолон, преднизолон — потенциально может взаимодействовать, требуется оценка концентрации препаратов в крови (когда возможно).

— Микофенолата мофетил — потенциально может взаимодействовать с эффектом снижения или повышения препаратов в крови.

— Эверолимус — взаимодействие неизвестно, но сиролимус (препарат этой же группы) обладает сильным взаимодействием, повышая концентрацию лопинавира+ритонавира, требует коррекции иммуносупрессивной терапии.

— Азатиоприн, базиликсимаб, антитимоцитарный глобулин — не обладает взаимодействием.

Лекарственная терапия сочетания COVID-19 и ССЗ

Ингибиторы РААС и COVID-19

• В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии иАПФ, АРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами.

• **Рекомендуется продолжить терапию блокаторами РААС** у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, СН). Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт).

• Не следует добавлять или отменять терапию блокаторами РААС, за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике.

• Если у пациента с ССЗ диагностируется COVID-19, решение о продолжении терапии принимается индивидуально, исходя из статуса гемодинамики и клинических проявлений.

• Теоретические сомнения и данные о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований как можно скорее. Рекомендации будут обновляться по мере получения новых данных и доказательств.

Статины

• Статины оказывают множественные иммуномодулирующие эффекты и могут способствовать повышению врожденного противовирусного иммунного ответа.

• В эксперименте на моделях, инфицированных вирусом гриппа, комбинация статинов и кофеина снижала выраженность повреждения легких.

• Рекомендуется продолжить прием статинов, если они были уже назначены.

• При наличии показаний для терапии статинами и в отсутствии противопоказаний рассмотреть вопрос о назначении терапии статинами.

• Возможны лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами (см. раздел Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и ССЗ).

НВПС, в том числе аспирин

• В соответствии с национальными руководствами пациенты и медицинские работники могут продолжать использовать НВПС, в т.ч. ибупрофен, согласно инструкции по применению. Текущая позиция предполагает использование этих препаратов в минимально эффективной дозе в течение возможно кратчайшего периода времени.

• Пациентам любого возраста, принимающим ацетилсалициловую кислоту в низких дозах при заболеваниях сердца, следует продолжить прием.

• Подтвержденная или подозреваемая инфекция COVID-19 не является поводом для прекращения приема ацетилсалициловой кислоты.

• Нет клинических данных о применении НВПС у пациентов с подтвержденной или подозреваемой COVID-19. Однако пациентам с СН или АГ при лихорадке или боли предпочтительнее назначать ацетаминофен, нежели другие НПВП во избежание декомпенсации ССЗ.

Применение кортикостероидов

• Кортикостероиды у пациентов с пневмонией при COVID-19 не рекомендованы, если нет других показаний (например, обострение хронической обструктивной болезни легких).

• Кортикостероиды были ассоциированы с повышенным риском смерти у пациентов с гриппом замедленным клиренсом РНК вируса при Ближневосточном респираторном синдроме (MERS).

• Хотя кортикостероиды широко используются при лечении острого тяжелого респираторного синдрома (SARS), нет доказательств их пользы, есть доказательства краткосрочного и долгосрочного вреда.

• Обсуждается возможность прекращения ингаляции стероидов, поскольку они могут снижать местный иммунитет и способствовать репликации вируса, если это не обусловлено специфичными показаниями для этих препаратов.

Побочные эффекты используемых для лечения COVID-19 препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы

• Азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир — риск кардиотоксичности и жизнеугрожающих аритмий (могут вызывать удлинение QT и желудочковую тахикардию по типу пируэт).

• Для контроля кардиотоксичности необходимо проведение инструментального (оценка QTc при ЭКГ до начала лечения и далее 1 раз в 5 дней) и клинического мониторинга, в т.ч. интервала QT, при появлении жалоб и у следующих групп риска:

— мужчины старше 55 лет,

— женщины старше 65 лет,

— лица любого возраста, имеющие в анамнезе ССЗ.

Взаимодействие препаратов, применяемых для лечения COVID-19 и ССЗ

- В настоящее время не существует специфической эффективной терапии COVID-19, однако проводится большое количество исследований и изучаются различные препараты. В отсутствие доказанной терапии следует руководствоваться актуальными международными и национальными алгоритмами и схемами.
- Важно знать лекарственные взаимодействия используемых для лечения COVID-19 препаратов с кардиологическими лекарственными средствами.

Статины и терапия COVID-19

- При необходимости назначения с лопинавиром+ритонавиром — начинать с наименьшей возможной дозы розувастатина (максимальная доза 10 мг) и аторвастатина (максимальная доза 20 мг) с последующей титрацией. Можно рассмотреть правастатин и питавастатин. Не назначать ловастатин и симвастатин.

Антиаритмические и ритм-урежающие препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир — использовать с осторожностью, мониторировать концентрацию дигоксина для возможного снижения дозы.
- Хлорохин, гидроксихлорохин — может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов и дигоксина (мониторировать концентрацию).
- Финголимод не назначать совместно с антиаритмиками класса IA и III, использовать с осторожностью с другими антиаритмиками и препаратами, удлиняющими QT.

Блокаторы кальциевых каналов и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир потенциально могут взаимодействовать с амлодипином, дилтиаземом, верапамилом, увеличивая концентрацию препаратов в крови. Требуется контроль интервалов PQ и QT на ЭКГ. Доза амлодипина и дилтиазема может быть снижена на 50%.

Антитромбоцитарные препараты и терапия COVID-19

- Лопинавир+ритонавир посредством ингибирования ферментов группы CYP3A4 цитохрома P450 могут влиять на активность ингибиторов P2Y₁₂, что сопровождается снижением концентрации активных метаболитов клопидогрела и прасугрела, и повышением концентрации тикагрелора.
- При необходимости назначения ингибитора P2Y₁₂ препаратом выбора является прасугрел. В случае наличия противопоказаний к его

использованию могут быть использованы другие препараты данного класса, при условии контроля функциональной активности тромбоцитов с применением анализаторов.

Антикоагулянты и терапия COVID-19**• Лопинавир+ритонавир**

— Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и ингибиторов протеазы.

— Применения апиксабана следует избегать, либо уменьшить дозу (5 или 10 мг) на 50% при одновременной системной терапии ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.

— Одновременное применение дабигатрана с ритонавиром не рекомендуется у пациентов с нарушением функции почек. При необходимости одновременного применения показан клинический и лабораторный контроль, коррекция дозы дабигатрана по мере необходимости, наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

— Следует избегать одновременного применения ривароксабана с ингибиторами P-гликопротеина и CYP450 3A4.

— При приеме варфарина и ингибиторов протеазы показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, особенно, после начала, прекращения или изменения дозы ингибитора(ов) протеазы.

• Рибавирин

— Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении антикоагулянтов и рибавирина.

— При одновременном приеме варфарина и рибавирина показан частый контроль МНО с соответствующей коррекцией дозы варфарина, в течение 4 нед. после начала или прекращения терапии рибавирином. Необходимо наблюдение за пациентом на предмет развития кровотечений.

• Глюкокортикоиды или адренокортикотропные препараты

— Тщательный мониторинг клинических и лабораторных признаков измененного антикоагулянтного ответа. Пациентам следует рекомендовать своевременно сообщать о любых признаках и симптомах кровотечения или тромботических осложнений.

— Клинические данные о неблагоприятном взаимодействии финголимод, хлорохина/гидроксихлорохина с антикоагулянтами отсутствуют.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. "Product Information. Agenerase (amprenavir)." Glaxo Wellcome, Research Triangle Park, NC.
2. "Product Information. Crixivan (indinavir)." Merck & Co, Inc, West Point, PA.
3. "Product Information. Eliquis (apixaban)." Bristol-Myers Squibb Canada Inc, Montreal, IN.
4. "Product Information. Evotaz (atazanavir-cobicistat)." Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ.
5. "Product Information. Fortovase (saquinavir)" Roche Laboratories, Nutley, NJ.
6. "Product Information. Lexiva (fosamprenavir)." GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC.
7. "Product Information. Norvir (ritonavir)." Abbott Pharmaceutical, Abbott Park, IL.
8. "Product Information. Prezista (darunavir)." Ortho Biotech Inc, Bridgewater, NJ.
9. "Product Information. Viracept (nelfinavir)." Agouron Pharma Inc, La Jolla, CA.
10. "Product Information. Xarelto (rivaroxaban)." Bayer Inc, Toronto, IA.
11. Bautin AE, Mazurok VA, Osovskikh VV, Afanasieva KYu. Hemodynamic effects of the alveolar mobilization maneuver in patients with cardiosurgical profile with left ventricular systolic dysfunction. *Anesthesiology and resuscitation*. 2014;59(6):43-8. (In Russ.) Баутин А.Е., Мазурок В.А., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю. Гемодинамические эффекты маневра мобилизации альвеол у пациентов кардиохирургического профиля с систолической дисфункцией левого желудочка. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(6):43-8.
12. Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version 4 of 27.03.2020. (In Russ.) Временные методические рекомендации Минздрава России "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 4 от 27.03.2020.
13. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. <https://ish-world.com/news/a/a-statement-from-the-international-society-of-hypertension-on-covid-19/>
14. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016 Jan-Feb;36(1):78-80. doi:10.5144/0256-4947.2016.78.
15. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS One*. 2013 Aug 23;8(8):e72476. doi:10.1371/journal.pone.0072476. eCollection 2013.
16. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi:10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print].
17. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. ASEcho.org
18. AST Transplantation. COVID 19 Organ Donation and Transplant Town Hall. webinar was recorded on March 23, 2020: <https://www.youtube.com/watch?v=LUM8-vDH-kl&feature=youtu.be>
19. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016 Aug;49:129-33. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015. Epub 2016 Jun 21.
20. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101(21):1738-47. doi:10.1136/heartjnl-2015-307691.
21. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. <http://www.covidprotocols.org/>
22. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289:2801-9.
23. Brozovic M, Gurd LJ. Prothrombin during warfarin treatment. *Br J Haematol*. 1973;24:579-88.
24. BSE Clinical guidance regarding provision of echocardiography during the COVID-19 pandemic. www.bsecho.org
25. Cerner Multum, Inc. "Australian Product Information." O O
26. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
27. Cerner Multum, Inc. "UK Summary of Product Characteristics." O O
28. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58:686-689.
29. Chen C, Zhou Y, Wang DW. ARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020; Mar 5. doi:10.1007/s00059-020-04909-z.
30. Chen C, Chen C, Yan JT et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 6;48(0):E008. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
31. Choi AD, Abbara S, Branch KR, et al. SCCT Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 Nov — Dec;10(6):435-49. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.002.
32. Coronavirus: COVID-19 Information for transplant professionals. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/Coronavirus-transplant-information-25th-March-2020.pdf>
33. Darlington MR. Hypoprothrombinemia during concomitant therapy with warfarin and saquinavir. *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):647.
34. Elkind MS, Harrington RA, Benjamin IJ. Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic. *Circulation*. 2020 Mar 17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749. [Epub ahead of print].
35. Fang L, Karakulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii:S2213-2600(20)30116-8. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print].
36. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int*. 2005;68:2189-96.
37. Frederik GPW, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *JACC*, March 2020. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.021.
38. Gao Y. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 17. doi:10.1002/jmv.25770.
39. Gatti G, Alessandrini A, Camera M, et al. Influence of indinavir and ritonavir on warfarin anticoagulant activity. *AIDS*. 1998;12:825-6.
40. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA*. 2020. Published Online 13.03.2020. doi:10.1001/jama.2020.4031.
41. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020; doi:10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print].
42. Hamblin TJ Interaction between warfarin and phenformin. *Lancet*. 1971 Dec 11;2(7737):1323. doi:10.1016/s0140-6736(71)90650-7.
43. Hansen RA, Tu W, Wang J, Ambuehl R, et al. Risk of adverse gastrointestinal events from inhaled corticosteroids. *Pharmacotherapy* 2008;28:1325-34. doi:10.1592/phco.28.11325.
44. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
45. <http://www.chinacdc.cn/en/COVID19>.
46. <http://www.covid19-druginteractions.org>.
47. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
48. <https://nhs.uk/blogs/umbra-core/windows.net/umbra-core-assets-corp/18016/donation-international-reflections-17032020.pdf>.
49. <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020020847>.
50. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>.
51. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19_en.pdf.
52. <https://www.heart.org/en/about-us/coronavirus-covid-19-resources>, дата обращения 18.03.2020.
53. [https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925\(20\)30125-8/pdf](https://www.journalofcardiovascularct.com/article/S1934-5925(20)30125-8/pdf).
54. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.20027698v2>, <https://medium.com/@nigam/higher-co-infection-rates-in-covid19-b24965088333>.
55. <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930120-X>.
56. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16. pii: ehaa190. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190. [Epub ahead of print].
57. Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Medrxiv.org*, posted 27.02.2020. doi:10.1101/2020.02.24.20027052.
58. Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>.
59. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Jan;105(1):219-228. doi:10.1002/cpt.1099. Epub 2018 Aug 9.
60. Knochel KR, Young TL, Cousins ES. Potential interaction involving warfarin and ritonavir. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1299-302. doi:10.1345/aph.17456
61. Koch-Weser J, Sellers EM. Drug interactions with coumarin anticoagulants (second of two parts). *N Engl J Med*. 1971;285:547-58. doi:10.1056/NEJM197109022851005
62. Ku LL, Ward CO, Durgin SJ. A clinical study of drug interaction and anticoagulant therapy. *Drug Intell Clin Pharm*. 1970;4:300-6.
63. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090.

64. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* March 10, 2020. doi:10.7326/M20-0504. [Epub ahead of print].
65. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* (2020). doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
66. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020. Feb 7. doi:10.1097/CM9.0000000000000744.
67. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8. Epub 2020 Feb 9.
68. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infect Dis.* 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
69. Llibre JM, Romeu J, Lopez E, Sirera G "Severe interaction between ritonavir and acenocoumarol." *Ann Pharmacother* 36 (2002):621-3. doi:10.1345/aph.19361.
70. Mahmud E. The Evolving Pandemic of COVID-19 and Interventional Cardiology. Position of President of Society for Cardiovascular Angiography & Interventions. www.scai.org, 16.03.2020.
71. Marsousi N, Daali Y, Fontana P et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet.* 2018 Oct;57(10):1347-1354. doi:10.1007/s40262-018-0637-6.
72. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC: Heart Failure.* 2020; doi:10.1016/j.jchf.2020.03.004.
73. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to Covid-19 outbreaks on cruise ships — worldwide, February-March. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):347-52. doi:10.15585/mmwr.mm6912e3.
74. Newsham G, Tsang P. Ritonavir and warfarin interaction. *AIDS.* 1999;13:1788-9. doi:10.1097/00002030-199909100-00028.
75. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016 Jun 1;1(3):274-81. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433.
76. NHSBT/BTS guidance for clinicians on consent for solid organ transplantation in adults and living organ donation in the context of the COVID-19 pandemic. <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/NHSBT-BTS-consent-guidance-COVID-19-26.3.20.pdf>.
77. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020 Feb 17;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. [Epub ahead of print]
78. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* March 23, 2020; doi:10.1001/jama.2020.4683. Published online.
79. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Heart.* 2010 Apr;96(7):533-8. doi:10.1136/hrt.2009.175257.
80. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592. Epub 2016 May 20.
81. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
82. Prescribing information. Brilinta (ticagrelor). Wilmington, DE: AstraZeneca LP, 07/2011.
83. Prioritisation of Heart Failure Service Provision During Covid-19. <https://www.bsh.org.uk/2020/03/19/prioritisation-of-heart-failure-service-provision-during-covid-19>.
84. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
85. Putot A, Chague F, Manckoundia P, on behalf of RICO Survey. Post-Infectious Myocardial Infarction: New Insights for Improved Screening. *J Clin Med.* 2019;8(6):827. doi:10.3390/jcm8060827.
86. Rivar MB, Bajwa EK, Januzzi JL, et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One.* 2012;7(7):e40515. doi:10.1371/journal.pone.0040515.
87. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; Mar 3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
88. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Nov 7;136(19):e273-e344. doi:10.1161/CIR.0000000000000527.
89. Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al, Investigators CP. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation-analysis from the CHANGE PUMP study. *Circ J.* 2018 Jul 25;82(8):2089-95. doi:10.1253/circj.CJ-18-0136.
90. Schumann J, Henrich EC, Strobl H, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 29;1:CD009669. doi:10.1002/14651858.CD009669.pub3.
91. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343-6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.
92. Stading JA. Effects of prednisone on the International Normalized Ratio. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:2354-6. doi:10.2146/ajhp060105.
93. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension, Renin Angiotensin System blockers and COVID-19. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19>.
94. Suzuki T, Koga H, Yamazaki S, et al. Probable interaction between warfarin and antitumor agents used in R-ESHAP chemotherapy. *Clin Ther.* 2008 Jun;30(6):1155-9. doi:10.1016/j.clinthera.2008.06.008.
95. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. doi:10.1056/NEJMc2004973. [Epub ahead of print].
96. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes. *Anatol J Cardiol.* 2018 Apr;19(4):279-286. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.170. Epub 2018 Mar 13.
97. Wadman B, Werner I. Thromboembolic complications during corticosteroid treatment of temporal arteritis. *Lancet.* 1972 Apr 22;1(7756):907. doi:10.1016/s0140-6736(72)90784-2.
98. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 6;(8):CD005151. doi:10.1002/14651858.CD005151.pub2.
99. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
100. Wang YH, Zhang GH, Zhang LL, et al. Adrenal hemorrhage in a patient with systemic lupus erythematosus. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Dec 18;51(6):1178-81.
101. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ.* 2020;m810. doi:10.1136/bmj.m810.
102. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H, et al. Meta-analysis: noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):590-600. doi:10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009.
103. WHO Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report—41. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2.
104. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
105. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
106. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal.* Published online 18 March 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
107. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 18. pii:S2213-2600(20)30076-X.
108. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* (2020). doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
109. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 24. pii:S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
110. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05993-9.
111. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Mar 5. doi:10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print].
112. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
113. Zhu ZW, Tang JJ, Chai XP, et al. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020 Mar 4;48(0):E007. doi:10.3760/cma.j.cn112148-20200218-00093. [Epub ahead of print].

© Драпкина О.М., 2020

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА КАК ПЕРВЫЙ ЭТАП ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО КОНТИНУУМА В ПЕРВИЧНОМ ЗВЕНЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

О.М. Драпкина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии
и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Популяционная профилактика является базовой составляющей системы укрепления общественного здоровья. В нашей стране накоплен большой опыт, который получил признание на международном уровне. Министерством Здравоохранения РФ разработаны инициативы, направленные на снижение доступности алкогольной и табачной продукции, создание безопасной и свободной от табачного дыма окружающей среды, формирование здорового образа жизни. Реализация мер по укреплению общественного здоровья требует эпидемиологического мониторинга распространенности факторов риска и приверженности к здоровому образу жизни на популяционном уровне. У лиц, ведущих здоровый образ жизни, смертность от всех причин ниже на 39 % ($p = 0,0003$), от сердечно-сосудистых заболеваний — на 36 % ($p = 0,0035$) и общих сердечно-сосудистых событий меньше на 19 % ($p = 0,0058$) по сравнению с лицами, его не соблюдающими.

Ключевые слова: профилактика, здоровый образ жизни, факторы риска, общественное здоровье.

Для цитирования: Драпкина О.М. Популяционная профилактика как первый этап профилактического континуума в первичном звене здравоохранения Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):28-32.

Контактное лицо: Драпкина Оксана Михайловна, drapkina@bk.ru.

POPULATION PREVENTION AS THE FIRST STAGE OF A PREVENTIVE CONTINUUM IN THE PRIMARY HEALTH CARE OF THE RUSSIAN FEDERATION

O.M. Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Population prevention is the basic component of a public health promotion system. In this area Russia has got extensive experience, which is internationally acknowledged. Ministry of Health of Russia has developed initiatives aimed at reducing availability of the alcohol and tobacco products, creating a safe and smoke-free environment, and establishing a healthy lifestyle. Implementation of measures to strengthen public health requires epidemiological monitoring of the risk factors prevalence and the population commitment to a healthy lifestyle. Individuals leading a healthy lifestyle, compared to those who do not observe it, demonstrated a 39% ($p = 0.0003$) lower mortality from all causes, 36 % ($p = 0.0035$) - from cardiovascular diseases, and 19 % ($p = 0.0058$) of overall cardiovascular events.

Key words: prevention, healthy lifestyle, risk factors, public health.

For citation: Drapkina O.M. Population prevention as the first stage of a preventive continuum in the primary health care of the Russian Federation. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):28-32.

Corresponding author: Oksana M. Drapkina, drapkina@bk.ru.

Сохранение и укрепление здоровья нации на протяжении многих лет является приоритетом государственной политики Российской Федерации в целом и Министерства здравоохранения в частности.

Популяционная профилактика является базовой составляющей системы укрепления общественного здоро-

вья, которую в настоящее время в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения лучшими практиками из отечественного и международного опыта Министерство здравоохранения выстраивают в РФ. Накоплен уже достаточно большой опыт, который получил признание на международном уровне. Реализо-

ванные меры, направленные на снижение доступности алкогольной и табачной продукции, создание безопасной и свободной от табачного дыма окружающей среды, формирование здорового образа жизни, обеспечение качественной медицинской помощью, привели к сокращению потребления табака и алкоголя и улучшению контроля артериальной гипертензии на популяционном уровне. Следствием этого стал тот факт, что в сентябре 2018 г. авторитетный медицинский журнал «Ланцет» отметил Россию как одну из немногих стран, которая, по прогнозам международных экспертов, в рамках исполнения целей устойчивого развития (ЦУР) может к 2030 г. уменьшить на треть преждевременную смертность от неинфекционных заболеваний.

Курение вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность основных неинфекционных заболеваний, которые являются причинами преждевременной смертности трудоспособного населения [1,2].

В 2008 г. Российская Федерация присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ), принятой в 2005 г. Основным законодательным актом, направленным на снижение доступности табачной продукции и сокращение курения стал Федеральный закон от 23.02.2013г №15-ФЗ «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (Федеральный Закон №15-ФЗ), определяющий основные направления борьбы с потреблением табака в рамках ратификации Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака в России. Также в 2013 г. были внесены изменения в Федеральный закон «О рекламе».

Согласно данным Глобального опроса ВОЗ взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации (GATS), распространенность потребления табака среди взрослого населения России старше 15 лет с 2009 по 2016 гг. снизилась с 39,1 % до 30,5 %, причем среди мужчин — с 60,2 % до 49,8 %, среди женщин — с 21,7 % до 14,5 %. Согласно данным опросов 2018 г., распространенность потребления табака стала еще ниже — 29,5 % [3].

По данным GATS, по сравнению с 2009 г. в 2016 г. на фоне реализации мер антитабачной политики и запрета курения в общественных местах наблюдалось сокращение доли взрослого населения, подвергшегося воздействию пассивного курения. На 13,1 % сократилось воздействие вторичного табачного дыма на рабочих местах (с 34,5 % до 21,8 % взрослого населения). В 2016 г. наблюдалось резкое сокращение доли взрослых, посетителей ресторанов, подвергшихся воздействию табачного дыма, — с 78,6 % до 19,9 % (на 58,7 %). Также сократилась доля лиц, подвергшихся воздействию вторичного табачного дыма в общественном транспорте, госучреждениях и в медицинских учреждениях.

Среди детей и подростков, по данным Глобального обследования употребления табака среди молодежи ВОЗ (GYTS), процент школьников, которые подвергались воздействию вторичного табачного дыма дома в 2004 г., составлял 76,4 % (74,3 % среди мальчиков и 78,5 % среди девочек). В 2015 г. этот показатель сократился более чем в два раза и составил 33,4 % (30 % среди мальчиков и 37,1 % среди девочек).

Следующим этапом развития антитабачной политики должно стать приравнивание электронных систем до-

ставки никотина (ЭСДН) к обычным сигаретам, так как это растущая проблема в России и серьезная угроза достижениям антитабачной политики. Правительство уже одобрило законопроект о приравнивании ЭСДН к обычным сигаретам в законодательном регулировании. Кроме того, необходимо введение простой (стандартной) упаковки и более жесткой акцизной политики, так как цены на табачные изделия пока являются относительно низкими.

Алкоголь занимает одно из ведущих мест среди факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. №2128-р была одобрена «Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 г.».

За прошедшие десять лет были достигнуты определенные успехи в этом направлении. Внесены изменения в законодательство, которые ограничили время продажи алкогольных напитков, ужесточили лицензионные требования к производителям и продавцам алкоголя. Создана единая государственная автоматизированная информационная система (ЕГАИС), предназначенная для государственного контроля над объемом производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции.

Все эти меры привели к снижению объема розничных продаж алкогольных напитков на 27,5 %, а крепкого алкоголя — с 4,4 до 2,7 литров в пересчете на этиловый спирт.

Заболеваемость алкоголизмом и алкогольными психозами снизилась в 1,7 раза. Смертность от острых алкогольных отравлений уменьшилась более чем в 3 раза: с 11,8 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 3,8 на 100 тыс. населения в 2018 г. Отмечается также снижение уровня смертности от причин, связанных с употреблением алкоголя [4,5].

Ожирение входит в десятку основных факторов риска как в РФ, так и в других странах [6].

В соответствии с Глобальным планом действий ВОЗ по профилактике и контролю хронических неинфекционных заболеваний 2013 – 2020 гг. намечено девять основных целей, которые должны быть достигнуты к 2025 г. В ряду четко очерченных «мишеней» стало следующее положение: торможение кривой роста распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа.

Распространенность ожирения и ассоциированных заболеваний неуклонно растет в Российской Федерации [7]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.), абдоминальное ожирение отмечается более чем у двух третей обследованных, что отражает общемировые тенденции последних лет [8]. Кроме того, выявлено увеличение распространенности ожирения с возрастом как по критерию индекса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ). В российской популяции в возрасте 35 – 44 лет ожирением страдают 26,6 % мужчин и 24,5 % женщин, в возрасте 45 – 54 лет — 31,7 % мужчин и 40,9 % женщин, в возрасте 55 – 64 лет — 35,7 % и 52,1 % мужчин и женщин соответственно. За последние 20 лет наблюдается двукратный рост распространенности ожирения у мужчин. Так, в 1993 г. ожире-

ние выявлялось у 11,8 % мужчин, а к 2013 г. — у 26,6 % мужчин. В настоящее время необходим детальный анализ ситуации в РФ по распространенности и клиническим особенностям ожирения.

Известно, что метаболические изменения, обычно характерные для ожирения, встречаются далеко не у всех пациентов, страдающих ожирением. Приблизительно 10 – 25 % лиц с ожирением, а также существенная часть пациентов с морбидным ожирением демонстрируют отсутствие метаболических изменений в углеводном и липидном обменах [9]. В этой когорте людей, имеющих признаки «метаболически здорового» ожирения, сохранена чувствительность к инсулину, нет артериальной гипертензии, отмечаются оптимальный липидный профиль, меньшее количество висцеральной жировой ткани, реже развивается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), несмотря на значительное количество подкожно-жировой клетчатки.

С другой стороны, в клинической практике встречаются пациенты, имеющие нормальную массу тела, но с признаками метаболических нарушений, характерных для ожирения. Этих пациентов можно охарактеризовать как «метаболически нездоровых с нормальной массой тела».

Таким образом, группа пациентов, страдающих ожирением, является весьма неоднородной, и в ней можно выделить несколько подгрупп с разными метаболическими профилями. Хотя теория фенотипов ожирения обсуждается давно в научной среде, недостаточно данных о популяционном уровне распространенности и значении каждого фенотипа в развитии ассоциированных с ожирением заболеваний (ССЗ, СД 2 типа, НАЖБП).

Ранее считалось, что при «метаболически здоровом ожирении» частота неблагоприятных исходов ниже, чем у пациентов с метаболическим синдромом и нормальной массой тела. Однако эти данные были получены в нескольких исследованиях, в которых проводили сравнение различных фенотипов ожирения и оценку клинико-лабораторных признаков этих групп в общей популяции США и Финляндии. В России по этому вопросу эпидемиологические данные полностью отсутствуют.

Очевидно, что драйверы роста ожирения в Российской Федерации те же самые что и во всем мире, а именно нерациональное питание и недостаточная физическая активность. В современном обществе сформировалась среда, способствующая ожирению с агрессивным маркетингом нездоровых продуктов питания, направленного в том числе на детей, в средствах массовой информации. По данным исследования, проведенного НМИЦ ПМ совместно с Европейским бюро ВОЗ, на российских телеканалах 60 % рекламируемых продуктов питания запрещены для детей, согласно рекомендациям ВОЗ, а еще 20 % было невозможно оценить вследствие отсутствия необходимой информации на этикетке.

В характере питания россиян отмечаются как позитивные (протективные) моменты, так и негативные [10]. Из протективных аспектов выделяется регулярное потребление молочных продуктов, высокая частота потребления птицы, широкое (94 %) использование растительных масел в процессе приготовления пищи. Из негативных — недостаточное по количеству потребление рыбы, овощей и фруктов, выбор молочных продуктов высокой жирности, высокое потребление красного мяса, частое присутствие в

рационе мясоколбасных продуктов и кондитерских изделий, высокая распространенность привычки досаливания и потребления продуктов с высоким содержанием соли.

Так, молочные продукты популярны в рационе россиян, и 74 % взрослого населения ежедневно включают их в питание, однако большинство россиян (около 87 %) предпочитают изделия с высоким содержанием жира. Кроме того, наблюдается и высокое потребление сливочного масла: 74,0 % населения ежедневно используют его в пищу.

Ежедневное потребление красного мяса составляет 42,9 %. Каждый пятый россиянин (22,5 %) ежедневно употребляет переработанные продукты красного мяса — мясоколбасные изделия и мясные деликатесы (копчености и т.д.).

Практически половина россиян (47,6 %) включает сладости и кондитерские изделия в ежедневный рацион и 28,0 % потребляют их регулярно (1 – 2 раза в неделю).

Среди россиян привычка досаливания уже приготовленного блюда имеет высокое распространение (40,5 %).

Основной проблемой нерационального питания следует считать недостаточное потребление овощей, фруктов и рыбы. Несмотря на то что свежие овощи и фрукты ежедневно присутствуют в рационе у 59,7 % россиян, среднее количество составляет лишь 1,48 порций в день, что является низким [11].

Структура пищевых привычек взрослой популяции РФ на современном этапе пока далека от полного соответствия рекомендациям ВОЗ и благоприятного прогноза в отношении профилактики ХНИЗ. Однако наблюдается некий «переходный» период, когда существуют моменты, требующие коррекции, но при этом уже формируется в популяции основа позитивных аспектов рациона здорового питания.

С 1 января 2018 г. вступили в силу поправки к Техническому регламенту на масложировую продукцию, действующему на территории государств Таможенного союза. С нового года все производители России, Беларуси, Армении, Киргизии и Казахстана обязаны сократить содержание трансжиров в продукции до 2 %.

Низкая физическая активность (НФА) — значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в развитых странах. По данным исследования ЭССЕ, распространенность НФА в российской популяции составила 36,1 % среди мужчин и 40,8 % среди женщин [4]. Что касается возрастных групп, то наибольшая частота НФА выявлена в молодом и среднем возрасте (25 – 44 года). В этом отношении мы ближе к развивающимся странам Азии, где наиболее активны лица старше 60 лет, тогда как в большинстве западных стран наибольшая активность приходится на молодую и среднюю возрастную группу. Наименьший уровень НФА отмечен среди лиц с высшим образованием, причем образовательный градиент был в большей степени выражен у женщин по сравнению с мужчинами.

Среди жителей села распространенность НФА оказалась ниже по сравнению с горожанами (35,1 % и 40,8 % соответственно, $p < 0,0005$).

Эпидемиологический мониторинг как значимый компонент укрепления общественного здоровья

Реализация мер по укреплению общественного здоровья требует эпидемиологического мониторинга рас-

пространенности факторов риска и приверженности к здоровому образу жизни на популяционном уровне [12].

Опыт реализации эпидемиологических исследований накоплен в Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины (НМИЦ ПМ), который стал организатором и участником крупнейших эпидемиологических исследований, проводимых в стране, таких как Russian Longitudinal Monitoring Survey (Правительство РФ и Всемирный банк), Мониторинг Эпидемиологической ситуации по АГ (Министерство здравоохранения РФ), Исследование популяции пожилых (SAHR, MONICA, ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ-2) [12,13].

НМИЦ ПМ давно и успешно сотрудничает с Росстатом (Russian Federal State Statistics Service): специалисты Центра участвуют в разработке вопросников и обучении исполнителей при проведении Федеральных статистических наблюдений, а также в описании полученных результатов.

Данные эпидемиологических исследований, собираемые в НМИЦ ПМ, позволяют получить информацию о распространенности факторов риска ХНИЗ, в том числе в динамике. Кроме того, когортные наблюдения, которые проводятся в настоящее время, дадут возможность оценить вклад различных факторов в риск развития смерти и заболеваний и построить шкалы оценки риска, специфичные для РФ.

Результаты проводимых в НМИЦ ПМ исследований позволили научной группе под руководством проф. Шальной С.А. разработать показатель доли лиц, ведущих здоровый образ жизни, который является основным индикатором эффективности Национального проекта «Демография» и Федерального проекта «Укрепление общественного здоровья» [12]. Данный индекс является характеристикой здорового образа жизни и включает в себя следующие индикаторы/компоненты:

- отсутствие курения;
- потребление овощей и фруктов ежедневно не менее 400 г;
- адекватную физическую активность (не менее 150 мин. умеренной или 75 мин. интенсивной физической нагрузки в неделю);
- нормальное потребление соли (не выше 5,0 г NaCl в сутки);
- употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г для женщин.

В РФ в 2013 г. этот показатель составил 16,7 %, причем у женщин выявлялся в 2 раза чаще, чем у мужчин (20,6 % против 10,7 %, $p < 0,001$).

У лиц, ведущих здоровый образ жизни, смертность от всех причин ниже на 39 % ($p = 0,0003$), от сердечно-сосудистых заболеваний — на 36 % ($p = 0,0035$) и общих сердечно-сосудистых событий меньше на 19 % ($p = 0,0058$) по сравнению с лицами, его не соблюдающими [5].

Укрепление общественного здоровья

В рамках реализации Национального проекта «Демография» в России начала формироваться система общественного здоровья, включающая создание «мотивирующей среды» через развитие сети центров общественного

здоровья, реализацию региональных, муниципальных, корпоративных «программ здоровья», а также через нормативное регулирование, образовательную деятельность и таргетированные коммуникации.

Министерством Здравоохранения разработаны инициативы, направленные на снижение доступности алкогольной и табачной продукции, создание безопасной и свободной от табачного дыма окружающей среды, формирование здорового образа жизни, в том числе, на рабочем месте.

Направление 1. Создание новой модели укрепления общественного здоровья в РФ, включая совершенствование инфраструктуры и функционала.

Для создания новой модели необходимы следующие шаги:

1. Создание региональных Центров общественного здоровья на базе Центров медицинской профилактики и первичных Центров общественного здоровья на базе Центров здоровья с объединением в единую скоординированную профилактическую сеть, занимающуюся укреплением общественного здоровья.
2. Усиление компонента популяционной профилактики / укрепления общественного здоровья на региональном уровне и активное его внедрение на уровне муниципалитетов (межсекторальное взаимодействие — школы, волонтерские организации, работодатели и др.).
3. Разработка модельного плана работы региональных и первичных центров здоровья, пакета модельных профилактических программ на региональном и муниципальном уровнях, которые могут быть адаптированы к потребностям конкретного региона.
4. Создание обучающих программ для специалистов по общественному здоровью и поэтапное обучение всех сотрудников региональных центров общественного здоровья и первичных центров общественного здоровья.
5. Поэтапное внедрение новой модели в регионах РФ, координация и методическая помощь в адаптации и внедрении новой модели и модельных мероприятий.
6. Разработка финансово-экономического механизма финансирования Центров общественного здоровья, особенно в аспекте реализации популяционных мер.

Направление 2. Создание модельной корпоративной программы укрепления здоровья и массовое внедрение этих программ с широким охватом работающего населения.

Для реализации этого направления необходимы следующие шаги:

1. Разработка модельной корпоративной программы, аккумулирующей лучшие практики, которую можно адаптировать для конкретного предприятия.
2. Стимулирование работодателей к реализации корпоративных программ укрепления общественного здоровья (за счет повышения осведомленности, а также мотивации финансовой и не финансовой).
3. Активная работа центров общественного здоровья по массовому внедрению корпоративных программ.

Направление 3. Реализация информационно-коммуникационной кампании по здоровому образу жизни, которая стартовала в 2018 г.

Все вышеперечисленные мероприятия создают основу для эффективно работающей платформы общественного здоровья и создания здоровьесберегающей среды, что наряду с качественно проводимой диспансеризацией

и диспансерным наблюдением служит необходимым условием снижения смертности и увеличения продолжительности жизни [14].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Константинов В.В., Бойцов С.А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? *Профилактическая медицина*. 2015;6:47-52. doi: 10.17116/profmed201518647-52.
3. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В., Старовойтов М.Л., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Потребность в медицинской помощи по отказу от курения и ее реализация: результаты российского опроса взрослого населения по оценке государственной политики противодействия потреблению табака ЭПОХА-РФ. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):26-36. doi: 10.17116/profmed201911908126.
4. Концевая А.В., Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Социально-экономические градиенты поведенческих факторов риска в российской популяции (по результатам исследования ЭССЕ-РФ). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(4):59-67. doi: 10.15829/1728-8800-2015-4-59-67.
5. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):5-13. doi: 10.17116/terarkh20178915-13.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):4-10. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123-130. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
8. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;10:14-22. doi: 10.26442/terarkh201890104-22.
9. Rotar O., Bovarinova M., Orlov A., Solntsev V., Konradi A., Baranova E. et al. Metabolically healthy obese and metabolically unhealthy non-obese phenotypes in a Russian population. *European Journal of Epidemiology*. 2017;32(3):251-254. doi: 10.1007/s10654-016-0221-z.
10. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д., Тарасов В.И., Баланова Ю.А., Имаева А.Э. и др. Статус курения и характер питания взрослой популяции: отличия рационов. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):131-140. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-131-140.
11. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Тарасов В.И., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Гендерные различия в характере питания взрослого населения Российской Федерации. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):66-72. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-66-72.
12. Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в России. Реалии и перспективы. Значение для практики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;1:21-24. eLIBRARY ID: 32595584
13. Жукова В.А., Шальнова С.А., Метельская В.А., Деев А.Д., Худяков М.Б., Александри А.Л. и др. Результаты популяционного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России». *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2012;1:136-138. eLIBRARY ID: 18845841
14. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. doi: 10.26442/00403660. 2020.01.000510.

Информация об авторе

Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-4453-8430. E-mail: drapkina@bk.ru.

Information about the author

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4453-8430. E-mail: drapkina@bk.ru.

© Гиляревский С.Р., 2020

ИЗМЕНЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТАКТИКЕ ПРИ ОСТРОМ ВЫРАЖЕННОМ ПОВЫШЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОТСУТСТВИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

С.Р. Гиляревский*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва, Россия*

В 2019 г. группа экспертов в лечении артериальной гипертонии (АГ) Европейского общества кардиологов предложила отказаться от термина «неосложненный гипертонический криз», сохраняя понятие гипертонического криза только для случаев развития осложненного гипертонического криза, при котором требуется госпитализация и, как правило, немедленное начало внутривенной антигипертензивной терапии. Эксперты Европейского общества кардиологов при выявлении высокого уровня артериального давления (АД), но в отсутствие поражения органов-мишеней, предлагают формулировать диагноз как «неэффективно леченая АГ». Необходимо учитывать, что из указанных пероральных препаратов для более быстрого снижения АД пациентам в Российской Федерации широко доступен только каптоприл. Следует избегать приема коротко действующего нифедипина при высоком уровне АД, особенно у лиц пожилого возраста, в связи с непредсказуемостью отменной реакции, проявляющейся в чрезмерном снижении АД.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертонический криз, отсутствие поражения органов-мишеней.

Для цитирования: Гиляревский С.Р. Изменение представлений о тактике при остром выраженном повышении артериального давления в отсутствие поражения органов-мишеней. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):33-37.

Контактное лицо: Гиляревский Сергей Руджерович, sgilarevsky@rambler.ru.

CHANGING PERCEPTIONS OF TACTICS IN ACUTE MARKED INCREASE IN BLOOD PRESSURE IN THE ABSENCE OF DAMAGE TO TARGET ORGANS

S.R. Gilyarevsky*Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia*

In 2019, the group of experts on the treatment of hypertension of the European society of cardiology proposed to abandon the term «hypertensive urgency», retaining the concept of ha only for cases of «hypertensive emergency», in which hospitalization is required and, as a rule, the immediate start of intravenous antihypertensive therapy. Experts of the European society of cardiology, when detecting a high level of blood pressure, but in the absence of damage to target organs, suggest formulating the diagnosis as «inefficiently treated hypertension». It should be taken into account that only captopril is widely available in the Russian Federation for faster blood pressure reduction in patients. You should avoid taking short-acting nifedipine at high blood pressure, especially in the elderly, due to the unpredictability of the response, manifested in an excessive decrease in blood pressure.

Key words: arterial hypertension, hypertensive crisis, absence of target organ damage.

For citation: Gilyarevsky S.R. Changing perceptions of tactics in acute marked increase in blood pressure in the absence of damage to target organs. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):33-37.

Corresponding author: Sergey R. Gilyarevsky, sgilarevsky@rambler.ru.

Отказ от понятия «неосложненный гипертонический криз» и изменение роли пероральных препаратов для быстрого снижения артериального давления

В течение последних лет гипертонические кризы (ГК) делили на два типа — осложненные и неосложненные. В литературе, опубликованной на английском языке, такие ГК обозначали как «hypertension emergencies» и «hypertension urgencies» соответственно [1, 2]. При осложненных ГК быстрое и обычно выраженное повышение артериального давления (АД) сопровождается повреждением так называемых органов-мишеней, которое во многих случаях представляет угрозу для жизни и определяет необходимость срочного, но осторожного вмешательства, направленного на снижение АД, как правило, с помощью внутривенно вводимых препаратов [3].

В то же время так называемые неосложненные ГК, по мнению экспертов, следует рассматривать не как определенный диагноз, а как клиническую ситуацию, характеризующуюся быстрым и, как правило, выраженным повышением АД, но в отсутствие признаков острого повреждения органов-мишеней. Кроме того, в ходе выполнения клинических исследований понятие «неосложненный ГК» часто трактовалось более широко, как любое повышение АД до уровня более 180 / 110 мм рт.ст. при обращении пациента за медицинской помощью. Тем не менее, очевидно, что нельзя ориентироваться только на абсолютные цифры АД, так как риск развития острого поражения органов-мишеней определяется не столько абсолютным уровнем АД, сколько скоростью его повышения. Известно, что у многих пациентов с высоким уровнем АД, сохранявшимся в течение нескольких месяцев или лет, могут не отмечаться признаки поражения органов-мишеней, в то время как внезапное быстрое повышение АД даже до относительно умеренного уровня (например, до 160/100 мм рт.ст. у лиц, обычно имевших нормальный уровень АД) может вызвать тяжелые повреждения, особенно сосудов головного мозга, что нередко отмечается у пациентов с эклампсией, феохромоцитомой, а также остро развившейся артериальной гипертензией (АГ), обусловленной применением определенных лекарственных средств, и острым гломерулонефритом [4].

Что же стало основанием для сомнений в нозологической самостоятельности понятия «неосложненный ГК»? Результаты ретроспективного обсервационного исследования, выполненного в период между 2008 и 2015 гг. с использованием данных клиники г. Кливленд, США (Cleveland Clinic Healthcare system) и формированием групп с учетом предпочтительного назначения терапии (propensity matching), свидетельствовали об отсутствии статистически значимого влияния более интенсивного режима терапии и госпитализации на прогноз пациентов с диагнозом «неосложненный ГК» в течение 6 мес. наблюдения [5]. В момент обращения средний уровень систолического АД достигал 182,5±16,6 мм рт.ст. и диастолического АД — 96,4±15,8 мм рт.ст. В группу отправленных домой и группу госпитализированных в отделение неотложной помощи было включено 852 и 426 пациентов соответственно; причем группы статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых осложнений заболевания сердца в течение 7 дней наблюдения (0 и

0,5 % соответственно; $p = 0,11$), а также в период между 8 и 30 днем наблюдения (0 и 0,5 % соответственно; $p = 0,11$) и в течение 6 месяцев наблюдения (0,9 и 0,9 % соответственно; $p > 0,99$). Следует, однако, отметить, что у пациентов, отправленных домой, по сравнению с госпитализированными, через 1 месяц частота неэффективно леченой АГ была выше (у 86,3 и 81,9 % пациентов соответственно; $p = 0,04$), но статистических различий в течение 6 месяцев наблюдения зарегистрировано не было (у 64,6 и 66,6 % пациентов соответственно; $p = 0,56$). Более того, пациентов, отправленных домой, по сравнению с первоначально госпитализированными, реже госпитализировали в течение 7 дней наблюдения (4,7 и 8,2 % пациентов соответственно; $p = 0,01$), а также в период между 8 и 30 днями (6,9 и 11,3 % пациентов соответственно; $p = 0,009$). Таким образом, несмотря на высокую распространенность так называемых неосложненных ГК, то есть при повышении АД в отсутствие клинических проявлений, частота развития тяжелых осложнений заболевания сердца у пациентов с такими кризами очень низкая. Более того, направление пациента в отделение неотложной помощи сопровождалось большей частотой последующей госпитализации. Следует, однако, отметить высокую частоту недостаточно эффективно леченой АГ через 6 месяцев в обеих группах, что, с одной стороны, как известно, остается одной из главных причин развития гипертонических кризов, а с другой, позволяет предположить, что именно в постепенном достижении и сохранении целевого уровня АД и состоит основная задача лечения пациентов с так называемыми неосложненными ГК. Такое мнение подтверждается и данными о связи между госпитализацией по поводу неосложненного ГК и риском развития неблагоприятных исходов в более отдаленные сроки наблюдения, в частности в течение 2 лет [6].

В 2019 г. группа экспертов по лечению АГ Европейского общества кардиологов предложила **отказаться от термина «неосложненный ГК» («hypertensive urgency»)**, сохраняя понятие ГК только для случаев развития осложненного ГК («hypertensive emergency»), при котором требуется госпитализация и, как правило, немедленное начало внутривенной антигипертензивной терапии [3]. Такое решение было принято с учетом следующих фактов: 1) отсутствие доказательных данных о том, что у пациентов с неосложненным ГК (то есть в отсутствие острого повреждения органов-мишеней) эффективность начальной тактики более быстрого снижения АД имеет преимущества по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленно действующими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития осложнений; 2) прогноз пациентов, у которых диагностирован неосложненный ГК, не отличается от прогноза пациентов при ранее неэффективно леченой АГ, у которых начато применение стандартной тактики терапии. Таким образом, для обозначения клинической ситуации, которую раньше обозначали как «неосложненный ГК», по-видимому, более обоснованно использовать термин «выраженное повышение артериального давления в отсутствие поражения органов-мишеней» (ВПАД-ОПОМ).

**Изменение роли и тактики применения
антигипертензивных препаратов, ранее
применявшихся для лечения «неосложненных
гипертонических кризов»**

Закономерно, что после признания термина неосложненный ГК устаревшим должно измениться отношение и к тактике применения пероральных препаратов, направленных на ускорение достижения антигипертензивного эффекта в таких случаях. Эксперты Европейского общества кардиологов при выявлении высокого уровня АД, но в отсутствие поражения органов-мишеней предлагают формулировать диагноз как «неэффективно леченая АГ» [3]. Однако, по-видимому, целесообразно использовать термин «ВПАД-ОПОМ» для того, чтобы подчеркнуть факт относительно быстрого повышения уровня АД.

При обсуждении тактики снижения АД у пациентов с ВПАД-ОПОМ следует еще раз напомнить, что большинство из них могут лечиться и наблюдаться амбулаторно [5, 7–9]. Считается, что в таких случаях в течение 1 – 7 дней прием рекомендованных длительно действующих антигипертензивных препаратов [1, 2] должен быть начат или возобновлен, а ранее применявшаяся терапия должна быть подобрана, учитывая ее предшествующую неэффективность [4].

Причем при решении вопроса о снижении АД с помощью препаратов с быстрым началом действия следует учитывать возможность спонтанного снижения АД в ранние сроки наблюдения пациентов с ВПАД-ОПОМ. Так, в ходе выполнения исследования, включавшего 500 пациентов, обратившихся в отделение неотложной помощи по поводу выраженного повышения АД, примерно в 30 % случаев в течение 30 мин. после пребывания в покое (до применения лекарственной терапии) АД снижалось до уровня менее 180/110 мм рт.ст. [7]. По мнению экспертов, только в тех случаях, когда уменьшение выраженности тревоги и других факторов, способствующих повышению АД, не приводит к достаточному снижению АД, есть основания для назначения антигипертензивных препаратов, которые будут быстрее снижать АД [4]. Очевидно, что в таких случаях речь идет о применении пероральных средств, а не внутривенно вводимых препаратов.

Кроме того, если у пациента имеются клинические проявления, которые, предположительно, связаны с повышением АД, но не указывают на поражение органов-мишеней (например, головная боль, атипичная боль в грудной клетке или носовое кровотечение), можно считать обоснованным прием антигипертензивного средства с более быстрым началом действия. В качестве таких средств, применяемых перорально, наиболее часто предлагают использовать клонидин (по 0,1 – 0,3 мг), лабеталол (по 200 – 400 мг), каптоприл (по 25 – 50 мг), празозин (по 5 – 10 мг) [4]. Кроме того, допускается наложение на кожу 2 % мази с нитроглицерином (по 25 – 50 мг). Препараты в таких ситуациях могут назначаться каждые 30 мин. до достижения желаемого АД. Результаты систематического анализа позволяют предположить сходное снижение АД при использовании разных пероральных препаратов, применяемых для более быстрого снижения АД указанных средств [10]. Следует отметить, что, по данным систематического анализа [10], включавшего исследования, опубликованные на английском

языке, каптоприл был единственным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, который изучался в ходе рандомизированных клинических исследований у пациентов с неосложненными ГК.

Необходимо учитывать, что из указанных пероральных препаратов для более быстрого снижения АД у пациентов с ВПАД-ОПОМ в Российской Федерации широко доступен только каптоприл. Применение клонидина в России возможно, но его доступность ограничена в связи с тем, что в соответствии с его включением в утвержденный Постановлением Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964 «Список сильнодействующих веществ для целей ст. 234 и других статей уголовного кодекса Российской Федерации» (в ред. от 26.02.2013), а также в утвержденный Приказом Минздравсоцразвития РФ от 14.12.2005 г. № 785 «Перечень лекарственных средств, подлежащих предметно-количественному учету в аптечных учреждениях (организациях), организациях оптовой торговли лекарственными средствами, лечебно-профилактических учреждениях и частнопрактикующими врачами» (в ред. от 06.08.2007).

Следует отметить, что практически все эксперты рекомендуют избегать использования коротко действующего нифедипина (как перорально, так и сублингвально) для более быстрого снижения АД, так как непредсказуемая ответная реакция на его применение за счет чрезмерного и быстрого снижения АД может приводить к развитию тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [4, 11]. Геронтологи также подчеркивают неприемлемость приема нифедипина у лиц старше 65 лет, так как у таких пациентов его прием с еще большей вероятностью увеличивает риск развития артериальной гипотонии и обусловленной ею ишемии миокарда [12,13]. Следует напомнить, что нифедипин относительно долго применялся у пациентов с неосложненными кризами или выраженным повышением АД, в том числе и в виде капсул для сублингвального применения [14], что потом было признано ошибочным, так как нифедипин плохо абсорбируется через слизистую полости рта [15].

В то же время преимущество сублингвального применения каптоприла у пациентов, которые обратились в отделение неотложной помощи по поводу неосложненного ГК (n = 212), было подтверждено в ходе выполнения открытого рандомизированного клинического исследования [16]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что в течение первых 10 мин. сублингвальное применение каптоприла по 25 мг по сравнению с приемом перорально такой же дозы приводило к статистически более выраженному снижению систолического, диастолического и среднего АД. Так, в группе сублингвального применения каптоприла в течение 10 мин. систолическое АД снижалось на $16,4 \pm 4,9$ мм рт.ст, в то время как в группе приема каптоприла перорально – на $12,3 \pm 4,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Различия между группами по степени снижения АД сохранялись через 30 мин., но в отсутствие статистически значимых различий через 60 мин. после начала терапии [16].

К сожалению, нецелесообразность использования коротко действующего нифедипина осознается не всеми практикующими врачами. Результаты обсервационного исследования GEAR (Gestione dell'Emergenza e urgenza in ARea critica), которое было выполнено в Италии в период

с декабря 2017 г. по март 2018 г. для оценки качества лечения пациентов с ГК, свидетельствовали о том, что, в целом, 22 % врачей продолжают назначать сублингвально коротко действующий нифедипин для снижения АД при ГК (причем в Северной Италии число врачей, делающих такие назначения, достигало 24,5 %) [17].

Доказательная база применения каптоприла при неосложненных гипертонических кризах и выраженном повышении артериального давления

В целом, эффективность применения каптоприла по сравнению с другими гипотензивными средствами (нифедипином, нитроглицерином, нитроглицерином и урапидилом) изучалась в ходе выполнения 5 РКИ [16, 18 – 20]. Эффекты каптоприла также оценивали в ходе выполнения 1 ретроспективного когортного исследования [21], 2 проспективных когортных исследований [22, 23] и 1 нерандомизированного контролируемого исследования [24]. Каптоприл применяли по 6,25 – 25 мг в виде таблеток, которые назначали перорально или сублингвально. По данным систематического обзора, опубликованного в 2018 г. [10], исходное систолическое АД было в диапазоне от 244 до 198 мм рт.ст., а после применения каптоприла в течение 0,17 – 12 ч снижалось до уровня, который находился в диапазоне от 177 до 144 мм рт.ст.; причем более выраженное снижение отмечалось при использовании каптоприла по 25 мг. Каптоприл, в целом, переносился хорошо и по этому показателю превосходил нифедипин.

Таким образом, из доступных в Российской Федерации гипотензивных препаратов, рекомендуемых в мире для более быстрого снижения АД в определенных клинических ситуациях, каптоприл остается единственным хорошо изученным в ходе выполнения исследований,

включавших широкий круг пациентов с неосложненным ГК в разных странах.

Закключение

В последнее время изменились представления об обоснованности диагноза «неосложненный ГК», и такую клиническую ситуацию лучше обозначать как ВПАД-ОПОМ. В соответствие с этим уменьшилась потребность в применяемых перорально или сублингвально гипотензивных препаратов для более быстрого снижения АД при выраженном его повышении в отсутствие признаков поражения органов-мишеней. В то же время очевидно, что при клинических проявлениях, которые предположительно связаны с повышением АД, но не указывают на поражение органов-мишеней (головная боль, атипичная боль в грудной клетке или носовое кровотечение), в большинстве случаев представляется обоснованным использование гипертонического препарата для более быстрого снижения АД.

В мире для таких целей используют несколько препаратов, среди которых в Российской Федерации широко доступен лишь каптоприл. В связи с этим в случаях, когда обоснован прием препарата для более быстрого снижения АД у пациентов, которые переносят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рекомендуется прием каптоприла или его сублингвальное применение.

Следует избегать приема коротко действующего нифедипина при высоком уровне АД, особенно у лиц пожилого возраста в связи с непредсказуемостью ответной реакции, проявляющейся в чрезмерном снижении АД.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr., Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138:e484–e594. doi: 10.1161/CIR.0000000000000596.
3. van den Born B.J., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J., Cremer A., Segura J., Morales E., et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5:37–46. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032.
4. Peixoto A.J. Acute Severe Hypertension. *N Engl J Med*. 2019;381:1843–1852. doi: 10.1056/NEJMc1901117.
5. Patel K.K., Young L., Howell E.H., Hu B., Rutecki G., Thomas G., et al. Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting. *JAMA Intern Med*. 2016;176:981–988. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1509
6. Vlcek M., Bur A., Woisetschlager C., Herkner H., Laggner A.N., Hirschl M.M. Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:657–62. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4e8b6.
7. Grassi D., O'Flaherty M., Pellizzari M., Bendersky M., Rodriguez P., Turri D., et al. Group of Investigators of the REHASE Program. Hypertensive urgencies in the emergency department: evaluating blood pressure response to rest and to antihypertensive drugs with different profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:662–667. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.00001.x.
8. Levy P.D., Mahn J.J., Miller J., Shelby A., Brody A., Davidson R., et al. Blood pressure treatment and outcomes in hypertensive patients without acute target organ damage: a retrospective cohort. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1219–1224. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.036.
9. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028–1034. doi: 10.1001/jama.1967.03130240070013.
10. Campos C.L., Herring C.T., Ali A.N., Jones D.N., Wofford J.L., Caine A.L., et al. Pharmacologic treatment of hypertensive urgency in the outpatient setting: a systematic review. *J Gen Intern Med*. 2018;33:539–550. doi: 10.1007/s11606-017-4277-6.
11. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies?

- gencies? *JAMA*. 1996;276:1328–1331. doi: 10.1001/jama.1996.03540160050032.
12. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227–2246. doi: 10.1111/jgs.13702.
 13. Alshami A., Romero C., Avila A., Varon J. Management of hypertensive crises in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(7):504–512. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.07.007.
 14. Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs*. 2008;68:283–297. DOI: 10.2165/00003495-200868030-00003.
 15. Van Harten J., Burggraaf K., Danhof M., van Brummelen P., Breimer D.D. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet*. 1987;2(8572):1363–1365. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)91258-X
 16. Kaya A., Tatlisu M.A., Kaplan Kaya T., Yildirimturk O., Gungor B., Karatas B., et al. Sublingual vs. Oral Captopril in Hypertensive Crisis. *J Emerg Med*. 2016;50:108–115. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.07.017.
 17. Saladini F., Mancusi C., Bertacchini F., Spannella F., Maloberti A., Giavarini A., et al. Diagnosis and treatment of hypertensive emergencies and urgencies among Italian emergency and intensive care departments. Results from an Italian survey: Progetto GEAR (Gestione dell’Emergenza e urgenza in ARea critica). *Eur J Intern Med*. 2019;pii: S0953-6205(19)30341-3. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.004. [Epub ahead of print].
 18. Komsuoglu B., Sengun B., Bayram A., Komsuoglu S.S. Treatment of hypertensive urgencies with oral nifedipine, nifedipine, and captopril. *Angiology*. 1991;42:447–454. DOI: 10.1177/000331979104200603
 19. Woisetschlaeger C., Bur A., Vlcek M., Derhaschnig U., Laggner A.N., Hirschl M.M. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *J Human Hypertens*. 2006;20:707–709. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002063.
 20. Maleki A., Sadeghi M., Zaman M., Tarrahi M.J., Nabatchi B. Nifedipine, Captopril or Sublingual Nitroglycerin, Which can Reduce Blood Pressure the Most? *ARYA Atheroscler*. 2011;7:102–105. PMID: 22577455
 21. Sruamsiri K., Chenthanakij B., Wittayachamnankul B. Management of patients with severe hypertension in emergency department, Maharaj Nakorn Chiang Mai hospital. *J Med Assoc Thail* 2014;97:917–922. PMID: 25536708
 22. Sahasranam K.V., Ravindran K.N. Sublingual captopril in severe hypertension. *J Assoc Phys India*. 1988;36:643–644. PMID: 1439119
 23. Castro del Castillo A., Rodriguez M., Gonzalez E., Rodriguez F., Estruch J. Dose-response effect of sublingual captopril in hypertensive crises. *J Clin Pharmacol*. 1988;28:667–670. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1988.tb03196.x
 24. Salkic S., Brkic S., Batic-Mujanovic O., Ljuca F., Karabasic A., Mustafic S. Emergency Room Treatment of Hypertensive Crises. *Medical Arch*. 2015;69:302–306. doi: 10.5455/med-arch.2015.69.302-306.

Информация об авторе

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8505-1848. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Information about the author

Sergey R. Gilyarevsky, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8505-1848. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

© Канорский С.Г., 2020

НА ПОРОГЕ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ПЕРВЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ ISCHEMIA

С.Г. Канорский

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

Целью крупного проспективного рандомизированного клинического исследования ISCHEMIA являлась оценка рутинной инвазивной стратегии лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). На первый взгляд, вопрос о влиянии коронарной реваскуляризации на естественное течение стабильной ИБС получил окончательный отрицательный ответ. Однако чрезмерный пессимизм в отношении коронарной реваскуляризации вследствие результатов исследования ISCHEMIA не имеет оснований, и при интерпретации результатов проекта требуются учет критериев исключения пациентов, проведение реваскуляризации у части больных из группы медикаментозной терапии. Между тем, уже в настоящее время значительную часть ресурсов, использовавшихся для широкого проведения реваскуляризации при стабильной ИБС, целесообразно направить на достижение рекомендованных экспертами новых целей липидснижающей терапии, применение прогностически эффективного комбинированного антитромботического лечения и рациональных сочетаний антиангинальных препаратов.

Ключевые слова: тематический обзор, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, медикаментозная терапия.

Для цитирования: Канорский С.Г. На пороге изменений в лечении стабильной ишемической болезни сердца: первые итоги исследования ISCHEMIA. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(1):38-42.

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

ON THE THRESHOLD OF CHANGES IN THE TREATMENT OF STABLE CORONARY HEART DISEASE: FIRST RESULTS OF THE ISCHEMIA TRIAL

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

The goal of a large, prospective, randomized clinical trial, ISCHEMIA, was to evaluate a routine invasive treatment strategy compared to optimal drug therapy in patients with stable ischemic heart disease (IHD). At first glance, the question of the effect of coronary revascularization on the natural course of stable IHD received a definitive negative answer. However, excessive pessimism regarding coronary revascularization due to the results of the ISCHEMIA study is not justified and when interpreting the results of the project, it is necessary to take into account the criteria for exclusion of patients, conducting revascularization in some patients from the group of drug therapy. Meanwhile, already at present, a significant part of the resources used for widespread revascularization with stable IHD should be directed toward achieving the new goals of lipid-lowering therapy recommended by experts, the use of prognostically effective combined antithrombotic treatment and rational combinations of antianginal drugs.

Key words: thematic review, coronary heart disease, myocardial revascularization, drug therapy.

For citation: Kanorskii S.G. On the threshold of changes in the treatment of stable coronary heart disease: first results of the ISCHEMIA trial. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(1):38-42.

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

В практической работе с амбулаторным пациентом, симптомы которого указывают на наличие стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), обычно планируется проведение стресс-теста. В случае явно положительного его результата — выявления умеренной или тяжелой ишемии миокарда — в большинстве случаев рекомендуются инвазивная коронарная ангиография и, при подтверждении наличия коронарного стеноза, реваскуляризация миокарда. Такие действия основаны на существовании концепции риска неблагоприятных исходов, степень которого прямо зависит от величины ишемии, подразумевая, что реваскуляризация снизит этот риск. При этом, если не учитывать больных со стенозом ствола левой коронарной артерии или многососудистой ИБС с проксимальным стенозом левой коронарной артерии или с систолической дисфункцией левого желудочка, существует немного данных, подтверждающих это положение для остальных категорий пациентов.

Результаты современных исследований, посвященных роли чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в улучшении исходов у пациентов со стабильной ИБС, противоречивы. Например, ретроспективный анализ лечения 16029 пациентов, обследованных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для перфузионной визуализации миокарда, показал, что ранняя хирургическая или чрескожная реваскуляризация связаны с улучшением прогноза у пациентов с $> 5 - 10$ % ишемизированного миокарда [1]. Однако при анализе клинических исходов у 1379 пациентов, подвергавшихся стресс-перфузионной томографии и количественной коронарной ангиографии, предиктором выживания через 8 лет наблюдения оказалось количество пораженных артерий, а не степень тяжести ишемии миокарда. В этой работе ЧКВ не улучшало исходы по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией [2].

В опубликованной ранее обзорной статье [3] подробно изложена история изучения прогностического влияния реваскуляризации миокарда у пациентов с «хроническими коронарными синдромами»; такой термин в настоящее время предлагается вместо широко применявшихся в последние годы «стабильная ИБС / стабильная стенокардия» [4]. Ответ на данный вопрос предполагалось получить в ходе исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), результаты которого впервые были доложены J.S. Hochman 16 ноября 2019 г. на AHA Scientific Sessions в Филадельфии (США) [5] и проанализированы в данной статье.

Результаты исследования ISCHEMIA

Целью крупного проспективного клинического исследования ISCHEMIA была оценка рутинной инвазивной стратегии лечения по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией среди пациентов со стабильной ИБС. В работу включали больных с умеренной или тяжелой ишемией миокарда при неинвазивном стресс-тестировании (ишемия ≥ 10 % миокарда, по данным сцинтиграфии; ≥ 3 ишемизированных сегментов, по данным эхокардиографии; ≥ 12 % и / или ≥ 3 сегментов ишемизированного миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца; депрессия ST $\geq 1,5$ мм в ≥ 2 отведениях

или ≥ 2 мм в одном отведении электрокардиограммы со стенокардией при физической нагрузке на тредмиле < 7 метаболических единиц), обусловленной коронарным атеросклерозом. Критериями исключения являлись стеноз ствола левой коронарной артерии ≥ 50 %, по данным компьютерной томографии; прогрессирующая хроническая болезнь почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин / $1,73$ м²); недавний (в течение 2 последних месяцев) инфаркт миокарда (ИМ); фракция выброса левого желудочка < 35 %; исходно тяжелая стенокардия; сердечная недостаточность III – IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов; ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в течение последнего года.

В ходе скрининга примерно 8000 человек стресс-тест с визуализацией выполнялся у 3/4, стресс-тест под контролем электрокардиограммы — у 1/4 обследованных. Около 3000 пациентов не были включены в исследование из-за выявления стеноза ствола левой коронарной артерии (~ 5 % случаев) с помощью компьютерной томографии или наличия необструктивной формы ИБС или заключения об отсутствии достаточной степени ишемии (всего ~ 25 %). Участники проекта с подтвержденными гемодинамически значимыми коронарными стенозами были рандомизированы для рутинного инвазивного лечения ($n = 2588$) или медикаментозной терапии ($n = 2591$). В группе инвазивной стратегии выполнялись коронарная ангиография и, в зависимости от ситуации, ЧКВ (в 74 % случаев) или шунтирование коронарных артерий. В группе медикаментозной (консервативной) терапии коронарная ангиография проводилась только в случае неэффективности медикаментозного лечения. Средний возраст больных (23 % женщин) составлял 64 года, частота сахарного диабета — 41 %. Исходно 34 % пациентов не предъявляли жалоб на проявления стенокардии, в 44 % случаев частота типичных приступов стенокардии составляла несколько раз в месяц, а у 22 % стенокардия возникала ежедневно / еженедельно. В течение среднего периода наблюдения 3,3 года катетеризация коронарных артерий проводилась в 96 % случаях у включенных в группу инвазивного лечения против 28 % в группе медикаментозной терапии, а коронарная реваскуляризация — в 80 % против 23 % случаев соответственно.

Первичной конечной точкой было время до смертельного исхода от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или реанимации при остановке сердца. Доля завершенных наблюдений составляла 99,4 % и 99,8 % для групп инвазивной и консервативной терапии соответственно. Исходные характеристики больных оказались хорошо сбалансированными между группами. При проведенном исходно нагрузочном тесте индуцируемая ишемия была тяжелой у 53 %, умеренной — у 34 % и легкой / нулевой — у 12 % пациентов в группе инвазивного и у 55 %, 32 % и 12 % больных соответственно в группе консервативного лечения. При рандомизации и в течение всего периода наблюдения оценивалось качество жизни пациентов с использованием баллов SAQ Angina Frequency Scale (более высокий балл отражает меньшую тяжесть стенокардии).

За период наблюдения не отмечено статистически значимых различий по комбинированной первичной

конечной точке — 15,5 % против 13,8 % (скорректированный относительный риск (ОР) 0,93 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,80 до 1,08; $p = 0,34$) в группе инвазивного против группы консервативного лечения. Кривые суммы осложнений пересекались во второй год и в начале наблюдения больше осложнений регистрировалось в группе инвазивной, а к концу исследования — в группе консервативной терапии. Через 6 месяцев абсолютное различие частоты событий составляло 1,9 % (при 95 % ДИ от 0,8 до 3,0 %), а через 4 года — 2,2 % (при 95 % ДИ от — 4,4 до 0,0 %) в группах инвазивной и консервативной стратегии соответственно. Наблюдалась аналогичная динамика кривых событий основной вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или ИМ — 11,7 % в группе инвазивной по сравнению с 13,9 % в группе медикаментозной терапии; скорректированный ОР 0,90 при 95 % ДИ от 0,77 до 1,06; $p = 0,21$). Абсолютное различие риска через 6 месяцев составляло 1,9 % при 95 % ДИ от 0,9 до 3,0 %, а через 4 года — 2,2 % при 95 % ДИ от -4,4 до -0,1 % в группах инвазивного и консервативного ведения соответственно. Риск суммы событий, составлявших показатель «чистой клинической пользы» (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реанимация при остановке сердца и инсульт), также существенно не различался между сравниваемыми группами (ОР 0,95 при 95 % ДИ от 0,82 до 1,10; $p = 0,50$) соответственно.

Стратегия ведения пациентов существенно не влияла на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от всех причин (6,4 % в группе инвазивной и 6,5 % в группе консервативной терапии; $p = 0,67$) и ИМ. Между тем, риск процедурного ИМ оказался значительно выше при инвазивном лечении против консервативного (ОР 2,98 при 95 % ДИ от 1,87 – 4,74, $p < 0,01$), а риск спонтанного ИМ, напротив, был ниже в этой же группе (ОР 0,67 при 95 % ДИ от 0,53 до 0,83; $p < 0,01$). В группе инвазивной стратегии госпитализация по поводу нестабильной стенокардии отмечалась реже (ОР 0,50 при 95 % ДИ от 0,27 до 0,91; $p = 0,02$), но госпитализация по поводу сердечной недостаточности — чаще (ОР 2,23 при 95 % ДИ от 1,38 до 3,61; $p < 0,01$), а частота реанимации при остановке сердца и инсульта существенно не различались между группами.

Анализ в подгруппах не выявлял неоднородности лечебного эффекта. Аналогичные результаты были получены в заранее запланированном субисследовании ISCHEMIA-CKD у 777 пациентов с хронической болезнью почек и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин / 1,73 м², а также умеренной или тяжелой ишемией, рандомизированных для инвазивной или консервативной стратегии ведения [6]. Раннее инвазивное лечение по сравнению с медикаментозной терапией не улучшало прогноз пациентов со стабильной ИБС и хронической болезнью почек.

В результате лечения качество жизни улучшалось в обеих группах, но при инвазивной стратегии в большей степени в течение всего периода наблюдения. При любом исходном уровне частоты приступов стенокардии у пациентов в группе рутинной реваскуляризации отмечалась большая вероятность устранения стенокардии, чем у пациентов в группе консервативного ведения (45 % против 15 % вероятности отсутствия стенокардии), но это раз-

личие сокращалось у менее симптоматичных больных. У пациентов без стенокардии в исходном состоянии инвазивная стратегия сопровождалась минимальным преимуществом в отношении качества жизни по сравнению с консервативной стратегией [7].

Достаточно ли полученных доказательств для изменения тактики ведения пациентов с хроническими коронарными синдромами?

В 2007 г. были опубликованы результаты исследования COURAGE, которые неожиданно для многих показали, что «ЧКВ не снижает риск смерти, ИМ или других серьезных сердечно-сосудистых событий при добавлении к оптимальной медикаментозной терапии стабильной ИБС», хотя в группе ЧКВ отмечалось большее ограничение симптомов стенокардии [8]. В дальнейшем сообщалось об отсутствии различий выживаемости в сопоставлявшихся группах больных через 11 лет от начала исследования ($p = 0,53$) [9] и о важном влиянии на риск смертельного исхода в отдаленном периоде отказа от курения, регулярной физической активности, лечения артериальной гипертензии и здорового питания [10].

Сообщество кардиологов, многие из которых получают существенные финансовые выгоды от выполнения интервенционных процедур, настойчиво критиковали результаты этой работы. Действительно, проект COURAGE проводился до широкого использования стентов с лекарственным покрытием, а пациенты в группе медикаментозной терапии получали лечение, превосходившее наблюдавшееся в реальной клинической практике того времени. Предполагалось, что исследование было мало-численным для обоснованных убедительных выводов, а участвовавшие в нем пациенты не подвергались достаточно высокому ишемическому риску, при котором ЧКВ могло бы оказаться полезным. В итоге результаты COURAGE не уменьшили энтузиазм по поводу реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС. Поскольку выбор лечения хронических коронарных синдромов влечет за собой большие финансовые и клинические последствия, National Institutes of Health США инвестировали около \$100 миллионов в более масштабное исследование, чтобы подтвердить или опровергнуть выводы COURAGE ($n = 2287$). Ожидалось, что при большем количестве включенных больных с достаточно высоким риском ишемических осложнений удастся убедительно продемонстрировать выгоду инвазивной стратегии лечения стабильной ИБС.

Располагая необходимым финансированием, исследователи смогли провести гораздо более крупное исследование ISCHEMIA ($n = 5179$), которое завершилось результатами, почти идентичными ранее полученным в COURAGE.

На первый взгляд, вопрос о влиянии коронарной реваскуляризации на естественное течение стабильной ИБС получил окончательный отрицательный ответ. Ранняя инвазивная стратегия у пациентов с умеренно выраженными стабильными симптомами и умеренной или тяжелой ишемией миокарда при стресс-тестировании не улучшает клинические исходы. Поэтому рутинная реваскуляризация не показана большинству пациентов со стабильной ИБС, для них достаточно проведения современной

медикаментозной терапии. Эффективность последней не вызывает удивления, она давно известна и имеет общепринятое рациональное объяснение. Стенты фиксируют только одно (реже — более одного) атеросклеротических поражений артерий, но все другие незащищенные или необойденные поражения способны дестабилизироваться, приводя к атеротромбозу; следовательно, реваскуляризации недостаточно для предотвращения будущих ишемических осложнений. Оптимальная медикаментозная терапия оказывает влияние на все артерии, помогая предупредить разрыв всех атеросклеротических бляшек.

В то же время чрезмерный пессимизм в отношении коронарной реваскуляризации вследствие результатов исследования ISCHEMIA не имеет оснований. Во-первых, больные со стенозом ствола левой коронарной артерии на $\geq 50\%$, по данным коронарной компьютерной томографии, были исключены из данного исследования. Это означает, что пациенты, которые имели бы явную выгоду от реваскуляризации, не участвовали в работе по этическим причинам, но требуют учета при интерпретации полученных результатов. С учетом критериев исключения полученные данные не имеют отношения к пациентам с острыми коронарными синдромами давностью до 2 месяцев, больным с наиболее тяжелыми симптомами ишемии миокарда, пациентам с фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$. Во-вторых, больные с неадекватным ответом на медикаментозную терапию получали право на коронарную реваскуляризацию по этическим причинам. Всего 23 % пациентов из группы медикаментозной терапии подвергались реваскуляризации, что снижало вероятность достижения преимущества в группе инвазивной стратегии. В-третьих, обращает на себя внимание тенденция к улучшению исходов в группе инвазивного лечения в конце наблюдения, что является основанием для продолжения наблюдения за участниками проекта ISCHEMIA с оценкой отдаленных исходов.

Поскольку кардиологические центры, допущенные к участию в проекте, отличались низким уровнем частоты осложнений реваскуляризации, полученные результаты не могут распространяться на центры с более высоким уровнем процедурных осложнений. Хотя в исследовании ISCHEMIA, в отличие от проекта ORBITA, не применялась имитация процедуры реваскуляризации, долгосрочное последующее наблюдение уменьшало озабоченность по поводу плацебо-эффекта известного больным факта инвазивного восстановления коронарного кровоснабжения.

Интересно упомянуть качество фоновой медикаментозной терапии в проекте ISCHEMIA, которое непосредственно влияло на потенциальную эффективность коронарной реваскуляризации. Перед публикацией результатов этой работы J.D. Newman и соавт. [11] сообщили о промежуточных данных, демонстрирующих лишь умеренную частоту достижения целевых показателей при коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Только 52 % пациентов достигали уровня липопротеидов низкой плотности < 70 мг/дл ($< 1,8$ ммоль/л) и 75 % целевого уровня систолического артериального давления (< 140 мм рт. ст.) через 1 год. При включении больных в исследование частота регистрации целевых уровней этих показателей составляла 35 % и 65 % соответственно. Разумеется, эти цифры можно сравнивать как с наблюдаю-

щимися в реальной клинической практике, так и с современными возможностями фармакотерапии.

Несмотря на отсутствие прогностического превосходства, ранняя инвазивная стратегия в исследовании ISCHEMIA оказалась более эффективной в уменьшении клинических проявлений стенокардии. Но была ли фоновая антиангинальная терапия в данной работе максимально возможной — оптимальной? Ранее в исследовании ORBITA, первом рандомизированном контролируемом исследовании ЧКВ, у больных стабильной ИБС с использованием процедуры имитации в контрольной группе не получено существенных различий по первичной конечной точке увеличения времени выполнения физической нагрузки между группами ЧКВ и его имитации на фоне оптимальной медикаментозной терапии [12]. В данной работе в течение 6 недель осуществлялся индивидуальный подбор антиангинальных препаратов, среднее количество которых у участников ORBITA составляло 3,1. Для сравнения, согласно сообщению W.B. Borden и соавт. [13], в реальной клинической практике только 18 % пациентов получали ≥ 2 антиангинальных препарата перед проведением ЧКВ.

Оптимальная медикаментозная терапия комбинацией препаратов способна одновременно уменьшать риск сердечно-сосудистых событий и ограничивать симптомы стенокардии. Поэтому при стабильной ИБС она рекомендуется в качестве лечения первой линии до реваскуляризации [4].

Пациенты, которым традиционно показана коронарная реваскуляризация, в частности, со стенозом ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$, должны продолжать ее получать. Стабильные пациенты, даже с умеренной или тяжелой ишемией миокарда при нагрузочном тестировании, не должны рутинно подвергаться реваскуляризации. Однако если им не подходит медикаментозная терапия, то следует предлагать реваскуляризацию. В случае принятия решения о консервативном ведении пациента со стабильной ИБС с индуцируемой нагрузкой ишемией целесообразна коронарная компьютерная томография для исключения стеноза ствола левой коронарной артерии, поскольку ее обнаружение изменит баланс риск/выгода лечения в пользу реваскуляризации.

Заключение

ISCHEMIA — исследование, которое уже предоставило и продолжит предоставлять большое количество информации, оказывающей существенное влияние на тактику ведения пациентов со стабильной ИБС. Подобные изменения, вероятно, должны были произойти еще после публикации результатов исследования COURAGE. Очевидно, что значительную часть ресурсов, использовавшихся для широкого проведения реваскуляризации при стабильной ИБС, целесообразно направить на достижение рекомендованных экспертами новых целей липидснижающей терапии [14], применение прогностически эффективного комбинированного антитромботического лечения и рациональных сочетаний антиангинальных препаратов [4].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patel K.K., Spertus J.A., Chan P.S., Sperry B.W., Thompson R.C., Al Badarin F. et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(13):1645-1654. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.055.
2. Weintraub W.S., Hartigan P.M., Mancini G.B.J., Teo K.K., Maron D.J., Spertus J.A. et al. Effect of coronary anatomy and myocardial ischemia on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(2):e005079. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005079.
3. Канорский С.Г., Смоленская Н.В. Лечение стабильной ишемической болезни сердца: имеет ли коронарное стентирование превосходство над медикаментозной терапией? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(1):196-208. Doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-1-196-208
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*. 2020;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S., O'Brien S.M., Boden W.E. et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922.
6. Bangalore S., Maron D.J., O'Brien S.M., Fleg J.L., Kretov E.I., Briguori C., et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):1608-1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925.
7. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J., Mark D.B., O'Brien S.M., Fleg J.L. et al. Health Status after Invasive or Conservative Care in Coronary and Advanced Kidney Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):1619-1628. doi: 10.1056/NEJMoa1916374.
8. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1503-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa070829.
9. Sedlis S.P., Hartigan P.M., Teo K.K., Maron D.J., Spertus J.A., Mancini G.B. et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1937-1946. doi: 10.1056/NEJMoa1505532.
10. Maron D.J., Mancini G.B.J., Hartigan P.M., Spertus J.A., Sedlis S.P., Kostuk W.J. et al. Healthy Behavior, Risk Factor Control, and Survival in the COURAGE Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2297-2305. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2163.
11. Newman J.D., Alexander K.P., Gu X., O'Brien S.M., Boden W.E., Govindan S.C. et al. Baseline Predictors of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Systolic Blood Pressure Goal Attainment After 1 Year in the ISCHEMIA Trial. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2019;12(11):e006002. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006002.
12. Al-Lamee R., Thompson D., Dehbi H.M., Sen S., Tang K., Davies J. et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9.
13. Borden W.B., Spertus J.A., Mushlin A.I., Roe M.T., McCoy L.A., Redberg R.F. Antianginal therapy before percutaneous coronary intervention. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2013;6(4):436-443. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000215.
14. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Information about the author

Sergey G. Kanorskii, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА КАК ЭКВИВАЛЕНТЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

О.П. Ишевская¹, А.М. Намитоков², Е.Д. Космачева¹¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Ранняя реперфузия остается ключевым этапом ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСпST), так как элевация на электрокардиограмме (ЭКГ) признана проявлением критического стеноза или окклюзии коронарной артерии. В то же время около 10 – 25 % пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, по данным коронароангиографии (КАГ), также имеют критический стеноз или окклюзию крупной эпикардиальной артерии. Задержка реваскуляризации в таком случае закономерно приводит к ухудшению исходов. Хотя в текущих рекомендациях кратко упомянуты критерии эквивалентов ОКСпST, сведения по специфическим паттернам ЭКГ все еще недостаточны. Проведен поиск по базам данных MEDLINE и EMBASE, выполнен систематический обзор литературы по паттернам острого коронарного синдрома без подъема ST (ОКСбпST), ассоциированным с критическим стенозом или окклюзией, также приведены сведения по чувствительности и специфичности. Трудно переоценить практическую ценность выявления пациентов высокого риска в отсутствии подъема ST на ЭКГ на этапе скорой помощи или приемного покоя.

Ключевые слова: эквивалент ОКС с подъемом сегмента ST, острый коронарный синдром, первичное чрескожное коронарное вмешательство, обзор.

Для цитирования: Ишевская О.П., Намитоков А.М., Космачева Е.Д. Электрокардиографические признаки острой ишемии миокарда как эквиваленты острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):43-49.

Контактное лицо: Ольга Петровна Ишевская, ishevskaya@yandex.ru.

ELECTROCARDIOGRAPHIC SIGNS OF ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA AS EQUIVALENTS OF ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

O.P. Ishevskaya¹, A.M. Namitokov², E.D. Kosmacheva¹¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia²Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia

Early initiation of reperfusion therapy remains to be crucial step of management for ST elevation myocardial infarction (STEMI), as elevation on a 12-lead electrocardiogram (ECG) is considered as a result of coronary occlusion or critical stenosis. At the same time, nearly 10 – 25 % of non-STEMI patients, according to coronary angiography, do have occlusion or critical stenosis of major epicardial vessel. Reperfusion delays in this case lead to worse outcomes. Although criteria for STEMI equivalents briefly mentioned in the current recommendations, data on those specific ECG patterns are lacking. By searching MEDLINE and EMBASE was conducted a structured review of non-STEMI patterns, connected with critical stenosis or occlusion, the sensitivity and specificity data was also provided. It is hard to overestimate the clinical significance of revealing high risk patients in the absence of classical STEMI in the emergency department or the pre-hospital setting.

Keyword: STEMI equivalent, acute coronary syndrome, primary percutaneous coronary intervention, review.

For citation: Ishevskaya O.P., Namitokov A.M., Kosmacheva E.D. Electrocardiographic signs of acute myocardial ischemia as equivalents of ST elevation myocardial infarction. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):43-49.

Corresponding author: Olga P. Ishevskaya, ishevskaya@yandex.ru.

Введение

Электрокардиограмма (ЭКГ) остается наиболее быстрым, доступным и широко используемым неинвазивным методом обследования в кардиологии, позволяя определять тактику ведения пациента в экстренной ситуации. ЭКГ должна быть зарегистрирована в течение первых 10 минут с момента подозрения острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Интерпретировать ЭКГ следует в соответствии с клинической картиной и претестовой вероятностью острого инфаркта миокарда (ИМ) у каждого пациента. У пациентов с симптомами ишемии миокарда на ЭКГ можно наблюдать типичную элевацию сегмента ST в двух и более смежных отведениях ≥ 2 мВ у мужчин и $\geq 1,5$ мВ у женщин в V2-V3 или ≥ 1 мВ в остальных отведениях в контексте острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST). В отсутствие элевации диагностируется острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST). В обоих случаях наблюдается повышение маркеров повреждения миокарда в диагностических титрах. У пациентов с ОКСпST, как правило, имеет место абортированный инфаркт вследствие спонтанной или терапевтической реперфузии до развития некроза миокарда [2]. Принято считать, что именно подъем сегмента ST ассоциирован с окклюзией коронарной артерии, поэтому пациенты в кратчайшие сроки должны быть подвергнуты коронарной реперфузии. Однако не всегда окклюзия сопровождается элевацией сегмента ST на ЭКГ. В одном из мета-анализов показано, что из 40777 пациентов с ОКСбпST у 10415 (25,5 %) выявлена острая окклюзия инфаркт-связанной артерии по данным ангиографии [3]. Эти пациенты относятся к группе очень высокого риска, как и пациенты с типичной элевацией сегмента ST на ЭКГ, и нуждаются в экстренной реваскуляризации [4]. Данная группа больных представляет наибольшие трудности для клиницистов, особенно на догоспитальном этапе. Кроме того, в случае преходящей окклюзии к моменту регистрации ЭКГ могут сохраняться лишь признаки ишемии миокарда. Таким образом, при ОКСбпST может произойти недооценка риска, особенно если пациент гемодинамически стабилен, у него отсутствуют коронарный анамнез и/или сопутствующая патология. И хотя в европейских рекомендациях по ведению пациентов с острым ИМ с подъемом ST 2017 г. и четвертом универсальном определении ИМ кратко упомянуты атипичные ЭКГ-признаки, требующие проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в случае продолжающихся симптомов, связанных с ишемией миокарда [1,5], актуальная информация по ЭКГ-эквивалентам ОКСпST, так же как и сведения по чувствительности и специфичности, недостаточны.

Цель исследования — представление структурированного обзора наиболее достоверных и не связанных с элевацией ЭКГ-эквивалентов ОКСпST.

Существует множество факторов, влияющих на ЭКГ-паттерн отдельного пациента с ОКС. При этом наиболее значимыми являются изменения в метаболизме миокардиоцитов, вызванные полной окклюзией или субокклюзией; субэндокардиальная или трансмуральная ишемия; продолжительность ишемии; наличие коллатерального кровотока, предшествующее прекондиционирование; сопутствующие нарушения проводимости, гипертрофия

левого желудочка, первичные или вторичные нарушения реполяризации, имплантированный кардиостимулятор и др., а также индивидуальные особенности коронарной анатомии. Важно понимать, что ЭКГ, записанные через три минуты и через три дня от начала заболевания, будут различаться. Во время ангинозной боли изменения будут не такими, как после купирования приступа, причем во время боли картина ЭКГ может как ухудшаться, так и улучшаться (псевдонормализация). Поэтому чрезвычайную важность представляет серийность регистрации ЭКГ в случае подозрения у пациента ишемии [6].

Материалы и методы

Проведен поиск по базам данных (MEDLINE и EMBASE) для выявления серии клинических случаев, оригинальных исследований и обзорных статей по эквивалентам ОКСпST. Начальный поиск по названию включал ключевые слова эквиваленты ОКСпST. Отбор критериев проводился на основании присутствия в исследованиях сведений об ангиографически доказанной окклюзии коронарной артерии или критического стеноза в контексте отсутствия элевации сегмента ST на стандартной ЭКГ. Далее поиск проходил по ключевым словам: [циркулярная субэндокардиальная ишемия] или [задний инфаркт миокарда] или [Велленс] или [де Винтер] или [высокие коронарные зубцы T] или [ОКСпST и блокада левой ножки пучка Гиса –БЛНПГ] или [ОКСпST и кардиостимулятор или ОКСпST и ритм правого желудочка] или [ОКСпST и блокада правой ножки пучка Гиса –БПНПГ]. Критерии исключения – статьи не на английском языке, данные, полученные не у людей.

Результаты и обсуждение

Изолированный задний инфаркт миокарда

В отношении существования задней стенки миокарда по-прежнему нет единого мнения ученых. С одной стороны, дополнительно регистрируемые в случае подозрения заднего ИМ отведения V7-V9 относятся к боковой стенке левого желудочка благодаря косому расположению сердца в грудной клетке. Кроме того, в двухмерной сегментной модели задняя стенка заменяется базальным сегментом [7]. С другой стороны, можно описывать заднюю стенку в изолированном сердце. Тем не менее на сегодняшний день в европейских рекомендациях по лечению ИМ с подъемом сегмента ST 2017 г. выделяется изолированный задний ИМ в контексте атипичных ЭКГ-признаков, обосновывающих первичное ЧКВ у пациентов с продолжающейся ишемией [1]. Трудности диагностики заднего ИМ связаны с отсутствием прямых признаков повреждения миокарда в 12-ти отведениях ЭКГ, присутствием лишь реципрокных изменений в виде депрессии сегмента ST в V1-V3 $\geq 0,05$ мВ. При этом во время регистрации дополнительных грудных отведений V7-V9 наблюдается элевация сегмента ST. По данным J.B. Agarwal и соавт., среди 58 пациентов с клиническими признаками острого ИМ, не определяющимся на ЭКГ, у 67 % наблюдалась депрессия сегмента ST в правых грудных отведениях. Во время регистрации дополнительных задних отведений V7-V9 элевация сегмента ST ≥ 1 мм была зафиксирована в 72 % случаев [9], и критерием ИМ в данном

случае являлся подъем $\geq 0,05$ мВ ($\geq 0,1$ мВ для мужчин < 40 лет). Чувствительность метода составляет 96 %, специфичность — 70 % [10]. При коронарной ангиографии (КАГ) чаще обнаруживается окклюзия огибающей артерии в дистальном отделе [11]. По данным литературы, несмотря на связь коронарной окклюзии с типичными изменениями на ЭКГ, существенная доля врачей затрудняется в диагностике. В исследовании J.N.Khan и соавт. 79 из 177 (68 %) врачей не смогли выявить задний ИМ [12]. В более позднем исследовании среднее время «дверь — баллон» было длиннее среди пациентов с задним ИМ, что привело к уменьшению доли коронарной реперфузии в целевое время, увеличению длительности пребывания в стационаре и частоты внутригоспитальных осложнений [13].

Циркулярная субэндокардиальная ишемия

Циркулярная субэндокардиальная ишемия характеризуется переходящей депрессией сегмента ST $\geq 0,5$ мм в отведениях V4 – V6, I, II, aVL и aVF с отрицательными зубцами Т (при этом максимальная депрессия ST наблюдается в отведениях V4 – V5), элевацией ST $\geq 0,5$ мм в aVR и V1. Пациенты с ЭКГ-паттерном циркулярной субэндокардиальной ишемии представляют группу очень высокого риска с высокой вероятностью тяжелого трехсосудистого поражения, поражения ствола левой коронарной артерии или его эквивалента с чувствительностью 93 %, специфичностью 100 %, положительной предсказательной ценностью 100 %, отрицательной предсказательной ценностью 92 % [14]. Они также имеют высокую частоту внутригоспитальных событий. Такие пациенты должны подвергаться экстренной КАГ. Так как высока вероятность необходимости последующего проведения аорто-коронарного шунтирования, до выполнения КАГ не рекомендуется использовать в лечении ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ из-за высокого риска кровотечения во время операции [15].

Синдром Велленса

Данный ЭКГ-критерий может быть представлен двумя типами изменений зубца Т у пациентов с ОКС: симметричные глубоко инвертированные или двухфазные зубцы Т в отведениях V2-V3 (могут распространяться и на другие прекардиальные отведения) [16]. Примечательно, что при синдроме Велленса отсутствуют патологические зубцы Q, сегмент ST находится на изолинии, наблюдается нормальный прирост R в грудных отведениях. Типичные изменения обычно регистрируются не во время симптомной ишемической фазы, а в стадию постишемической реперфузии, спонтанной или индуцированной терапией. Инвертированные Т не являются маркером клеточной гибели, а возникают в результате нарушений работы ионных каналов, вызываемых последствиями тяжелой ишемии. Эпизоды рецидивов ишемии у таких пациентов связаны с «псевдонормализацией» зубцов Т, в некоторых случаях сопровождающихся элевацией сегмента ST в соответствующих отведениях [17,18]. Синдром Велленса предполагает наличие критического стеноза или обструкции проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА) с чувствительностью 69 % и

специфичностью 89 % [19]. Хотя пациенты с синдромом Велленса считаются относительно стабильными за счет сохраняющейся антеградной перфузии или развитой сети коллатералей и не требуют проведения экстренной КАГ [20], они имеют высокий риск развития обширного ИМ и смерти в течение нескольких недель. С. de Zwaan и соавт. продемонстрировали, что в 75 % случаев у пациентов, не подвергавшихся реваскуляризации, в течение нескольких недель развивался передний ИМ [21]. В другом исследовании тот же автор утверждает, что все пациенты с типичным синдромом Велленса по ЭКГ имели гемодинамически значимое поражение проксимального отдела ПНА. Хотя в большинстве случаев был выявлен критический стеноз, в 18 % была диагностирована окклюзия ПНА [16]. Нагрузочные тесты у пациентов с синдромом Велленса проводить не рекомендуется, так как повышение потребности в кислороде может привести к острому ИМ на фоне выраженного сужения артерии [22].

Паттерн де Винтера

Данный ЭКГ-паттерн включает высокие, симметричные зубцы Т и косовосходящую депрессию сегмента ST более 1 мм в точке J в прекардиальных отведениях. Характерно также отсутствие элевации в прекардиальных отведениях и часто небольшая элевация сегмента ST в отведении aVR. Паттерн де Винтера в случае подозрения ОКС обладает положительной предсказательной ценностью 95 – 100 % гемодинамически значимого стеноза (70 %) крупного эпикардиального сосуда [23]. Согласно имеющимся данным, этот ЭКГ-паттерн соответствует субокклюзии ПНА с последующей элевацией сегмента ST при развитии полной окклюзии. Этот признак может присутствовать до нескольких часов, если дальнейшему повреждению препятствует антитромботическая терапия в высоких дозах. Около 2 % пациентов с передним ИМ имеют паттерн де Винтера на ЭКГ [24]. В крупном когортном исследовании 5588 пациентов с ОКС на догоспитальном этапе ЭКГ-критерии де Винтера присутствовали у 1,6 % из всех случаев передних ИМ (11/688). Из 11 пациентов 10 оказались лицами мужского пола. Во всех случаях инфаркт-связанной артерией оказалась ПНА с поражением в проксимальном или среднем отделе. Из-за отсутствия классической элевации сегмента ST задержка реваскуляризации у некоторых пациентов достигала нескольких дней, что привело к смерти 3 из 11 пациентов [25]. Y.T. Zhao и соавт. предлагают оказывать помощь в такой ситуации в соответствии с рекомендациями по лечению ОКСпСт [26]. M.Y. Rao и соавт. описали случаи проведения успешного тромболизиса у пациентов с ИМ, манифестировавшим паттерном де Винтера. При этом нормализация ЭКГ и регресс симптомов у данных пациентов заняли 1 – 2 часа с момента введения проурокиназы. КАГ, выполненная на следующий день, выявила 90 % стеноза, пациентам было выполнено рутинное ЧКВ после тромболизиса. В ходе последующего наблюдения за пациентами также не было выявлено развития сердечной недостаточности [27].

Коронарные зубцы Т

Транзиторные остроконечные зубцы Т вместе с удлинением интервала QT ассоциированы с первым проявле-

нием острой ишемии миокарда в случае окклюзии эпикардиальной коронарной артерии, включая коронарный вазоспазм [28-31]. Хотя нет универсального определения, обычно описываются симметричные, высокие, сходные по высоте с предшествующим зубцом R, имеющие широкое основание зубцы Т. Они также часто связаны с депрессией в точке J и/или реципрокной депрессией в других отведениях. Коронарные зубцы Т наиболее заметны в прекардиальных отведениях, особенно в сравнении с более ранними ЭКГ. Такие изменения всегда транзиторные, постепенно переходящие в элевацию сегмента ST. Однако в некоторых случаях коронарные Т могут регистрироваться более продолжительное время, что связано с существующим значимым стенозом соответствующей артерии и функционирующими коллатеральными в зоне ишемии [32-34]. В отношении предсказательной ценности коронарных зубцов Т, после анализа 13393 ЭКГ с амплитудой Т выше 0,5 мВ в стандартных отведениях и больше 1,0 мВ в прекардиальных отведениях, исключая вторичные изменения, были предложены следующие критерии:

1. Отношение точки J к амплитуде зубца Т >25 %.
2. Отношение амплитуды зубца Т к амплитуде комплекса QRS больше 75 %.
3. Элевация в точке J больше 0,3 мВ [35].

Эти критерии вместе с возрастом старше 45 лет определяют ОКС с чувствительностью 62 % и специфичностью 98 %, положительной и отрицательной прогностической ценностью 93 % и 86 % соответственно. В отведении V1, где зубцы Т могут быть плоскими и инвертированными, их можно считать патологическими, если амплитуда больше по сравнению с V6. Другие определения относительно отведения V1 включают амплитуду более 0,15 мВ. Так, из 218 пациентов, отвечавших критериям и подвергавшихся коронарной реваскуляризации, у 84 % стеноз крупного эпикардиального сосуда составлял более 75 %. У большинства пациентов это была огибающая артерия [36]. Известно также множество клинических ситуаций, кроме ОКС, сопровождающихся высокими остроконечными зубцами Т, таких как гиперкалиемия, синдром ранней реполяризации, гипертрофия левого желудочка. Также стойкие высокие Т могут быть проявлением ишемии боковой стенки левого желудочка [37]. Поэтому в случае подобной картины на ЭКГ у пациента с подозрением на ИМ следует регистрировать ЭКГ в динамике, начинать антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, рекомендована также экстренная КАГ, в то время как тромболитическая терапия не должна проводиться до появления элевации сегмента ST на ЭКГ.

Блокада левой ножки пучка Гиса

БЛНПГ также относится к атипичным критериям ОКСпST. Хотя большинство пациентов с БЛНПГ не имеют острого ИМ, не диагностированный ИМ на фоне блокады может привести к неблагоприятным клиническим исходам. По современным представлениям, в случае подозрения продолжающейся ишемии миокарда пациент с БЛНПГ должен подвергаться экстренной реперфузии. В одном проспективном когортном исследовании, включавшем 28421 пациентов за период с 1997 по 2016 гг. было обнаружено, что пациенты с БЛНПГ реже получают нагрузочную дозу антитромботических препаратов и

подвергаются реперфузии, что ведет к высокой внутригоспитальной смертности и неблагоприятным отдаленным исходам [38]. Для успешного дифференциального диагноза Е.В. Sgarbossa и соавт. провели исследование, на основании которого разработали критерии диагностики ИМ у пациентов с БЛНПГ [39]. Итак, критерии Е.В. Sgarbossa включают:

- конкордантную элевацию сегмента ST ≥ 1 мм в любом отведении — 5 баллов;
- конкордантную депрессию ST ≥ 1 мм в V1 – V3 — 3 балла;
- дискордантную элевацию ST ≥ 5 мм в любом отведении — 2 балла.

Для подтверждения диагноза требуется набрать не менее 3 баллов. Третий критерий важен для разграничения нормальной дискордантной элевации от патологической, особенно в отведениях V1 – V4 в случае окклюзии в среднем отделе ПНА (для проксимальной окклюзии характерна также элевация сегмента ST в боковых отведениях из-за отходящей дистальнее диагональной ветви). Однако один третий критерий не позволяет диагностировать ИМ из-за высокой корреляции элевации ST с амплитудой комплекса QRS. В дальнейшем S.W. Smith с коллегами модифицировали критерии Е.В. Sgarbossa путем замены третьего критерия на отношение амплитуды сегмента ST к амплитуде зубца S, которое должно быть больше 25 % хотя бы в одном отведении (при элевации ≥ 1 мм и измерении амплитуды сегмента ST в точке J) [40]. Наличие данного критерия позволяет установить диагноз ИМ более достоверно. В своем исследовании S.W. Smith использовал данные КАГ в отличие от Е.В. Sgarbossa, который руководствовался повышением кардиоспецифических ферментов. Таким образом, чувствительность и специфичность обновленных критериев Е.В. Sgarbossa для острой коронарной окклюзии составили 80 % и 99 % соответственно, в то время как оригинальных критериев — 49 % и 100 % соответственно [41].

Ритм электрокардиостимулятора

Среди врачей распространено убеждение, что невозможно диагностировать ИМ у пациентов с электростимуляцией правого желудочка, что подтверждается результатами исследований, когда пациенты с ИМ и электрокардиостимулятором (ЭКС) меньше подвергаются коронарной реваскуляризации и чаще ведутся консервативно (58,7 % против 82,4%; $p < 0.001$). Внутригоспитальная летальность у таких пациентов также выше, чем у пациентов без ЭКС независимо от размера некроза [42]. В отношении таких пациентов существует два подхода: смена режима ЭКС для регистрации нативных комплексов и использование упомянутых ранее критериев Е.В. Sgarbossa в модификации S.W. Smith, чувствительность и специфичность которых для электростимуляции составляет 67 % и 99 % соответственно [43]. Во время ингибирования функции автоматизма нужно иметь в виду изменения ЭКГ, связанные с эффектом сердечной памяти. Известно, что комплексы, регистрируемые после прекращения электростимуляции, имеют глубокие инвертированные зубцы Т и депрессию сегмента ST. Причем данный феномен наблюдается как в отведениях от конечностей, так и в грудных отведениях. Он не связан с изменениями комплекса QRS. Описанные изменения временны (время регрессии

прямо пропорционально длительности предшествующей стимуляции) и связаны с измененным ходом деполяризации во время желудочковой стимуляции [44].

Блокада правой ножки пучка Гиса

Впервые возникшая БПНПГ у пациентов с острым ИМ обычно вызвана окклюзией ПНА в проксимальном отделе, выше отхождения септальной ветви, и связана с высоким риском ранних осложнений и смерти [45]. Считается, что БПНПГ не мешает диагностике элевации сегмента ST по ЭКГ. Однако в ретроспективном исследовании 6742 пациентов с острым ИМ у двух третей пациентов с БПНПГ и без элевации сегмента ST были обнаружены критический стеноз или окклюзия во время КАГ, подтверждая, что с помощью ЭКГ нельзя полностью исключить ИМ [46]. Высокий риск ИМ, манифестирующего БПНПГ, подтверждает следующее исследование. Были отобраны 233 пациента с фракцией выброса менее 35 %, перенесших ИМ и имеющих нарушения проведения, которым выполнялась магнитно-резонансная томография, после чего пациенты с БПНПГ и БЛНПГ сравнивались по размеру рубца от инфаркта. Средняя площадь рубцовой ткани по результатам исследования оказалась значительно больше при БПНПГ (24 % против 6,5 %) [47], что подтверждает не только высокий риск фатальных осложнений у этих пациентов, но и демонстрирует результат промедления реперфузии в такой ситуации. Говоря о пациентах с нарушением проведения, следует также привести результаты исследования, в котором среди 4067 поступивших в приемное отделение пациентов с подозрением на ОКС 11 % имели БПНПГ, БЛНПГ или бифасцикулярный блок. Впослед-

ствии из тех, у кого был диагностирован острый ИМ, блокады проведения составляли 77 %. При этом частота БЛНПГ среди пациентов с инфарктом была выше по сравнению с БПНПГ (29 % против 21 %), а смертность в течение года — выше у пациентов с БПНПГ (11 % против 7 %) [48].

Заключение

ЭКГ в острую фазу ИМ содержит важную информацию о локализации и размере поражения, что позволяет определять тактику и принимать решение о стратегии реперфузии в данном конкретном случае. Так как регистрируемая ЭКГ отражает ситуацию в течение всего нескольких секунд записи, а ишемический процесс по своей сути динамичен, следует выполнять серии ЭКГ, а также сравнивать текущую запись с предыдущими, если это возможно. Таким образом, вопрос проведения экстренной реперфузионной терапии пациентам с симптомами ишемии на основании атипичной картины ЭКГ является по-прежнему достаточно сложным. В присутствии любого из восьми доказанных ЭКГ-эквивалентов ОКСnST, а также при подозрении на продолжающуюся ишемию, особенно у пациентов высокого и очень высокого риска, имеет первостепенное значение проведение дополнительных исследований (серийная запись ЭКГ, биомаркеры некроза миокарда, эхокардиография) и быстрая транспортировка пациента в рентген-операционную для проведения первичного ЧКВ.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–177, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am CollCardiol*. 2004;44(3):671–719. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.002.
3. Khan A.R., Golwala H., Tripathi A., Bin Abdulhak A.A., Bavishi C., Riaz H. et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 2017;38(41):3082–3089, DOI: 10.1093/eurheartj/ehx418.
4. Wall J., White L. D., Lee A. Novel ECG changes in acute coronary syndromes. Would improvement in the recognition of 'STEMI-equivalents' affect time until reperfusion?. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(2):243–249. DOI: 10.1007/s11739-016-1595-3.
5. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231–2264. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
6. Nikus K., Pahlm O., Wagner G., Birnbaum Y., Cinca J., Clemmensen P. et al. Electrocardiographic classification of acute coronary syndromes: a review by a committee of the International Society for Holter and Non-Invasive Electrocardiology. *Journal of electrocardiology*. 2010;43(2): 91–103. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.07.009.
7. Bayés de Luna A. New heart wall terminology and new electrocardiographic classification of Q-wave myocardial infarction based on correlations with magnetic resonance imaging. *Revistaespanola de cardiologia*. 2007;60(7):683–689. DOI: 10.1016/S1885-5857(08)60002-X.
8. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging: Cerqueira M. D., Weissman N. J., Dilsizian V., Jacobs A. K., Kaul S., Verani M. S. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539–542. DOI: 10.1161/hc0402.102975.
9. Agarwal J. B., Khaw K., Aurignac F., LoCurto A. Importance of posterior chest leads in patients with suspected myocardial infarction, but nondiagnostic, routine 12-lead electrocardiogram. *The American journal of cardiology*. 1999;83(3):323–326. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00861-3.
10. Shah A., Wagner G. S., Green C. L., Crater S. W., Sawchak S. T., Wildermann N. M., et al. Electrocardiographic differentiation of the ST-segment depression of acute myocardial injury due to the left circumflex artery occlusion from that of myocardial ischemia of nonocclusive etiologies. *The American journal of cardiology*. 1997;80(4):512–513. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)00406-2.
11. Dunn R.F., Newman H.N., Bernstein L., Harris P.J., Roubin G.S., Morris J., et al. The clinical features of isolated left circumflex

- coronary artery disease. *Circulation*. 1984;69(3):477–484. DOI: 10.1161/01.CIR.69.3.477.
12. Khan J.N., Chauhan A., Mozdiak E., Khan J.M., Varma C. Posterior myocardial infarction: are we failing to diagnose this? *Emergency Medicine Journal*. 2012;29(1):15–18. DOI: 10.1136/emj.2010.099861
13. Waldo S.W., Brenner D.A., Li S., Alexander K., Ganz P. Reperfusion times and in-hospital outcomes among patients with an isolated posterior myocardial infarction: insights from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *American heart journal*. 2014;167(3):350–354. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.11.011.
14. Nikus K. C., Eskola M. J., Virtanen V. K., Vikman S., Niemelä K. O., Huhtala H., et al. ST-depression with negative T waves in leads V4–V5—a marker of severe coronary artery disease in non-ST elevation acute coronary syndrome: a prospective study of angina at rest, with troponin, clinical, electrocardiographic, and angiographic correlation. *Annals of noninvasive electrocardiology*. 2004;9(3):207–214. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2004.93545.x.
15. Genoni M., Tavakoli R., Hofer C., Bertel O., Turina M. Clopidogrel before urgent coronary artery bypass graft. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;126(1):288–289. DOI: 10.1016/s0022-5223(03)00020-5
16. de Zwaan C., Bar F. W., Janssen J. H., Cheriex E. C., Dassen W. R., Brugada P., et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *American heart journal*. 1989;117(3):657–665. DOI: 10.1016/0002-8703(89)90742-4
17. Wasserburger R.H., Corliss R.J. Prominent precordial T waves as an expression of coronary insufficiency. *The American journal of cardiology*. 1965;16(2):195–205. DOI: 10.1016/0002-9149(65)90474-1.
18. Noble R. J., Rothbaum D. A., Knoebel S. B., McHenry P. L., Anderson G. J. Normalization of abnormal T waves in ischemia. *Archives of internal medicine*. 1976;136(4):391–395. DOI: 10.1001/archinte.1976.03630040003002.
19. Haines D. E., Raabe D. S., Gundel W. D., Frans J. T. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. *American Journal of Cardiology*. 1983;52(1):14–18. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90061-9.
20. Sgarbossa E. B., Meyer P. M., Pinski S. L., Pavlovic-Surjancev B., Barbagelata A., Goodman S.G. et al. Negative T waves shortly after ST-elevation acute myocardial infarction are a powerful marker for improved survival rate. *American heart journal*. 2000;140(3):385–394 .DOI: 10.1067/mhj.2000.108835.
21. deZwaan C., Bär F. W., Wellens H. J. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1982;103(4):730–736. DOI: 10.1016/0002-8703(82)90480-X.
22. Patel K., Alattar F., Koneru J., Shamoon F. ST-Elevation myocardial infarction after pharmacologic persantine stress test in a patient with Wellens' syndrome. *Case reports in emergency medicine*. 2014;2014:530451. DOI: 10.1155/2014/530451.
23. Morris N.P., Body R. The De Winter ECG pattern: morphology and accuracy for diagnosing acute coronary occlusion: systematic review. *European Journal of Emergency Medicine*. 2017;24(4):236–242. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000463.
24. de Winter R. J., Verouden N. J., Wellens H. J., Wilde A. A. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(19):2071–2073. DOI: 10.1056/NEJMc0804737.
25. de Winter R. W., Adams R., Amoroso G., Appelman Y., ten Brinke L., Huybrechts B. et al. Prevalence of junctional ST-depression with tall symmetrical T-waves in a pre-hospital field triage system for STEMI patients. *Journal of electrocardiology*. 2019;52:1–5. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.10.092.
26. Zhao Y. T., Huang Y. S., Yi Z. de winters ECG changes and anterior myocardial infarction. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2016;109(4):269–271. DOI: 10.1093/qjmed/hcv198.
27. Rao M. Y., Wang Y. L., Zhang G. R., Zhang Y., Liu T., Guo A. J. et al. Thrombolytic therapy to the patients with de Winter electrocardiographic pattern, is it right?. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2018;111(2):125–127. DOI: 10.1093/qjmed/hcx253.
28. Kenigsberg D. N., Khanal S., Kowalski M., Krishnan S. C. Prolongation of the QTc interval is seen uniformly during early transmural ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1299–1305. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.11.035.
29. Smith F.M. The ligation of coronary arteries with electrocardiographic study. *Archives of Internal Medicine*. 1918;22(1):8–27. DOI: 10.1001/archinte.1918.00090120013002.
30. Somers M.P., Brady W.J., Perron A.D., Mattu A. The prominent T wave: electrocardiographic differential diagnosis. *The American journal of emergency medicine*. 2002;20(3):243–251. DOI: 10.1053/ajem.2002.32630.
31. Bayes D.L.A., Carreras F., Cladellas M., Oca F., Sagues F., Garcia M.M. Holter ECG study of the electrocardiographic phenomena in Prinzmetal angina attacks with emphasis on the study of ventricular arrhythmias. *Journal of electrocardiology*. 1985;18(3):267. DOI: 10.1016/s0022-0736(85)80051-0
32. Sclarovsky S., Mager A., Kusniec J., Rechavia E., Sagie A. Electrocardiographic classification of acute myocardial ischemia. *Israel journal of medical sciences*, 1990;26(9): 525–531. PMID: 2228566.
33. Birnbaum Y., Mahaffey K.W., Criger D.A., Gates K.B., Barbash G.I., Barbagelata A. et al. Grade III ischemia on presentation with acute myocardial infarction predicts rapid progression of necrosis and less myocardial salvage with thrombolysis. *Cardiology*. 2002;97(3):166–174. DOI: 10.1159/000063334.
34. Sagie A., Sclarovsky S., Strasberg B., Kracoff O., Rechavia E., Bassevich R., et al. Acute anterior wall myocardial infarction presenting with positive T waves and without ST segment shift: electrocardiographic features and angiographic correlation. *Chest*. 1989;95(6):1211–1215. DOI: 10.1378/chest.95.6.1211.
35. Collins M.S., Carter J.E., Dougherty J.M., Majercik S.M., Hodsden J.E., Logue E.E. Hyperacute T-wave criteria using computer ECG analysis. *Annals of emergency medicine*. 1990;19(2):114–120. DOI: 10.1016/S0196-0644(05)81792-5.
36. Manno B.V., Hakki A.H., Iskandrian A.S., Hare T. Significance of the upright T wave in precordial lead V1 in adults with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1983;1(5):1213–1215. DOI: 10.1016/S0735-1097(83)80132-6.
37. de Luna A.B., Fiol-Sala, M. *Electrocardiography in ischemic heart disease: clinical and imaging correlations and prognostic implications*. John Wiley & Sons. 2008. ISBN: 978-1-4051-7362-9.
38. Erne P., Iglesias J.F., Urban P., Eberli F. R., Rickli H., Simon R. et al. Left bundle-branch block in patients with acute myocardial infarction: Presentation, treatment, and trends in outcome from 1997 to 2016 in routine clinical practice. *American heart journal*. 2017;184:106–113. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.11.003.

39. Sgarbossa E.B., Pinski S L., Barbagelata A., Underwood D. A., Gates K. B., Topol E. J. et al. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(8):481-487. DOI: 10.1056/NEJM19960223340801.
40. Smith S.W., Dodd K.W., Henry T.D., Dvorak D.M., Pearce L.A. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Annals of emergency medicine*. 2012;60(6):766-776. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2012.07.119.
41. Meyers H.P., Limkakeng Jr A.T., Jaffa E.J., Patel A., Theiling B.J., Rezaie S.R. Validation of the modified Sgarbossa criteria for acute coronary occlusion in the setting of left bundle branch block: A retrospective case-control study. *American heart journal*. 2015;170(6):1255-1264. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.09.005.
42. Bertel N., Witassek F., Puhan M., Erne P., Rickli H., Naegeli B. Management and outcome of patients with acute myocardial infarction presenting with pacemaker rhythm. *International journal of cardiology*. 2017;230:604-609. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.047.
43. Mitchell G.J., Dodd K., Zvosec D.L., Chen E., Hart M. A., Marshall J. P103: Performance characteristics of the modified Sgarbossa criteria for diagnosis of acute coronary occlusion in emergency department patients with ventricular paced rhythm and symptoms of acute coronary syndrome. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2018;20(S1):S93-S93. DOI: 10.1017/cem.2018.301.
44. Chatterjee K., Harris A., Davies G., Leatham A. Electrocardiographic changes subsequent to artificial ventricular depolarization. *British heart journal*. 1969;31(6):770. DOI: 10.1136/hrt.31.6.770.
45. Wang J., Luo H., Kong C., Dong S., Li J., Yu H. Prognostic value of new-onset right bundle-branch block in acute myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018;6:e4497. DOI: 10.7717/peerj.4497.
46. Widimsky P., Roháč F., Štásek J., Kala P., Rokyta R., Kuzmanov B. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *European heart journal*. 2012;33(1):86-95. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr291.
47. Strauss D.G., Loring Z., Selvester R.H., Gerstenblith G., Tomaselli G., Weiss R.G. Right, but not left, bundle branch block is associated with large anteroapical scar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(11):959-967. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.060.
48. Neumann J.T., Sörensen N.A., Rübsamen N., Ojeda F., Schäfer S., Keller T. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(2):161-166. DOI: 10.1177/2048872618809700.

Информация об авторах

Ольга Петровна Ишевская, ординатор по специальности «кардиология» кафедры Терапии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-0013-1425, e-mail: ishevskaya@yandex.ru.

Алим Муратович Намитоков, к.м.н., заведующий кардиологическим отделением №2, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: apakella@mail.ru.

Елена Дмитриевна Космачева, д.м.н., зав. кафедрой Терапии №1 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8600-0199, e-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Information about the authors

Olga P. Ishevskaya, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-0013-1425, e-mail: ishevskaya@yandex.ru.

Alim M. Namitokov, Cand. Sci. (Med.), Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: apakella@mail.ru.

Elena D. Kosmachova, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8600-0199, e-mail: kosmachova_h@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ, ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ. ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ТЕРАПЕВТУ?

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

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

Аортальный стеноз является самым частым проявлением клапанной болезни сердца, который требует хирургического или эндоваскулярного вмешательства. Распространенность дегенеративного аортального стеноза увеличивается из-за старения населения. Клиническое течение аортального стеноза характеризуется длительно существующим бессимптомным периодом. Прогрессирующая кальцификация створок клапана приводит к формированию градиента давления в аорте, гемодинамической перегрузке левого желудочка, развитию гипертрофии миокарда, способствующей нарушению диастолической функции левого желудочка. После появления симптомов аортального стеноза двухгодичная выживаемость у пациентов, которым не проводится хирургическая коррекция, не превышает 50 %. В Рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по лечению пациентов с клапанной болезнью сердца 2017 г. обсуждаются аспекты диагностики аортального стеноза и принципов выбора тактики ведения пациентов с использованием хирургического или катетерного методов лечения. Могут быть рекомендованы хирургическое протезирование аортального клапана или его транскатетерная имплантация. Применение медикаментозной терапии аортального стеноза не показало возможности улучшения прогноза.

Ключевые слова: клапанная болезнь сердца, аортальный стеноз, диагностика, лечение.

Для цитирования: Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Жукова Н.В., Костюкова Е.А. Аортальный стеноз, диагностика, тактика лечения. Что важно знать терапевту? *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):50-55.

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

AORTIC STENOSIS, DIAGNOSIS, TREATMENT TACTICS. WHAT IS IMPORTANT FOR THE THERAPIST TO KNOW?

O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, Y.A. Lutai, E.U. Turna, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova

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

Aortic stenosis is the most common manifestation of valve heart disease, which requires surgical or endovascular intervention. The prevalence of degenerative aortic stenosis is increasing due to an aging population. The clinical course of aortic stenosis is characterized by a long-existing asymptomatic period. The progressive calcification of the valve cusps leads to the formation of a pressure gradient in the aorta, hemodynamic overload of the left ventricle, the development of myocardial hypertrophy, which contributes to the violation of diastolic function of the left ventricle. After the onset of symptoms of aortic stenosis, the two-year survival in patients who do not undergo surgical correction does not exceed 50 %. The Recommendations of the European Association of Cardiology and the European Association of Cardiothoracic Surgeons for the treatment of patients with valvular heart disease in 2017 discuss aspects of the diagnosis of aortic stenosis and the principles of choosing tactics for managing patients using surgical or catheter treatment methods. Depending on the severity of aortic stenosis, its clinical manifestations, age of patients, and associated pathology, surgical replacement of the aortic valve or its transcatheter implantation may be recommended. The use of drug therapy for aortic stenosis did not show the possibility of improving the prognosis. Drug therapy is used to treat heart failure, hypertension. Important tasks are the control of sinus rhythm and the prevention of thromboembolic complications.

Keywords: valvular heart disease, aortic stenosis, diagnosis, treatment.

For citation: Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Y.A., Turna E.U., Zhukova N.V., Kostyukova E.A. Aortic stenosis, diagnosis, treatment tactics. What is important for the therapist to know? *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):50-55.

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

Аортальный стеноз в настоящее время стал все чаще встречающейся патологией в практике терапевта. Изменилась за последние десятилетия и структура этого заболевания в зависимости от этиологии. Если 20 – 30 лет назад наиболее вероятно аортальный стеноз встречался у относительно молодых пациентов и был или врожденным пороком клапана, или исходом ревматического процесса, то в настоящее время большинство пациентов — пожилые лица с развитием дегенеративного поражения аортального клапана. С учетом современных подходов к лечению этого заболевания пациент с аортальным стенозом является пациентом не только и не столько кардиолога, терапевта, а в большей степени пациентом кардио-торакального хирурга. Международный опыт лечения этой категории больных и анализ данных, накопленных в ходе ряда крупных рандомизированных клинических исследований, нашли отражение в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS) по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца 2017 г. В данном международном протоколе отдельная глава посвящена аортальному стенозу, в которой сформулированы рекомендации по диагностике заболевания и принципы выбора тактики ведения пациентов с использованием хирургического или катетерного методов лечения [1].

Европейские эксперты отмечают, что аортальный стеноз является самым частым проявлением клапанной болезни сердца, который требует хирургического или эндоваскулярного вмешательства. Распространенность этого заболевания увеличивается из-за старения населения. Стеноз аортального клапана у лиц в возрасте старше 65 лет наблюдается от 1 – 2 до 4 % случаев [2]. У мужчин распространенность аортальных пороков составляет 2,7 %, у женщин эти варианты клапанной болезни наблюдаются реже, распространенность составляет 1,4 %. В пожилом возрасте может достигать 10,7 % [3]. У пациентов старше 75 лет тяжелый и умеренный аортальный стеноз выявляется у каждого восьмого [4, 5]. Национальные клинические рекомендации, разработанные совместно Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России и Российским кардиологическим обществом, посвященные проблеме аортального стеноза отмечают, что в нашей стране ревматизм по-прежнему остается одним из ведущих этиологических факторов клапанного поражения сердца. В то же время доля дегенеративных клапанных пороков в России возрастает. Так среди пациентов, прооперированных по поводу приобретенных пороков, 46,6 % пациентов были с дегенеративным поражением клапанов [6].

В старших возрастных группах при формировании аортального стеноза наблюдается кальцификация створок клапана, которой может подвергаться как нормально сформированный трехстворчатый аортальный клапан, так и аномальный врожденный двустворчатый. Первоначально кальциноз формируется у основания створок, а затем затрагивает и их свободный край. Это ограничивает подвижность створок и вызывает уменьшение площади отверстия аорты. Патоморфологические изменения при дегенеративном аортальном стенозе имеют много общих черт с атеросклерозом, таких как активация воспаления, избыточное накопление липидов и кальцификация. Дегенеративный аортальный стеноз у

пожилых пациентов в большинстве случаев сочетается с атеросклеротическим поражением коронарных или периферических сосудов, а также с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС) [5, 7]. В результате, нередко в клинической практике терапевты трактуют аортальный стеноз у пожилого пациента как одно из проявлений ишемической болезни сердца с попыткой распространить современные подходы в лечении ИБС на проявления аортального стеноза, которые оказываются малоэффективными.

Клиническое течение аортального стеноза характеризуется длительно существующим бессимптомным периодом, когда поражение аортального клапана в большинстве случаев выявляется случайно, при проведении ультразвукового исследования сердца по другому поводу. На этой стадии патоморфологические изменения аортального клапана включают в себя дезорганизованные коллагеновые волокна, клетки хронического воспаления, белки внеклеточного костного матрикса и минералы кости, что дает основания обсуждать хроническую воспалительную природу процесса. Первичные гемодинамические изменения инициируют эндотелиальную дисфункцию, что также способствует разрушению аортального клапана [8].

Со временем кальцификация створок клапана прогрессирует, что повышает их жесткость и способствует дальнейшему сужению отверстия. Формирующийся в аорте градиент давления способствует гемодинамической перегрузке левого желудочка с последующим развитием гипертрофии миокарда, способствующей нарушению диастолической функции левого желудочка [9, 10]. На этой стадии развития клапанной болезни сердца в клинической картине появляются три ведущих симптома стеноза аортального клапана — загрудинные боли, во многом аналогичные проявлениям стенокардии, синкопальные или предсинкопальные состояния, а также проявления сердечной недостаточности (включая одышку, отеки, ортопноэ), которые свидетельствуют о необходимости срочной хирургической замены клапана [11,12]. К сожалению, в клинической практике терапевты нередко, учитывая пожилой возраст пациента и, в большинстве случаев, наличие разнообразной коморбидной патологии, стараются отсрочить хирургическое вмешательство, предпринимая медикаментозные попытки устранения симптомов аортального стеноза. Однако известно, что появление симптомов аортального стеноза свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Двухгодичная выживаемость таких пациентов, если не проводится хирургическая коррекция, не превышает 50 % [1,5].

Относительно недавно закончены пять крупных рандомизированных клинических исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности двух основных стратегий лечения пациентов с аортальным стенозом, а именно протезирования аортального клапана (SAVR) и менее инвазивного вмешательства — транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI). Основным итогом этих исследований стало расширение для некоторых категорий пациентов показаний для проведения TAVI [13 – 17].

Несмотря на достижения в хирургическом лечении таких пациентов, в клинической практике остается много проблем, обусловленных сложностью ведения пожилых

го пациента, имеющего ряд коморбидных заболеваний [1,18]. У многих пациентов аортальный стеноз сочетается с атеросклерозом коронарных артерий и ишемической болезнью сердца, что требует особой тактики ведения больного. Нередко возникают сложности в дифференциальной диагностике клапанного поражения и ИБС, которые могут иметь схожие симптомы, и в данной ситуации без проведения визуализации коронарных артерий сложно определить окончательный диагноз. Наконец у большинства пожилых пациентов высока вероятность и другой коморбидной патологии, наличие которой ассоциируется с увеличением смертности после протезирования аортального клапана [18].

Тактика ведения пациентов с аортальным стенозом в первую очередь определяется наличием клинических симптомов порока, в связи с чем в европейских рекомендациях отдельно обсуждается ведение пациентов с бессимптомным и симптомным аортальным стенозом. Кроме того, принятие решения о необходимости хирургической коррекции во многом определяется степенью тяжести гемодинамических изменений в соответствии с классификацией аортального стеноза [6]. Тяжесть аортального стеноза определяется совокупной оценкой ряда гемодинамических параметров, а не только изменением площади отверстия.

Мягкий аортальный стеноз характеризуется скоростью кровотока менее 3,0 м/с, средним градиентом давления менее 25 мм рт.ст., площадью отверстия более 1,5 см². При умеренном аортальном стенозе скорость кровотока увеличивается до 3,0 – 4,0 м/с, возрастает градиент давления до 25 – 40 мм рт.ст., площадь отверстия уменьшается до 1,0 – 1,5 см². У пациентов, имеющих тяжелый аортальный стеноз, площадь отверстия становится менее 1,0 см², скорость кровотока увеличивается более, чем на 4,0 м/с, градиент давления в большинстве случаев составляет более 40 мм рт.ст. Однако при снижении фракции выброса левого желудочка у пациентов с тяжелым аортальным стенозом скорость кровотока и трансклапанный градиент давления могут быть более низкими. Кроме того, и наличие симптомов не всегда однозначно определяет тяжесть стеноза. У некоторых пациентов с тяжелым аортальным стенозом симптомы могут отсутствовать, в то же время, у некоторых пациентов с умеренным стенозом могут наблюдаться характерные жалобы [8 – 10].

Хирургическое лечение симптомного стеноза аортального клапана показано при тяжелой степени порока, пациентам, имеющим высокий градиент давления (средний градиент ≥ 40 мм рт. ст. или пиковая скорость $\geq 4,0$ м/с) (I B). Также хирургическая коррекция рекомендована пациентам с тяжелым аортальным стенозом и низким градиентом давления (средний градиент < 40 мм рт. ст.), имеющим низкую фракцию выброса левого желудочка с доказанным резервом кровотока (сократительный резерв), исключая ложный аортальный стеноз (I C). Хирургическое вмешательство должно быть рассмотрено у симптомных пациентов, имеющих низкую скорость кровотока, низкий градиент (< 40 мм рт. ст), нормальную фракцию выброса левого желудочка без сократительного резерва после подтверждения значительного аортального стеноза (IIa C). Не рекомендуется хирургическое вмешательство пациентам с симптомным аортальным стенозом при наличии тяжелой коморбидной патологии, а

также имеющим неблагоприятный прогноз жизни (III C) [1,19].

Протезирование аортального клапана при бессимптомном стенозе проводится в исключительных случаях, а именно у пациентов, имеющих тяжелую степень порока в сочетании с фракцией выброса левого желудочка менее 50 %, а также в той ситуации, когда симптомы стеноза или снижение артериального давления выявляются при проведении нагрузочного теста (I C). Также хирургическая замена аортального клапана может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с нормальной фракцией выброса левого желудочка, имеющих низкий хирургический риск в сочетании с увеличением скорости кровотока более 5,5 м/с или выраженной кальцификацией. Важными параметрами, определяющими тактику хирургической замены клапана, являются увеличение скорости кровотока более 0,3 м/с в течение года, повышение предсердного натрийуретического пептида более, чем в 3 раза, наличие легочной гипертензии более 60 мм рт.ст. (IIa C) [1,8,11].

Вопрос выбора тактики лечения, а именно транскатетерной имплантации аортального клапана или традиционного протезирования клапана должен решаться мультидисциплинарной командой, имеющей опыт лечения этой категории пациентов. У пациентов, имеющих признаки высокого кардиохирургического риска, в большинстве случаев отдается предпочтение TAVI, а лицам с низким риском, прежде всего относительно молодого возраста, приоритетным методом лечения является хирургическая замена клапана. Тактика хирургического вмешательства определяется, в первую очередь, степенью тяжести порока и возрастом пациента. Важными аспектами являются наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний [1,11,12,18]. Также важно учитывать, что все исследования с оценкой эффективности и безопасности TAVI проводились на пожилых пациентах. Вопрос о том, насколько их результаты могут быть экстраполированы на категорию более молодых, пока остается открытым. Транскатетерная имплантация аортального клапана менее эффективна при врожденном двустворчатом клапане, в настоящее время отсутствуют сведения о возможности длительной эксплуатации клапанов для TAVI. С учетом этих данных в настоящее время TAVI используется преимущественно у пожилых пациентов [20 – 23].

Патогенетическое единство многих механизмов атеросклероза коронарного русла и дегенеративного поражения аортального клапана способствовало появлению идеи использования традиционных классов сердечно-сосудистых препаратов для профилактики и замедления прогрессирования аортального стеноза. Но посвященные этой идее рандомизированные клинические исследования с использованием таких препаратов, как статины, бета-адреноблокаторы, не подтвердили их влияния на течение дегенеративного поражения аортального клапана. Статины, на которые возлагалась наибольшая надежда с учетом их антиатерогенных и противовоспалительных эффектов, не продемонстрировали своего влияния ни на патоморфологические изменения аортального клапана, ни на его функцию, ни на выраженность кальцификации. Отсутствовало влияние статинов и на клинические результаты. В связи с этим в европейских рекомендациях по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. липид-

снижающая терапия статинами пациентам с аортальным стенозом не рекомендуется, если нет других показаний для ее использования (III A). Не доказано своего влияния на течение аортального стеноза и исследование с применением бисфосфонатов [24 – 27].

В целом, применение медикаментозной терапии аортального стеноза не показало возможности улучшения прогноза [25]. В то же время пациентам, имеющим сердечную недостаточность, должна проводиться терапия в соответствии с действующими клиническими протоколами по ее лечению. Установлено, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) способствует снижению перегрузки левого желудочка, улучшает параметры внутрисердечной гемодинамики, хотя отдаленные результаты ингибиторов АПФ у этой категории пациентов изучены недостаточно. Пациентам с аортальным стенозом необходим эффективный контроль артериальной гипертензии и синусового ритма [28].

Важным вопросом в практике терапевта является вопрос особенностей тактики ведения пациента с сочетанием аортального стеноза и ишемической болезни сердца, что, с учетом характерного возраста и патогенетических механизмов дегенеративного поражения аортального клапана, наблюдается нередко. Пациентам с высокой предстеновой вероятностью ИБС перед проведением хирургической коррекции аортального клапана рекомендуется выполнение коронароангиографического исследования (IC). КТ-ангиографию коронарных артерий следует рассматривать как альтернативный визуализирующий метод исследования, преимущественно у пациентов с низкой вероятностью ИБС (IIa C) [1].

Особого обсуждения требуют пациенты, которым показано не только хирургическая коррекция аортального стеноза, но и решение вопроса проведения реваскуляризации коронарных артерий. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) рекомендовано пациентам с показаниями для хирургической коррекции аортального стеноза, у которых выявлен стеноз более 70 % просвета коронарных артерий в проксимальных сегментах (I C). Также АКШ может быть рассмотрено у пациентов, имеющих стеноз в проксимальных сегментах коронарных артерий от 50 до 70 % диаметра (IIa C).

У пациентов с первичными показаниями к выполнению транскатетерной имплантации аортального клапана и наличием стеноза коронарных артерий в проксимальных сегментах более 70 % диаметра предпочтение следует отдавать чрескожному вмешательству с установкой стента

(IIa C). Известно, что пациенты, которым одновременно выполняется и хирургическая коррекция аортального клапана, и АКШ, имеют более высокий риск. В то же время установлено, что одновременное проведение АКШ и замены клапана при умеренном стенозе может положительно повлиять на прогноз и качество жизни пациента [1,29].

Достаточно часто в практике терапевта встречаются пациенты с аортальным стенозом и фибрилляцией предсердий. В этой клинической ситуации важно учитывать современные подходы к проведению антикоагулянтной профилактики кардиоэмболических осложнений. Результаты относительно недавно выполненных рандомизированных исследований показали эффективность антикоагулянтной профилактики у пациентов с аортальным стенозом в сочетании с фибрилляцией предсердий с применением прямых оральных антикоагулянтов [1,30,31,32]. Эти препараты могут быть использованы у пациентов с биологическими протезами аортального клапана спустя три месяца после замены клапана. У пациентов с имплантированным механическим протезом аортального клапана при наличии фибрилляции предсердий, как и прежде, может быть использован только варфарин [33,34]. При проведении хирургической коррекции аортального стеноза пациентам с фибрилляцией предсердий могут одновременно выполняться хирургическая абляция фибрилляции предсердий, резекция или ушивание ушка левого предсердия (IIa A) [35,36].

Важным аспектом ведения этой категории пациентов является регулярность наблюдения с целью своевременного направления на кардиохирургическое лечение. Так, бессимптомные пациенты, имеющие признаки тяжелой степени порока, должны быть обследованы каждые шесть месяцев. При этом важно оценить динамику эхокардиографических показателей и появление симптомов снижения толерантности к физической нагрузке, в том числе при сомнительной клинической картине с использованием нагрузочных тестов. У этих пациентов необходимо учитывать изменение уровня натрийуретических пептидов. Частота обследования пациентов с мягким или умеренным стенозом зависит от выраженности кальцификации и возраста пациента. Интервалы между повторными обследованиями могут варьироваться от 1 года до 2 – 3 лет [1].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017;36(21):2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
2. Iung B., Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:162–172. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.202>.
3. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart.* 2013;99(6):396–400. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265>.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet.* 2006;368(9540):1005–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69208-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69208-8)
5. Котовская Ю.В., Курашев Д.Х., Темненко Н.А., Гароян В.О. Стеноз аортального клапана у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский медицинский журнал.* 2017;25:1833–1836. eLIBRARY ID: 32426772
6. *Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России.* Всероссийское научное общество кардиологов; 2016.
7. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve dis-

- ease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):278–287. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.074>
8. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. 2010;31(11):1390–1397. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq076>
9. Clavel MA, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Senechal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1259–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.054>
10. Tribouilloy C, Rusinaru D, Marechaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, et al. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.080>
11. Rafique AM, Biner S, Ray I, Forrester JS, Tolstrup K, Siegel RJ. Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):972–977. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.044>
12. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, Ailawadi G, et al. Contemporary real-world outcomes of surgical aortic valve replacement in 141,905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(1):55–61. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.06.050>
13. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597–1607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
14. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the all-comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2184–2194. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.014>
15. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
16. Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:3503–3512. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw225>
17. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, Mumtaz M, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456>
18. Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation*. 2003;108(3):319–324. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46>
19. Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, et al. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(12):1202–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.066>
20. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM. Clinical Investigators. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2565–2574. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.506>
21. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790–1798. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590>
22. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387:2218–2225. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30073-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30073-3)
23. Rogers T, Koifman E, Patel N, Gai J, Torguson R, Corso P, et al. Society of Thoracic Surgeons score variance results in risk reclassification of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. 2017;2:455–456. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4132>
24. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
25. Genereux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263–2288. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.057>
26. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Rudbaek TR, Pellikka PA, Møller JE. Global strain in severe aortic valve stenosis: relation to clinical outcome after aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:613–620. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973834>
27. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–1356. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
29. Smith WT, Ferguson TB, Ryan T, Landolfo CK, Peterson ED. Should coronary artery bypass graft surgery patients with mild or moderate aortic stenosis undergo concomitant aortic valve replacement? A decision analysis approach to the surgical dilemma. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1241–1247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.031>
30. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):315–322. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X)
31. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: Observations from the ARISTOTLE trial. *European Heart Journal*. 2014;35(28):1864–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>
32. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function

- in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(23):2481–2493. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.577>
33. Ye J, Cheung A, Yamashita M, Wood D, Peng D. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:1735–1744. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.08.012>
 34. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J.* 2005;26(22):2463–2471. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi426>
 35. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC: endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016;37:2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
 36. Tsai YC, Phan K, Munkholm-Larsen S, Tian DH, La Meir M, Yan TD. Surgical left atrial appendage occlusion during cardiac surgery for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47:847–854. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu291>

Информация об авторах

Крючкова Ольга Николаевна, д.м.н., проф., профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-0350-6843. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

Ицкова Елена Анатольевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-1427-5174. E-mail: itskova@mail.ru.

Лутай Юлия Александровна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-1318-1069. E-mail: 25u@rambler.ru.

Турна Эльвия Юсуфовна, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0001-6446-2261. E-mail: turna-e@yandex.ru.

Жукова Наталья Валерьевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3994-5784. E-mail: natalizhukova3@rambler.ru.

Костюкова Елена Андреевна, к.м.н., доц., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-3311-2346. E-mail: elenakostyukova@rambler.ru.

Information about the authors

Olga N. Kryuchkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-0350-6843. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

Elena A. Itskova, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-1427-5174. E-mail: itskova@mail.ru.

Yulia A. Lutai, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-1318-1069. E-mail: 25u@rambler.ru.

Elvia U. Turna, Cand. Sci. (Med.), V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0001-6446-2261. E-mail: turna-e@yandex.ru.

Natalya V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3994-5784. E-mail: natalizhukova3@rambler.ru.

Elena A. Kostyukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Prof., V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-3311-2346. E-mail: elenakostyukova@rambler.ru.

© Коллектив авторов, 2020

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ (лекция для практикующих врачей)

Ю.В. Шатохин¹, И.В. Снежко¹, Е.В. Рябикина¹, О.Н. Шатохина²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

Анемический синдром — один из самых распространенных в практике врачей всех специальностей. Умение интерпретировать показатели периферической крови, знание основных диагностических критериев анемий разного генеза позволяют врачу провести необходимый объем обследования, уточнить патогенетический вариант анемии, ее причину, своевременно назначить адекватную терапию, от чего зависят эффективное восстановление показателей крови, быстрота нормализации состояния больного, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания.

Ключевые слова: анемия, обмен железа, эритроцитарные индексы, ферритин, дифференциальная диагностика.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Рябикина Е.В., Шатохина О.Н. Дифференциальная диагностика анемий (лекция для практикующих врачей). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):56-63.

Контактное лицо: Шатохин Юрий Васильевич, e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA (lecture for medical practitioners)

Yu.V. Shatokhin¹, I.V. Snezhko¹, E.V. Ryabikina¹, O.N. Shatokhina²

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

²National Medical Oncology Research Center, Rostov-on-Don, Russia

Anemic syndrome is one of the most common in the practice of doctors of all specialties. The ability to interpret peripheral blood counts, knowledge of the main diagnostic criteria for anemia of different genesis allows the doctor to conduct the necessary examination, clarify the pathogenetic variant of anemia, its cause, prescribe adequate therapy in a timely manner, which depends on the effective restoration of blood counts, the speed of normalization of the patient's condition, the restoration of its performance, as well as success in treating the underlying disease.

Key words: anemia, iron metabolism, erythrocyte indices, iron, ferritin, differential diagnosis.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Ryabikina E.V., Shatokhina O.N. Differential diagnosis of anemia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):56-63.

Corresponding author: Yuri V. Shatokhin, shatokhin-yv@yandex.ru.

Анемия (от греч *an* – «отсутствие», *haima* – «кровь») – это снижение гемоглобина (Hb) и (или) количества эритроцитов (Er) в единице объема циркулирующей крови. Выявление в анализе периферической крови снижения уровня Hb позволяет назначить дальнейшее обследование пациенту для верификации анемии и назначения соответствующей терапии [1,2].

В мире от анемии страдают 1,8 млрд человек, она выявляется у 10 – 20 % населения, большей частью у женщин. Наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА) (около 90 % анемий в мире,

примерно 25 % женщин детородного возраста в развитых странах Европы). Реже встречаются анемии хронических заболеваний (АХЗ), связанные с дефицитом витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, гемолитические, апластические и другие [2,3,4].

Неправильная трактовка анемического синдрома может привести к неэффективности назначенной терапии, длительной нетрудоспособности больного, усугублению имеющейся коморбидности. От эффективного восстановления показателей крови зависит быстрота нормализации состояния больного, восстановление его

работоспособности, а также успех в лечении основного заболевания. В связи с этим вопросы дифференциальной диагностики анемий являются актуальными в повседневной клинической практике [2,3,5].

В начале диагностического поиска главной целью является установление патогенетического варианта анемии, что возможно с помощью лабораторных исследований, затем необходимо выявление причины анемии.

Обязательными обследованиями при выявлении анемического синдрома являются [6,7]:

1. Определение параметров гемограммы с использованием гематологического анализатора.
2. Анализ мазков крови с целью оценки морфологии эритроцитов и подсчета количества ретикулоцитов (Ret), ретикулоцитарных индексов.
3. Биохимическое исследование сыворотки крови (содержание железа (Fe), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), уровень ферритина, процент насыщения трансферрина).
4. Микроскопическое исследование мазков аспирата костного мозга.

Интерпретация результатов указанных лабораторных исследований невозможна без знания эритропоэза, кинетики образования клеток эритроидного ряда.

Эритропоэз. Родоначальными клетками красного ростка кроветворения являются коммитированные предшественники эритропоэза (рис. 1). Они образуются из стволовой полипотентной клетки, претерпевая 5 – 10 делений. В последующем отмечается последовательная смена унипотентных гемопоэтических клеток: бурстобразующая единица эритроидных клеток (БОЕ-Э-незрелая, затем БОЕ-Э-зрелая и КОЕ-Э (колонийобразующая единица эритроидных клеток)). Эти клетки отличаются разной чувствительностью к эритропоэтину (ЭПО) и содержанием в них различных типов гемоглобинов [2,8,9].

Первыми морфологически различимыми клетками эритроидного ряда в костном мозге являются эри-

тробласты, образование которых происходит только в присутствии достаточного количества эндогенного ЭПО [10]. В последующем в процессе дифференцировки эритроидных бластов, накопления в клетках Hb возникают пронормоциты, нормоциты (базофильный, полихроматофильный, оксифильный) [10]. В результате созревания оксифильных нормоцитов образуются Ret. Ретикулоцит — это незрелый эритроцит, не содержащий ядра. Образовавшиеся Ret, сохраняются в костном мозге 36 – 44 часов, а затем попадают в кровоток, где дозревают примерно 24 – 30 часов [10].

Эритропоэтин — основной цитокин, регулятор эритропоэза, гликопротеин, вырабатываемый в почках взрослого человека и в печени плода. Воздействие ЭПО осуществляется через эритропоэтин-чувствительные клеточные рецепторы, количество которых максимально на клетках КОЕ-Э, пронормоцитах и базофильных нормоцитах (рис. 2). Связывание ЭПО с соответствующими рецепторами предотвращает апоптоз клеток [7, 8].

Весь жизненный цикл эритроцитов от эритробластов до зрелого эритроцита составляет от 3 – 4 до 5 – 7 дней. Время циркуляции Er в крови составляет 100 – 120 дней [1, 11]. Средний объем Ret на 24 – 35 % больше среднего объема Er, а концентрация Hb примерно на 17 % ниже, чем в зрелом Er [10]. Это объясняет появление гипохромных макроцитов в периферической крови при состояниях, сопровождающихся ретикулоцитозом (гемолиз; терапия B_{12} -, фолиево-дефицитных анемий). Нормальное количество Ret в периферической крови здорового взрослого человека колеблется в пределах 0,2 – 1,2 % [2]. Ретикулоцитоз в крови отражает раздражение и продуктивную возможность эритроидного ростка. Он развивается при гемолитических состояниях, B_{12} -, фолиево-дефицитных анемиях на фоне специфической терапии и при метастазах злокачественных опухолей в костный мозг, являясь не столь выраженным при кровопотерях [12,13].

Модель эритропоэза

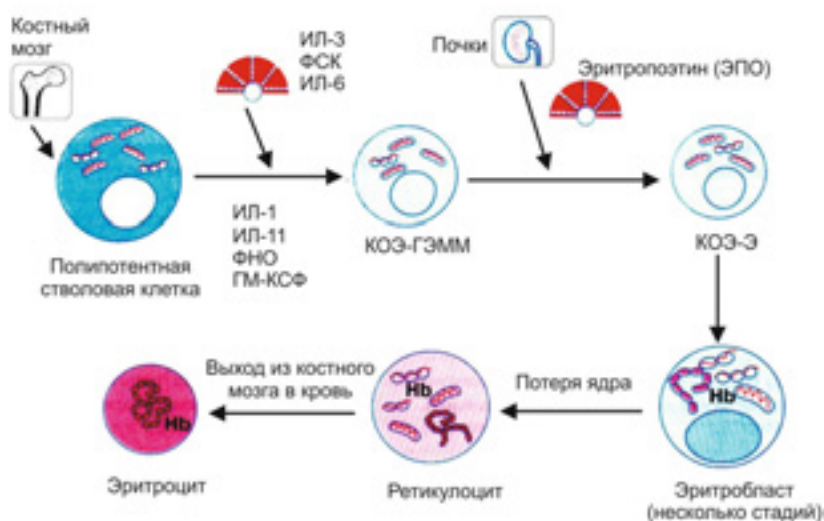


Рисунок 1. Модель эритропоэза.

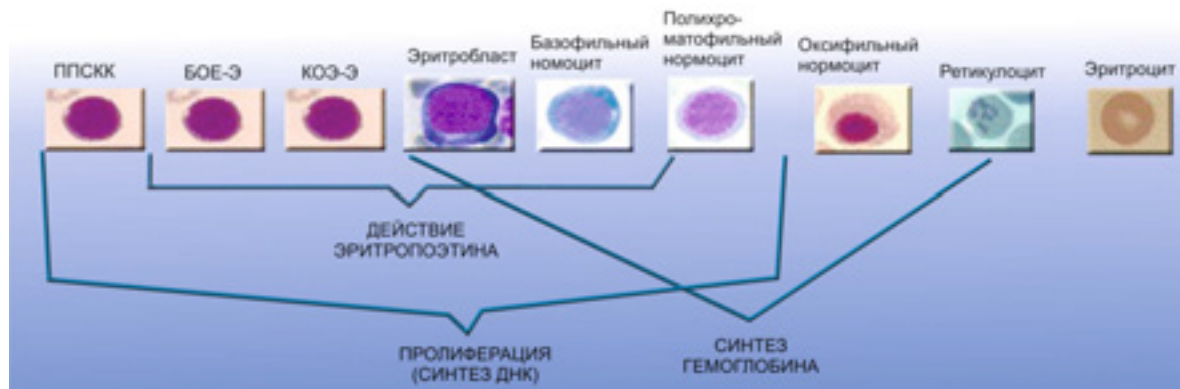


Рисунок 2. Схема эритропоэза.

У взрослого человека число циркулирующих *E*r составляет $25 - 30 \times 10^{12}$ клеток (около 2 кг) [10]. Основная функция *E*r — транспорт кислорода из легких в ткани и двуокиси углерода обратно в легкие. *E*r имеет форму двояковогнутого диска, что обеспечивает наибольшую площадь поверхности для газообмена. Диаметр этих клеток колеблется от 6 до 9 микрон, однако особенности структуры мембраны позволяют эритроцитам претерпевать значительную деформацию и проходить через капилляры диаметром 3 – 2 микрона [5,10]. Такая деформируемость обеспечивается взаимодействием между белками мембраны (сегмент 3, гликофорин) и цитоплазмы (спектрин, анкирин). Дефекты этих белков ведут к морфологическим и функциональным нарушениям *E*r, наблюдаемым при сфероцитозе, эллиптоцитозе, пиропойкилоцитозе, стоматоцитозе [3,10].

Приблизительно 98 % белковой массы цитоплазмы *E*r составляет Hb, молекула которого связывает и транспортирует кислород. Синтез Hb начинается на уровне базофильных нормоцитов. В онтогенезе происходит смена типов Hb в следующей последовательности: эмбриональные, фетальный, гемоглобины взрослого человека [3,10]. К нормальным гемоглобинам относятся HbA взрослого человека (основной), фетальный, HbA₂ минорный. Смена Hb фетального на нормальный HbA происходит во время рождения ребенка, а к 4 – 6 месяцам жизни его уровень в крови соответствует норме взрослого человека и составляет менее 1 % [5,10].

В эритроците имеется около 40 ферментов, из которых большая часть приходится на долю ферментов фосфорно-углеводного обмена, которые подразделяют на три подгруппы:

1. Участвующие в процессах гликолиза.
2. Определяющие функционирование пентозофосфатного цикла.
3. Обеспечивающие превращение галактозы [8,10].

Нормальное функционирование системы эритрона обусловлено следующими факторами: 1) нормальной продукцией ЭПО; 2) функционирующим эритроидным костным мозгом; 3) адекватным снабжением клеток эритрона субстратами. Дефект какого-либо из этих ключевых компонентов может привести к развитию анемии [2,8].

Тесная связь эритропоэза с метаболизмом железа (Fe) обусловлена высокими потребностями в железе при синтезе Hb — главного белка *E*r [2,8,10].

В организме взрослого человека содержится около 4 – 5 г железа (0,0065 % от массы тела или 7,4 мг на 100 г ткани), большая часть его входит в состав Hb (2,5 г) (гемовое Fe), негемовое Fe содержится в миоглобине, ферментах цитохромах [11].

Гемовое Fe (25 – 30 мг) непрерывно перерабатывается после фагоцитоза и катаболизма стареющих *E*r тканевыми макрофагами. Кишечное поглощение Fe зрелыми энтероцитами, расположенными на верхушке дуоденальных ворсинок, составляет примерно 1 – 2 мг в день, что компенсирует потерю Fe, связанную с эксфолиацией эпителиальных клеток. Баланс Fe обычно стабилен, так как потери Fe компенсируются повышением доставки Fe в кровь во время его абсорбции. Всасывание Fe может значительно увеличиваться при дефиците Fe (чаще всего при значительных кровопотерях) [1,3].

В 2001 г. был обнаружен гепсидин — циркулирующий пептид, играющий главную роль в гомеостазе Fe и регуляции эритропоэза. В то время как ЭПО стимулирует эритропоэз и тем самым повышает потребности костного мозга в Fe, гепсидин тормозит процесс связывания Fe в кишечнике и высвобождение Fe из депо, действуя, таким образом, как антагонист ЭПО. Гепсидин уменьшает поступление Fe из энтероцитов, макрофагов, клеток плаценты, подавляя активность ферропортина — белка, который осуществляет транспорт двухвалентного Fe через мембрану энтероцитов и макрофагов, после чего Fe может связаться с трансферрином (Tf_{er}) плазмы. Продукция гепсидина подавляется анемией и гипоксией, увеличивается при воспалении [1,2]. При воспалительном процессе экспрессия гепсидина индуцируется фактором некроза опухоли-альфа, липополисахаридами и интерлейкином-6. Сверхэкспрессия гепсидина приводит к гипоперемии. Гепсидин также играет важнейшую роль в нарушении обмена железа у больных АХЗ: он уменьшает всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и блокирует высвобождение его макрофагами.

Fe поступает в организм человека алиментарным путем. Основное пищевое Fe содержится в мясе в виде гемового (всасывается на 13 – 22 %), в растительных продуктах — в виде негемового (всасывается 1 – 3 %). Всасывание гемового Fe не зависит от кислотопродуцирующей функции желудка и фермент-выделительной функции поджелудочной железы. Негемовое Fe предварительно образует легкорастворимые комплексные соединения

с компонентами как желудочного сока, так и пищи. Лимонная, аскорбиновая и янтарная кислоты, фруктоза, алкоголь повышают абсорбцию пищевого Fe. Фосфаты, соли кальция, образуя с Fe нерастворимые комплексы, нарушают всасывание Fe. Уникально высока абсорбция Fe из женского грудного молока (49 %), в то время как из коровьего молока — 10 %, что обусловлено большим содержанием в нем жира и кальция [1,3].

В целом, всасывание Fe из пищи лимитировано и составляет 2,5 мг в сутки. Дисбактериоз, синдром мальабсорбции нарушают всасывание Fe. Абсорбция Fe начинается в желудке, но основная часть происходит в двенадцатиперстной и тощей кишках. Fe в эпителиальных клетках кишечника соединяется с апоферритином, образуя ферритин, который передается в кровь, где Fe связывается с транспортным белком Tferr. Tferr содержится не только в крови, но и в других жидкостях, что определяет поступление Fe ко всем клеткам и тканям. В норме 30 – 50 % Tferr связано с Fe, что определяет коэффициент насыщения Tferr, величина которого зависит от общей железосвязывающей способности сыворотки и содержания сывороточного Fe, нормальные цифры которого составляют 17 – 24 мкмоль/л [1,3,5,11].

Потери Fe происходят, в основном, через желудочно-кишечный тракт вследствие слущивания клеток эпителия (что составляет 0,4 мг железа в день) и незначительной кровопотери — около 1 мл ежедневно. Вместе эти количества эквивалентны 1 мг Fe ежедневно у взрослых мужчин, но у женщин из-за менструации потери Fe могут достигать 2 – 3 мг в день и более, что невосполнимо при пищевой абсорбции, и является одной из причин развития ЖДА [2,5].

В ряде случаев анемический синдром (АС), ведущий в клинической картине заболевания, в значительной степени определяет его прогноз, в то время как у других пациентов выявляется умеренно выраженная анемия, практически не влияющая на состояние больного.

Причины, послужившие поводом для выявления АС, многообразны [1,3]:

1. Субъективные проявления анемии в сочетании с объективными данными (слабость, одышка и сердцебиение при физической нагрузке; головные боли, головокружение, особенно при резкой переходе из горизонтального положения тела в вертикальное; мелькание «мушек» перед глазами; повышенная утомляемость; тахикардия и гипотония; отеки на ногах; систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами; бледность кожных покровов и видимых слизистых; снижение ментальных способностей; снижение умственной и физической работоспособности). АС характерен для всех видов анемий, независимо от их патогенеза, этиологии. Степень выраженности его зависит от скорости развития и прогрессии снижения содержания Hb в крови, что в свою очередь определяет степень тяжести АС.

2. Признаки обострения основного заболевания вследствие развития сопутствующей анемии (снижение толерантности к физической нагрузке при стабильной стенокардии, усугубление сердечной недостаточности и т.д.).

3. Признаки прогрессии основного заболевания, одним из проявлений которого может быть анемия (прогрессия почечной недостаточности, активности аутоиммунных заболеваний и т.д.).

4. Случайное выявление анемии при диспансерном осмотре и плановом исследовании показателей периферической крови.

Существует несколько классификаций анемий, основанных на гематологических, нозологических, патогенетических признаках, а также на характере и уровне нарушений в эритропоэзе.

Для практических целей наиболее удобной является классификация, основанная на общих патогенетических принципах, согласно которой выделяют 7 разновидностей анемий [1]:

1. ЖДА — острая и хроническая постгеморрагические — наиболее распространенные патологические состояния, характеризующиеся гипохромией Eг в сочетании с клиническими признаками сидеропении, низким уровнем Fe в сыворотке крови и его депо.

2. Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов, — патологические состояния, в основе которых лежат наследственно обусловленные или приобретенные ферментопатии, влекущие за собой нарушение синтеза порфиринов и гемоглобина, характеризующиеся микроцитозом и гипохромией Eг на фоне высокого или нормального уровня Fe в крови.

3. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные или мегалобластические анемии) — большая группа наследственных и приобретенных заболеваний, объединенных общими признаками нарушений эритропоэза, проявляющимися морфологически мегалобластным типом кроветворения. Это В₁₂-дефицитная, фолиево-дефицитная анемии, которые обусловлены не только недостаточным поступлением и утилизацией указанных витаминов, но и нарушением образования коферментных форм, активности ферментов, участвующих в метаболизме В₁₂ и фолиевой кислоты.

4. Гемолитические анемии (анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов) — это врожденные или приобретенные состояния, в основе которых лежит избыточное разрушение Eг, укорочение продолжительности их жизни.

5. Анемии, обусловленные преимущественным нарушением регуляции эритропоэза (эритропоэтин-зависимые), характеризуются избыточным апоптозом клеток эритроидного ряда в результате нарушения выработки ЭПО или снижения чувствительности к нему.

6. Анемии, связанные с костномозговой недостаточностью, — разнообразная группа патологических состояний, в основе которых лежит уменьшение плацдарма костномозгового кроветворения в результате развития аплазии, фиброза или клональной пролиферации опухолевых клеток (острые и хронические гемобластозы, метастазы в костный мозг солидных опухолей).

7. АХЗ — многокомпонентные по патогенезу анемии, сопровождающие и осложняющие хронические заболевания (злокачественные опухоли, хронические инфекции, иммунокомплексные системные заболевания, нефриты и т.д.).

Каждый из этих этиопатогенетических вариантов анемий характеризуется относительной специфичностью клинико-лабораторных признаков, присущих каждому из вариантов. При проведении дифференциальной диагностики анемий обязательно исключается миелодиспластический синдром (МДС) — приобретенное заболевание

кровотворной системы, характеризующееся дисэритропоэзом и повышенным апоптозом эритроидных клеток [1,10].

По патофизиологическому признаку анемии делятся на следующие группы [10]:

1. Анемии, связанные с недостаточной продукцией эритроцитов и /или гемоглобина.
2. Анемии, связанные с повышенным разрушением эритроцитов.

В клинической практике наиболее часто используется разделение АС по степени тяжести, которое определяется не столько степенью выраженности снижения гемоглобина в крови, сколько компенсаторными возможностями организма человека в ответ на развитие АС.

По степени снижения содержания гемоглобина в крови анемии делятся на тяжелые ($Hb < 70$ г/л), средней тяжести ($Hb 70 - 100$ г/л), легкие ($Hb > 100$ г/л) [10].

При диагностике анемий целесообразно оценивать следующие показатели [2,5]:

1. Число E_r , гематокрит, содержание Hb , цветовой показатель (ЦП).
2. Средний объем E_r , среднее содержание Hb в E_r , среднюю концентрацию Hb в E_r , RDW-ширину распределения E_r по объему, то есть степень анизоцитоза E_r .

При помощи лабораторных анализаторов можно оценить ряд показателей со стороны E_r .

1. Число E_r определяется прямым способом. Их идентифицируют по размеру, а не по содержанию Hb , что может приводить к искусственно завышенным результатам, если в пробе присутствуют в значительном количестве клетки по размеру, сходные с E_r (чаще лимфоциты), например, у больных хроническим лимфолейкозом.
2. Содержание Hb определяется прямым способом. Этот показатель может искусственно завышаться при выраженной гиперлипидемии.
3. Оценить истинность АС позволяет снижение Hct до $20 \pm 0,25$ %, который отражает долю объема крови, занимаемую преимущественно E_r , и выражается в процентах [2,10].

По объему E_r делятся на микроцитарные (средний объем $E_r < 80$ фл), нормоцитарные (средний объем $E_r = 80 - 95$ фл), макроцитарные (средний объем $E_r > 95$ фл).

Средний объем E_r (MCV) измеряют прямым способом с помощью автоматизированного счетчика. Шкала для измерения MCV разработана применительно к E_r с идеальной формой поверхности и деформируемостью (размеры E_r неправильной формы несколько завышаются по объему). Рассчитать MCV можно по формуле: $MCV = Hct (\%) \times 10 : \text{количество } E_r \text{ в миллионах в } 1 \text{ мм}^3$. Например, $Hct - 40$ %, $E_r - 4,7$ млн в 1 мм^3 . $MCV = 40 \times 10 : 4,7 = 85 \text{ мкм}^3$ (фемтолитров, фл).

RDW — показатель анизоцитоза E_r (ширина распределения E_r по объему), в норме $11,5 - 14,5$ %.

При микроцитарной гемолитической анемии происходит резкое уменьшение диаметра E_r до $4 - 6$ мкм, а MCV остается в норме. $RDW = SD$ (стандартное отклонение объема E_r от среднего значения) / средний объем эритроцитов $\times 100$ (%).

По ЦП анемии можно разделить на нормохромные (ЦП = $0,9 - 1,0$), гипохромные (ЦП $< 0,9$), гиперхромные (ЦП $> 1,0$) [1,2].

ЦП является расчетной величиной, может быть определен по формуле: гемоглобин в г/л, умноженный на 3 и разделенный на первые три цифры количества эритроцитов.

Автоматическими анализаторами степень гипохромии E_r не определяется, возможно непосредственное определение среднего содержания Hb в эритроците (MCH), выражающееся в пикограммах (в норме $27 - 35$ пг). Высчитывается путем деления Hb в г/л на количество E_r .

Более значимым показателем является средняя концентрация Hb в E_r (MCHC). В отличие от MCH, уровень MCHC не зависит от среднего объема E_r . MCHC отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином и выражается в процентах. $MCHC = Hb \text{ в г/л} / \text{гематокрит в } \% \times 100 (\%)$. Норма — $30 - 38$ %. Снижение MCHC характерно для гипохромии E_r . Любая неточность в определении MCH, MCV приводит к аномальному значению MCHC, поэтому он является прекрасным индикатором ошибки, допущенной при подготовке пробы крови к исследованию, и используется для контроля качества и выявления артефактов. Макроцитарные и мегалоцитарные анемии характеризуются снижением MCHC, но он непропорционален росту объема E_r . Чем более разнонаправленно изменены MCH и MCHC, тем более выражена анизохромия.

Для диагностики различных форм анемии большое значение имеет морфологическая характеристика E_r периферической крови [10].

При выявлении отклонений от нормальных показателей выделяют анизоцитоз (разный размер E_r), пойкилоцитоз (разная форма E_r), анизохромия (разное содержание гемоглобина в E_r).

Наиболее часто при анемиях наблюдается бледная окраска E_r с более широкой неокрашенной центральной частью — гипохромия (рис. 3). Это свидетельствует о низком насыщении E_r гемоглобином, что наиболее характерно для ЖДА, особенно в сочетании с уменьшением размеров E_r — микроцитозом [1,10].

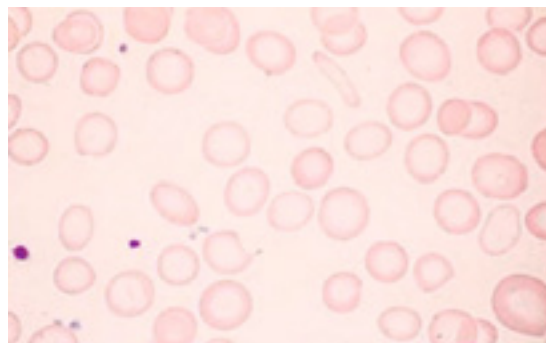


Рисунок 3. Гипохромия эритроцитов.

Гипохромия E_r (более 20 % эритроцитов являются слабоокрашенными) встречается не только при ЖДА, но и при свинцовом отравлении, талассемии и врожденных гемоглобинопатиях. Гипохромия не обязательно сопровождается снижением содержания Hb и количества E_r в крови.

Выделяют три степени гипохромии:

1-ая степень — просветление в центре несколько больше, чем в норме;

2-ая степень — окрашенная часть представлена в виде узкой ленты.

3-я степень — окрашенная часть представлена в виде очень узкого кольца [5].

Гиперхромия Ег встречается реже, сочетается обычно с макроцитозом или мегалоцитозом, что характерно для анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК (B_{12} -дефицитная и фолиево-дефицитная) (рис. 4). Такие изменения могут быть и при МДС [5, 10].

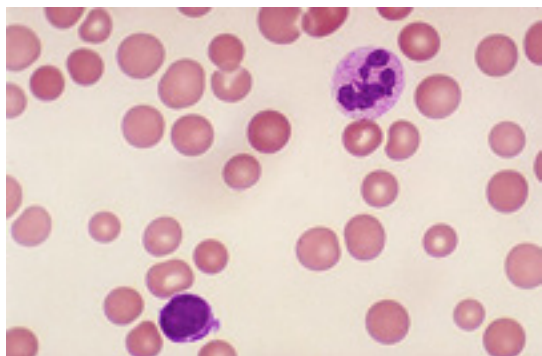


Рисунок 4. Гиперхромия, макроцитоз Ег.

При талассемии и при некоторых других анемиях встречаются мишеневидные Ег с окрашенным центром клетки на фоне неокрашенной зоны, что связано утолщением мембраны Ег [10].

Появление базофильной пунктированности Ег свидетельствует о патологическом эритропоэзе, что, прежде всего, характерно для свинцовой интоксикации, инфекций и хронических миелопролиферативных заболеваний [3].

Появление в мазках периферической крови Ег с ядром нормобластов или эритробластов характерно для гемолитических состояний и метастазов солидной опухоли в костный мозг [2, 9].

Анизоцитоз обозначает значимое отличие Ег периферической крови по размерам, объему [8, 9]. В соответствии со снижением или повышением MCV выделяют две большие группы нарушений [1, 5] — микроцитоз и макроцитоз. При микроцитозе преобладают мелкие Ег диаметром менее 6,5 мкм (30 – 50 % Ег и более от общего числа Ег — микроциты), что имеет место при наследственном микросфероцитозе, ЖДА, талассемии, АХЗ, тиреотоксикозе. Макроцитоз — это крупные Ег диаметром от 4 до 6 мкм с отсутствием центрального просветления. Встречаются при наследственной микросфероцитарной гемолитической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, некоторых сидероахрестических анемиях, МДС и т.д.

Мегалоциты характерны для мегалобластных анемий и МДС, при которых в эритроцитах могут выявляться элементы незавершенного эндонуклеолиза: кольца Кебота, тельца Жолли и т.д. Тельца Жолли — остатки ядер размером от 1 мкм. В среднем, в эритроците может быть от 1 до 3 телец. Такие включения в эритроцитах наблюдаются после спленэктомии, при мегалобластных анемиях, гемолизе и лейкозах. Кольца Кебота (Кебо) — тонкие, нитеобразные, кольцевидные или в виде восьмерки включения, являющиеся остатками ядерной мембраны. Наблюдаются при мегалобластных анемиях, МДС, после спленэктомии.

Гистограмма распределения Ег по объему иллюстрирует распределение Ег по размерам в анализируемой пробе крови. Гистограмма демонстрируется на дисплее прибора или рисуется автоматически на бумаге при распечатке результата исследования [5]. Изучение гисто-

граммы распределения величины эритроцитов должно быть частью обычного автоматизированного анализа крови. Оценка гистограмм при АС может в какой-то степени помочь клиницисту в определении его патогенетического варианта.

Выделяют следующие формы гистограмм [6,9]:

1. Плато слева от пика. Фрагменты эритроцитов, более мелкие, чем нормальные клетки, появляются слева от пика цельных клеток. Такой феномен наблюдается при ожоговой болезни, травматическом поражении клапанов сердца, при гемолитическом кризе на фоне серповидно-клеточной анемии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, ДВС-синдроме.
2. Два пика эритроцитов, оба между 50 и 140 фл. Это наблюдается при появлении двух популяций Ег, одна из которых представлена клетками с измененными размерами (увеличенными или уменьшенными), а другая — Ег, введенными при трансфузиях или в результате образования новых клеток на фоне терапии.
3. Два пика Ег, один из которых соответствует объему больше 140 фл. Клеточный пик Ег в объеме порядка 165 фл указывает на наличие эритроцитарных агглютининов. Это характерно для тяжелых септических состояний и может быть при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Клеточный пик около 200 фл свидетельствует обычно о ХЛЛ. Этот пик образуют мелкие лимфоциты при значительном лейкоцитозе.

Пойкилоцитоз эритроцитов обозначает различные нарушения формы Ег, которые представлены в таблице 1 [10].

В зависимости от величины эритроцитов и их насыщенности гемоглобином выделяют следующие морфологические типы анемий [1, 2]:

1. Нормоцитарные нормохромные анемии характеризуются нормальным количеством Ег и нормальной их окраской, ЦП 0,9 – 1,0, не наблюдаются анизопокилоцитоз и полихроматофилия. Сюда включены АХЗ, гемолитические, апластические анемии.
2. Микроцитарные анемии могут иметь гипохромный (1) или нормохромный (2) характер. При (1) отмечаются микроцитоз, гипохромия, анизопокилоцитоз Ег, снижение ЦП ниже 0,7, при (2) — микроцитоз, нормохромия без изменения формы Ег. В эту группу включены ЖДА, АХЗ, талассемии, сидероахрестические анемии.
3. Макроцитарные анемии сопровождаются увеличением размеров Ег с макроцитозом или даже мегалоцитозом, гиперхромией и повышением ЦП, полихроматофилией. В эту группу входят мегалобластные анемии, МДС, анемии на фоне патологии печени или щитовидной железы.

Важным методом, позволяющим оценивать регенеративные возможности костного мозга (эритропоэза) на фоне анемического синдрома, является оценка содержания Ret в периферической крови. У здоровых взрослых людей уровень Ret в норме составляет 2 – 12% или 0,2 – 1,2% [1, 5]. Увеличение содержания Ret на фоне АС позволяет обозначать анемии гиперрегенераторными, а

Таблица 1

Аномалии эритроцитов, имеющие клиническое значение

Вариант измененной формы эритроцитов	Заболевание
Микросфероциты	Наследственный микросфероцитоз, иммунные гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и другие ферментопатии, микроангиопатическая гемолитическая анемия
Мишеневидные (кодоциты)	Талассемия, болезни печени, дефицит железа, постспленэктомические состояния и синдром гипоспленизма
Овалоциты	Наследственный овалоцитоз, мегалобластные анемии, железодефицитные анемии
Серповидные эритроциты	Серповидно-клеточная анемия
Акантоциты	Болезни печени, а-беталипопротеинемия, наследственная гемолитическая анемия – дефицит пируваткиназы
Шизоциты	ДВС-синдром, уремия, гемолитико-уремический синдром
Каплевидные эритроциты (дакриоциты)	Миелопролиферативные заболевания, талассемии, ЖДА, мегалобластные анемии
Шпоровидные эритроциты	Заболевания печени, ДВС-синдром, карциноматоз
Стоматоциты	Наследственный стоматоцитоз, алкогольный цирроз печени, злокачественные опухоли, васкулиты

снижение — гипорегенераторными (гипопротерогенными). Анемии с нормальным содержанием Ret обозначают как норморегенераторные [1,2].

Отсутствие соответствующего ретикулоцитоза при анемии указывает на нарушение продукции эритроидных клеток в костном мозге из-за недостаточности питания, остановки созревания и (или) первичного заболеваний костного мозга. Снижение уровня Ret в периферической крови регистрируется у больных апластической анемией и является неблагоприятным прогностическим признаком [13].

Для дифференциальной диагностики анемий в практической работе можно использовать следующий алгоритм.

При выявлении микроцитарной гипохромной анемии проводится определение Fe сыворотки крови. При его снижении в сочетании с низким уровнем ферритина, насыщения трансферрина, повышенной общей железосвязывающей способностью сыворотки крови, характерной морфологической картиной мазков крови (анизоцитоз, пойкилоцитоз) правомочен диагноз ЖДА. Если уровень ферритина в норме или повышен, необходимо исключить АХЗ.

При нормальном уровне Fe проводится электрофорез Hb для исключения талассемии или другой врожденной гемоглобинопатии.

При повышении уровня Fe в крови и выявлении в миелограмме высокого содержания сидеробластов (эритроидные бласты, в цитоплазме которых выявляются гранулы железа) диагностируется сидеробластная анемия.

При выявлении нормоцитарной нормохромной анемии оценивается содержание Ret. Если Ret в норме или снижены, а уровень Fe в норме или повышен, то проводится стеральная пункция для исключения таких состояний, как апластическая анемия, МДС, подавление костного мозга за счет его инфильтрации лейкозными или раковыми клетками.

При нормоцитарной нормохромной анемии и уровне Ret в норме или их повышении определяется содержание Fe в сыворотке крови. При его снижении можно думать о ЖДА, АХЗ.

При макроцитарной гиперхромной анемии целесообразно исследование костного мозга. Выявление в миелограмме мегалобластического типа кроветворения характерно для дефицита витамина B₁₂ или фолиевой кислоты, или же это может быть признаком дисгемопоза как проявления МДС. В настоящее время проводится определение уровня витаминов B₁₂ и B₉ (фолиевой кислоты) в сыворотке крови, что позволяет более точно установить характер анемии.

Таким образом, постановка диагноза анемии складывается из трех этапов.

I этап. На основании тщательного сбора жалоб, анамнеза, объективного осмотра, определения концентрации Hb, содержания Er, уровня Hct устанавливается предварительный диагноз.

II этап. Установление нозологической формы анемий требует проведения исследования хромности Er (ЦП или MCHC), количества Ret, эритроцитарных индексов (MCV, RDW), уровня тромбоцитов, лейкоцитов; морфологии Er, обмена Fe, уровня витамина B₁₂, фолиевой кислоты, активности ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы, электрофореза Hb, пробы Кумбса, величины билирубина, свободного Hb.

III этап. Установление окончательного диагноза (причины анемии) проводится на основании данных пункта костного мозга, проведения в обязательном порядке эзофагогастроскопии, фиброколоноскопии, в ряде случаев — рентгенографии желудочно-кишечного тракта, УЗИ органов брюшной полости, щитовидной железы, при необходимости СРКТ и/или МРТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

Необходимо помнить, что анемия — это часто синдром, который является одним из проявлений основного заболевания, при этом необходимо, прежде всего, исключать злокачественные солидные опухоли.

Надеемся, что представленные данные позволят лучше ориентироваться в сложной клинической ситуации при дифференциальной диагностике анемий.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анемии. Под ред. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 256 с. ISBN 978-5-9704-3978-4.
2. Козловская Л.В., Милованов Ю.С. Анемии: краткое руководство; под ред. Мухина Н.А. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 120 с. ISBN 978-5-9704-3635-6.
3. Гематология: национальное руководство. Под ред. О.А. Рукавицына. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 784 с. ISBN 978-5-9704-4199-2.
4. Руководство по гематологии в 3 т. - 4-е изд. Под ред. А.И. Воробьева А.И. - М.: Ньюдиамед, 2007. - 1275 с. ISBN: 978-5-88107-074-8 eLIBRARY ID: 21073403.
5. Льюис С.М., Бейн Б., Бейтс И. Практическая и лабораторная гематология. Пер. с англ. под ред. Румянцев А. Г. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009. - 670 с. ISBN: 978-5-9704-1192-6. eLIBRARY ID: 19547459.
6. Рукавицын О.А. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 176 с. ISBN 978-5-9704-4475-7.
7. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии (перевод с англ. под ред. Воробьева А.И.). - М.: Практическая медицина, 2011. - 351 с. ISBN: 978-5-98811-199-3. eLIBRARY ID: 19560723
8. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Куцев С.И., Л.П. Сизякина, Е.И. Кузуб, О.Н. Шатохина, и др. Клинико-морфологические, иммунологические особенности гемопоэтических нарушений у больных вторичным миелодиспластическим синдромом. *Цитокины и воспаление*. 2010,9(4):139-142. eLIBRARY ID: 16906305.
9. Зельцер А.Н., Морданов С.В., Снежко И.В., Шатохин Ю.В., Шатохина О.Н. Миелодиспластический синдром: трудности и успехи диагностики. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;1:27-37. eLIBRARY ID: 30541722.
10. Шиффман Ф.Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ.; под ред. Ю. В. Наточина. - М.: БИНОМ, 2019. - 448 с. ISBN: 978-5-9518-0193-7.
11. Пивник А.В., Подберезин М.М., Кременецкая А.М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий. *Гематология и трансфузиология*. 2000;45(2):3-7. eLIBRARY ID: 29311801.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий. Под ред. Савченко В.Г. 2014.
13. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии. Под ред. Савченко В.Г. 2014.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсами клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Снежко Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Рябикина Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Шатохина Ольга Николаевна, врач гематолог гематологического отделения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5071-6993; e-mail: Olga.Shatoxina.62@mail.ru.

Information about the authors

Yurii V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia ORCID 0003-0002-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

Irina V. Snezhko, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-0688-0435; e-mail: i.snezhko@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827; e-mail: ryabikel@mail.ru.

Olga N. Shatokhina, National Medical Oncology Research Center, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5071-6993; e-mail: Olga.Shatoxina.62@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

СОЧЕТАННЫЕ НПВП-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ЧАСТОТА, КЛИНИКО- ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

А.П. Балабанцева¹, И.Л. Кляритская¹, А.И. Остапенко²

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»,
Симферополь, Крым

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Крым

Цель: изучить частоту поражения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у НПВП-пользователей (нестероидных противовоспалительных препаратов) при ревматологических заболеваниях, а также сравнить эффективность лечебных и профилактических стратегий. **Материалы и методы:** обследовано 112 больных (50 мужчин, 62 женщины) с различными ревматическими заболеваниями, длительно принимающих НПВП. Всем больным проводилась верхняя и нижняя эндоскопия, у части больных также проведена видеокапсульная эндоскопия тонкой кишки. **Результаты:** проведенные исследования показали, что наиболее частым НПВП-индуцированным поражением ЖКТ были НПВП-гастропатии, которые диагностировались у 43,4 % всех НПВП-пользователей. Кроме того, у 68,6 % больных НПВП-гастропатии сочетались с НПВП-энтеропатиями, а у 9 % больных — с НПВП-колопатиями, которые достоверно чаще отмечались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, то есть, гастро- и энтероколопатии были диагностированы в 27 % случаев, чаще всего — у больных, принимавших неселективные НПВП. Обобщение имеющегося опыта лечения больных с НПВП-индуцированными поражениями ЖКТ показало, что в случае сочетания НПВП-гастропатий и НПВП-энтеропатий преимущественными превентивными стратегиями должны быть эрадикация *H. pylori*, применение ребамипида и использование селективных ингибиторов ЦОГ-2. При сочетании НПВП-энтеропатий с сопутствующим синдромом избыточного бактериального роста и НПВП-колопатий эффективны рифаксимин, ребамипид и сульфасалазин. **Заключение:** полученные данные подтверждают высокую распространенность сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ у ревматологических больных, что может свидетельствовать об универсальном повреждающем влиянии НПВП на весь ЖКТ.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, НПВП-гастропатии, НПВП-энтеропатии, НПВП-колопатии, ревматические заболевания.

Для цитирования: Балабанцева А.П., Кляритская И.Л., Остапенко А.И. Сочетанные НПВП-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта: частота, клиничко-эндоскопические особенности, тактика лечения. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):64-69.

Контактное лицо: Балабанцева Анна Павловна, anna-anna888@inbox.ru.

COMBINED NSAID-INDUCED LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: FREQUENCY, CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES, TREATMENT

A.P. Balabantseva¹, I.L. Klyarytskaya¹, A.I. Ostapenko²

¹S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia

Purpose: to study the frequency of lesions of the gastrointestinal tract in NSAIDs users with rheumatoid diseases, as well as to increase the effectiveness of therapeutic and preventive strategies. **Materials and methods:** 112 patients (50 men, 62 women) with various rheumatic diseases and long-term NSAIDs were examined. All patients underwent upper and lower endoscopy, in some patients video capsule endoscopy of the small intestine was also performed. **Results:** according to the data obtained, the most common NSAID-induced gastrointestinal damage was NSAID-gastropathy, observed in 43 % of all NSAID users. 68.6 % of patients with NSAID gastropathy during video capsule endoscopy were additionally diagnosed with NSAID enteropathy, and 9 % of patients with NSAID gastropathy were also diagnosed with NSAID colopathy, which were significantly more common in patients receiving non-selective NSAIDs. Combined

lesions of all sections of the gastrointestinal tract, the gastroduodenal zone, small and large intestine, were observed in a significant number of patients — in 27 % of cases, most often in patients with rheumatic diseases who took non-selective NSAIDs. A generalization of the existing experience in the treatment of patients with NSAID-induced gastrointestinal lesions showed that in the case of a combination of NSAID-gastropathy and NSAID-enteropathy, the preferred preventive strategies should be *H. pylori* eradication, the use of rebamipide and the use of selective COX-2 inhibitors. With the combination of NSAIDs with concomitant excess bacterial growth syndrome and NSAIDs-colopathy, rifaximin, rebamipide and sulfalazine are effective. **Conclusions:** the data obtained confirm the high prevalence of combined lesions of the proximal and distal gastrointestinal tract in rheumatological patients, which may indicate a universal damaging effect of NSAIDs on the entire gastrointestinal tract.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs-gastropathies, NSAIDs-enteropathies, NSAIDs-colopathies, rheumatic diseases.

For citation: Balabantseva A.P., Klyaryts`kaya I.L., Ostapenko A.I. Combined NSAID-induced lesions of the gastrointestinal tract: frequency, clinical and endoscopic features, treatment. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):64-69.

Corresponding author: Anna P. Balabantseva, anna-anna888@inbox.ru.

Введение

Как известно, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются очень эффективными и широко применяющимися препаратами, используемыми в клинике внутренней медицины. К сожалению, их применение достаточно часто связано с неблагоприятными системными побочными эффектами (ПЭ), наиболее распространенными из которых являются гастроинтестинальные, способные затрагивать практически любой отдел желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1,2,3,4]. Они включают в себя как сравнительно неопасные диспепсию и абдоминальный дискомфорт, так и серьезные ПЭ, представляющие угрозу для жизни пациентов, такие как осложненные пептические язвы и гастроинтестинальные кровотечения (ГИК) [1-3,5,6-8].

Традиционно считается, что наиболее частым НПВП-поражением ЖКТ являются НПВП-гастропатии, связанные с угнетением протективных свойств слизистой гастродуоденальной зоны вследствие блокады продукции цитопротективных простагландинов, опосредованных ЦОГ-1, таких как простагландин E_2 и простаглицлин [7,5,9]. Тем не менее, исследования последних лет свидетельствуют о том, что НПВП не только негативно влияют на гастродуоденальную зону, но и способны повреждать дистальные отделы кишечной трубки, тонкую и толстую кишку, проявляясь, соответственно, в виде НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий. Осложнения, связанные с эрозивно-язвенными поражениями тонкой кишки в 50 % проявлялись кровотечением, в 33 % — перфорацией и в 17 % случаев — кишечной обструкцией на фоне развившихся стриктур [5,10,11,12]. НПВП-индуцированные поражения толстой кишки, так называемые НПВП-колопатии, к сожалению, изучены недостаточно. Считается, что они могут проявляться в виде разнообразных поражений толстой кишки, от острого воспаления и эрозивно-язвенных поражений до хронических состояний, характеризующихся развитием фиброза и стриктур кишки [13,14]. По-видимому, патогенетические механизмы развития НПВП-энтеропатий и НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-гастропатий, хотя этот вопрос изучен недостаточно. В связи с тем, что практически отсутствуют официальные клинические рекомендации по профилактике и

лечению этих патологических состояний, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Цель исследования — изучить частоту и клинко-эндоскопические особенности сочетанного поражения проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, а также эффективность некоторых превентивных стратегий у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материалы и методы

В условиях ревматологического и гастроэнтерологического стационаров обследовано 122 больных (55 мужчин, 67 женщин) с различными РЗ в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст — $57,1 \pm 12,6$ лет), регулярно принимавших НПВП по поводу различных РЗ (не менее 2 недель до включения в исследование). Среди больных преобладали женщины среднего и пожилого возраста, в основном страдающие остеоартритом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

У всех больных для оценки состояния ЖКТ проводилось клинко-anamнестическое обследование, выполнялись общеклинические и биохимические исследования, анализ кала на наличие патогенных микроорганизмов (в т.ч. *Cl.difficile*), гельминтов и скрытую кровь, видеоэзофагогастродуоденоскопия (ВЭГДС) и колоноскопия. Всем больным проводилось исследование на наличие инфекции *H. pylori* при помощи ^{13}C -мочевинного дыхательного теста (Wagner, Germany), а также на наличие синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) при помощи H_2 -лактозного дыхательного теста. У части больных с подозрением на НПВП-энтеропатию (35 пациентов) была проведена также видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) тонкой кишки (система GIVEN IMAGING, Израиль), при которой визуализировалась тонкая кишка (от уровня двенадцатиперстной кишки до баугиниевой заслонки).

Результаты

Распределение больных с НПВП-индуцированными поражениями проксимальных и дистальных отделов ЖКТ в зависимости от демографических факторов представлено в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Показатели		Число больных	% от общего числа больных
Пол (Ж/М)		67/55	54,9/45,2
Возраст, лет		57,1 ± 12,6	
Больные с диагнозом	Остеоартрит	53	43,4
	Ревматоидный артрит	43	35,2
	Анкилозирующий спондилоартрит	12	9,8
	Реактивный артрит	4	3,3
	Подагрический артрит	8	6,6
Применение НПВП	Диклофенак	55	45,1
	Нимесулид	17	13,9
	Мелоксикам	6	4,9
	Кетопрофен	7	5,7
	Эторикоксиб	13	10,6
	Целекоксиб	18	14,8
	Другие	6	4,9
Применение НПВП+НДА		25	20,5
Применение ГК		13	10,7
Применение Метотрексата		39	31,4
Применение ИПП		85	69,7

Примечание: НДА — низкие дозы аспирина, ГК — глюкокортикоиды, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от демографических показателей и типа НПВП-поражения

Нозология	Пол		Возраст					
	Муж	Жен	До 20	20-30	30-40	40-50	50-60	≥60
НПВП-гастропатии, n=49	23	26	-	3	4	13	12	17
НПВП-энтеропатии, n=24	10	14	-	3	5	5	5	6
НПВП-колопатии, n=10	8	2	-	-	4	4	-	-

При проведении ВЭГДС у 53 из 122 больных (43,4 %) были диагностированы НПВП-гастропатии, проявляющиеся в виде единичных или множественных эрозивных изменений слизистой оболочки (38 больных, 71,7 %) либо пептических язв желудка или 12-перстной кишки (15 пациентов, 28,3 %). У 35 больных с эндоскопически подтвержденными НПВП-гастропатиями проводилась видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ), при которой НПВП-энтеропатии были выявлены у 24 пациентов (68,6 %). При этом эрозии тонкой кишки выявлялись у 18 больных: у 14 больных, получавших диклофенак (70 %), и 4 больных, получавших целекоксиб (26,6 %; $p < 0,005$). Следует отметить, что среднее число эрозий тонкой кишки при применении целекоксиба ($6,1 \pm 4,2$) было меньше, чем при применении диклофенака ($9,5 \pm 7,2$).

НПВП-колопатия при проведении колоноскопии с биопсией была диагностирована у 11 больных (9 %), причем в 10 случаях (91 %) она была ассоциирована с наличием НПВП-гастро- и энтеропатии. При этом в 66,6 % случаев у этих больных выявлялись эрозивные изменения, а в 33,3 % случаях — геморрагии в слизистую оболочку кишки.

Таким образом, сочетанное эндоскопически подтвержденное поражение гастродуоденальной зоны и тонкой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-энтеропатия) были отмечены у 24 больных (68,6 %), гастродуоденальной зоны и толстой кишки (НПВП-гастропатия + НПВП-колопатия) — у 11 больных (9 %), а дистальных и проксимальных отделов ЖКТ (НПВП-гастроэнтероколопатии) — у 33 больных (27 %).

НПВП-индуцированные поражения ЖКТ в большинстве случаев развились у пациентов в возрасте старше 50 лет (72 больных, 59 %), при этом преобладали женщины (70 больных, 57,4 %), больные остеoarтритом (55 больных, 45,1 %) и ревматоидным артритом (33 больных, 33,6 %). НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии также чаще фиксировались в возрасте свыше 50 лет, соответственно, у 40 (75,4 %) и 13 больных (54,2 %). НПВП-колопатия чаще отмечали среди мужчин в возрасте 30 – 40 лет (9 больных, 81,8 %).

Наиболее часто НПВП-гастропатия развивалась при приеме пролонгированных форм диклофенака (40 больных, 71,6 %), что было достоверно выше, чем при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2. При этом большая часть

НПВП-гастропатий развивалась в течение первых 3-х месяцев (40 больных, 75,5%). Аналогичная картина наблюдалась и при развитии НПВП-энтеро- и колопатий.

У большинства больных с НПВП-энтеропатиями (16 пациентов, 66,6 %) жалобы отсутствовали или были минимальными, проявляясь только метеоризмом. Абдоминальная боль отмечалась только у 4 больных (16,6 %), а диарейный синдром — у 8 больных (33,3 %). НПВП-колопатии чаще наблюдались у больных с реактивным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, а также у пациентов, принимавших пролонгированные формы НПВП продолжительностью до 3 месяцев. НПВП-колопатии чаще проявлялись диарейным и болевым синдромами, а также метеоризмом.

Таким образом, наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,4 % всех НПВП-пользователей. У 68,6 % больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ диагностировались также НПВП-энтеропатии, а у 9 % — НПВП-колопатии, которые достоверно чаще встречались у пациентов, получавших неселективные НПВП.

Обобщен собственный опыт сравнительного изучения эффективности различных стратегий профилактики НПВП-гастро-, энтеро-, колопатий, которые ранее освещались в литературе [2-5,7,8,15,16].

При сравнительном исследовании эффективности пантопразола и ребамипида в профилактике сочетанных НПВП-гастро- и энтеропатий было установлено, что частота эндоскопически видимых повреждений гастродуоденальной зоны (пептические язвы, эрозии) в течение 1 месяца на фоне непрерывного приема диклофенака у больных, принимавших пантопразол и ребамипид, в среднем, составила 16 % и 19 % соответственно ($p = 0,685$), что было статистически значимо ниже таковой в контрольной группе, где данные препараты не использовались (46,6 %; $p = 0,0336$). При непрерывном приеме селективного ингибитора ЦОГ-2 (целекоксиб) в течение 1 месяца эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения фиксировались в среднем у 11 % больных, что было достоверно меньше, чем в группе нимесулида (19 %) и в контрольной группе (46,6 %; $p = 0,0316$). При проведении предшествующей эрадикации *H. Pylori* и последующем приеме диклофенака в течение 1 месяца пептические язвы и эрозии развивались, в среднем, у 10,5 % и 15,8 % соответственно, в то время как при отсутствии эрадикационной терапии у *H. Pylori*-позитивных больных соответствующие изменения фиксировались достоверно чаще (у 26,3 % и 42,1 % соответственно, $p = 0,0024$). Таким образом, все изученные превентивные стратегии при сочетании НПВП-гастро и энтеропатии оказались эффективными, что полностью согласуется с имеющимися в литературе данными [1,4,6-8,16]. В то же время, учитывая имеющиеся данные о потенциальном риске на фоне длительного приема НПВП развития СИБР в тонкой кишке, являющегося фактором риска развития НПВП-энтеропатий [12], эрадикация *H. Pylori* и применение ребамипида, также как и применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, в случае сочетания НПВП-гастропатий и НПВП-энтеропатий должны являться преимущественными стратегиями.

Как известно, общепринятых и эффективных в доказательном отношении методов лечения НПВП-энтеропатий

и НПВП-колопатий в настоящее время нет. В связи с этим проведено собственное сравнительное исследование эффективности различных препаратов у больных с НПВП-энтеро- и колопатиями, сопровождающимися и не сопровождающимися СИБР. При наличии НПВП-энтеропатий, сопровождающихся СИБР, больным назначали селективный кишечный антибиотик рифаксимин (1200 мг в сутки в течение 14 дней), а при отсутствии СИБР соответственно — ребамипид (100 мг 3 раза в день в течение 1 месяца). Эффективность лечения НПВП-энтеропатий и колопатий оценивали по положительной динамике клинических проявлений, частоте эрадикации СИБР (по данным H_2 -лактозного дыхательного теста), снижению уровня калпротектина и исчезновению крови в кале. Кроме того, оценивали продолжительность ремиссии и частоту рецидивов после возобновления приема НПВП.

У больных с НПВП-энтеропатиями эрадикация СИБР при приеме рифаксимида была достигнута у подавляющего большинства больных (89 %), а клиническое улучшение наблюдалось в 76,8 % случаев. Клиническая эффективность ребамипида оказалась несколько ниже (73,3 %), однако различия были не значимыми ($p > 0,05$). Сделан вывод, что рифаксимин и ребамипид можно рассматривать как достаточно эффективные препараты для лечения НПВП-энтеропатий.

Кроме того, у 32 больных с НПВП-колопатиями, развившимися у больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, изучалась эффективность сульфасалазина (2 г/сутки в течение 1 мес.). По данным исследования, клинический эффект был зафиксирован более чем у 50 % больных (уменьшилась выраженность болевого и диарейного синдромов), что сопровождалось улучшением эндоскопической картины (у большей части больных эрозивно-язвенные изменения в слизистой кишечника исчезли или значительно уменьшились). Таким образом, сульфасалазин также можно рассматривать как эффективный препарат для лечения НПВП-колопатий, особенно развившихся на фоне ревматоидного артрита.

Обсуждение

Высокая частота сочетания поражений желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки (НПВП-гастро-энтеро-колопатии) свидетельствует об общности патогенетических механизмов, реализующих негативное влияние НПВП на все отделы ЖКТ. Это также может свидетельствовать о наличии общей предрасположенности к развитию НПВП-индуцированного поражения разных отделов ЖКТ, которая может определяться генетическими факторами, а также системным влиянием ряда факторов риска (например, при приеме антитромботических средств). Следует отметить, что вопрос сочетания патологии разных отделов ЖКТ на фоне приема НПВП рассматривается лишь в единичных зарубежных работах и практически не обсуждается в отечественных источниках.

Наличие сопутствующей кардиоваскулярной патологии значительно повышало риск развития НПВП-гастропатий. Это еще раз подтверждает представленное выше положение, что коморбидные состояния, влияющие на трофику ткани, повышают риск развития НПВП-индуцированного поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Наиболее частым НПВП-индуцированным повреждением ЖКТ были НПВП-гастропатии, наблюдавшиеся у 43,8 % всех НПВП-пользователей. У 68,6 % больных с НПВП-гастропатиями при проведении ВКЭ дополнительно выявлялись НПВП-энтеропатии, а у 8 % больных с НПВП-гастропатиями также диагностировались и НПВП-колопатии, причем они достоверно чаще встречались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, показавших, что НПВП-индуцированные поражения средних отделов ЖКТ (НПВП-энтеропатии) встречаются очень часто, по крайней мере, не реже, чем НПВП-гастропатии [6,3]. К сожалению, их клиническое значение явно недооценивается или игнорируется, им традиционно уделяется значительно меньше внимания, поскольку НПВП-энтеропатии часто протекают малосимптомно или асимптомно, а их диагностика существенно затруднена [10]. Негативное воздействие НПВП на тонкую кишку реализуется за счет трех основных патогенетических механизмов: 1) местного контактного воздействия препарата на слизистую оболочку после его перорального приема; 2) системного побочного эффекта после абсорбции препарата из просвета кишки (ингибирование ЦОГ-1); 3) повторного местного проявления токсических свойств препарата на эпителиоциты после прохождения его метаболитов через энтерогепатический путь рециркуляции [4]. Тем не менее вклад каждого механизма в цельную картину повреждения кишечной стенки до сих пор пока остается до конца невыясненным.

Считается, что патогенетические механизмы развития НПВП-колопатий сходны с таковыми для НПВП-энтеропатий. Очевидно, важнейшее значение здесь имеет снижение синтеза цитопротективных простагландинов, связанное с блокадой ЦОГ-1. Это повышает проницаемость и снижает устойчивость слизистой оболочки к повреждающему действию бактерий и токсических продуктов, содержащихся в кишечном содержимом. Большинство авторов считает, что наряду с системным действием НПВП оказывают и прямой токсический эффект на слизистую толстой кишки. В пользу этого говорит то, что НПВП-колопатия чаще возникает после приема кишечнорастворимых препаратов или лекарственных форм с замедленным высвобождением действующего вещества, а также более частое поражение более проксимальных, правых отделов толстой кишки [12].

При рассмотрении эффективности лечения уже развившихся НПВП-гастропатий мы сравнивали 4 стратегии — монотерапию пантопразолом, ребамипидом или коллоидным висмутом после отмены НПВП, а также продолжение приема цекоксиба в сочетании с пантопра-

золом. Исследования показали, что в течение 1 месяца лечения абсолютное количество гастродуоденальных язв зарубцевалось, что сопровождалось выраженным улучшением состояния слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Наилучшие результаты продемонстрировала монотерапия пантопразолом, при которой отмечалась существенная положительная динамика состояния слизистой оболочки желудка (совокупная частота язв и эрозий) по сравнению с тремя другими группами (9,8 % против 28,6 %, 25 % и 24,2 % в группах ребамипида, висмута и пантопразола в сочетании с цекоксибом, соответственно $p < 0,05$). Результаты применения ребамипида и препарата коллоидного висмута оказались примерно сопоставимыми с применением комбинации цекоксиб + пантопразол, при которой зажили 8 из 9 гастродуоденальных язв, несмотря на продолжающийся прием селективного ингибитора ЦОГ-2 [17-20].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее частым НПВП-индуцированным поражением ЖКТ были НПВП-гастропатии, которые диагностировались у 43,4 % всех НПВП-пользователей. Кроме того, у 68,6 % больных НПВП-гастропатии сочетались с НПВП-энтеропатиями, а у 9 % больных с НПВП-колопатиями, которые достоверно чаще отмечались у пациентов, получавших неселективные НПВП. Сочетанное поражение проксимальных и дистальных отделов ЖКТ, то есть гастро- энтеро- колопатии у больных с ревматическими заболеваниями были диагностированы в 27 % случаев, чаще всего у больных, принимавших неселективные НПВП.

С целью профилактики НПВП-гастропатии у пациентов с высоким и умеренным риском рекомендуется назначение ИПП или ребамипида или висмута трикалия дигидрат. При развитии НПВП-энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста показано применение рифаксимины (по 400 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), при отсутствии синдрома избыточного бактериального роста следует использовать ребамипид (по 100 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца). При развитии НПВП-колопатии рекомендуется назначение сульфасалазина (по 1,0 г 3–4 раза в сутки в течение 1 месяца) под контролем общего и биохимического анализов крови (1 раз в 2 недели).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами *РЖГГК*. 2014; 6. 89-94. eLIBRARY ID: 22801145
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
3. Conaghan, PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology International*. 2011;32(6):1491–1502. DOI:10.1007/s00296-011-2263-6
4. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine, L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton

- pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(2):197–208. DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01834.x
5. Vaduganathan M, Bhatt DL, Cryer BL, Liu Y, Hsieh W-H, Doros G., et al. Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of Aspirin Dose in Patients Requiring Dual Antiplatelet Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(14):1661–1671. DOI:10.1016/j.jacc.2015.12.068
 6. Koffeman AR, Valkhoff VE, Çelik S, Jong GW. 't, Sturkenboom MC, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *British Journal of General Practice*. 2014;64(621):e191–e198. DOI: 10.3399/bjgp14x677815
 7. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;74(4):675–681. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204155
 8. Lanas A, Sopeña F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Lower Gastrointestinal Complications. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2009;38(2):333–352. DOI: 10.1016/j.gtc.2009.03.007
 9. Marcelo P, Lazdin CF. Drug - induced bleeding gastroenteropathy. *EC Gastroenterology and Digestive System*. 2017;2:459–462.
 10. Adebayo D. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgraduate Medical Journal*. 2006;82(965):186–191. DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586
 11. Chan FKL. NSAID-Induced Peptic Ulcers and Helicobacter pylori Infection. *Drug Safety*. 2005;28(4):287–300. DOI: 10.2165/00002018-200528040-00002
 12. Chan FKL, Graham DY. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications - review and recommendations based on risk assessment. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2004;19(10):1051–1061. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.01935.x
 13. Smale S, Tibble J, Sigthorsson, G, Bjarnason, I. Epidemiology and differential diagnosis of NSAID-induced injury to the mucosa of the small intestine. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2001;15(5), 723–738. DOI: 10.1053/bega.2001.0231
 14. Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M, Kameda N, Machida H, Okazaki H., et al. Evaluation of Small Bowel Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis by Capsule Endoscopy: Effects of Anti-Rheumatoid Arthritis Drugs. *Digestion*. 2008;78(4):208–213. DOI: 10.1159/000190403
 15. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(11):2890–2907. DOI:10.1111/j.1572-0241.2008.02216.x
 16. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3):728–738. DOI:10.14309/00000434-200903000-00035
 17. Suyata S, Bustami E, Bardiman S, Bakry F. A Comparison of Efficacy between Rebamipide and Omeprazole in the Treatment of NSAIDs Gastropathy. *Indonesian J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endoscopy*. 2004;5:89–94. <https://doi.org/10.24871/53200489-94>
 18. Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Seo T, Yamada Y, Ehara A. et al. Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;40(6):504–510. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02290.x
 19. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010;41(4):380–386. DOI:10.1111/j.1365-2362.2010.02419.x
 20. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2007;23:134–141. DOI:10.1097/mog.0b013e328020045a

Информация об авторах

Балабанцева Анна Павловна, к.м.н., доцент кафедры Внутренней медицины №1. Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым. ORCID: 0000-0003-2572-7209. E-mail: anna-anna888@inbox.ru.

Кляритская Ирина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Крым. ORCID: 0000-0002-3914-1463. E-mail: klira3@yandex.ua.

Остапенко Александр Иванович, д.м.н., Главный врач, ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», Симферополь, Крым. ORCID:0000-0003-0628-5791. E-mail: a_ost777@mail.ru.

Information about the authors

Anna P.Balabantseva, Cand. Sci. (Med.), S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-2572-7209. E-mail: anna-anna888@inbox.ru.

Irina L. Klyaryts`kaya, Dr.Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-3914-1463. E-mail: klira3@yandex.ua.

Alexander I. Ostapenko, Dr.Sci. (Med.), N.A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia. ORCID:0000-0003-0628-5791. E-mail: a_ost777@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

КОМПЛЕКСНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Е.В. Балязина, О.И. Бондарева, В.А. Балязин, О.М. Евусьяк

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

Цель: разработать достоверные критерии диагностики нейроваскулярного конфликта — патогенетической основы классической невралгии тройничного нерва (НТН). **Материалы и методы:** обследовано 25 больных классической НТН. Мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3D обеспечивает идентификацию двух типов нейроваскулярного конфликта (НВК). Электроэнцефалография выполнена до и после устранения НВК. **Результаты:** первый тип НВК выявлен только у больных НТН. Второй тип с одинаковой частотой встречался как у больных НТН, так и у здоровых лиц. Динамика биоэлектрической активности головного мозга до и после устранения НВК позволила установить достоверные признаки изменений, характерные для НВК. **Заключение:** выявление у больного первого или второго типа конфликта и типичных для классической НТН изменений биоэлектрической активности головного мозга (формирование эпилептиформного очага, очагов ирритации в продолговатом мозге, превышение мощности электрической активности) позволяет отличить нейроваскулярный контакт от НВК.

Ключевые слова: классическая невралгия тройничного нерва, нейроваскулярный конфликт.

Для цитирования: Балязина Е.В., Бондарева О.И., Балязин В.А., Евусьяк О.М. Комплексная диагностика нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):70-77.

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

COMPLEX DIAGNOSTICS OF NEUROVASCULAR CONFLICT IN PATIENTS WITH CLASSIC TRIGEMINAL NEURALGIA

E.V. Baliazina, O.I. Bondareva, V.A. Baliazin, O.M. Evusiak

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

Objective: to develop reliable criteria for the diagnosis of neurovascular conflict - the pathogenetic basis of classical trigeminal neuralgia (TN). **Materials and methods:** 25 patients with classical TN were examined. Multispiral x-ray computed angiography in 3D mode provides identification of two types of neurovascular conflict (NVC). Electroencephalography was performed before and after the removal of NVC. **Results:** the first type of NVC was detected only in patients with TN. The second type was found with the same frequency in both TN patients and healthy individuals. The dynamics of the bioelectric activity of the brain before and after the elimination of NVC allowed us to establish reliable signs of changes characteristic of NVC. **Conclusion:** detection of the first or second type of conflict in the patient and changes in the bioelectric activity of the brain typical for classical TN (formation of an epileptiform focus, foci of irritation in the medulla oblongata, excess of electric activity power) allows distinguishing neurovascular contact from NVC.

Keyword: Keywords: classical trigeminal neuralgia, neurovascular conflict.

For citation: Baliazina E.V., Bondareva O.I., Baliazin V.A., Evusiak O.M. Complex diagnostics of neurovascular conflict in patients with classic trigeminal neuralgia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):70-77.

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

Введение

Нейроваскулярный конфликт как причина возникновения классической невралгии тройничного нерва (КНТН) является общепринятым фактом [1,2,3]. Однако его диагностика, в особенности при решении вопроса о хирургическом лечении, остается сложной и не решенной до настоящего времени проблемой. Важное значение придается неврологической клинике, что нашло отражение в последней классификации головных болей (3-е издание 2018 г.) [4]. КНТН — это лицевая боль, характеризующаяся внезапными, кратковременными «наподобие удара электрическим током», интенсивными, повторяющимися болями в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва, от нескольких секунд до 2 минут, обычно с одной стороны лица, провоцируемыми легкими неболевыми раздражителями при отсутствии симптомов нарушения чувствительности. Характерными признаками являются наличие триггерных точек и симптом «защиты» триггерной зоны, когда при попытке врача прикоснуться к триггерной зоне больной резко отклоняется или отстраняет руку врача. Не всегда доподлинно точно может быть выявлен перечисленный симптомокомплекс. Хирургическое вмешательство (микровазкулярная декомпрессия — МВД) корешка тройничного нерва (КТН) нередко выполняется больным, у которых нет полного соответствия описанной клинике. В этом отношении в зарубежной литературе также ведется дискуссия. Так, Heros R.S. [5] считает показанной МВД у больных с клиникой КНТН и подтвержденным при нейровизуализации васкулоневральным конфликтом. При этом он призывает доктора Burchiel K.J. [6] не подстрекать менее опытных нейрохирургов оперировать больных с лицевыми болями в зоне ТН, у которых нет типичных признаков КНТН.

В зарубежных клиниках используют для диагностики нейроваскулярного конфликта (НВК) магнитно-резонансную томографию (МРТ), при этом большинство авторов не находят надежных критериев диагностики НВК. Этот факт привел к тому, что многие из них стали сомневаться в значимости НВК в патогенезе заболевания. Причиной возникновения сомнений стало обнаружение у здоровых лиц (добровольцах) таких же взаимоотношений между корешком тройничного нерва и артерией, как и у больных КНТН. Опытные исследователи стали выражать сомнения, может ли вообще высокопольная МРТ отличить безобидный нейроваскулярный контакт (вариант анатомической нормы) от нейроваскулярного конфликта как причины КНТН [4,7,8,9,10]. Представляет интерес замечание Goodwin C.R. et al. [11] о том, что при ретроспективном исследовании на стороне НТН петля верхней мозжечковой артерии (ВМА) располагалась ниже, чем на противоположной стороне, и результаты по исчезновению болей у этой категории больных были лучше.

С 2007 года [12] для диагностики НВК у больных КНТН используется спиральная компьютерная ангиография в режиме 3D. Описан первый тип конфликта, когда вершина петли ВМА располагается ниже заднего края мекелевой ямки, на котором лежит КТН, и толщина его в этом месте от 3 до 4,5 мм (в среднем, 3,92 мм). Травмирующее воздействие на корешок оказывает латеральный понто-мезенцефальный сегмент петли ВМА. Этот тип конфликта не встретился ни у больных НТН на противоположной

боли стороне, ни у лиц, не страдавших НТН. Люди, родившиеся с подобным взаимоотношением артерии с корешком, обречены в пожилом и старческом возрасте на заболевание КНТН. Позже был описан второй тип конфликта [13,14], когда вершина петли ВМА располагается выше заднего края мекелевой ямки и не пересекает КТН в вертикальном направлении. При втором типе конфликта повреждающее действие на КТН оказывает сама вершина петли ВМА за счет смещения ее вниз вследствие воздействия реактивной силы систолической волны, меняющей свое направление на противоположное при переходе ее из переднего понто-мезенцефалического сегмента в латеральный понто-мезенцефалический сегмент. Вторым типом конфликта наблюдался практически с одинаковой частотой как у больных КНТН (35 %), так и у лиц, не страдавших КНТН (32 %). Если при обнаружении первого типа конфликта (или контакта) уверенность врачу в нейроваскулярном конфликте придает отсутствие встречаемости этого типа как у здоровых лиц, так и у больных на противоположной заболеванию стороне, то второй тип требует поиска дополнительных методов исследования для подтверждения конфликта, а не безобидного контакта, поскольку с равной частотой встречается и у здоровых лиц. Проведенные ранее исследования [15] показали, что человек с первым или вторым типом нейроваскулярного контакта живет до пожилого или старческого возраста бессимптомно, пока не наступит эндотелиальная дисфункция, увеличивающая жесткость артериальной стенки, нивелирующая его демпфирующие свойства и приводящая к изменению кровотока в артерии из ламинарного в пульсативный. В сложившейся ситуации с каждой систолой артерия травмирует корешок и разрушает миелиновую оболочку его аксонов. Дальнейший патогенез развития заболевания подробно описан во многих отечественных и зарубежных источниках [16,17,18]. Как видно из изложенного, нерешенным остается вопрос дифференциальной диагностики между нейроваскулярным контактом как врожденным вариантом и нейроваскулярным конфликтом как патогенетической основой возникновения КНТН.

Цель исследования — разработать модель дифференциальной диагностики между нейроваскулярным контактом и нейроваскулярным конфликтом как первопричиной развития классической тригеминальной невралгии.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе неврологического центра клиники РостГМУ за период с 2016 по 2019 гг. с соблюдением требований локального этического комитета (протокол заседания ЛНЭК №19/14 от 11.12.2014 г.). Отбор пациентов осуществлялся на основании установленного диагноза КНТН согласно 13.1.1.1.1 альтернативных критериев МКГБ 3 бета издания [1]. В исследование включены 25 больных с классической НТН, которым была выполнена микровазкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва (МВД КТН) с устранением нейроваскулярного конфликта. Среди них 18 женщин (66,7%) и 7 мужчин (33,3 %), средний возраст женщин — $62,4 \pm 2,8$ лет и мужчин — $57,4 \pm 2,4$ лет. Локализация болей в зонах 2 и 3 ветвей как вместе, так и в отдельности наблюдалась у 23 из 25 больных (92 %). Интенсивность болевых

пароксизмов по ВАШ — от 8 до 10 баллов, частота — от 5 до 150 приступов в день. Всем больным для исключения вторичной НТН выполнялась МРТ с использованием аппарата «Phillips Intera» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. (производитель — PHILLIPS Medical System, Голландия). Для обработки изображений применялось программное обеспечение ScanTools Intera R11. С целью идентификации типа нейроваскулярного конфликта (контакта) использована мультиспиральная рентгеноконтрастная ангиография в режиме 3D, выполненная на аппарате Philips Ingenuity Core 128 (Голландия). Применявшиеся методики — нативное сканирование в спиральном режиме, спиральное сканирование с болюсным контрастированием сосудов головного мозга. Толщина среза при болюсном контрастировании — 0,9 мм, инкремент — 0,45, время сканирования — 2,4 сек.

Скорость введения препарата — 5 мл/сек, объем вводимого препарата — 100 мл, применяемый препарат — неионное рентгеноконтрастное вещество Сканлюкс — 370 йопамидол (1 мл содержит активное вещество йопамидол 755 мг (в перерасчете на свободный йод — 370 мг). Параметры сканирования: DoseRight Index — 24; kV — 120; mAs — 200. Программы обработки изображений: MIP, SSD, Volume 3D (Head CTA).

Нейрофизиологическое исследование проводилось до и после устранения нейроваскулярного конфликта и включало выполнение электроэнцефалографии (ЭЭГ), которое проводилось на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе «Нейромиан» (МБН, г.Таганрог) по общепринятой методике (фоновая ЭЭГ, проба с открыванием глаз, ритмическая фотостимуляция в полосе частот 6-24 Гц и гипервентиляция). Для анализа ЭЭГ использовали монополярный и биполярный способы регистрации. Регистрирующие электроды накладывались согласно международной системе 10-20. Обработка ЭЭГ складывалась из трех компонентов:

1. Оценка качества записи и отделение электроэнцефалографических феноменов от артефактов.

2. Частотная и амплитудная характеристика ЭЭГ; выделение видов активности, патологических для взрослого бодрствующего человека (феномены «острая волна», «спайк», «спайк-волна» и др.); определение простран-

ственного и временного распределения этих видов активности на ЭЭГ; оценка наличия и активности таких переходных явлений, как «вспышки», «периоды» и др.; определение локализации источников различного типа потенциалов в головном мозге.

3. Физиологическая и патофизиологическая интерпретация полученных данных; формулировка заключения.

Спектральную мощность и когерентность оценивали в стандартных частотных диапазонах: альфа-ритм — 8 — 13 Гц, амплитуда до 100 мкВ; бета — 14 — 40 Гц, амплитуда до 15 мкВ; тета — 4-6 Гц, амплитуда более 40 мкВ; дельта — 0,5 — 3 Гц, амплитуда превосходит 40 мкВ. Анализировались следующие параметры ЭЭГ: особенности основной активности, наличие пароксизмальной активности, эффекта на гипервентиляцию, наличие усвоения ритма при фотостимуляции.

Выполнялось трехмерное картирование.

Статистический анализ материала выполнялся с применением пакета модулей программы STATISTICA 10.0 «for Windows» (StatSoft, USA) и программы статистического анализа MicrosoftOfficeExcel 2007.

Результаты

Выполненная пациентам МРТ позволила исключить вторичную природу НТН, однако определить тип нейроваскулярного конфликта и отличить конфликт от контакта с помощью этого метода не представилось возможным (рис. 1).

Первый тип нейроваскулярного конфликта наблюдался у 14 больных (64 %).

Второй тип нейроваскулярного конфликта наблюдался у 9 больных (36 %). Как было описано ранее, при втором типе НВК вершина петли вступает в конфликт с передне-верхней поверхностью КТН и не пересекает его плоскость в вертикальном направлении. Судить о конфликте позволяет расстояние вершины петли ВМА к заднему краю мекелевой ямки, где толщина КТН не превышает 4 мм (рис. 2). Однако в 32 % случаев наблюдений лиц, не страдавших лицевыми болями, отмечается подобное взаимоотношение КТН и ВМА. Установлены дополнительные диагностические критерии, которые

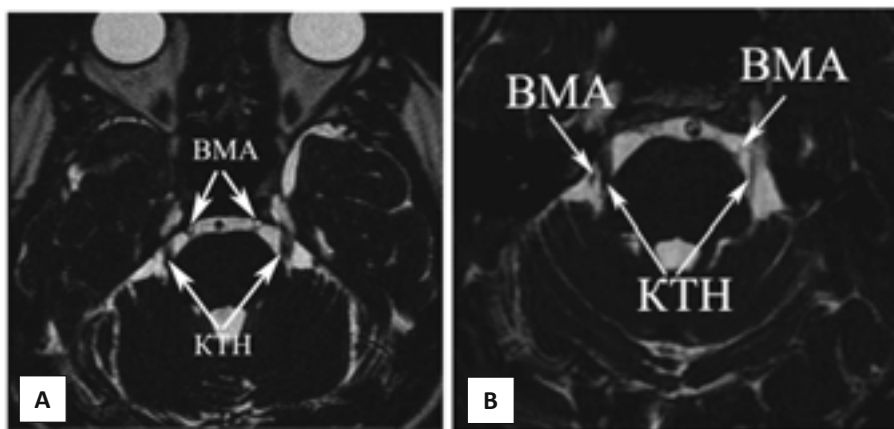


Рисунок 1. МРТ больного К. с клиникой классической тригеминальной невралгии справа:
А) контакт между корешком тройничного нерва и верхней мозжечковой артерией отсутствует;
В) слева контакт верхней мозжечковой артерии с корешком тройничного нерва.

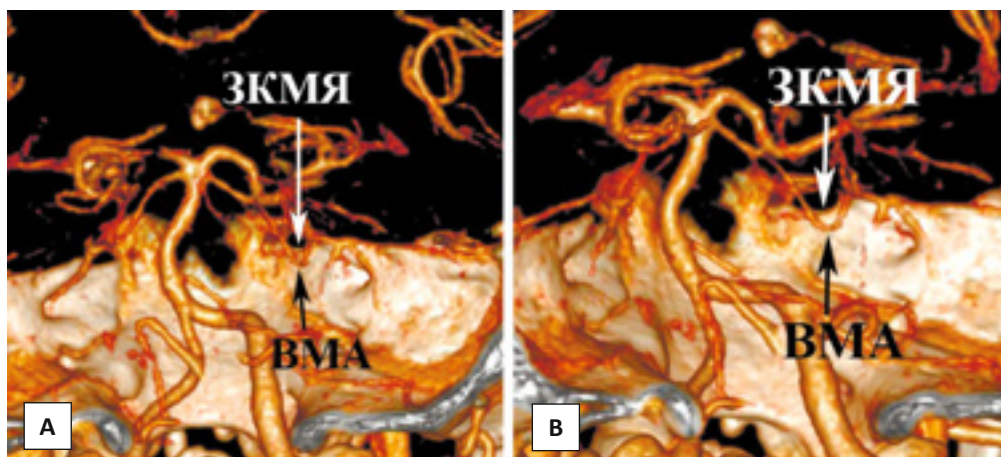


Рисунок 2. Больной К. Мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3 D: А) фронтальная проекция: нейроваскулярный конфликт первого типа — петля верхней мозжечковой артерии располагается ниже заднего края мекелевой ямки (ЗКМЯ), пересекая корешок тройничного нерва в вертикальном направлении; В) полуаксиальная проекция — нейроваскулярный конфликт первого типа визуализируется более отчетливо.

позволяют отличить нейроваскулярный контакт от нейроваскулярного конфликта. Такими критериями являются изменения биоэлектрической активности головного мозга, выявленные у больных КНТН до устранения нейроваскулярного конфликта. К ним относится не регулярный α -ритм, представленный в затылочных отведениях со смещением фокуса в теменные и лобно-полюсные отделы, выявленный у 100 % пациентов до оперативного лечения. У 40 % больных выявлен недостаточно модулированный по амплитуде ритм, немодулированный — у 40 %, пароксизмальный — у 20 % пациентов. Неправильная форма α -волн установлена у 68 % больных. Снижение частоты α -ритма до 8-9 Гц выявлено у 52 % обследованных. Индекс α -ритма в данной подгруппе больных составил 48 %.

У 80 % больных регистрировали в разной степени выраженную высокоамплитудную медленноволновую активность в центрально-лобных отделах. Появление медленноволновой активности связано с явлениями деактивации, снижением активизирующих влияний ствола головного мозга.

Кроме того, у 80 % пациентов до МВД корешка тройничного нерва выявлена островолновая активность α и β_1 -диапазона частот, а также появление комплексов острая волна-медленная-волна и всплеск множественных $(\beta_1 + \beta_2)$ -волн в височно-теменной области. Обращает на себя внимание снижение порога судорожной готовности и формирование эпилептиформного очага (рис. 3). Эти изменения биоэлектрической активности головного мозга могут объяснить пароксизмальный характер болевого синдрома и, по-видимому, эффективность противосудорожных препаратов в купировании болевых пароксизмов. У 20 % больных выявлен высокий индекс ритмической β -активности повышенной амплитуды, значительно представлена быстроволновая β_1 -активность в центрально- и переднелобных отведениях, что свидетельствует о заинтересованности стриопаллидарных структур мозга и обусловлено повышением активности мезокортикальной системы, которая и формирует мотивацию к постоянному поиску пациентом лечебных методик, даже несмотря на неэффективность предыдущих методов лечения, не принеших ему облегчения.

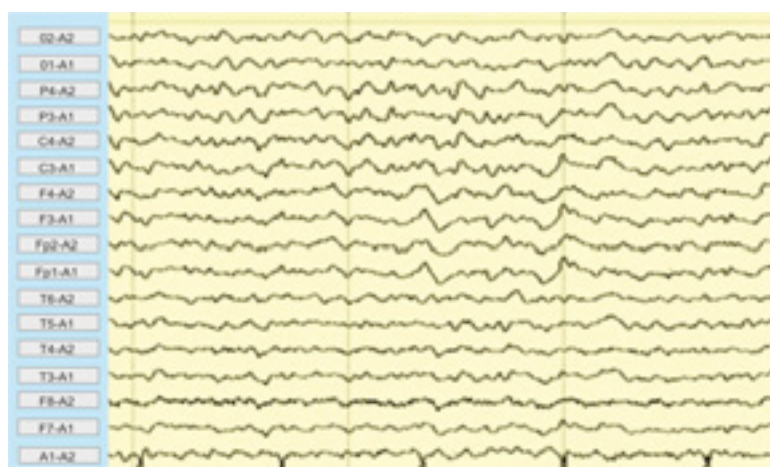


Рисунок 3. Визуальная ЭЭГ у больных классической НТН до МВД.

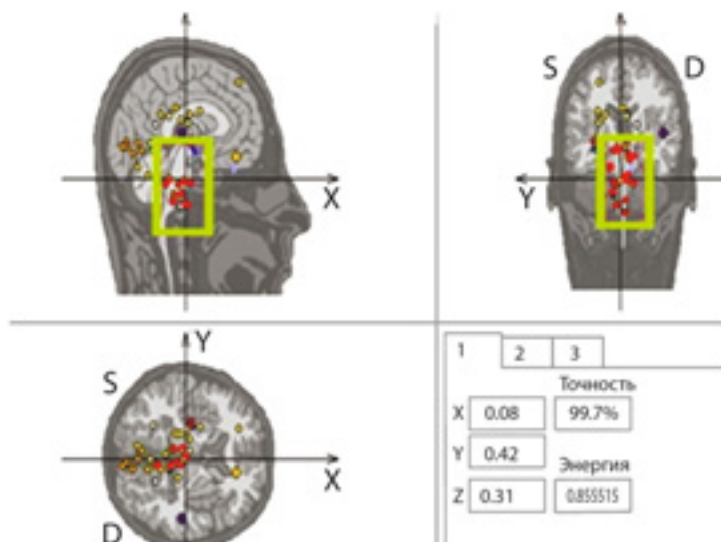


Рисунок 4. Трехмерное картирование ЭЭГ у больных классической тригеминальной невралгией до устранения нейроваскулярного конфликта. Наличие очагов ирритации в стволе головного мозга (красный цвет).

При анализе ЭЭГ методом трехмерной локализации выявлено наличие очагов ирритации в продолговатом мозге и различных отделах коры (рис. 4).

Спектральный анализ данной подгруппы проводился в сравнении с группой контроля, при котором статистически значимые изменения выявлены по показателю M_{abc} в трех диапазонах частот θ , β_1 и β_2 (рис. 5).

В θ -диапазоне частот обнаружено превышение мощности электрической активности (ЭА) над контрольным значением в центрально-височном отведении правого полушария [$F = 3.675$, $p = 0.038$, $F = 3.540$, $p = 0.041$], в перед-

не-височном отведении правого полушария по сравнению с контролем [$F = 3.334$, $p = 0.039$; $F = 3.347$, $p = 0.037$].

В β_1 -диапазоне частот различия по M_{abc} были обнаружены во всех височных отведениях правого полушария. В задне-височном отведении [$F = 3.546$, $p = 0.050$; $F = 3.340$, $p = 0.041$] величина показателя M_{abc} была больше, чем в группе контроля. В центрально-височном отведении [$F = 3.689$, $p = 0.036$; $F = 3.675$, $p = 0.038$] до лечения величина M_{abc} превышала таковую в группе контроля. В передне-височном отведении M_{abc} [$F = 4.428$, $p = 0.025$; $F = 3.540$, $p = 0.041$] была выше, чем в контроле.

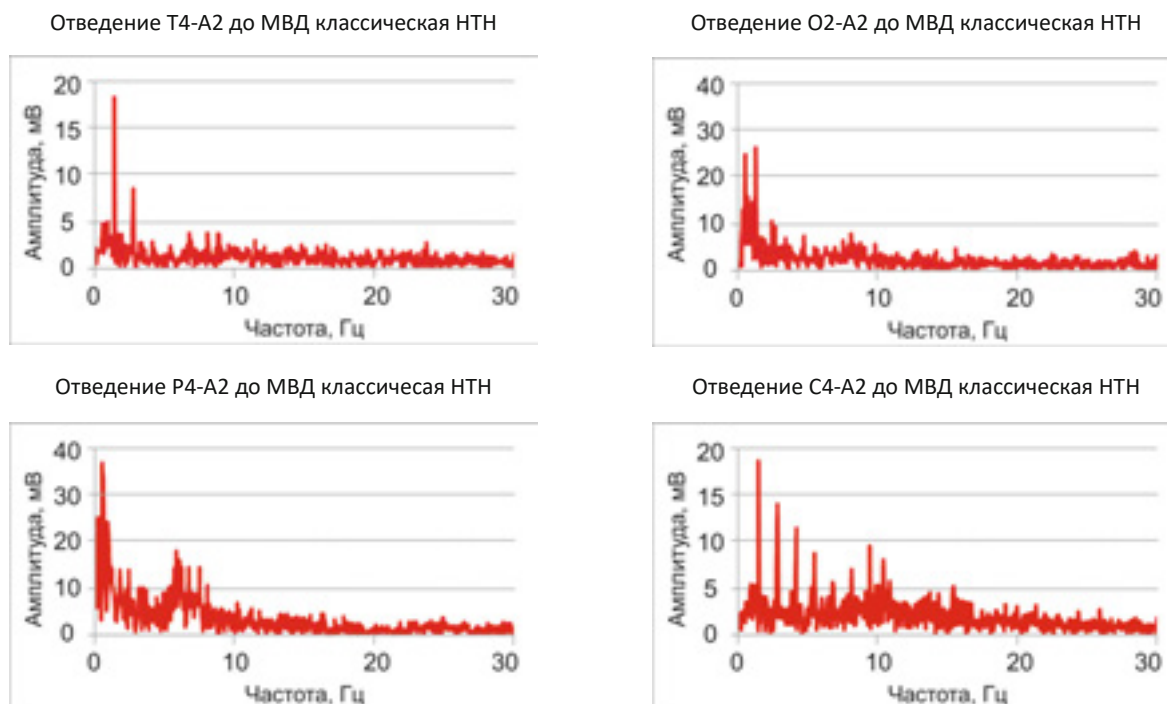


Рисунок 5. Спектральный анализ ЭЭГ у больных классической тригеминальной невралгией до устранения нейроваскулярного конфликта.

В $\beta 2$ -диапазоне частот различия между группами по величине M_{abc} были обнаружены по большому числу отведений в обоих полушариях: по затылочным [слева $F = 4.665$, $p = 0.012$; справа $F = 5.839$, $p = 0.008$], теменным [слева $F = 7.860$, $p = 0.002$; справа $F = 5.635$, $p = 0.005$], задне-височным [слева $F = 6.332$, $p = 0.004$; справа $F = 4.465$, $p = 0.016$], центрально-височным [слева $F = 4.164$, $p = 0.038$; справа $F = 5.688$, $p = 0.008$], а также по передне-височному отведению правого полушария [$F = 4.743$, $p = 0.015$].

По показателю $M_{отн}$ в α -диапазоне частот, напротив, было обнаружено уменьшение величины $M_{отн}$ в затылочном и теменном отведениях правого полушария [соответственно $F = 4.845$, $p = 0.025$; $F = 3.387$, $p = 0.049$] до хирургического лечения по сравнению с контрольной группой.

После устранения нейроваскулярного конфликта у 100 % больных клиника болевого синдрома полностью регрессировала и показатели биоэлектрической актив-

ности головного мозга вернулись к возрастной норме: у 18 человек (72 %) отмечалась тенденция к нормализации диффузных нарушений: уменьшилась дизритмия, дезорганизация биоритмики, появились или увеличились количества α -колебаний (рис. 6).

Методом трехмерного картирования ЭЭГ в течение 7 – 9 дней после оперативного лечения отмечалось исчезновение только коркового фокуса у 80 %, стволовые фокусы нивелировались у 96 % больных (рис. 7), из них у 8 % больных положительная локальная динамика сочеталась с исчезновением как амплитудной асимметрии пароксизмальных разрядов, так и самих пароксизмов, что обусловлено молодым возрастом больных, небольшой длительностью заболевания.

По показателю M_{abc} ЭА статистически значимых изменений в сравнении с группой контроля выявлено не было. По показателю $M_{отн}$ в α -диапазоне частот было обнаружено статистически незначимое уменьшение величины $M_{отн}$ в затылочном и теменном отведениях правого

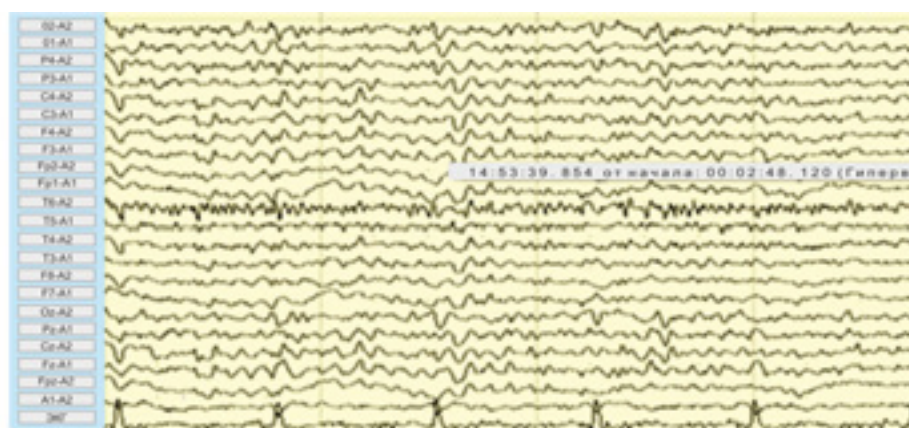


Рисунок 6. Визуальная ЭЭГ больных классической НТН после устранения НВК.

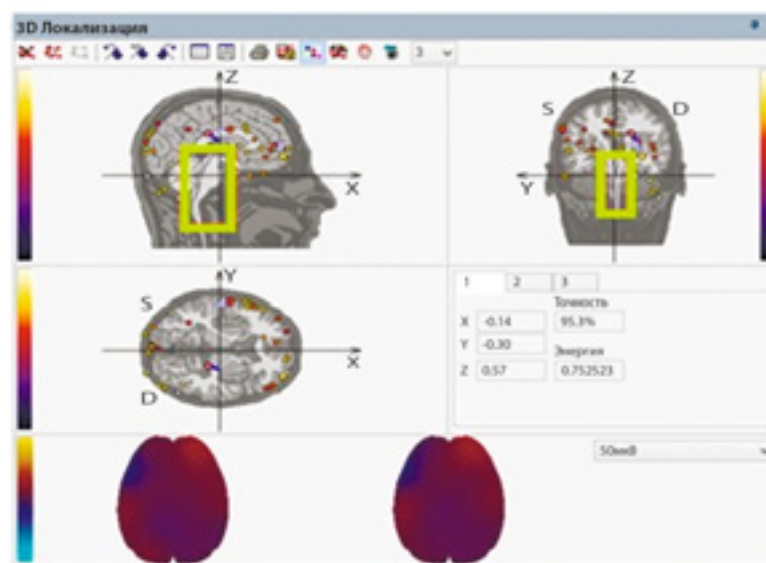


Рисунок 7. Трехмерное картирование ЭЭГ больных классической НТН после устранения НВК (очаги ирритации в стволе отсутствуют).

полушария [соответственно $F = 4.845$, $p = 0.075$; $F = 3.387$, $p = 0.089$] по сравнению с контрольной группой (рис. 8).

Обсуждение

Исследователи вынуждены моделировать патологические процессы на животных и изучать изменения биоэлектрической активности мозга, обусловленные этими моделями. В настоящем исследовании нейроваскулярный конфликт моделирован природой. Изучены биоэлектрические изменения мозга, вызванные этим процессом, а именно классической невралгией тройничного нерва. С целью избавления больного от страданий выполняется микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва, то есть устраняется нейроваскулярный конфликт.

Получена уникальная возможность изучить изменения биоэлектрической активности мозга после устранения нейроваскулярного конфликта. Эта природная модель исследования классической невралгии тройничного нерва позволила определить изменения биоэлектрической активности головного мозга до и после устранения нейроваскулярного конфликта. Таким образом получены убедительные сведения об изменении биоэлектрической активности головного мозга, которые вызывает нейроваскулярный конфликт. Никакой другой эксперимент с моделированием классической НТН не может дать такие объективные сведения, как данное уникальное природное явление.

Известно, что после 35 лет снижается выработка в кишечнике L-аргинина, основного донатора монооксида азота, а к 50 годам прекращается вовсе. Нарастающая эндотелиальная дисфункция снижает эластические свойства артериальной стенки и ее демпфирующие возможности,

кровоток в сосуде утрачивает ламинарный характер и становится пульсативным [19]. По мере развития атеросклероза и утраты эластических свойств артериальной стенкой нейроваскулярный контакт трансформируется в нейроваскулярный конфликт и возникают клинические симптомы КНТН. Нормализация биоэлектрической активности головного мозга после устранения нейроваскулярного конфликта, подтверждает диагностическую значимость выявленных изменений биоэлектрической активности головного мозга как важного дифференциально-диагностического теста для отличия нейроваскулярного контакта от нейроваскулярного конфликта, в особенности при выявлении на СРКТ ангиографии контакта второго типа.

Выводы

1. Нейроваскулярный конфликт первого типа наблюдался только у больных классической невралгией тройничного нерва.
2. Нейроваскулярный контакт второго типа наблюдается с одинаковой частотой как у больных классической НТН, так и у здоровых лиц.
3. Выявление при мультиспиральной рентген-компьютерной ангиографии нейроваскулярного контакта в сочетании с типичными изменениями биоэлектрической активности головного мозга (формирование эпилептиформного очага, очагов ирритации в продолговатом мозге, превышение мощности ЭА) позволяет отличить нейроваскулярный контакт от нейроваскулярного конфликта.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

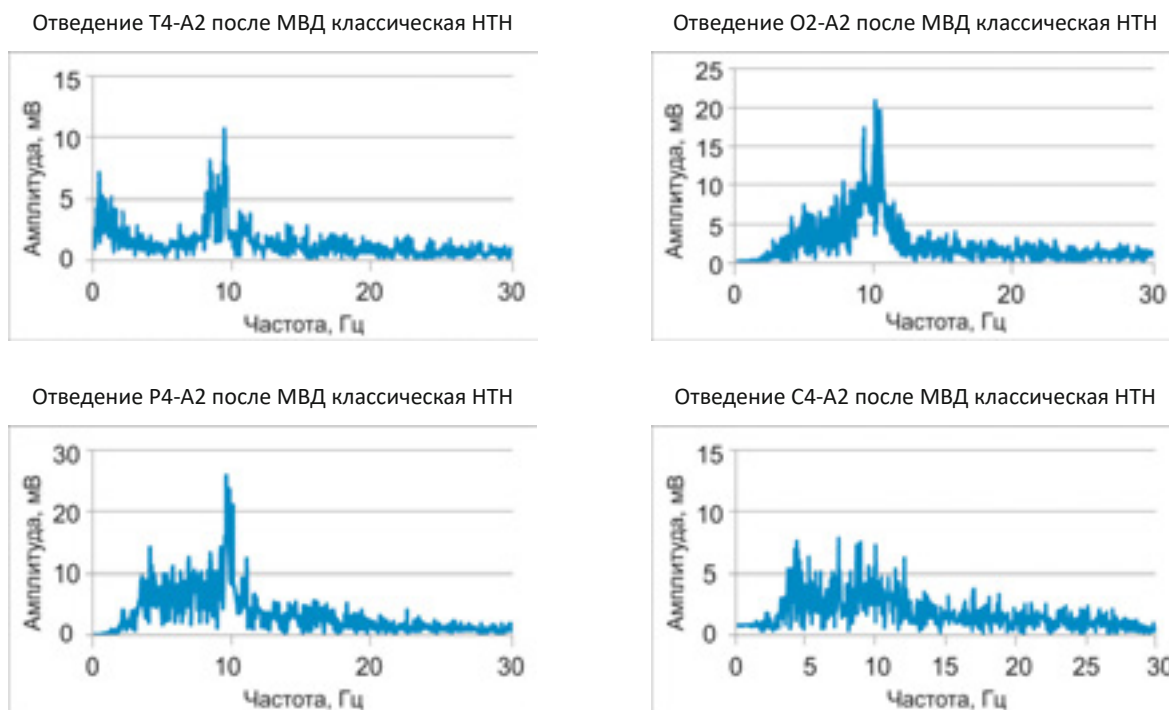


Рисунок 8. Спектральный анализ ЭЭГ больных классической НТН после устранения НВК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia – pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br. J. Anesth.* 2001;87(1):117-132. DOI: 10.1093/bja/87.1.117.
2. Sindou M. Trigeminal neuralgia: a plea for microvascular decompression as the first surgical option. Anatomy should prevail. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(2):361-364. DOI: 10.1007/s00701-009-0506-z.
3. Zakrzewska JM, Coakham HB. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(3):296-301. DOI: 10.1097/WCO.0b013e328352c465.
4. Sekula RF, Hughes M, Mousavi H. A Comparative Analysis of Operative and Radiographic Findings of Neurovascular Compression of the Trigeminal Nerve in Patients Without Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery*. 2016;63(Suppl 1):175. DOI: 10.1227/01.neu.0000489759.35651.d4.
5. Heros RC. Results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 2009;110:617-619. DOI: 10.3171/2008.10.0800243.
6. Burchiel KJ. A new classification for facial pain. *Neurosurgery*. 2003;(53):1164–1166; discussion 1166–1167. DOI: 10.1227/01.neu.0000088806.11659.d8.
7. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(8):1464-71. DOI: 10.1016/j.pain.2014.04.020.
8. Lin W, Chen YL, Zhang QW. Vascular compression of the trigeminal nerve in asymptomatic individuals: a voxel-wise analysis of axial and radial diffusivity. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(3):577-80. DOI: 10.1007/s00701-013-1970-z.
9. Wolf AM, Aguiar-Littig I, Fatterpekar F, Kondziolka D. How Well Do Neuroradiologists Predict the Side of Trigeminal Neuralgia? *Neurosurgery*. 2016;63(Suppl 1):177. DOI: 10.1227/01.neu.0000489765.51642.b2.
10. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of Vascular Compression Syndromes. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(1):123-138. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.08.001.
11. Goodwin CR, Seeburg D, Northcutt B, Shin J, Theodros D, Abu-Bonsrah NA, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in Trigeminal Neuralgia: Added Benefit of Contrast Enhanced Constructive Interference in Steady State Imaging. *Neurosurgery*. 2016;63(Suppl 1):177. DOI: 10.1227/01.neu.0000489925.89468.00.
12. Балязина Е.В. Компьютерная ангиография в диагностике нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Нейрохирургия*. 2010;(4):46-49. eLIBRARY ID: 16445554
13. Baliazin VA, Baliazina EV, Aksenov DP. Computed Tomography in the Diagnosis of Classical Trigeminal Neuralgia. *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(4):521-527. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000567
14. Балязина Е.В., Исаханова Т.А., Балязин В.А., Бондарева О.И., Балязин-Парфенов И.В., Кадян Н.Г. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2017;22(4):190-197. DOI: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-190-197
15. Балязина Е.В. Евусяк О.М., Балязин В.А., Кадян Н.Г., Бондарева О.И. Патогенетическая фармакотерапия классической невралгии тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2019;24(2):23-27. DOI: 10.18821/1560-9545-2019-24-2-23-27
16. Love S, Coakham S. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain*. 2002;125(3):687-693. DOI: 10.1093/brain/124.12.2347.
17. Балязина Е.В. Демиелинизация корешка – основа патогенеза классической невралгии тройничного нерва. *Неврологический журнал*. 2010;15(1):27-31. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-3-65-70.
18. Marinković S, Gibo H., Todorović V., Antić B., Kovacević D., Milisavljević M., et al. Ultrastructure and immunohistochemistry of the trigeminal peripheral myelinated axons in patients with neuralgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111(10):795-800. DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.07.020.
19. Оттева Э.Н., Климова Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н., Бондурко Е.В. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2012;(1):4-12. eLIBRARY ID: 17312325.

Информация об авторах

Балязина Елена Викторовна, д.м.н., доц., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9967-4405. E-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Бондарева Оксана Игоревна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5997-7225. E-mail: x.bondareva@yandex.ru.

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

Евусяк Оксана Михайловна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5822-1178. E-mail: pionerka.06@mail.ru.

Information about the authors

Elena V. Baliazina, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9967-4405. E-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Oksana I. Bondareva, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5997-7225. E-mail: x.bondareva@yandex.ru.

Viktor .A. Baliazin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8381-8876. E-mail: balyazin.victor@yandex.ru.

Oksana M. Evusiak, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5822-1178. E-mail: pionerka.06@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Е.В. Горбань, Н.В. Корочанская, В.В. Горбань

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар, Россия

Цель: изучение клинических и функциональных проявлений различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), коморбидной с язвенной болезнью (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ЯБ желудка (ЯБЖ), для уточнения диагноза и выявления мишеней патогенетической терапии на этапе первичной медико-санитарной помощи. **Материалы и методы:** обследованы 287 больных ГЭРБ, коморбидной с неосложненной ЯБ. Проводилось анкетирование пациентов, выполнено углубленное эндоскопическое исследование (ЭГДС) в сочетании с кислото-перфузионным тестом (КПТ) для выявления неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ) и хромоскопией слизистой оболочки желудка для определения кислотопродукции желудка. **Результаты:** у больных ГЭРБ с коморбидной ЯБ ДПК, по сравнению с НЭРБ (с коморбидной ЯБ ДПК), чаще выявлялись изжога и кислая регургитация. По результатам хромоскопии, для больных ЯБ ДПК были характерны гипер- и нормохлоргидрия, для больных ЯБЖ — гипохлоргидрия. С обострением ЯБ ДПК ассоциированы стадия ГЭРБ и частота положительного КПТ. Между возрастом больных и стадией ГЭРБ выявлена прямая корреляция. Более того, обнаружили прямую корреляцию возраста и стадии ГЭРБ с положительным КПТ, отражающим нарушение проницаемости слизистой пищевода. **Заключение:** у больных ГЭРБ с коморбидной ЯБ пациент-ориентированная диагностика может состоять в проведении эндоскопического хромоскопического определения кислотопродукции желудка и эндоскопического КПТ для подтверждения НЭРБ и выявления фенотипов ГЭРБ, коморбидных с кислотозависимыми заболеваниями, с целью определения тактики лечения.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, коморбидность, кислото-перфузионный тест, хромоскопия желудка, эзофагогастроуденоскопия.

Для цитирования: Горбань Е.В., Корочанская Н.В., Горбань В.В. Клинические и функциональные особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, коморбидной с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):78-83.

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

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF GASTROESOPHAGEAL REIFLUX DISEASE, COMORBID WITH PEPTIC ULCER DISEASE

E.V. Gorban, N.V. Korochanskaya, V.V. Gorban

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: to study the clinical and functional manifestations of various forms of gastroesophageal reflux disease (GERD) with comorbid peptic ulcer of the duodenum (PUD) and gastric ulcer (GU) to clarify the diagnosis and identify targets for pathogenetic therapy at the stage of primary health care. **Materials and methods:** 287 patients with GERD, comorbid with uncomplicated ulcer, were examined. Questioning of patients was carried out, An in-depth endoscopic examination (EGDS) was performed in combination with an acid perfusion test (APT) to detect non-erosive reflux disease (NERD) and gastric endoscopic chromoscopy to determine the acid production of the stomach. **Results:** in patients with GERD with comorbid PUD, heartburn and acid regurgitation were more often detected in comparison with NERD. According to the results of chromoscopy, hyper- and normochlorhydria were characteristic for patients with PUD, hypochlorhydria - for patients with GU. An acute GERD stage and the frequency of positive CBT are associated with an exacerbation of the PUD. There was a direct correlation between the age of patients and the stage of GERD. Moreover, the age and stage of GERD revealed a direct correlation with a positive APT, which reflects a violation of the permeability of mucosae of the esophagus. **Conclusion:** in patients with GERD with comorbid PU, patient-oriented diagnosis may consist of endoscopic chromoscopic determination of stomach acid production and endoscopic APT to confirm NERD and identify GERD phenotypes comorbid with acid-dependent diseases in order to determine treatment tactics.

Key words: gastroesophageal reflux disease, non-erosive reflux disease, comorbidity, acid-perfusion test, gastric chromoscopy, esophagogastroduodenoscopy.

For citation: Gorban E.V., Korochanskaya N.V., Gorban V.V. Clinical and functional features of gastroesophageal reiflux disease, comorbid with peptic ulcer disease. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):78-83.

Corresponding author: Vitaly.V. Gorban; gorbanvv@mail.ru.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) являются основными кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Типичными симптомами ГЭРБ считаются изжога, кислая регургитация и боли за грудиной [2]. Распространенность заболевания в странах Западной Европы, как и во всем мире, колеблется от 20 до 48 % [3]. Результаты анкетирования больных ГЭРБ подтверждены инструментальными методами диагностики в частотном диапазоне 63 – 67 % [4]. Более того, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), демонстрируя высокую специфичность, обладает недостаточной чувствительностью в диагностике НЭРБ [4,5], в основе которой лежит повышение проницаемости слизистой оболочки (СО) пищевода [1,5,6]. Рекомендуемые Лионским консенсусом современные методы функциональной диагностики, включая манометрию высокого разрешения и рН-импедансометрию пищевода [7], требуют не только определенного времени, но и дорогостоящего оборудования, что далеко не всегда осуществимо на амбулаторном приеме. Учитывая, что пациентами ощущаются только около 10 % эпизодов рефлюксов [8], востребованными являются эндоскопические методики определения кислотопродукции желудка и чувствительности СО пищевода к кислоте для выявления НЭРБ на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Многочисленные и разносторонние исследования не ограничивают необходимость изучения клинических и функциональных особенностей ГЭРБ, коморбидной с другими кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ [9].

Цель исследования — изучение клинико-функциональных проявлений различных форм ГЭРБ, коморбидной с ЯБ ДПК и ЯБЖ, с целью уточнения диагноза и выявления мишеней патогенетической терапии на этапе первичной медико-санитарной помощи.

Материалы и методы

Были обследованы 287 больных ГЭРБ, коморбидной с неосложненными ЯБ ДПК и ЯБЖ, (223 мужчины и 64 женщины со средним возрастом $41,6 \pm 0,7$ лет) с клиникой гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), проявляющегося изжогой и/или регургитацией кислоты не реже 1 раза в неделю (согласно эпидемиологического критерия клиники Мейо) [10]. При проведении кислото-перфузионного теста (КПТ) контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц (6 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 21 до 46 лет (средний возраст $37,4 \pm 4,7$ лет). Критерии исключения — возраст старше 70 лет, наличие инфекционной, сердечно-сосудистой, эндокринной и он-

кологической патологий, а также хронической обструктивной болезни легких, беременности.

Обследование больных проводилось в условиях Кубанского государственного медицинского университета на кафедре хирургии №3 на базе ГБУЗ ККБ №2 с 2012 по 2018 гг. От участников исследования было получено письменное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Помимо анкетирования [11], физикального и параклинических методов обследования, в работе применена ЭГДС в сочетании с кислото-перфузионным тестом (КПТ) с орошением СО пищевода 0,1N раствором соляной кислоты и хромокопией СО желудка с конго красным. Эзофагоскопические изменения СО пищевода оценивали согласно 2-му пересмотру Лос-Анджелесской классификации: степень N — отсутствие изменений (0 баллов); степень M — минимальные изменения (0,5 баллов); степень A — одна или более эрозий <5 мм длиной между двумя складками СО (1 балл); степень B — одна или более эрозий >5 мм длиной между двумя складками СО (2 балла); степень C — более одной эрозии, которые не распространяются более $\frac{1}{3}$ окружности пищевода (3 балла); степень D — эрозии распространяются на всю окружность пищевода (4 балла) [12]. Рефлюкс-эзофагит (РЭ) A–D степени мы относили к ГЭРБ, а изменения СО пищевода N–M степени — к НЭРБ. Для определения чувствительности эзофагеальной СО к соляной кислоте при ГЭРБ и диагностики НЭРБ под визуальным контролем проводили эндоскопический КПТ с орошением СО пищевода 0,1N раствором HCl через катетер, проведенный в биопсийный канал эндоскопа. Для выявления зон СО желудка, сецернирующих HCl, по результатам ЭГДС с хромокопией с конго красным [13] полуколичественно определяли градации кислотопродукции желудка: 1) ахлоргидрия — зоны с положительной реакцией на конго красный отсутствовали или не превышали $\frac{1}{6}$ поверхности желудка (0 баллов); 2) гипохлоргидрия — площадь положительных участков превышала $\frac{1}{2}$ поверхности желудка (1 балл); 3) нормохлоргидрия — окрашено более $\frac{2}{3}$ СО тела желудка (2 балла); 4) гиперхлоргидрия — интенсивно окрашенные зоны распространялись на антральную СО (3 балла).

Статистическая обработка проведена при помощи программ MSExcel 10 и Wizard-Statistics (США) с оценкой правильности математического распределения в соответствующих выборках (критерий Колмогорова). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента (t-критерий) и Z-критерий с представлением данных в виде среднего значения ($\bar{X}$) и стандартной ошибки среднего значения (m) и указаний статистически значимого уровня $p < 0,05$. В выборках с неправильным распределением

использовали критерии: хи-квадрат (χ^2), Крускал-Уоллиса, Манна-Уитни. Анализ корреляционных зависимостей проводили с расчетом коэффициентов корреляции по Пирсону или Спирмену, а дисперсионный анализ – однофакторным методом ANOVA.

Результаты

Анализу состояния желудочно-пищеводного перехода при ЯБ были подвергнуты результаты обследования 242 больных неосложненной ЯБ ДПК и 45 – неосложненной ЯБЖ, коморбидных с ГЭРБ. Среди 62 больных с коморбидными ГЭРБ и ЯБ ДПК было 42 человека с разной степенью (А, В, С) РЭ, а среди больных ГЭРБ и ЯБЖ было 14 пациентов с А-и В-степенью РЭ; среди лиц с N-и М-степенью НЭРБ было 180 больных с ЯБ ДПК и 31 – с ЯБЖ (рис. 1).

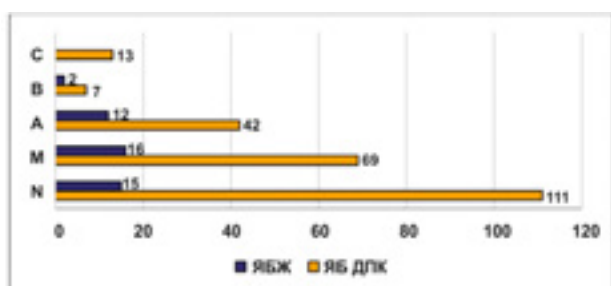


Рисунок 1. Состояние СО пищевода у больных ГЭРБ с коморбидными ЯБЖ и ЯБ ДПК.

По данным ЭГДС и КПТ, РЭ А-, В- или С-степени чаще выявлялся у больных ЯБ ДПК в фазе обострения. В фазе ремиссии (белого рубца) число таких больных было в 2,2 раза меньше, а степень РЭ была ниже. При этом частота КПТ оказалась положительной у большинства больных в активной фазе ЯБДПК, а в фазе белого рубца была в 1,3 раза ниже, но это отличие не было статистически значимым (табл. 1).

В целом, изменения пищевода, по результатам ЭГДС и КПТ, встречались у 81% больных в активной фазе ЯБДПК.

ЯБЖ число больных с РЭ А-степени и В-степени снижалось с 31,1% в активной фазе до 13,5% в фазе белого рубца ($p=0,05$). Индекс выраженности РЭ при рубцевании язвы тела желудка был статистически значимо ниже ($p=0,043$), по сравнению с активной фазой ЯБЖ. Частота положительного результата КПТ у больных ЯБЖ и ЯБ ДПК была приблизительно одинаковой (табл. 2).

Что касается клинической симптоматики у больных ГЭРБ с коморбидными ЯБ ДПК и ЯБЖ, то помимо типичных изжоги и кислой регургитации, частыми были эпигастральная боль, горечь во рту, диспепсия, вздутие живота, тошнота и реже другие симптомы – запор, слабость, дисфагия. При этом не было статистически значимых различий частоты однотипных симптомов между больными ЯБДК и ЯБЖ при коморбидной ГЭРБ.

Среди больных коморбидной ЯБДПК с ГЭРБ, по сравнению с НЭРБ, чаще выявлялись изжога ($72,3 \pm 5,42$ против $47,0 \pm 3,27\%$, $p < 0,001$) и кислая регургитация ($58,6 \pm 5,91$ против $30,3 \pm 3,0\%$, $p < 0,001$). Внутри группы больных ГЭРБ с коморбидной ЯБЖ статистически значимых различий

Таблица 1

Частота и выраженность рефлюкс-эзофагита, по данным эзофагоскопии и КПТ у больных ГЭРБ с коморбидной ЯБ ДПК

Фаза ЯБДПК	Частота РЭ А-С-степени (n=62)	Степень РЭ (в баллах) (n=242)	Частота положительного КПТ (n=31)
Активная фаза	$31,1 \pm 3,3\%$ к	$0,45 \pm 0,03^*$	$71,4 \pm 8,1\%$ к
Белого рубца	$13,9 \pm 2,5\%$ *,к	$0,36 \pm 0,03^*$	$54,8 \pm 8,9\%$ к,
Контрольная группа	$0 \pm 2\%$	0	$12 \pm 6,5\%$

Примечание: * - различия частоты РЭ в двух фазах ($p < 0,01$);
· - различия степени РЭ в двух фазах ($p = 0,034$);
к - от контрольной группы ($p < 0,001$).

Таблица 2

Частота и выраженность рефлюкс-эзофагита, по данным эзофагоскопии и КПТ у больных ГЭРБ с коморбидной ЯБЖ

ФАЗА ЯБЖ	Частота РЭ степени А и В (n=14)	Степень РЭ в баллах (n=45)	Частота положительного КПТ (n=19)
Активная фаза	$31,1 \pm 4,7\%$ к	$0,43 \pm 0,05^*$	$51,7 \pm 9,2\%$ к
Белого рубца	$13,5 \pm 3,5\%$ *,к	$0,31 \pm 0,03^*$	$37,9 \pm 9\%$ к
Контрольная группа	$0 \pm 2\%$	0	$12 \pm 6,5\%$

Примечание: * - различия частоты РЭ в двух фазах ($p=0,05$);
· - различия степени РЭ в двух фазах ($p = 0,034$);
к - от контрольной группы ($p < 0,001$).

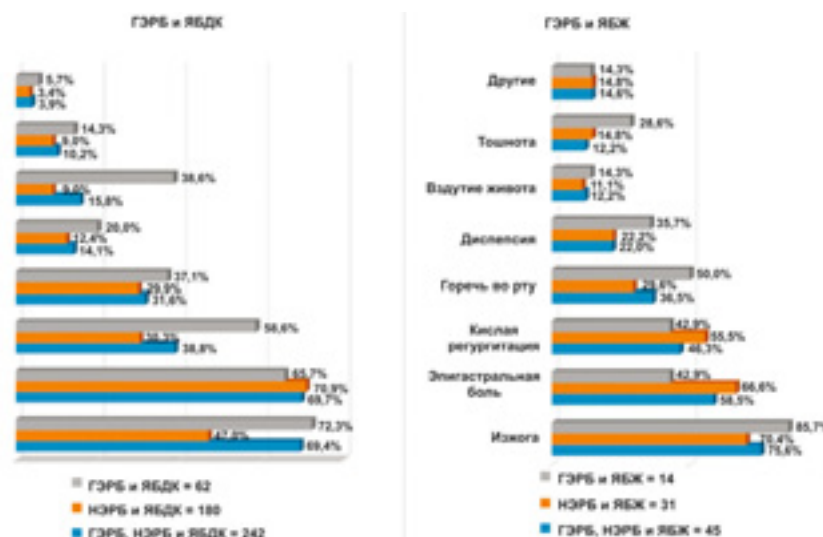


Рисунок 2. Палитра симптомов у больных ГЭРБ, коморбидной с ЯБ ДПК и ЯБЖ.



Рисунок 3. Кислотопродукция желудка, по данным хромокопии с конго красным у больных с коморбидными ГЭРБ и ЯБЖ.

в частоте клинических симптомов между пациентами с ГЭРБ и НЭРБ отмечено не было (рис. 2).

Изучение факторов, ассоциированных с клиническими и функциональными изменениями пищевода-желудочного перехода, позволило выявить ряд закономерных патофизиологических взаимосвязей. Так, при различных ГЭРБ, коморбидной с ЯБ ДПК, были определены статистически значимые прямые корреляции между стадией обострения ЯБ ДПК с одной стороны, и курением (z -критерий, $p < 0,001$), абдоминальной болью (z -критерий, $p = 0,005$), кислотопродукцией желудка по результатам хромокопии с конго красным (t -тест, $p < 0,001$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p < 0,001$; тест Манна-Уитни, $p < 0,001$; χ^2 , $p < 0,001$) с другой.

По результатам хромокопии с конго красным для больных ЯБ ДПК были характерны состояния гипер- и нормохлоргидрии и реже – гипохлоргидрии. При ЯБЖ не было выявлено гиперхлоргидрии, а у 4-х больных была определена ахлоргидрия (рис. 3), которая сопровождалась дуодено-гастральным рефлюксом (у одного больного) и снижением массы тела (у 3-х больных). Исходя из этого, на амбулаторном этапе необходимо акцентировать внимание на выявление больных (вплоть до проведения скрининга) с нулевой и пониженной кислотопродукцией.

Далее оказалось, что статистически значимые корреляции были определены между стадией ГЭРБ и таки-

ми параметрами как стадия обострения ЯБ ДПК (χ^2 , $p = 0,017$) за счет С-степени РЭ (z -score, $p < 0,001$); мужской пол (χ^2 , $p = 0,017$) за счет С-степени РЭ (t -тест, $p = 0,005$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,009$; тест Манна-Уитни, $p = 0,009$) и возраст (коэффициент Пирсона, $p = 0,001$; ANOVA, $p = 0,035$) больных (рис. 3).

Более того, возраст (t -тест, $p = 0,027$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $p = 0,016$; тест Манна-Уитни, $p = 0,020$) и стадия ГЭРБ (χ^2 -square, $p = 0,007$) за счет РЭ степени-А (коэффициент Пирсона, $p = 0,001$) и степени С (коэффициент Пирсона, $p < 0,001$) обнаружили прямую корреляцию с положительным КПТ. При этом КПТ был положительным у всех больных с РЭ степени А и степени С. С другой стороны, КПТ был отрицательным у всех больных с нормальной СО (N-степенью) пищевода (коэффициент Пирсона, $p = 0,004$) и у 33,3% – с М-степенью изменений СО пищевода.

Обсуждение

Таким образом, среди больных ГЭРБ с коморбидными кислотозависимыми заболеваниями преобладали лица с НЭРБ (с М-степенью и N-степенью изменений СО), что совпадает с результатами авторитетных исследований [14]. По результатам хромокопии с конго красным для больных с ГЭРБ, коморбидной с ЯБДПК, были характерны состояния гипер- и нормохлоргидрии, а для больных ЯБЖ – гипо- и ахлоргидрии.

По настоящим данным, при разных формах ГЭРБ с коморбидными ЯБ ДПК и ЯБЖ была обнаружена сходная палитра клинических симптомов, но профиль их имел отдельные различия. У больных ГЭРБ с коморбидной ЯБ ДПК, по сравнению с НЭРБ с коморбидной ЯБ ДПК, чаще выявлялись изжога и кислая регургитация, которые, обладая высокой специфичностью, имеют низкую чувствительность для диагностики ГЭРБ [15]. Такие симптомы, как эпигастральная боль, диспепсия, тошнота, вздутие живота могут быть при ГЭРБ симптомами «перехлеста» при наличии ЯБ и других заболеваний ЖКТ [15].

Изменения пищевода у больных ГЭРБ с коморбидной ЯБ ДПК и ЯБЖ были часты, особенно в активной фазе. С фазой обострения ЯБ ДПК были ассоциированы степень и частота РЭ, по данным эзофагоскопии, и частота положительного КПТ. Даже в фазе белого рубца у значительного количества больных ЯБ ДПК и ЯБЖ сохранялся положительный КПТ и рефлюкс-эзофагит А-степени и В-степени. При этом КПТ был положительным у всех больных с РЭ степени-А и степени-С. С другой стороны, КПТ был отрицательным у всех больных с нормальной СО (N-степенью) пищевода и у 33,3 % — с М-степенью изменений СО пищевода.

Учитывая, что чувствительность СО пищевода, проводимая HCL, отражает нарушенную целостность СО [16], КПТ отразил статистически значимую категориальную корреляцию с выраженностью эзофагита. При этом КПТ был положительным у 1/3 больных с минимальными изменениями СО пищевода. Статистически значимая корреляция была обнаружена между стадией ГЭРБ и обострением ЯБ ДПК, а также возрастом больных. Более того, выявлена прямая корреляция возраста и стадии ГЭРБ с положительным КПТ, отражающим нарушение проницаемости СО пищевода, во многом из-за которых больные с ГЭРБ и НЭРБ более восприимчивы к раздражающим пищеводным стимулам, чем здоровые люди [17]. Полученные результаты

находят отражение в работах с орошением пищевода пищевыми кислотными напитками для уточнения диагноза НЭРБ у больных с изжогой [18]. Обоснованность применения таких методик объясняется повышенной кислотной проницаемостью и раздражением нервных окончаний при наличии НЭРБ и даже у здоровых добровольцев [19, 20, 21].

Выводы

1. ГЭРБ — это сложная болезнь с гетерогенным профилем и многогранной патогенной основой, что исключает заманчивую возможность создания простого универсального диагностического алгоритма или четкой ригидной классификации.
2. Стратегия ведения пациентов с ГЭРБ должна быть ориентирована на разделение больных в зависимости от выявленных фенотипов ГЭРБ [7], отражающих коморбидность с определенными заболеваниями ЖКТ.
3. Исходя из конкретной коморбидной ситуации, пациент-ориентированная амбулаторная диагностика больных ГЭРБ и НЭРБ может предусматривать во время ЭГДС проведение альтернативных методик: при наличии ЯБДК — определение кислотопродукции желудка эндоскопической хромоскопией для подтверждения гиперхлоргидрии, ассоциированной со стадией ГЭРБ; при ЯБЖ — для выявления ахлоргидрии и гипохлоргидрии в плане онконастороженности; для ранней диагностики НЭРБ — эндоскопический КПТ, который положителен у 33 % пациентов с малоизмененной СО пищевода и отрицательный у 100 % — с нормальной СО пищевода.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* 2017; 27(4):75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95
2. Sidhwa F., Moore A., Alligood E., Fisichella P. Diagnosis and treatment of the extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann. Surg.* 2017;265(1):63–67. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001907
3. Boeckstaens G., El-Serag H.B., Smout A.J., Kahrilas P.J. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014; 63(7):1185-1193. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306393
4. Kahrilas P., Yadlapati R., Roman S. Emerging dilemmas in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *F1000Res.* 2017;6:1748. doi: 10.12688/f1000research.11918.1
5. Bredenoord A.J., Pandolfino J.E., Smout A.J. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 2013; 381(9881):1933-42. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62171-0
6. Roman S., Keefer L., Imam H., Korrapati P., Mogni B., Eident K. et al. Neurogastroenterol. *Motil.* 2015; 27(11):1667-74. doi:10.1111/nmo.12666
7. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A.J.P.M. et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67:1351–1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722
8. Старостин Б.Д. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):7-16. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-7-16
9. Ye B.X., Jiang L.Q., Lin L., Wang Y., M. Wang M. Reflux episodes and esophageal impedance levels in patients with typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Medicine.* 2017;96(37):e7978. doi: 10.1097/MD.00000000000007978
10. Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-7. doi: 10.1136/gut.2004.051821
11. Nakada K., Matsuhashi N., Iwakiri K., Oshio A., Joh T., Higuchi K. et al. Development and validation of a simple and multifaceted instrument, GERD-TEST, for the clinical evaluation of gastroesophageal reflux and dyspeptic symptoms. *World J. Gastroenterol.* 2017;23(28):5216-5228. DOI: 10.3748/wjg.v23.i28.5216
12. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification

- of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006;101:1900-1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
13. Fujiwara Y., Higuchi K., Shiba M., Watanabe T., Tominaga K., Oshitani N. et al. Association between gastroesophageal flap valve, reflux esophagitis, Barrett's epithelium, and atrophic gastritis assessed by endoscopy in Japanese patients. *J. Gastroenterol.* 2003;38(6):533-39. DOI: 10.1007/s00535-002-1100-9
 14. Nobakht H., Boghratian A., Sohrabi M., Panahian M., Rakhshani N., Nikkhab M. Association between Pattern of Gastritis and Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Helicobacter Pylori Infection. *Middle East Journal of Digestive Diseases.* 2016;8(3):206-211. Doi :10.15171/mejdd.2016.33
 15. Badillo R., Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2014;5(3):105-112. DOI: 10.4292/wjgpt.v5.i3.105
 16. Xie C., Li Y., Zhang N., Xiong L., Chen M., Xiao Y. Gastroesophageal flap valve reflected EGI morphology and correlated to acid reflux. *BMC Gastroenterology.* 2017;17(1):118. DOI 10.1186/s12876-017-0693-7
 17. Weijenborg P.W., Smout A.J., Verseijden C., Verseijden C., van Veen H.A., Verheij J. et al. Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014;307(3):G323-9. doi:10.1152/ajpgi.00345.2013
 18. Fernandes M.R., De Oliveira M., Callegari-Jacques S.M., Gonçalves G.V.R., Fornari F. Juice Test for Identification of Nonerosive Reflux Disease in Heartburn Patients. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018;24(2):233-240. doi: 10.5056/jnm17077
 19. Kahrilas P.J., Keefer L., Pandolfino J.E. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol. Motil.* 2015;27(9):1195-201. doi: 10.1111/nmo.12644
 20. Min Y.W., Choi K., Pyo J.H., Son H.J., Rhee P.L. Impaired esophageal mucosal integrity may play a causative role in patients with nongastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(51):e2295. doi: 10.1097/MD.0000000000002295
 21. Farré R., Fornari F., Blondeau K., Vieth M., De Vos R., Bisschops R. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut.* 2010;59(2):164-9. doi: 10.1136/gut.2009.194191

Информация об авторах

Горбань Елена Витальевна, аспирант кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5026-5053. E-mail: msgorban@mail.ru.

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н. профессор кафедры хирургии №3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5538-9418. E-mail: nvk-gastro@mail.ru.

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом Общей врачебной практики (Семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8665-6796. E-mail: gorbannv@mail.ru

Information about the authors

Elena V. Gorban, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5026-5053. E-mail: msgorban@mail.ru.

Natalya V. Korochanskaya, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5538-9418. E-mail: nvk-gastro@mail.ru.

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8665-6796. E-mail: gorbannv@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА ПРОЦЕССЫ ЭНЕРГООБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

А.А. Кастанаян, Е.А. Карташова, Е.И. Железняк

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

Цель: изучить молекулярные эффекты тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы:** у 60 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I – III функционального класса сравнивались эффекты тиотриазолина со стандартным режимом терапии (СРТ), учитывая активность уровня основных продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантных систем (АОС), протеомный профиль белков. **Результаты:** через 24 недели на фоне СРТ и тиотриазолина выявлено статистически достоверное увеличение содержания глутатион редуктазы, снижение малонового диальдегида, увеличение частоты выявления экспрессии эндотелиальной липазы, фосфомевалонаткиназы, γ -бутиробетанин гидроксилазы, линолеил-КоА-десатуразы, снижение экспрессии дельта-5 десатуразы. **Заключение:** тиотриазолин обладает кардиопротекторным действием с антиоксидантным и цитопротекторным эффектами, снижая содержание продуктов СРО, повышая активность ферментов АОС при ИБС.

Ключевые слова: тиотриазолин, хроническая ишемическая болезнь сердца, антиоксидантная система, свободно-радикальное окисление, протеомика.

Для цитирования: Кастанаян А.А., Карташова Е.А., Железняк Е.И. Влияние тиотриазолина на процессы энергообразования в условиях хронической ишемии миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(1):84-90.

Контактное лицо: Карташова Елена Александровна, ea82kar@mail.ru.

THE EFFECT OF THIOTRIAZOLINE ON ENERGY PRODUCTION IN CONDITIONS OF CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA

A.A. Kastanayan, E.A. Kartashova, E.I. Zheleznyak

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

Objective: to study molecular effects of thiotriazoline of the patients with coronary heart disease (CHD). **Materials and methods:** 60 patients with stable angina of I – III functional classes were compared regarding the effects of thiotriazoline via standard therapy regime (STR), taking into account the activity of basic products level free radical oxidation (FRO) and antioxidant systems (AOS), proteomic protein profile. **Results:** in 24 weeks on the background of STR and thiotriazoline there is a revealed statistically reliable growth of glutathione reductase content, reduction of malonic dialdehyde, increase of endothelial lipase detection rate, phosphomevalonatekinase, γ -butyrobetaine hydroxylase, linoleil CoA-desaturase, reduction of delta-5 desaturase. **Conclusion:** thiotriazoline possesses cardioprotective activity with antioxidant and cytoprotective effects, reducing free radical products content and raising the activity of antioxidant systems ferments with regard to patients with CHD.

Keywords: thiotriazoline, coronary heart disease, antioxidant system, free radical oxidation, proteomics.

For citation: Kastanayan A.A., Kartashova E.A., Zheleznyak E.I. The effect of thiotriazoline on energy production in conditions of chronic myocardial ischemia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2020;1(1):84-90.

Corresponding author: Elena A Kartashova, ea82kar@mail.ru.

Введение

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, патология сердечно-сосудистой системы продолжает занимать первое место по заболеваемости и смертности

во всем мире. Ежегодная смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 8 миллионов мужчин и 8,6 миллионов женщин, по данным отчета Всемирной организации здравоохранения. Ведущей причиной потери трудоспособности населения России

являются осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2].

Среди всех форм ИБС наиболее часто выявляются пациенты со стабильной стенокардией напряжения разных функциональных классов, которая на сегодняшний день рассматривается как хронический коронарный синдром. Число данных пациентов составляет около 30 – 40 тысяч на 1 миллион населения. Присутствие стенокардии напряжения у пациентов влияет на качество жизни, продолжительность жизни и риск развития осложнений [3,4].

При ишемии миокарда глюкоза является основным энергетическим субстратом для оксидативного фосфорилирования. В условиях хронической ишемии происходит переключение энергетических процессов в кардиомиоците на повышенное окисление жирных кислот. Метаболические изменения в условиях преобразования энергетических процессов включают появление фетальных фенотипов (белковых паттернов) на клеточном и молекулярном уровне, отсутствующих в жизнеспособном миокарде [5].

Возникающие при ишемии миокарда метаболические изменения, в частности ишемическое прекондиционирование, обеспечивают защиту кардиомиоцита от некроза и апоптоза, активирующегося в ходе реперфузии. В условиях ишемического прекондиционирования также снижается синтез апоптогенных белков и активности протеинкиназы С. Экспрессия генов, кодирующих ключевые элементы апоптоза, является следствием активации свободнорадикального окисления (СРО) [6].

Изменение метаболических и энергетических процессов, лежащих в основе ишемического прекондиционирования и кардиопротекции, определяет возможность прогрессирования ишемии, объясняя необходимость применения в качестве одного из подходов к стандартной терапии стенокардии напряжения применение цитопротективной или кардиопротективной терапии [7].

Базовыми аспектами такой схемы лечения определены совершенствование процессов кумуляции и потребления энергии и оптимизация равновесия между антиоксидантной системой (АОС) и выраженностью СРО [7,8].

Увеличение функциональной способности сердца и защита миокарда от реперфузионных и ишемических повреждений происходит за счет увеличения скорости окисления глюкозы в миокарде, что, в свою очередь, приводит к нормализации энергетического метаболизма миокарда на фоне имеющейся ишемии [9, 10].

Модуляция метаболизма свободных жирных кислот при использовании лекарственных средств, которые блокируют их окисление при возникновении гипоперфузии, способствует повышению потребления глюкозы участком ишемизированного миокарда.

Уменьшение формирования первичных и вторичных продуктов реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), стабилизация клеточной мембраны способствует защите структурных и функциональных компонентов целостности мембран кардиомиоцитов, что и лежит в основе механизма действия кардиопротекторов на метаболизм в кардиомиоцитах [10,6].

Одним из цитопротекторов, который снижает потребление кислорода в условиях ишемии, оказывает влияние на энергетические процессы в миокарде, является оригинальный антигипоксикант / антиоксидант тиотриазолин (корпорация “Артериум”). Данный препарат проявляет выраженную метаболическую активность, обеспечивая стабилизацию мембраны кардиомиоцитов. Показаниями к назначению таблетированных форм тиотриазолина, помимо функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы, являются ИБС, включая инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, кардиомиопатии, аритмии.

Цель исследования — оценка эффектов тиотриазолина на молекулярном уровне в структуре схемы лечения ИБС.

Для определения эффективности кардиопротективной терапии проведено исследование динамики параметров активности разных компонентов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), у больных с ИБС — про- и антиоксидантных систем крови, изменение протеомного профиля крови у больных при приеме стандартного режима терапии (СРТ) ИБС и при дополнительном приеме тиотриазолина.

Материалы и методы

Данная работа проводилась в соответствии с Этическими принципами выполнения медицинских научных исследований с участием человека Хельсинской Декларации всемирной медицинской ассоциации (1964 – 2008 гг.).

Клиническое исследование проводилось в двух параллельных группах пациентов 24 недели. В исследование было включено 60 пациентов обоих полов в возрасте от 40 до 70 лет с подтвержденной нагрузочными тестами ИБС стабильной стенокардией I – III функционального класса, которые подписали добровольное информированное согласие. Критерии невключения больных в исследование — неконтролируемая гипертоническая болезнь, прогрессирующая нестабильная стенокардия, нарушения ритма сердца (перманентная фибрилляция и трепетание предсердий), нарушение проводимости (полная блокада левой ножки пучка Гиса, атрио-вентрикулярная блокада II и III степени), феномен Вольфа-Паркинсона-Уайта, установленный электрокардиостимулятор, сахарный диабет 1-ого и 2-ого типов.

Включенные в клиническое исследование пациенты с ИБС методом адаптивной рандомизации были распределены в две одинаковые группы (табл. 1), всем назначена единая терапия, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), β-адреноблокаторы (бисопролол), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), статины (аторвастатин), что являлось стандартным режимом терапии для всех пациентов. Пациенты, определённые в I группу (n = 30), принимали только СРТ, больные II группы (n = 30) дополнительно к СРТ ИБС получали тиотриазолин 600 мг/сутки per os. Контрольная группа была представлена 10 практически здоровыми людьми, с данными которых проводили сравнение главных эффектов лекарственных средств на молекулярном уровне больных ИБС обеих групп.

Таблица 1
Клиническая характеристика целевой популяции

Показатель	I группа	II группа
Пол (мужчины/женщины)	М — 17, Ж — 13	М - 19, Ж - 11
Индекс массы тела, кг/см ²	30,8±1,4	27,9±1,2
Артериальная гипертензия		
I степень	10	12
II степень	20	18
Стенокардия напряжения, кол.		
I ФК	6	7
II ФК	18	18
III ФК	6	5
ХСН		
ОФК	10	8
IФК	18	16
IIФК	2	6

Всем пациентам в начале клинического исследования и спустя 24 недели проводились лабораторные анализы, которые позволили выявить и оценить параметры активности и насыщения молекулярных маркеров в крови и эритроцитов. По полученным данным проводили оценку эффектов тиотриазолина не только на системном, но и непосредственно на клеточном уровне. По результатам исследования проводили изучение сукцинатдегидрогеназы (СДГ), применяя цитохимический метод на анализаторе «Pentra», США; цитохромоксидазы (ЦХО), используя метод спектрофотометрии на анализаторе «Thermo Electron Evolution», США; супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) методом спектрофотометрии

при помощи прибора «Thermo Electron Evolution», США; лактата ферментативным методом; малонового диальдегида (МДА), проводя реакцию с тиобарбитуровой кислотой; глутатиона микрометодом И.А. Шевчука и соавт.; 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ), применяя колориметрический метод, адаптированный на основе метода Grisolia et al.; каталазу с помощью метода спектрофотометрии на аппарате «Thermo Electron Evolution», США; глутатион-редуктазу (ГР) в крови и эритроцитах методом Hosoda и Nakamura.

В клиническом исследовании на фоне применения СРТ и тиотриазолина также проводили оценку плазматических белков крови пациентов методом MALDI-TOF-масс-спектрометрии, проводя построение молекулярных карт плазмы крови на приборе Ultraflex II, Bruker, США.

Статистическая обработка всех полученных результатов в ходе исследования проводилась с помощью пакета статистических программ для медицинских исследований «Statistica 12.0» (StatSoft, США). При нормальном распределении выборки для сравнения двух независимых величин использовали критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального — критерии Манна-Уитни и χ^2 . Различия принимали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов с ИБС при назначении СРТ и при дополнительном назначении тиотриазолина проводили определение концентрации ЦТК, продуктов АОС и СРО, продуктов цитохимической активности в крови пациентов (табл. 2).

В начале клинического исследования у пациентов I и II групп были зафиксированы изменения концентрации

Таблица 2
Динамика показателей работы звеньев ЦТК, цепи дыхательных ферментов, систем СРО-АОС у пациентов с ИБС на фоне терапии СРТ и тиотриазолином

Показатель	Контрольная группа (n=10) M±SEM	I группа (n=30) M±SEM		II группа (n=30) M±SEM	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Каталаза, мкат/г Hb	2,8±0,5	2,06±0,14	2,1±0,1	1,92±0,31	2,6±0,5*
Лактат, ммоль/мл	3,9±0,2	4,88±0,4	4,5±0,3	4,92±0,31	4,1±0,4
2,3-ДФГ, ммоль/л	4,8±0,2	2,8±0,3	2,9±0,3	2,98±0,31	4,6±0,5**
ЦХО, ммоль/мл	0,14±0,02	0,11±0,01	0,11±0,03	0,11±0,01	0,12±0,06
СДГ, ммоль/мл	3,1±0,2	2,5±0,2	2,7±0,2	2,4±0,22	3,2±0,41
МДА, ммоль/мл	0,16±0,01	0,42±0,03	0,4±0,03	0,43±0,03	0,24±0,03**
СОД, усл.ед./г Hb	585,5±26,1	413,3±34,6	429,1±29,5	420,2±35,7	532,5±28,5**
ГР, ммоль/г Hb	12,7±0,4	6,3±0,2	7,5±0,3	5,7±0,21	11,3±0,5***
Глутатион, ммоль/г Hb	6,0±0,3	3,9±0,1	4,2±0,2	2,9±0,21	5,8±0,4**
ГПО, ммоль/г Hb	2,2±0,3	5,1±0,5	4,1±0,4	5,2±0,5	2,7±0,5*

Примечания: Hb — гемоглобин; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ при сравнении показателей в I, II исследуемых группах до лечения и после лечения.

продуктов ЦТК, СРО, ферментов АОС и цитохимической активности клеток. Также у всех пациентов исследуемых групп было выявлено статистически достоверное увеличение содержания лактата, МДА, ГПО в крови и снижение содержания каталазы, СДГ, ЦХО, 2,3-ДФГ, СОД, глутатиона, ГР.

По окончании исследования в I группе пациентов был выявлен ряд статистически недостоверных изменений: тенденция к снижению содержания лактата, ГПО, МДА при отсутствии динамики уровня ЦХО в крови больных, а также склонность к увеличению концентрации каталазы, 2,3-ДФГ, СДГ, СОД, ГР, глутатиона в крови.

У больных на фоне дополнительного приема тиотриазолина к СРТ ИБС были выявлены следующие метаболические нарушения и изменения показателей цитохимической активности клеток: статистически достоверное увеличение содержания 2,3-ДФГ, каталазы, ЦХО, СДГ, ГР, СОД, глутатиона, снижение содержания лактата, МДА, ГПО в крови пациентов (рис. 1).

Следует обратить внимание на то, что все вышеперечисленные параметры активности систем СРО не различались у пациентов, которые дополнительно к СРТ принимали тиотриазолин от идентичных показателей пациентов контрольной группы.

После анализа полученных данных MALDI-TOF-масс-спектрометрии белков маркеров плазмы крови у больных с ИБС стабильной стенокардией и здоровых лиц была выявлена динамика количественной идентификации белков плазмы крови, которые свидетельствуют о наличии ишемических изменений в миокарде на фоне приема СРТ в комплексе с тиотриазолином.

У всех пациентов, включенных в исследование, как и у лиц контрольной группы, был выявлен идентичный состав спектра белков-маркеров плазмы крови по качественным характеристикам, которые были представлены активатором морфогенеза 1, мозговой формой спектрина, каспазой-10, эндотелиальной липазой, НАДН-убихинон-оксидоредуктазой, домен-содержащей

гексокиназой 1, СpG-связывающим белком, дельта-5 десатуразой, миозином X, цАМФ-зависимой протеинкиназой A, белком C, белком GCN5, легкой цепью миозинкиназы, дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазой, неприлизином, гамма-бутиробетаин гидроксилазой, растворимой формой рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов, белком 2, регулирующим ишемическое preconditionирование в миокарде, аполипопротеином D, фосфомевалонаткиназой. При анализе полученных результатов обращало на себя внимание отсутствие в крови пациентов с ИБС белков арилсульфотрансферазы 2 и фосфодиэстеразы 3В.

У всех пациентов с ИБС были зафиксированы статистически значимые изменения количества больных с повторяющимися спектрами белков плазмы крови при приеме СРТ: снижение количества больных, у которых зарегистрировано наличие мозговой формы спектрина ($p<0,05$), НАДН-убихинон-оксидоредуктазы ($p<0,05$), белка C ($p<0,01$), каспазы-10 ($p<0,05$), активатора морфогенеза 1 ($p<0,01$), домен-содержащей гексокиназы 1 ($p<0,05$), эндотелиальной липазы ($p<0,01$), цАМФ-зависимой протеинкиназы A ($p<0,05$), дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы ($p<0,01$), линоил-КоА-десатуразы ($p<0,01$), миозина X ($p<0,05$), гамма-бутиробетаин-гидроксилазы ($p<0,05$), дельта-5 десатуразы ($p<0,01$), белка 2, отвечающего за регулирование ишемического preconditionирования в миокарде ($p<0,05$), аполипопротеина D ($p<0,05$), по сравнению с количеством лиц контрольной группы с аналогичным спектром белков. В I и II группах отмечалось статистически достоверное увеличение количества пациентов, у которых было выявлено наличие в плазме крови экспрессии белка GCN5 ($p<0,01$), легкой цепи миозинкиназы ($p<0,01$), неприлизина ($p<0,01$), фосфомевалонаткиназы ($p<0,05$), СpG-связывающего белка ($p<0,01$) растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ($p<0,05$) при приеме СРТ в сравнении с количеством лиц контрольной группы с аналогичным спектром белков.

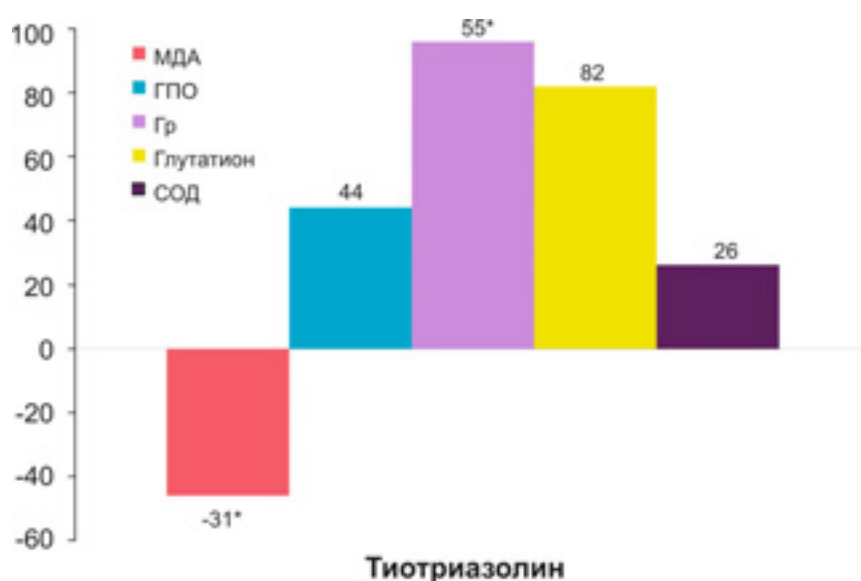


Рисунок 1. Влияние Тиотриазолина на динамику показателей ПОЛ-АОС.

У пациентов II группы при добавлении к СРТ тиотриазолина отмечались достоверные изменения по числу людей с повторяющимся протеомным спектром плазмы крови в сравнении с количеством здоровых людей контрольной группы: выявлено увеличение количества пациентов с экспрессией мозговой формы спектрина ($p<0,05$), белка домен-содержащей гексокиназы 1 ($p<0,05$), белка GCN5 ($p<0,05$), легкой цепи миозинкиназы ($p<0,05$), неприлизина ($p<0,05$), растворимой формы рецептора к эндотелиальному фактору роста сосудов ($p<0,05$), фосфомевалонаткиназы ($p<0,01$), СrG-связывающего белка ($p<0,05$), дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазы ($p<0,01$), белка 2, регулирующего ишемическое preconditioning в миокарде ($p<0,05$), линоил-КоА-десатуразы ($p<0,05$), миозина X, гамма-бутиробетаин-гидроксилазы ($p<0,05$), аполипопротеина D ($p<0,01$), НАДН-убихинон-оксидоредуктазы ($p<0,05$), каспазы-10 ($p<0,01$), эндотелиальной липазы ($p<0,05$), активатора морфогенеза 1 ($p<0,01$). В данной группе пациентов было выявлено статистически значимое уменьшение частоты встречаемости во II группе количества больных с экспрессией дельта-5 десатуразы ($p<0,01$) и цАМФ-зависимой протеинкиназы A ($p<0,01$) в плазме крови в сравнении с количеством людей контрольной группы с идентичным перечнем белкового спектра.

У больных II группы изменения по числу выявляемых больных с экспрессируемым спектром белков плазмы крови были наиболее выражены в сравнении с идентичными изменениями у пациентов I группы.

При проведении анализа молекулярных механизмов возникновения и прогрессирования в условиях хронической ишемии в кардиомиоците, включавших молекулы различной химической структуры, определены основные

группы белков — молекул биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем организма.

При анализе белков данной группы (гамма-бутиробетаин гидроксилаза, эндотелиальная липаза, фосфомевалонаткиназа) выявлены следующие изменения (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, у больных при развитии ИБС наблюдается не только метаболический дисбаланс в кардиомиоцитах, но также происходит и значительное увеличение интенсивности процессов СРО липидов.

Изменения структуры и функции биологических мембран связано с накоплением продуктов ПОЛ. В результате системного повреждения клетки происходит изменение ее цитохимической активности. В связи с накоплением продуктов ПОЛ, увеличенной активностью внутриклеточных ферментов происходит усиление вазоконстрикции, что, в свою очередь, с большой вероятностью подтверждает участие молекул-метаболитов ПОЛ в местных и системных расстройствах гемодинамики.

Полученные данные свидетельствуют о способности тиотриазолина снижать скорость процессов ПОЛ у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения в условиях хронической ишемии. Обращает внимание достоверное улучшение активности ферментов АОС и показателей цитохимической активности кардиомиоцитов, за счет кардиопротективного действия тиотриазолина, включающего антиоксидантный и цитопротекторный эффекты. Учитывая вышеперечисленное, в условиях хронической ишемии в кардиомиоците необходимым становится применение метаболической терапии, направленной на оптимизацию энергопродукции в миокарде за счет уменьшения потребности миокарда в

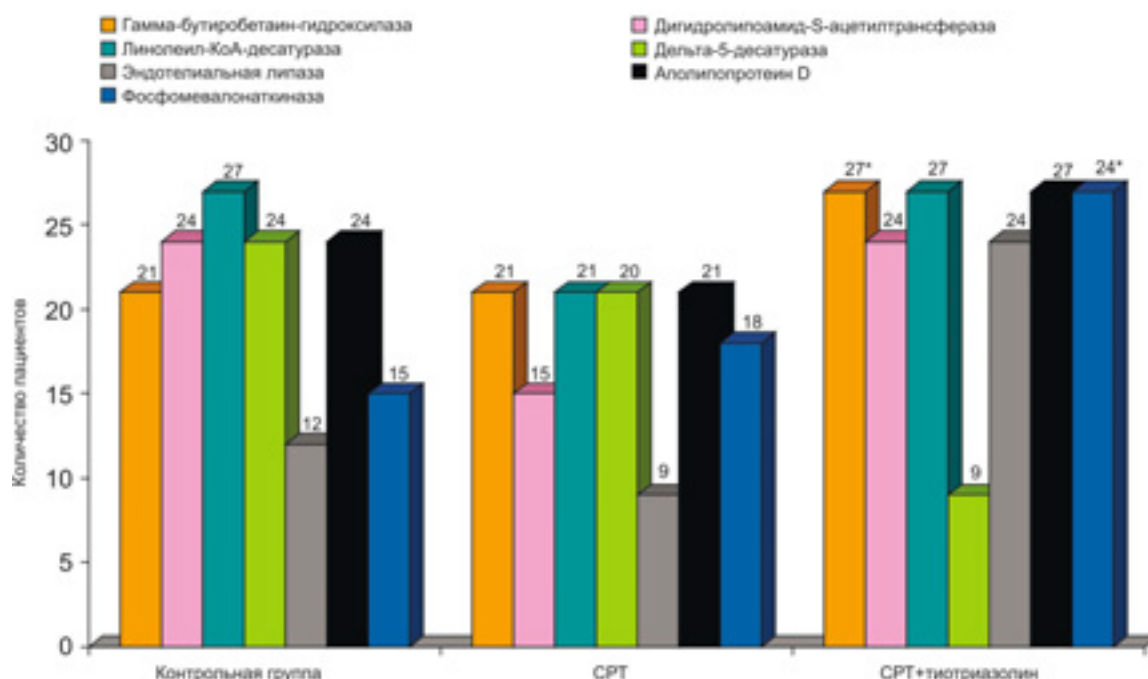


Рисунок 2. Протеомный профиль плазмы крови контрольной и исследуемых групп пациентов. Молекулы белков биооксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем.

свободных жирных кислотах, уменьшения интенсивности окисления, стимулирующего синтез и замещение макроэргов. Дополнительное назначение тиотриазолина во II исследуемой группе демонстрирует большую частоту выявления эндотелиальной липазы, фосфомевалонатазы, участвующей в биосинтезе молекул терпеноидного ряда, основных белков клеточной мембраны кардиомиоцитов. В группе пациентов, дополнительно получающих к СРТ тиотриазолин, отмечено более значимое повышение экспрессии гамма-бутиробетаин гидроксилазы. Активизация данного фермента, возможно, обеспечивает механизм развития защитного феномена прекодиционирования в сердечной мышце. Таким образом, вновь подтверждается кардиопротективное действие тиотриазолина при развитии эпизодов ишемии/реперфузии в условиях хронической ишемии в кардиомиоците у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Также в исследовании выявлено повышение экспрессии линолеил-КоА-десатуразы, что свидетельствует о присутствии звена активации линолеил-КоА-десатуразы, которая способствует снижению активности процессов СРО и атеросклеротических процессов в сосудистой стенке и кардиомиоцитах, обеспечивая кардиопротективные механизмы. Снижение количества выявляемости пациентов с экспрессией дельта-5 десатуразы в плазме крови пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения на фоне приема тиотриазолина, возможно, связано с уменьшением темпа синтеза арахидоновой кислоты и, как следствие, уменьшением выраженности процессов неспецифического воспаления в сосудистой стенке и интенсивности развития атеросклероза.

Повышение экспрессии эндотелиальной липазы в плазме крови пациентов II исследуемой группы может свидетельствовать о более выраженном уменьшении активности атеросклеротических процессов.

Достоверное повышение количества пациентов с высокой экспрессией аполипопротеина D при приеме тиотриазолина свидетельствует об участии данного белка в развитии механизма кардиопротекции в условиях хронической ишемии миокарда.

Определенная динамика экспрессии белков плазмы крови при различных режимах лечения позволила доказать эффективность и безопасность использования тиотриазолина у пациентов с ИБС и стенокардией напряжения на фоне СРТ, продемонстрировать наличие кардиопротективных свойств тиотриазолина на молекулярном уровне.

Выводы

1. Тиотриазолин обладает выраженным кардиопротекторным действием, включающим повышение активности АОС, обеспечивающей цитопротекторные эффекты.

2. Длительное использование тиотриазолина способствует значительному снижению содержания продуктов СРО в крови у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

3. Тиотриазолин, нормализуя метаболические процессы в миокарде в условиях хронической ишемии, способствует активизации АОС в кардиомиоците.

4. Выявлена динамика молекулярного профиля плазмы крови у пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения, включающего молекулы белков биоксидантных, биоантиоксидантных и биорегуляторных систем на фоне приема тиотриазолина.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М. Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(3):457-462. eLIBRARY ID: 19139506
2. Маколкин В.И. Новые возможности в лечении ишемической болезни сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(1):90-95. eLIBRARY ID: 10594804
3. Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А., Волос Н.А., Ильина Е.Е., Лебедева А.Ю., и др. Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2005;(3):41-47. eLIBRARY ID: 10134091
4. Сарвилина, И.В., Каркищенко, В.Н., Горшкова, Ю.В. *Междисциплинарные исследования в медицине*. - М.: Изд «Техносфера», 2007.
5. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов кардиомиоцитах при патологических состояниях связанных с ишемией. *Кардиоваскулярная терапия и проф.* 2006;5(7):112-123. eLIBRARY ID: 9954745
6. Michalsen A, Knoblauch NTM, Lehmann N, Grossman P, Kerkhoff G, Wilhelm FH, et al. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina--the role of GNB3 C825T polymorphism. *Am. Heart J.* 2006;151(4):870-877. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.025
7. Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. *J. Physiol.* 2005;563(1):23-60. doi: 10.1113/jphysiol.2004.080473
8. Карташова Е.А. Сравнительная оценка молекулярных эффектов цитопротекторов в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2009;14(5):62-67. eLIBRARY ID: 13003342
9. Карташова Е.А., Кастанаян А.А., Нажева М.И., Жуликов А.Ю., Железняк Е.И. Эффективность применения тиотриазолина в комплексной терапии ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(3):25-30. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-3-25-30
10. Хрипун А.В., Малеванный М.В., Куликовских Я.В., Кастанаян А.А. Госпитальные результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и подъемом сегмента st. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):101-106. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-101-106 Michalsen A., Knoblauch N., Lehmann N., et al.

Информация об авторах

Кастанаян Александр Алексаносович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1170-8691. E-mail: scan@inbox.ru.

Карташова Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0912-2568. E-mail: ea82kar@mail.ru.

Железняк Елена Ивановна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5165-1044. E-mail: mazhel@mail.ru.

Information about the authors

Alexander A. Kastanayan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1170-8691. E-mail: scan@inbox.ru.

Elena A. Kartashova, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0912-2568. E-mail: ea82kar@mail.ru.

Elena I. Zheleznyak, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5165-1044. E-mail: mazhel@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ДЕБЮТА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ж.З. Отарова², Л.Н. Елисеева¹, О.И. Ждамарова¹, А.Ф. Давыдова², Н.Н. Денисова³, Е.Л. Шухардина³¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия³ООО «Сити-Клиник», Краснодар, Россия

Цели: изучить особенности сердечно-сосудистых поражений у больных ревматоидным артритом (РА) в зависимости от возраста дебюта заболевания. **Материалы и методы:** в исследование включено 140 пациентов с РА. Средний возраст — $53,8 \pm 11,2$ года, женщин — 82,1 %, мужчин — 17,8 %. В зависимости от возраста дебюта РА, пациенты были разделены на две группы: с дебютом до 45 лет ($n = 59$) и после 45 лет ($n = 81$). В группу сравнения включены сопоставимые по гендерному составу и возрасту больные с АГ без РА. **Результаты:** АГ в группе с дебютом РА после 45 лет встречалась чаще, чем в первой группе (57,4 % и 46,6 % соответственно). В I группе только 6,6 % больных имели АГ к моменту дебюта РА, во II — 28,5 %. Во II группе чаще выявлялись такие факторы риска, как избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром. Атеросклеротическая бляшка (АСБ) в сонных артериях во II группе встречалась чаще (78,5 %), чем в первой (53,3 %). У мужчин и женщин первой группы АСБ встречались с одинаковой частотой, во второй — среди мужчин чаще, чем у женщин (100 % и 71,4 % соответственно). **Заключение:** дебют РА после 45 лет чаще сопровождается коморбидностью с АГ в начале заболевания, у них чаще встречаются традиционные факторы риска ССЗ, что ассоциируется с более выраженными структурными изменениями в сонных артериях при сравнении с больными с дебютом РА до 45 лет.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз.

Для цитирования: Отарова Ж.З., Елисеева Л.Н., Ждамарова О.И., Давыдова А.Ф., Денисова Н.Н., Шухардина Е.Л. Особенности сердечно-сосудистых поражений при ревматоидном артрите в зависимости от возраста дебюта заболевания. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):91-96.

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

FEATURES OF CARDIOVASCULAR LESIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS DEPENDING ON THE AGE OF ONSET OF THE DISEASE

ZH.Z. Otarova², L.N. Eliseeva¹, O.I. Zhdamarova¹, A.F. Davidova², N.N. Denisova³, E.L. Shuchardina³¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia²Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia³«Cyti-Clinics», Krasnodar, Russia

Objective: to study the features of cardiovascular lesions in patients with rheumatoid arthritis (RA), depending on the age of disease's onset. **Materials and methods.** The study included 140 patients with RA. The average age is $53,8 \pm 11,2$ years, women 82.1 %, men 17.8 %. Depending on the age of the RA debut, patients are divided into 2 groups: I — patients with a debut of the disease up to 45 years ($n = 59$) and II — with a debut after 45 years ($n = 81$). A comparison group consisted of sex and age-comparable patients with essential hypertension without RA. **Results:** hypertension in the group with RA debut after 45 years was more common than in I group (57.4 % and 46.6 % respectively). In I group, only 6.6 % of patients had hypertension at the time of debut of RA, in the second group — 28.5 %. In the second group the frequency of such traditional risk factors as overweight and obesity, metabolic syndrome was higher. Atherosclerotic plaques in the carotid arteries in II group were more common (78.5 %) than in I (53.3 %). In the 1st group men and women plaques were found with the same frequency, in the second — among men more often than often women (100 % and 71.4 % respectively). **Conclusion:** the debut of RA after 45 years is more often associated with hypertension at the onset of the disease, they are more likely to have traditional risk factors, which accompanied by more pronounced structural changes in the carotid arteries when compared with RA debut up to 45 years.

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis.

For citation: Otarova ZH.Z., Eliseeva L.N., Zhdamarova O.I., Davidova A.F., Denisova N.N., Shuchardina E.L. Features of cardiovascular lesions in rheumatoid arthritis depending on the age of onset of the disease. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):91-96.

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

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является системным аутоиммунным заболеванием, поражает примерно 1 % населения, характеризуется хроническим воспалением в синовии и при неадекватном лечении сопровождается деструкцией хряща и костным эрозивным нарушением и инвалидизации [1]. Персистирующее воспаление при РА не ограничивается локомоторной системой и может затрагивать практически все органы и ткани, в частности сердечно-сосудистую систему, приводя наряду с традиционными факторами риска к высокой частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются основной причиной смертности при РА [2]. Согласно эпидемиологическим данным, риск смерти от ССЗ при РА повышается до 50 %, а увеличение сердечно-сосудистых событий сопоставимо с таковым у больных сахарным диабетом [3]. Считается, что маркеры воспаления, участвующие в образовании паннуса в синовии суставов, занимают важное место в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, который при РА характеризуется быстрым и агрессивным прогрессированием [4]. Наряду с этим большое внимание уделяется и традиционным факторам ССЗ. В настоящее время в литературе имеются данные, указывающие на особенности течения и прогноза РА у лиц с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет. Начало РА в пожилом возрасте характеризуется нивелированием гендерных различий по частоте заболевания, как правило, менее агрессивным течением, но в то же время большей коморбидностью [5,6,7]. В связи с этим изучение особенностей течения заболевания и органных поражений у пациентов с дебютом РА в молодом и среднем возрасте (по возрастной классификации ВОЗ) представляется актуальной задачей.

Материалы и методы

В исследование включены 140 пациентов с достоверным РА по критериям ACR/EULAR 2010, проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ «НИИ — ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского» (г. Краснодар) в период с 2014 по 2017 гг. Средний возраст исследуемых составил $53,8 \pm 11,2$ года, среди них 82,1 % женщин и 17,8 % мужчин. Длительность РА на момент включения в исследование колебалась от 6 месяцев до 40 лет. Преобладали пациенты с развернутой (37 %) и поздней (51 %) стадией РА. Подавляющее большинство составили больные с высокой активностью заболевания (74 %). Наличие высокой активности у подавляющего большинства объясняется тем, что пациенты для исследования отбирались в условиях стационара, куда поступали из-за обострения заболевания ввиду различных причин

(низкой приверженности к терапии, использования неадекватных доз препаратов, непереносимости проводимого лечения, естественного циклического течения заболевания). Среднее значение индекса DAS 28 составило $5,7 \pm 1,1$. Большая часть респондентов была серопозитивна по ревматоидному фактору (РФ) – 82,8 %. Далее, в зависимости от возраста дебюта РА, пациенты были разделены на две группы: больные с дебютом заболевания до 45 лет ($n = 59$) и после 45 лет ($n = 81$). Субъекты в первой группе были моложе, чем во второй ($45,7 \pm 11,2$ и $59,6 \pm 6,6$ лет соответственно), в связи с чем в обеих группах были выделены пациенты от 45 до 65 лет, в результате чего обе когорты оказались сопоставимы по возрасту ($54,4 \pm 6,1$ и $56,1 \pm 4,3$ года соответственно). Количество испытуемых в первой группе — 30, во второй — 56.

Базисную терапию получали все пациенты. В качестве наиболее часто назначаемого базисного противовоспалительного препарата выступал метотрексат (79 %), остальные 21 % принимали лефлуномид или сульфасалазин. На момент госпитализации дозы метотрексата колебались от 10 до 25 мг в неделю. Дополнительно все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты в индивидуальных дозах, а также 36,2 % больных получали глюкокортикостероидную (ГКС) терапию в суточной дозе от 5 до 20 мг в пересчете на преднизолон.

Критериями включения в исследование являлись наличие достоверного РА, возраст старше 18 лет и подписанное информированное согласие.

Из исследования исключались пациенты с инфекционными, онкологическими заболеваниями, острой коронарной патологией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации NYHA, первичной почечной патологией, любыми хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, верифицированной АГ вторичного генеза, первичной АГ 3 степени, а также АГ с наличием ассоциированных клинических состояний.

Группу сравнения составили 40 сопоставимых по возрасту и полу пациентов с АГ без РА.

Всем больным проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные обследования.

Объем лабораторных исследований планировался исходя из стандартов оказания медицинской помощи больным РА и включал клинический и общетерапевтический биохимический анализы крови, определение в сыворотке концентрации общего холестерина, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, креатинина. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) применялась формула CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [9]. Состояние функции почек оценивали соответственно классификации хронической болезни почек (ХБП) (K/DOQI, 2010).

Всем пациентам проведена двухмерная доплероэхокардиография, ультразвуковое исследование общих и доступных для осмотра участков внутренних и наружных сонных артерий с оценкой величины просвета, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), прямолинейности хода, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ) по одинаковому протоколу врачом ультразвуковой диагностики, который не был осведомлен о клинико-лабораторном статусе пациентов. Сонографическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом сканере «EDAN» U50 (Китай).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета лицензионных статистических программ STATISTICA 10.0 (StatsoftInc., USA), Excel, Attestat и включает расчёт средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При сравнении количественных параметров в двух независимых группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия между показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, у всех субъектов было получено информированное согласие.

Результаты

Характеристика основных клинико-лабораторных параметров в группах приведена в табл. 1.

Согласно приведенным данным, испытуемые были сопоставимы по возрасту, полу, СОЭ, активности заболевания, содержанию общего холестерина в сыворотке и фильтрационной способности почек. Значение ИМТ в обеих когортах превышало норму, а во второй группе было значимо выше, чем в первой. В первой группе больных с ИМТ более 25 кг/м^2 было 50 %, более 30 кг/м^2 — 13,3 % (во второй 69,6 % и 28,5 % соответственно). Общий стаж заболевания превалировал в первой группе. Несмотря на нормальные средние значения концентрации глюкозы венозной крови натощак в обеих группах, у больных второй группы она была значимо выше. В первой группе

только у одного пациента (3,33 %) ее значения превышали $6,1 \text{ ммоль/л}$, во второй — у 7 (12,5 %). Вместе с тем, пациентов с диагностированным сахарным диабетом в исследовании не было, и гипергликемия оценивалась в рамках метаболического синдрома. Учитывая разную длительность РА на момент включения в исследование, группы закономерно различались по стадии заболевания. В первой группе больных с очень ранней и ранней стадией не было зарегистрировано, с развернутой — 20 %, с поздней — 80 %; во второй группе с ранней — 17,8 %, с развернутой — 37,5 %, с поздней — 44,6 %. В первой группе эволюция рентгенологической картины была более выраженной: у 80% пациентов зафиксирован эрозивный артрит, в то время как во второй группе только у 46,4 %, разница была статистически значимой. В обеих когортах пациентов с ремиссией и минимальной активностью РА не было (госпитализировались больные с обострением заболевания). В первой группе с умеренной активностью зафиксировано 13,3 %, с высокой — 86,6 %, во второй — 21,4 % и 78,5 % соответственно, различия не достигали статистической значимости. Ввиду большего стажа РА в первой группе длительность приема и суммарные дозы метотрексата и ГКС также оказалась выше. Следует отметить, что в первой группе суммарный период без базисной противовоспалительной терапии был выше, составив $8,04 \pm 7,3$ лет (во второй — $1,99 \pm 2,8$ года). Среди больных с дебютом РА до 45 лет суммарная частота приема в разные периоды болезни ГКС была выше — 60 %, с дебютом после 45 лет — 33,9 %.

Анализ встречаемости АГ в группах показал, что в группе с дебютом РА до 45 лет АГ встречалась у 46,6 %, с дебютом после 45 лет — у 57,4. Среди пациентов второй группы АГ к моменту дебюта РА имела уже у 28,5 %, в то время как в первой группе этот показатель был меньше в 4,3 раза (рис. 1).

Анализ основных эхокардиографических параметров показал, что статистически значимых различий между группами не было (табл. 2). Частота гипертрофии левого

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Дебют РА до 45 лет (n = 30)	Дебют РА после 45 лет (n = 56)	АГ без РА (n = 40)
Средний возраст, лет	$54,4 \pm 6,1$	$56,1 \pm 4,3$	$54,3 \pm 7,6$
Женщины, чел.	26 (86,6 %)	42 (75 %)	32 (80 %)
Мужчины, чел.	4 (13,3 %)	14 (25 %)	8 (20 %)
ИМТ, кг/м^2	$25,5 \pm 4,4\&$	$28 \pm 4,7^*$	$29,6 \pm 4,2$
Возраст дебюта РА, лет	$35,5 \pm 6,2$	$50,9 \pm 4,1^*$	-
Длительность РА, лет	$18,7 \pm 9,4$	$5,5 \pm 4,03^*$	-
Общий холестерин, ммоль/л	$5,3 \pm 1,3$	$5,4 \pm 1,1$	$5,7 \pm 0,9$
Глюкоза, ммоль/л	$4,4 \pm 0,5\&$	$5 \pm 1,2^*\&$	$5,66 \pm 0,6$
СОЭ, мм/ч	$33,1 \pm 16,8\&$	$26,4 \pm 16,6\&$	$20,1 \pm 8,1$
Креатинин, мкмоль/л	$86,6 \pm 33,3$	$82,7 \pm 12,5$	$81,3 \pm 13,4$
СКФ, мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$	$72,8 \pm 18,9$	$74,5 \pm 12,6$	$76,9 \pm 13,8$
DAS 28, баллы	$6 \pm 0,91$	$5,8 \pm 1,1$	-

Примечание: данные представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Статистическая значимость различий: * — $p < 0,05$ между 1 и 2 группами, & — с группой сравнения.

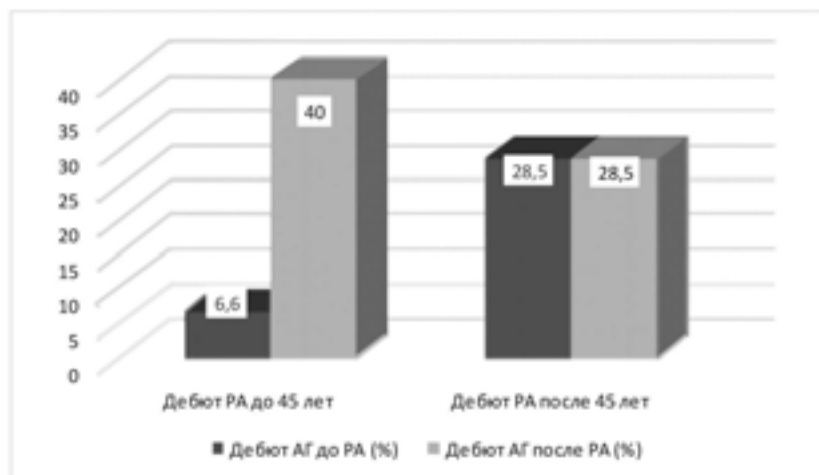


Рисунок 1. Частота дебюта АГ до и после РА в группах.

желудочка также была сопоставима (76,6 % в первой, 78,5 % во второй группе).

Таблица 2

Характеристика эхокардиографических показателей в группах

Показатель	Дебют РА до 45 лет (n = 30)	Дебют РА после 45 лет (n = 56)
КДР, мм	48,2 ± 2,8	49,1 ± 3,1
МЖП, мм	9,7 ± 1,2	10,2 ± 0,9
ЗСЛЖ, мм	9,7 ± 0,9	10,2 ± 0,9
ИММЛЖ, г/м ²	114,8 ± 17,3	116,1 ± 19,1
ФВ	61,1 ± 4	62,6 ± 4,7
Е/А	0,78 ± 0,1	0,75 ± 0,1

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD).

Все $p > 0,05$. При анализе данных ультразвукового сканирования сонных артерий выявлено, что среди больных с дебютом РА после 45 лет толщина КИМ была больше, чем в первой группе ($0,78 \pm 0,06$ и $0,75 \pm 0,06$ соответственно), различия достигали статистической значимости. В группе сравнения толщина КИМ оказалась наименьшей — $0,68 \pm 0,09$. Далее мы оценили долю больных в группах с атеросклеротической бляшкой (АСБ) в сонных артериях. Во второй группе АСБ была в 1,47 раз больше, чем в первой, составив 78,5 % (в первой 53,3 %). Одновременно с этим частота АСБ в брахиоцефальных артериях в обеих группах была выше, чем в группе сравнения (30 %). Гендерная характеристика в группах также различалась (рис. 2). В первой группе АСБ как среди мужчин, так и среди женщин встречались с одинаковой частотой. С увеличением же возраста дебюта РА частота выявления АСБ увеличивалась и у мужчин, и у женщин: среди женщин второй группы при сравнении с первой АСБ определялись в 1,3 раза чаще, среди мужчин — в 2 раза. В группе пациентов с АГ без РА доля больных с АСБ как среди мужчин, так и среди женщин была ниже, чем в обеих группах с РА.

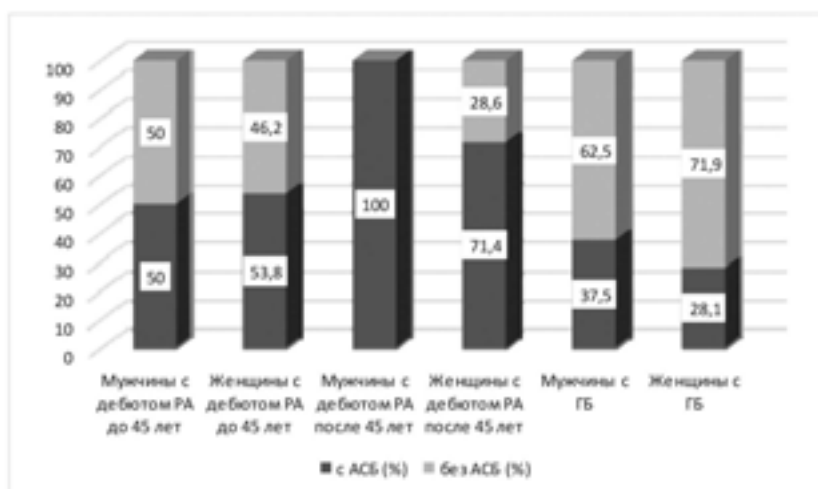


Рисунок 2. Частота выявления АСБ в сонных артериях в зависимости от пола.

Несмотря на сопоставимость групп по возрасту, как среди женщин, так и среди мужчин в обеих группах с РА толщина КИМ и частота АСБ были выше, чем у больных с АГ без РА. Вместе с тем, дебют РА после 45 лет был сопряжен с большей толщиной КИМ и частотой визуализации АСБ в брахиоцефальных артериях при сравнении с группой с дебютом РА до 45 лет.

Обсуждение

Согласно полученным данным, несмотря на длительность РА у больных с дебютом заболевания до 45 лет большую в 3,4 раза, чем в группе с дебютом в старшем возрасте, различий по активности заболевания, уровню маркеров воспаления, общего холестерина сыворотки, функциональной активности почек не выявлено. Вместе с тем, у пациентов с дебютом РА после 45 лет статистически значимо чаще определялись атеросклеротические изменения в сонных артериях в виде утолщения КИМ, АСБ в сонных артериях, чем в первой группе и у больных группы сравнения. В то же время в обеих группах больных РА эти показатели были выше, чем у пациентов с АГ без РА. У мужчин дебют РА в более старшем возрасте был сопряжен с увеличением частоты АСБ в сонных артериях в 2 раза, а у женщин — в 1,3 раза при сравнении с группой больных с дебютом РА в молодом возрасте. Найти в литературе описание особенностей атеросклероза сонных артерий в аналогичных возрастных когортах не удалось. Вместе с этим, в крупном исследовании с использованием базы данных CORRONA и включением 4202 пациентов с РА, посвященном изучению различий течения заболевания у больных с дебютом заболевания от 40 до 60 лет и в возрасте старше 60 лет, авторы показывают, что дебют РА в пожилом возрасте ассоциирован с большей коморбидностью, в частности, с большей частотой сочетания с ИБС, АГ [8]. Так, доля АГ у пациентов с дебютом РА от 40 до 60 лет и после 60 лет в данном исследовании составила 27,4 % и 41,1 % соответственно, что было ниже, чем в настоящем наблюдении (46,6 % и 57,4 % соответственно). Однако следует отметить, что данные группы различались по возрасту ($55,2 \pm 7,2$ и $73,7 \pm 7,3$ года), тогда как в настоящем исследовании группы больных по этому признаку были сопоставимы. В то же время как в группе с дебютом РА в молодом возрасте, так и у больных с дебютом в среднем возрасте АГ встречалась чаще, чем в общей популяции [9], при этом в первой группе к моменту начала РА 6,6 % уже имели в анамнезе АГ, во второй группе этот показатель был выше и составлял 28,5 %. Данный факт следует учитывать при выборе терапии, особенно при назначении глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных пре-

паратов. Таким образом, пациенты во второй группе к моменту дебюта РА были старше, в начале болезни чаще имели сопутствующую АГ, у них чаще встречались такие традиционные факторы риска ССЗ, как избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром, поэтому аутоиммунное заболевание, дебютируя в условиях уже скопрометированной сосудистой стенки, приводило к более выраженному развитию и прогрессированию атеросклероза. Согласно результатам исследования с включением пациентов с РА, псориатическим артритом и спондилоартритом, среди модифицируемых факторов риска ССЗ связь с атеросклеротическими изменениями сонных артерий имели АГ, сахарный диабет и курение, а основным детерминирующим фактором атеросклероза выступал возраст. Авторы также отмечают, что вклад показателей воспаления и продолжительности заболевания в данный процесс, по-видимому, ограничен [10]. В другом исследовании среди большой международной когорты больных РА установлено, что исходы ССЗ (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, реваскуляризация, заболевания периферических сосудов, смерть от ССЗ) в 49 % были связаны с традиционными факторами риска ССЗ, в 30 % — с характеристиками РА, в остальных случаях значимой связи ни с теми, ни с другими параметрами не удалось определить [11]. Литературные данные также демонстрируют факт кумуляции структурных сосудистых нарушений у больных РА с метаболическим синдромом [12]. Вместе с тем в недавнем проспективном исследовании показано, что наибольший прирост частоты субклинического и клинического атеросклероза был зафиксирован в первые 5 лет РА [13]. Эти особенности требуют более внимательного подхода к выявлению и модификации факторов риска ССЗ, а также диагностике и раннему лечению атеросклероза у больных с началом РА после 45 лет, особенно в дебюте заболевания.

Выводы

Ревматоидный артрит у больных с началом заболевания после 45 лет в дебюте чаще сочетается с артериальной гипертензией, в данной когорте чаще встречаются такие традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, как избыточная масса тела и ожирение, метаболический синдром, чем у больных с началом ревматоидного артрита до 45 лет, что ассоциируется с более выраженными атеросклеротическими изменениями в сонных артериях.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиппел Дж. Л., Стоун Дж. Х., Насонова Е.Л. *Ревматические заболевания. Том 2. Заболевания костей и суставов*. 2012.
2. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–1529. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
3. Kang EH, Liao KP, Kim SC. Cardiovascular Safety of Biologics and JAK Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(7):42. DOI: 10.1007/s11926-018-0752-2.
4. Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNF-alpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:768–776. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200468

5. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A, Govoni M, Trotta F. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(Suppl 20):S49-S50. PMID:10948762
6. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. The influence of age at symptom onset and length of follow-up on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):985-989. DOI: 10.1002/art.23402
7. Сатыбалдыев А.М. Ревматоидный артрит у пожилых. *Consilium Medicum*. 2007;9(12):85-92. eLIBRARY ID: 20419155
8. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis*. 2006;65: 226-9. DOI: 10.1136/ard.2005.051144.
9. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В о.: *Национальные клинические рекомендации: Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова*. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф; 2009.
10. Dalbeni A, Giollo A, Tagetti A, Atanasio S, Orsolini G. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int J Cardiol*. 2017;236:488-492. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072.
11. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):48-54. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211735.
12. Burggraaf B, van Breukelen-van der Stoep DF, de Vries MA, Klop B, van Zeven J, van de Geijn GM. Progression of subclinical atherosclerosis in subjects with rheumatoid arthritis and the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;271:84-91. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.
13. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):204. DOI: 10.1186/s13075-019-1975-y.

Информация об авторах

Отарова Жанна Залкуфовна, врач-ревматолог, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: zhanna-otarova@mail.ru.

Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. E-mail: yeliseyeva@mail.ru.

Ждамарова Ольга Ильинична, к.м.н., лаборант кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. E-mail: oijdamar@mail.ru.

Давыдова Антонина Федоровна, зав. ревматологическим отделением, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия.

Денисова Наталья Николаевна, директор клиники, ООО «Сити-Клиник», Краснодар, Россия. E-mail: denisova@3z.ru.

Шухардина Елена Леонидовна, врач-кардиолог, ООО «Сити-Клиник», Краснодар, Россия. E-mail: shelves7@gmail.com.

Information about the authors

Zhanna Z. Otarova, Scientific Research Institute — S.V.Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia. E-mail: zhanna-otarova@mail.ru.

Ludmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: yeliseyeva@mail.ru.

Olga I. Zhdamarova, Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: oijdamar@mail.ru.

Antonina F. Davidova, Scientific Research Institute — S.V.Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russia.

Natalya N. Denisova, «Cyti-Clinics», Krasnodar, Russia. E-mail: denisova@3z.ru.

Elena L. Shuchardina, «Cyti-Clinics», Krasnodar, Russia. E-mail: shelves7@gmail.com.

© Коллектив авторов, 2020

КОЖНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ В АССОЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.М. Батюшин, Н.А. Броновицкая, С.С. Тодоров, Е.А. Синельник, Н.Б. Бондаренко,
А.В. Разина, А.В. Найда

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

В статье представлен в качестве введения мини-обзор, посвященный проблеме кожного лейкоцитокластического васкулита. Несмотря на широкую распространенность данного локального васкулита, случаи его сочетания с системными поражениями редки. Описаны единичные случаи сочетания лейкоцитокластического васкулита с поражением почек. Представлен клинический случай больного Н. с лейкоцитокластическим васкулитом в сочетании с хроническим гломерулонефритом. Оба поражения подтверждены морфологически. Предполагается, что васкулит носит системный характер и поражение почек обусловлено им. Представлены этапы ведения больного, ответ болезни на проводимую терапию.

Ключевые слова: кожный лейкоцитокластический васкулит, гломерулонефрит, иммунодепрессивная терапия.

Для цитирования: Батюшин М.М., Броновицкая Н.А., Тодоров С.С., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Найда А.В. Кожный лейкоцитокластический васкулит в ассоциации с поражением почек. Клинический случай. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):97-100.

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

CUTANEOUS LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS WITH KIDNEY DAMAGE (CLINICAL CASE)

М.М. Batiushin, N.A. Bronovitskaya, S.S. Todorov, E.A. Sinelnik, N.B. Bondarenko,
A.V. Razina, A.V. Nayda

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

The article presents as an introduction a mini-review devoted to the problem of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Despite the wide prevalence of this local vasculitis, cases of its combination with systemic lesions are rare. Isolated cases of combination of leukocytoclastic vasculitis with kidney damage are described. We present a clinical case of patient N. with leukocytoclastic vasculitis in combination with chronic glomerulonephritis. Both lesions were confirmed morphologically. We assume that vasculitis is systemic and kidney damage is caused by it. The stages of management of the patient, the response of the disease to the therapy are presented.

Keywords: cutaneous leukocytoclastic vasculitis, glomerulonephritis, immunosuppressive therapy.

For citation: Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Todorov S.S., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Nayda A.V. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis with kidney damage. Clinical case. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):97-100.

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

Введение

Согласно классификации, принятой в рамках проведения международной консенсусной конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., кожный лейкоцитокластический васкулит относится к категории васкулитов одного органа (Single-organ vasculitis) [1]. Также эксперты указывают на то, что данный вид васкулита не имеет иммунологических отличий от других васкулитов. В случае присоединения поражения внутренних органов данную ситуацию

следует скорее рассматривать как трансформацию данного васкулита в какую-либо форму системного васкулита. Вместе с тем, в последнее время стали описывать случаи вовлечения при лейкоцитокластическом васкулите ряда внутренних органов, при этом признаков, позволяющих данный вид васкулита отнести к одному из системных, не выявлено [2,3]. Данная клиническая ситуация трактуется как лейкоцитокластический васкулит с системными проявлениями, реже — как недифференцированный васкулит. При лейкоцитокластическом васкулите

примерно в 20 – 30 % случаев наблюдаются системные проявления, наиболее частым является поражение почек [4, 5]. Появление IgA-васкулита (Шенлейна-Геноха) может ассоциироваться с IgA-нефропатией. Вместе с тем, есть единичные описания сочетания лейкоцитокластического васкулита с IgA-нефропатией [6]. Чаше системные проявления, в том числе поражение почек, наблюдаются в том случае, когда кожный лейкоцитокластический васкулит возникает по причине лекарственного осложнения. В данном случае поражение почек может носить характер как токсического тубулоинтерстициального нефрита [7,8], так и аллергического или аутоиммунного процесса — гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита [9]. В большинстве случаев (90 %) лейкоцитокластический васкулит возникает остро и в течение его проявления проходят недели-месяцы, но бывают и хронические формы, чаще обусловленные аутоиммунными процессами, как идиопатическими, так и симптоматическими, например, развивающимися в рамках паранеопластического синдрома [10]. Нередко триггером развития данной формы васкулита являются различные инфекционные процессы, вызванные, в частности, *Mycobacterium*, вирусами гепатитов В и С, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia*, *Neisseria* и ВИЧ. Описаны случаи лейкоцитокластического васкулита в ответ на применение бета-лактамовых антибиотиков, эритромицина, клиндамицина, ванкомицина, сульфониламидов, фуросемида, аллопуринола, нестероидных противовоспалительных препаратов, амиодарона, бета-блокаторов, варфарина и ряда биотаргетных препаратов (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа) для лечения аутоиммунных болезней и опухолей.

Гистологическая картина кожного биоптата обычно неспецифична для данного типа васкулита. Важным при проведении биопсии является исключение иных возможных причин поражения кожи, подтверждение васкулита с поражением мелких сосудов. В частности, характерно поражение артериол, капилляров и посткапиллярных венул. Также наблюдается нейтрофильная инфильтрация в стенке и вокруг стенки сосуда с признаками активации, дегрануляции и гибели нейтрофилов с появлением симптома лейкоцитоклазии (ядерная пыль) [11]. Также наблюдаются фибриноидный некроз с отложением фибрина внутри и вокруг стенок сосуда, эритроцитарные экстравазаты, повреждение эндотелиальных клеток. При проведении биопсии кожи в более поздних сроках течения болезни нейтрофильные инфильтраты могут замещаться лимфоцитарными [12]. Иммунные депозиты в стенках пораженных сосудов отмечаются при лейкоцитокластическом васкулите в 92 % случаев, но при острых формах данного васкулита (аллергические, токсические варианты этиологии) биопсия позднее 48 ч. может уже не продемонстрировать их наличия [13].

Описание клинического случая

Пациент Н., 56 лет, обратился за медицинской помощью в июне 2017 г., когда впервые отметил отеки нижних конечностей. Было проведено амбулаторное обследование по месту жительства, где была выявлена протеинурия, незначительное повышение креатинина, однако к нефрологу не обращался, лечения не получал. Следует заметить, что периодически у больного появлялись высыпания на нижних конечностях, на которые он внимания не обращал. Постепенно высыпания стали увеличиваться в размере и до-

стигали 5 – 10 см в виде бляшек с зонами кровоточивости в местах повреждения кожи. Постепенно эти высыпания проходили самостоятельно, оставляя за собой зоны кожной атрофии и гиперпигментации. Появление новых высыпаний не имело связи с какими-либо внешними факторами. Выявлен гепатоз, назначено лечение, пациент наблюдался гастроэнтерологом по месту жительства, получал симптоматическую терапию без положительного эффекта. В ходе очередного планового обследования была выявлена азотемия, направлен к нефрологу. Госпитализирован в нефрологическое отделение РостГМУ, проведена симптоматическая терапия с частичным положительным эффектом в виде улучшения общего самочувствия, однако, учитывая сохранение протеинурии, в ноябре 2017 г. была выполнена нефробиопсия, установлен морфологический вариант нефрита — мембранозная нефропатия (рис. 1).

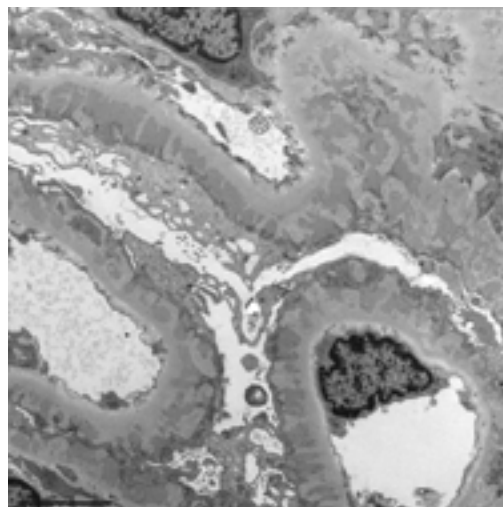


Рисунок 1. Электронная микроскопия клубочка почки. Субэпителиально (на подоцитарной стороне базальных мембран) и интрамембранозно расположены цепочки из множественных средних и мелких электронно-плотных депозитов. Очаги новообразованного мембраноподобного вещества между депозитами, местами — над ними. Диффузное утолщение базальных мембран.

Начата патогенетическая терапия (метилпреднизолон 500 мг в/в кап № 3 с переходом на пероральный прием в дозе 48 мг/сут., циклофосфамид 600 мг в/в кап. однократно с переходом на пероральный прием в дозе 600 мг/нед.), рекомендован ежемесячный курс инфузионной патогенетической терапии. В начале апреля 2018 г. пациент перенес пневмонию, был консультирован пульмонологом, назначена антибактериальная терапия с положительным эффектом в виде улучшения рентгенологических данных, однако сохранялась температурная реакция, преимущественно в утренние часы. Был госпитализирован в нефрологическое отделение. Выполнена эхокардиоскопия: регургитация на аортальном клапане 2 степени. Пациент был выписан без проведения инфузионной патогенетической терапии с рекомендациями выполнить чреспищеводную эхокардиоскопию, консультацию кардиолога, кардиохирурга. Исследования были проведены, тяжелая кардиопатология не зарегистрирована. При выполнении спиральной компьютерной томографии (признаки эмфиземы легких) проводилась сим-

птоматическая терапия амбулаторно, с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела. Следует заметить, что был проведен глубокий анализ иммунологических параметров на предмет исключения системных васкулитов и коллагенозов. Выполнены исследования спектра антинуклеарных антител, антител к цитоплазме нейтрофилов, гломерулярной базальной мембране, и все тесты оказались отрицательными. Кожные изменения были предварительно интерпретированы как обусловленные лейкоцитокластическим васкулитом. Выполнена биопсия кожного лоскута, взятого на голени в месте высыпания. Гистологическая картина не противоречила диагнозу лейкоцитокластического васкулита (рис. 2 – 4).

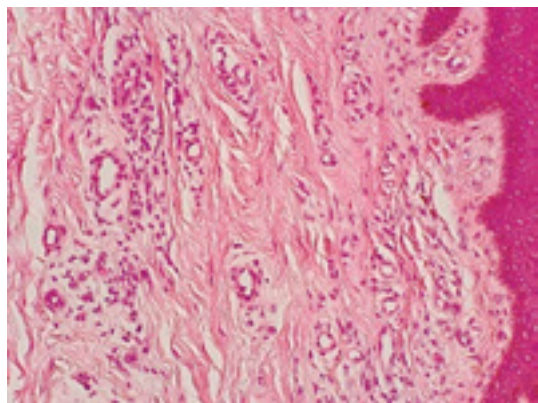


Рисунок 2. В поверхностных слоях дермы под базальным слоем эпидермиса отмечается выраженная сосудистая сеть, представленная сосудами микроциркуляторного русла с признаками набухания и гиперплазией клеток эндотелия, с периваскулярными клеточными инфильтратами из лимфоцитов, макрофагов, единичных эозинофилов. Окрашено гематоксилином-эозином x200.

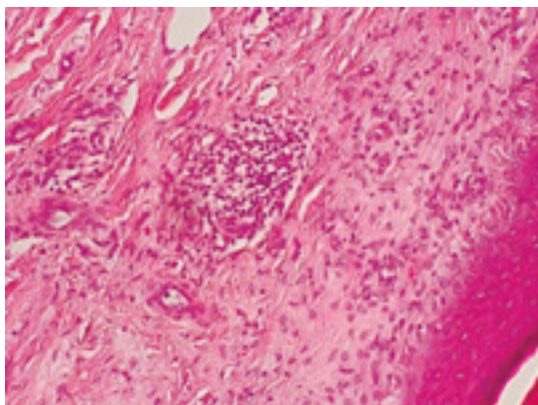


Рисунок 3. Продуктивный микроваскулит с выраженной периваскулярной лимфо-гистиоцитарной и эозинофильноклеточной инфильтрацией дермы. Набухание и гиперплазия клеток эндотелия сосудов мелкого калибра. Окрашено гематоксилином-эозином x200.

В связи с активностью нефрита была возобновлена патогенетическая терапия, однако без согласования с лечащим врачом осенью 2018 г. пациент начал снижение дозы метилпреднизолона, циклофосфамида до полной отмены (декабрь, 2018 г.), контроль протеинурии, почечной функции не выполнялся. С начала 2019 г. пациент обратил

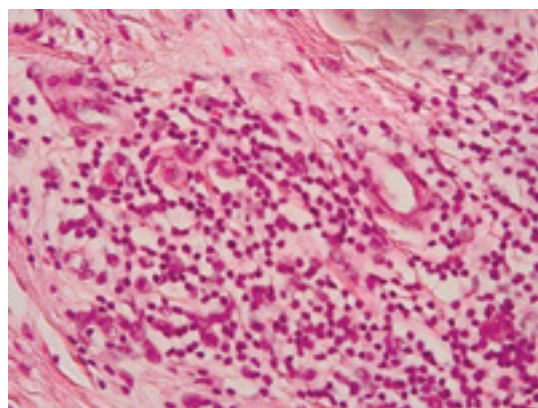


Рисунок 4. Выраженная лимфоцитарная, макрофагальная инфильтрация вокруг сосудов микроциркуляторного русла с наличием единичных эозинофилов. Набухание и гиперплазия клеток эндотелия сосудов (продуктивный микроваскулит). Окрашено гематоксилином-эозином x400.

внимание на снижение зрения, длительно к офтальмологу не обращался. В феврале 2019 г. отмечено появление отечности, высыпаний на нижних конечностях, самостоятельно начал прием торасемида (10 мг/сутки), метилпреднизолона (4 мг/сутки), продолжал в течение месяца. Значительное ухудшение состояния отметил с июля 2019 г., когда на фоне приема торасемида, периодически — фуросемида, продолжали нарастать отеки нижних конечностей, участились эпизоды повышения артериального давления до 160/100 мм рт.ст., по данным лабораторного обследования, выявлена протеинурия свыше 9 г/сут., гипопротеинемия, дислипидемия, обратился к нефрологу. Больной был госпитализирован в нефрологическое отделение, вновь начата патогенетическая терапия (метилпреднизолон — 40 мг/сут., циклофосфамид — 600 мг/нед.) с положительным эффектом в виде снижения суточной протеинурии до 0,67 г/сутки от 12.12.2019 г., с того же времени начал снижение метилпреднизолона по ½ таб. в неделю. В настоящее время получает метилпреднизолон 24 мг утром, циклофосфамид — 400 мг/нед., бисопролол — 5 мг утром, периндоприл + индапамид — 10/2,5 мг утром, нифедипин-XL — 60 мг вечером. На фоне патогенетической терапии перестали появляться новые высыпания, а зона кожной атрофии и гиперпигментации свидетельствовали о прежних эпизодах поражения кожи.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует редкую ассоциацию поражения почек с лейкоцитокластическим васкулитом, обычно ограничивающимся поражением кожных покровов. Сохранились вопросы относительно генеза эмфиземы легких и изменения аортального клапана, которые, вероятно, могут быть сняты в процессе дальнейшего ведения пациента совместно со смежными специалистами. Показан положительный эффект в отношении активности нефрита и кожных поражений при применении иммунодепрессивной терапии, что подтверждает аутоиммунный генез данной патологии.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jennette J., Falk R., Bacon P., Basu N., Cid M.C., Ferrario F. et al. 2012 Revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Moldovan H.R., Ionovici N., Nechita F., Horváth E., Ianoși E.S., Papp E.G. et al. A rare association of cutaneous leukocytoclastic angiitis (hypersensitivity vasculitis) and hypersensitivity pneumonia (extrinsic allergic alveolitis) in a pigeon breeder - case report and literature review. *Rom J Morphol Embryol.* 2019;60(1):325–331. PMID:31263863.
3. Piubelli M.L.M., Felipe-Silva A., Kanegae M.Y., Ferraz de Campos F.P. Fatal necrotizing Candida esophagitis in a patient with leukocytoclastic cutaneous vasculitis and ankylosing spondylitis. *Autops Case Rep.* 2019;22;9(2):e2018070. DOI: 10.4322/acr.2018.070.
4. Arora A., Wetter D.A., Gonzalez-Santiago T.M., Davis M.D., Lohse C.M. Incidence of leukocytoclastic vasculitis, 1996 to 2010: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1515–1524. DOI:10.1016/j.mayocp.2014.04.015.
5. Baigrie D., Crane J.S. Leukocytoclastic Vasculitis (Hypersensitivity Vasculitis) Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019, 6.
6. Wei L.Y., Liu C., Zhang Y.L., Li G.L. IgA nephropathy with leucocytoclastic vasculitis. *J Int Med Res.* 2018;46(7):3009–3014. DOI:10.1177/0300060518775814.
7. Pingili C.S., Okon E.E. Vancomycin-Induced Leukocytoclastic Vasculitis and Acute Renal Failure Due to Tubulointerstitial Nephritis. *Am J Case Rep.* 2017;18:1024–1027. DOI:10.12659/ajcr.905214.
8. Agrawal SR, Rajput A, Jain AP. Leukocytoclastic vasculitis and acute allergic interstitial nephritis following ceftriaxone exposure. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(4):268–270. DOI: 10.4103/0976-500X.142453.
9. Kapoor K.G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J.* 2008 Apr;38(4):281–3. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01646.x.
10. Wick M.R., Patterson J.W. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(4):211–228.
11. Дорошкевич И.А., Муравьев Ю.В. Лейкоцитокластический васкулит, связанный с лечением адалилумабом большого анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2010;3:88–91.
12. Gota C.E., Calabrese L.H. Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2013;8(1):49–60. DOI: 10.2217/IJR.12.79
13. Fiorentino DF. Cutaneous vasculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003;48:311–340. DOI: 10.1067/mjd.2003.212.
14. Kulthanan K., Pinkaew S., Jiamton S., Mahaisavariya P., Suthipinittharm P. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis: the yield of direct immunofluorescence study. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004;87:531–535. PMID:15222524.

Информация об авторах

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

Бронуицкая Наталья Александровна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Тодоров Сергей Сергеевич, д.м.н., руководитель морфологического отдела, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8476-5606 E-mail: setodorov@yandex.ru.

Синельник Елена Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Бондаренко Николай Борисович, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Разина Александра Владимировна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru

Найда Александра Валерьевна, студент 6 курса лечебно-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lexandry@yandex.ru.

Information about the authors

Mikhail M. Batiushin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Natalia A. Bronovitskaya, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Sergey S. Todorov, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8476-5606 E-mail: setodorov@yandex.ru.

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

Nikolay B. Bondarenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Alexandra V. Razina, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

Alexandra V. Nayda, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lexandry@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Породенко¹, Ю.Г. Звягинцева¹, В.В. Запевина¹, Д.В. Сиротенко¹, М.Н. Кузнецова²,
А.А. Коротких²

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

²ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар, Россия

В работе изложены основные принципы диагностики рака поджелудочной железы. Приведены собственные клинические наблюдения: случай этого заболевания, иллюстрированный лабораторно-инструментальными методами диагностики и верифицированный по результатам аутопсии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, диагностика, трудности диагностики.

Для цитирования: Породенко Н.В., Звягинцева Ю.Г., Запевина В.В., Сиротенко Д.В., Кузнецова М.Н., Коротких А.А. Трудности диагностики рака поджелудочной железы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):101-105.

Контактное лицо: Породенко Наталья Валерьевна, nporodenko@mail.ru.

DIFFICULTIES IN DIAGNOSING PANCREATIC CANCER

N.V. Porodenko¹, U.G. Zvyaginceva¹, V.V. Zapevina¹, D.V. Sirotenko¹, M.N. Kuznecova²,
A.A. Korotkih²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

²Clinical Emergency Hospital; Krasnodar, Russia

This paper describes the basic principles of diagnosis of pancreatic cancer. We present our own clinical observation: one case of this disease, illustrated by laboratory and instrumental methods of diagnosis and verified by autopsy results.

Keywords: pancreatic cancer, diagnostics, difficulties in diagnosing.

For citation: Porodenko N.V., Zvyaginceva U.G., Zapevina V.V., Sirotenko D.V., Kuznecova M.N., Korotkih A.A. Difficulties in diagnosing pancreatic cancer. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):101-105.

Corresponding author: Natalya V. Porodenko, nporodenko@mail.ru.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — злокачественная опухоль из железистых клеток поджелудочной железы и эпителиальной ткани, выстилающей протоки. Мутационный процесс в генах клеток ПЖ приводит к их усиленному делению и образованию опухоли из незрелого эпителия. Довольно быстро может начаться прорастание опухоли в близлежащие органы и ткани — кишечник, желудок, печень и желчевыводящие пути — и/или сдавливать их. Внешне процесс напоминает плотный узел, не имеющий четких границ. Нередко происходит метастазирование из первичного очага по лимфатическим или кровеносным сосудам, а также по брюшине [1,2]. Выявлены увеличение числа заболевших РПЖ с 2008 по 2012 гг. в развитых странах мира как среди мужчин (с 8,2 до 8,6), так и женщин (с 5,4 до 5,9) и рост частоты смерти среди мужчин с 7,9 в 2008 г. до 8,3 в 2012 г., среди женщин с 5,1 до 5,5 на 100000 населения [3,4]. Ежегодно РПЖ регистрируется у 232 тысяч больных, смертность составляет 227 тысяч

человек, пятилетняя выживаемость — 3,8 % у мужчин и 4,6 % у женщин. Опухолевый процесс является резектабельным в 5 – 20 % случаев. Наиболее часто РПЖ встречается у лиц старше 50 лет, до 30 лет эта патология, как правило, не наблюдается. В России в 2015 г. выявлено 17715 случаев заболевания РПЖ. Средний возраст пациентов составляет 65 лет у лиц мужского пола и 70 лет — у женщин. В сравнении с 2005 г. эти цифры выросли на 12,25 % за 10 лет [5,6].

В развитии РПЖ играет роль ряд факторов, в частности особенности пищевого поведения (жирная, калорийная пища), наличие доброкачественных заболеваний в железе, повышенная масса тела и ожирение, высокий рост пациента, влияние ряда веществ (пестициды, формальдегиды, хлорированные углеводороды, бензидин и его продукты), курение. В 10 % случаев играет роль наследственный фактор — семейный РПЖ, синдром Пейтца-Ейгертца, атаксия-телеангиоэктазия, BRCA2, наследственный панкреатит. Вместе с тем, прямое влияние алкоголя и частое употребление кофе не являются доказанными. Нет опре-

деленного мнения и на наличие взаимосвязи между развитием РПЖ и выявлением у пациентов сахарного диабета [2,5,7,8].

Опухолевый процесс может иметь различную локализацию: поражение головки ПЖ выявлено в 50 – 60 % случаев, тела — в 10 % и хвоста — в 6 – 8 %. Тотальное поражение ПЖ диагностируют в 20 – 35 % случаев. У 80 % пациентов, по результатам биопсии, установлена аденокарцинома (опухоль из железистого эпителия) [3,9,10]. Предраковыми процессами считают аденомы и кисты поджелудочной железы, а также хронический панкреатит.

Наиболее частыми симптомами РПЖ являются похудание, появление механической желтухи, зеленовато-землистый цвет кожи, кожный зуд со следами расчесов, который нередко носит постоянный характер, болевой синдром, признаки дуоденальной непроходимости, чуть позже присоединяются асцит, гепатоспленомегалия. Нередко начальные проявления связаны с симптомами сдавления опухолевым процессом окружающих органов и тканей, приводящим к закупорке протоков, а также к усилению интоксикации организма в результате распада. Признаки заболевания обнаруживаются довольно часто на поздних стадиях, когда опухоль достигает больших размеров.

Болевой синдром вследствие сдавления соседних органов, тканей и поражения нервных окончаний является одним из первых проявлений заболевания. Боли могут отличаться по интенсивности: от ощущения сдавления и дискомфорта в животе до острых приступов. Рак головки ПЖ сопровождается появлением боли в области правого подреберья, хвоста — в области левого подреберья, при общем поражении они приобретают опоясывающий характер. Провоцировать боли могут прием жирной и острой пищи, алкоголя и изменение положения тела (чаще они беспокоят в положении «лежа на спине»).

Сдавление желчевыводящих путей, в результате которого нарушается отток желчи в кишечник, сопровождается симптомами механической желтухи (желтое окрашивание слизистых оболочек, склер и кожи; появление кожного зуда, обесцвечивание кала; потемнение мочи (цвета темного пива); гепатоспленомегалия [2,3,7]. В лабораторном статусе выявляется повышение уровня общего билирубина сыворотки крови, высокий уровень холестерина крови, повышение гепариновой пробы, увеличение уровня щелочной фосфатазы при нормальном или немного повышенном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и альдолазы. В более поздний период развивается гипопроteinемия.

Прорастание РПЖ в желудок и кишечник сопровождается присоединением симптомов желудочной и кишечной диспепсии, явлений кишечной непроходимости. В случае повреждения клеток самой ПЖ происходит развитие сахарного диабета. Нередко в процесс вовлекаются и селезеночные вены, что приводит к спленомегалии. Значительно увеличивается склонность к кровотечениям, особенно из тех органов, в которые произошло прорастание опухолевой ткани. Вследствие опухолевой интоксикации возникает резкое понижение массы тела; изменяются аппетит и пищевые предпочтения (чаще в отношении мяса и жирной пищи); прогрессируют вялость, апатия, слабость; нередко увеличивается температура тела. Наряду с этими признаками, могут появляться и прогрессировать проявления диспепсии, мальдигестии и мальабсорбции [2,11,12].

Для диагностики РПЖ применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости (метод может использоваться как скрининг), спиральную компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) (с контрастированием протоков), лапароскопию (с интракорпоральным УЗИ), эндоскопическую ретроградную холецисто-панкреато-холангиографию (с аспирационной биопсией сока ПЖ), ангиографию, пункционную биопсию [1,9,12,13,14]. Наиболее информативными способами диагностики в настоящее время являются УЗИ и рентгенологические методы (КТ и МРТ, ангиография, холангиографии чреспеченочная и чрескожная). Они определяют локализацию опухолевого процесса, размеры, структуру рака, а также степень прорастания в соседние органы. Проведение биопсийного исследования материала позволяет верифицировать опухоль, метастазы и вовлечение в процесс близлежащих органов, а также определить вариант рака.

К сожалению, РПЖ довольно тяжело поддается лечению. Причинами могут быть как особенности функциональной активности ПЖ, так и низкая выявляемость опухолевого процесса. Остается довольно высоким процент позднего распознавания РПЖ. В этих случаях опухоль значительно сдавливает окружающие органы или верифицируются метастатические поражения в организме. Таким пациентам может оказываться паллиативная помощь, повышая качество жизни в более поздние стадии процесса. При стандартном лечении РПЖ, выполненном в полном объеме, 36 % больных переживают год и 19 % — 2 года. Расширенное оперативное вмешательство позволяет продлить жизнь больным до 3-х лет в 25 % случаев, а год переживут 50 %, при этом медиана составляет 10 месяцев [15]. При комбинированном лечении одно- и трехгодичная выживаемость составляет 59 % и 21 %, однако еще 11 % больных переживут 4 года [16]. При лучевой терапии лишь 4 % пациентов переживут 1 год [7,17,18].

Таким образом, используя клинические данные, инструментальные методы исследования, постановка диагноза рака поджелудочной железы в большинстве случаев не вызывает затруднений. Однако могут возникать диагностические трудности в верификации процесса. В этой связи представляется интересным приведенный ниже клинический случай, диагноз рака поджелудочной железы в котором был подтвержден только по результатам аутопсии.

Клинический случай

Больной И., 54 лет, находился на лечении с 12.04 по 04.05.2016 г. в МБУЗ КГК БСМП, из них в неврологическом отделении — с 12 по 18.04, в первом терапевтическом отделении (ТО) — с 18 по 26.04, в реанимационном отделении — с 26.04 по 04.05.2016 г., где в 06:00 04.05 была констатирована биологическая смерть.

При поступлении жаловался на преходящее нарушение речи, онемение левых конечностей, боли в нижних конечностях, резкую слабость в ногах, трудности при ходьбе, повышение температуры тела до 38°C, слабость, разбитость, тошноту, снижение массы тела на 15 – 20 кг за 9 месяцев.

Из анамнеза: заболел остро 11.04.2016 г., когда вечером появились речевые нарушения. Доставлен бригадой скорой помощи, госпитализирован в неврологическое отделение БСМП, из которого после исключения неврологической патологии 18.04.2016 г. переведен в первое терапевтиче-

ское отделение с диагнозом «лихорадка неясного генеза». В течение последних 4-х лет периодически беспокоили боли в суставах. Принимал диклофенак до 8 – 10 раз в год в/м. В 2014 г. выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу асептического некроза. В течение 1,5 лет отмечал бурситы локтевых суставов, периодически появлялась припухлость лучезапястных, локтевых суставов, субфебрильная температура. В январе 2016 г. резко увеличился в объеме правый коленный сустав, повысилась температура до 39°C. Прошел лечение в ревматологическом отделении ККБ № 1, выписан с улучшением с диагнозом «подагра». С января месяца отмечал периодическое повышение температуры тела до 38°C, самостоятельно принимал жаропонижающие препараты.

При госпитализации в первое ТО кожные покровы бледные, чистые. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах, перистальтика выслушивается, на животе имеются стрии розового цвета. Печень на 2 см выступает из-под края реберной дуги, размер по Курлову — 12х10х8 см. Селезенка и почки не пальпируются. Пастозность голеней, стоп. Деформация коленных суставов, движения в них ограничены, имеется припухлость, при пальпации отмечается болезненность левого коленного сустава.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований

Исследование на ВИЧ, прокальцитонин, тест, LE клетки, антистрептолизин-О, ревмофактор, малярию, сальмонеллез, антиген Провачека, реакция прямой гемагглютинации (РПГА) — отрицательные. Посевы крови от 26 и 27.04 и мочи от 20.04.16 г. стерильны. В динамике в общем анализе крови наблюдалось снижение количества эритроцитов с 4,01 Т/л до 2,75 Т/л, гемоглобина со 100 г/л до 73 г/л, увеличилось число лейкоцитов с 8,2 Г/л до 15,6 Г/л. Показатели биохимии исходно были в пределах нормы, за исключением повышенного уровня СРБ 188,0 мг/л. В динамике выявлено снижение уровня железа до 7,6 мкмоль/л, повышение уровней мочевины до 46,4 ммоль/л, креатинина до 403,0 мкмоль/л, СРБ до 208 мг/л, снизился общий белок до 54,0 мг/л, уровень витамина В12 в норме. Онко-маркеры 19.04.16: параметры АФП, РЭА, СА 19-9, PSA укладывались в нормальные показатели. LE-клетки отсутствуют. Гликемический профиль 27.04.16: 8,83 – 13,0 – 19,2 – 10,3 ммоль/л. Параметры коагулограммы исходно и в динамике — в пределах нормы. Анализ спинномозговой жидкости от 25.04.16 г.: общий белок — 0,67 г/л, глюкоза — 3,6 ммоль/л, хлориды — 129,0 ммоль/л, количество — 2 мл, цвет - бесцветная, прозрачность - полная, цитоз 4,8х10⁶/л, нативно: эпителий 0 – 2 – 3 в п/зр., лейкоциты 0 – 0 – 1 в п/зр., эритроциты 0 – 1 – 1 в п/зр.

Общий анализ мочи: белок — 0,389 г/л, в остальном — без патологии. В динамике белок (0,3 г/л), эпителий (6 – 7 – 8 в п/зр.), лейкоциты (9 – 10 – 11 в п/зр.), слизь +, бактерии ++, грибки ++. В анализе мочи по Нечипоренко 19.04.16 г. лейкоциты — лейкоцитурия, эритроциты — 600, цилиндры гиалиновые — 600.

Таким образом, наблюдали повышение СРП, постепенное нарастание мочевины, креатинина крови, повышение глюкозы крови, протеинурию, лейкоцитурию, гематурию.

Компьютерная томография головного мозга, грудной клетки 12.04 и 13.04.16 г.: КТ-признаки сосудистой энце-

фалопатии. Поствоспалительные изменения обоих легких. Очагового и объемного поражения структур головного мозга не выявлено. Киста левой верхнечелюстной пазухи.

Компьютерная томография забрюшинного пространства, брюшной полости 15.04.16 г.: данных за объемный процесс, гиперплазию надпочечников не выявлено. МКБ, мелкие конкременты средних групп чашек правой почки, верхней и средних групп чашек левой почки. Диффузные изменения печени. КТ-признаки хронического панкреатита. Вариант формы желчного пузыря, признаки «застойного» пузыря. Атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты.

Больной осмотрен эндокринологом (от 15.04.16 г.: синдром гиперкортицизма? синдром гиперальдостеронизма? гипотиреоз?); инфекционистом (от 19.04.16 г.: данных за острое инфекционное заболевание нет); дерматовенерологом (от 19.04.16 г.: себорейный дерматит).

Эхокардиография от 19.04.16 г.: аорта на уровне с. Вальсальвы диаметром 34 мм, в восходящем отделе 36 мм, стенки значительно уплотнены. Кольцо аортального клапана (АК) значительно уплотнено, с вкраплениями солей кальция. Створки АК значительно уплотнены, утолщены, спаяны по правой коронарной комиссуре, с вкраплениями солей кальция. Амплитуда раскрытия АК достаточная. Допплерография АК: АР +. *Левое предсердие* — 38 – 39 мм. *Левый желудочек (ЛЖ)*: полость ЛЖ — 40 мм, межжелудочковая перегородка — 10 – 11 мм, задняя стенка ЛЖ — 10 мм. Общая сократимость миокарда ЛЖ более — 55 %. Локальная сократимость миокарда ЛЖ не нарушена. *Митральный клапан (МК)*: кольцо МК уплотнено. Створки МК уплотнены. Противофаза есть. Допплерография МК: трансмитральный кровоток с ППН. *Правое предсердие*: не расширено. *Правый желудочек*: не расширен. *Трикуспидальный клапан (ТК)*: створки уплотнены, доплерография ТК: ТР +. *Легочная артерия (ЛА)*: без четких признаков легочной гипертензии по Д-поток. Клапан ЛА без особенностей. *НПВ*: не расширена, реакция на фазы дыхания адекватная. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ЭХО-признаки атеросклероза аорты. Ранний кальциноз АК, возможно, на фоне врожденной аномалии строения АК.

Электрокардиография от 12.04, 18.04 и 21.04.16 г.: нормальное положение ЭОС. Синусовый ритм с ЧСС 90 в минуту. Умеренно выраженные диффузные изменения миокарда.

Эзофагогастродуоденоскопия от 21.04.16 г.: пищевод свободно проходит, стенки эластичные, перистальтика вялая. Слизистая тусклая серо-розового цвета, покрыта серым налетом. Кардия на уровне 38 см от резцов, полностью не смыкается, Z-линия сглажена. В желудке большое количество ослизненного содержимого. Складки слизистой большой кривизны низкие, ориентированы продольно, эластичные, при инсуффляции воздуха расправляются. Слизистая пестрая за счет очагов атрофии и гиперемии. Привратник проходит. Луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) не деформирована, слизистая ее отечна, бледно-розовая, слизистая п/б отдела отечная, бледно-розовая с лимфоангиоэктазиями, в просвете ДПК следы желчи. Заключение: Недостаточность кардии. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Хронический смешанный гастрит. Поверхностный бульбодуоденит. Косвенные признаки патологии панкреато-билиарной зоны.

Компьютерная томография тазобедренного сустава от 23.04.16 г.: левосторонний коксартроз III ст. Состояние после эндопротезирования правого тазобедренного сустава.

В динамике выполнена повторная компьютерная томография головного мозга 25.04.16 г.: очагового и объемного поражения структур головного мозга не выявлено. КТ-признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Киста левой верхнечелюстной пазухи.

УЗИ щитовидной железы от 28.04.16 г.: правая доля: 15,6x14x32,4 мм, V — 3,4 см³. Левая доля: 18x12x38,2 мм, V — 3,9 см³. Контур ровный, подвижность сохранена, эхоструктура диффузно-неоднородная. В с/3 левой доли визуализируется киста 2,2x1,7 мм. Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений щитовидной железы, мелкой кисты левой доли щитовидной железы.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, общее состояние больного оставалось тяжелым, 26.04.16 г. в связи с ухудшением состояния переведен в реанимационное отделение. С 26.04.16 г. больной находился на вспомогательной вентиляции легких. Состояние больного оставалось крайне тяжелым, несмотря на проводимую интенсивную терапию.

04.05.16 г. на ЭКГ зафиксирована асистолия, были начаты реанимационные мероприятия по схеме. 04.05.16 г. в 6:00 была констатирована биологическая смерть.

Окончательный диагноз был следующим: два конкурирующих заболевания — сепсис и недифференцированный васкулит.

Осложнения. Полиорганная недостаточность с поражением почек: Хронический пиелонефрит, в стадии активного воспаления с нарушением азотовыделительной функции почек. МКБ. Мелкие конкременты обеих почек. ХБП IV ст. (СКФ 20 мл/мин). ХПН II ст. Дисметаболическая энцефалорадикулополинейропатия. Поражение черепных нервов. Нарушение функции ходьбы. Астенический синдром. Отек головного мозга, легких. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. ДН III ст. ИВЛ с 26.04.16 г.

Сопутствующие заболевания:

1. Транзиторная ишемическая атака в бассейне правой передней мозговой артерии с регрессом дизартрии, гемипарестезии слева.
2. Подагра, хронический подагрический артрит, тяжелое течение, тофусная форма, с поражением почек (нефропатия, ХБП, микролиты правой почки).
3. Левосторонний коксартроз III ст. Состояние после эндопротезирования правого тазобедренного сустава (2014 г.). ФНС II ст.
4. Гипертоническая болезнь 3 ст., риск 4 (очень высокий). ХСН I ст., II ФК.
5. ГЭРБ: катаральный рефлюкс-эзофагит. Хронический смешанный гастрит. Поверхностный бульбодуоденит. Хронический билиарнозависимый панкреатит, ремиссия.
6. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Флеботромбоз (2014, 2016 гг.).
7. Вторичная анемия легкой степени тяжести.
8. Синдром гиперкортицизма? Синдром гиперальдостеронизма? Гипотиреоз?
9. Киста левой верхнечелюстной пазухи.
10. Себорейный дерматит.
11. Паранеопластический синдром?

По результатам патологоанатомического исследования выставлен диагноз. Основное заболевание — рак поджелудочной железы с прорастанием в забрюшинную клетчатку, желудочно-ободочную связку, малый сальник на фоне хронического панкреатита.

Осложнения: паранеопластический синдром: клинически — нефропатия, эндокринопатия, энцефаломиелопатия, анемия, гипертермия, остеопатия, себорейный дерматит, соматическое истощение, астенический синдром. Эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки. Интубационный ларинготрахеит.

Патологоанатомический эпикриз.

На вскрытии у умершего И., 54 лет, обнаружен рак поджелудочной железы 4 стадии с прорастанием окружающих тканей. Клинически опухолевый процесс манифестировал паранеопластическим синдромом с мультилокальными проявлениями и кахексией. Причиной смерти явилось прогрессирование опухолевого процесса и паранеопластического синдрома, приведшее к интоксикации, полиорганной дисфункции и полиорганной недостаточности.

Установлено расхождение диагнозов 2 категории.

Заключение

Проанализировав клинический случай, можно прийти к выводу, что причиной расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов могло быть нетипичное течение опухолевого процесса, поскольку при многоплановом лабораторно-инструментальном обследовании пациента данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в поджелудочной железе, получено не было. Полиорганные клинические проявления укладывались в картину паранеопластического синдрома.

Не исключено, что при использовании ряда дополнительных методов обследования, таких как магнитно-резонансное исследование, холецистопанкреатохолангиография или лапароскопия с интракорпоральным ультразвуковым исследованием с последующей биопсией, можно было бы верифицировать диагноз рака поджелудочной железы, но в данном конкретном случае связать скудную клинко-лабораторно-инструментальную картину с симптомами этого заболевания было затруднительно.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует атипичное течение опухолевого процесса, когда при использовании различных методов лабораторно-инструментального исследования, в том числе выполненной компьютерной томографии брюшной полости, данных, свидетельствующих об опухолевом процессе в поджелудочной железе, получено не было. Вопрос о применении дополнительных методик в каждом случае должен решаться индивидуально, опираясь на проявления заболевания.

Повлияла ли на время наступления смерти несвоевременная диагностика заболевания? На этот вопрос можно однозначно ответить отрицательно, так как больной был госпитализирован в стационар на этапе множественных метастазов опухоли и наличия полиорганной недостаточности.

Описание современного состояния диагностики РПЖ с приведением клинического примера из практики дополнит знания врачей о данной патологии. Однако наши наблюдения показывают, что диагностика РПЖ, даже при использовании компьютерных методов визуализации, может иметь определенные трудности и не всегда выполняется прижизненно.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Исследование одобрено Этическим Комитетом при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (протокол № 1 от 17 января 2020 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Сетдинова Г.Р. *Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы*. М.: Видар-М, 2013. ISBN 978-5-88429-191-1.
2. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(12):699-708. DOI:10.1038/nrgastro.2009.177.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2011;22(3):54-92. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17334088.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. ISBN 978-5-85502-227-8.
6. Баранников А.Ю., Сахо В.Д. Актуальные проблемы хирургического лечения заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;1:143-154. DOI:10.25207/1608-6228-2018-25-1-143-154.
7. Nagriala AM, China VT, Sjoquist KM, Pajic M, Horvath LG, Biankin AV, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2015;96(3):483-497. DOI:10.1016/j.critrevonc.2015.07.007.
8. Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57(11):2261-9. DOI: 10.1007/s00125-014-3361-2.
9. Jurowich C, Meyer W, Fdamus R., Kaiser A. Portae vein resection in the framework of surgical therapy of pancreatic head carcinoma: clarification of indication by improved preoperative diagnostic procedures. *Chirurg*. 2010;71(7):803-807. DOI:10.1007/s001040051139.
10. Mizumoto R., Hamada N. Carcinoma pancreatic head. *Nippon. Yeka Yarkkai Zasshi*, 2010;101(12):869-876.
11. Wang L Zhao VP, Lee C, Liao Q. Diagnosis and treatment of malignant pancreatic endocrine tumor. *Journal of Clinical Medicine*. 2004;19(2):130-3. PMID: 15250251
12. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD., Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16022. DOI: 10.1038/nrdp.2016.22.
13. Stepanova Yu.A., Vetsheva N., Karmazanovsky G.G., Kriger A.G., Gorin D.S., Shchegolev A. Radiology diagnostics of solidpseudopapillary pancreatic tumors at the stages of surgical treatment. *HPB: The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(2):276-277. DOI:10.1111/hpb.12231.
14. Араблинский А.В. Диагностика опухолей поджелудочной железы при помощи компьютерной и магнитно-резонансной томографии. *Медицинский алфавит*. 2013;3-4(3):38-42. eLIBRARY ID: 21184990.
15. Hartman DJ., Krasinskas AM. Assessing treatment effect in pancreatic cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136:100-09. DOI:10.5858/arpa.2011-0144-RA.
16. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Патютко Ю.И., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2019;7(32):456-468. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468.
17. Dusch N, Weiss C, Strbel P, Kienle P, Post S, Niedergethmann M. Factors predicting long-term survival following pancreatic resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: 40 years of experience. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:674-681. DOI: 10.1007/s11605-013-2408-x.
18. Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е., Котельников А.Г. Различные виды панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции. *Анналы хирургической гепатологии*. 2013;18(3):9-14. DOI:10.16931/1995-5464.2019345-53.

Информация об авторах

Породенко Наталья Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-8175-0537, e-mail: nporodenko@mail.ru.

Звягинцева Юлия Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Запеева Валентина Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. e-mail: valiazapeeva@mail.ru.

Сиротенко Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. e-mail: sirotenko1977@mail.ru.

Кузнецова Марина Никифоровна, к.м.н., заведующая терапевтическим отделением № 1, ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар, Россия.

Коротких Альбина Александровна, врач терапевтического отделения № 1, ГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Краснодар, Россия.

Information about the authors

Natalya V. Porodenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-8175-0537, e-mail: nporodenko@mail.ru.

Ulia G. Zvyaginceva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Valentina V. Zapevina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: valiazapevina@mail.ru.

Dmitriy V. Sirotenko, Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: sirotenko1977@mail.ru.

Marina N. Kuznecova, Cand. Sci. (Med.), Clinical Emergency Hospital; Krasnodar, Russia.

Albina A. Korotkih, Clinical Emergency Hospital; Krasnodar, Russia.

© Шлык С.В., Крамская С.В., 2020

ДОНСКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ НАУЧНАЯ ШКОЛА

С.В. Шлык, С.В. Крамская

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

В статье представлен исторический материал о терапевтических школах на Дону от их зарождения до настоящих дней. История терапевтических школ тесно переплетается с историей терапевтических сообществ, у истоков создания которых стояли выдающиеся ученые и клиницисты, оставившие яркий след в развитии Донской медицины. Их последователи все свои усилия направляли на развитие внутренней медицины в регионе, сохранения преемственности и лучшие профессиональные традиции. Сегодня появляются новые лидеры, вокруг которых формируется яркая региональная терапевтическая школа.

Ключевые слова: научная школа, терапия, кафедра, клиника.

Для цитирования: Шлык С.В., Крамская С.В. Донская терапевтическая научная школа. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(1):106-109.

Контактное лицо: Крамская Светлана Владимировна, sveta011961@mail.ru.

THE DON THERAPEUTIC SCIENTIFIC SCHOOL

S.V. Shlyk, S.V. Kramskaya

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

The article presents a historical review of therapeutic schools in the Don region from the time of their origin up to the present day. The history of therapeutic schools is closely connected with the history of therapeutic communities, their foundation being laid by the outstanding scientists and clinicians, who marked the bright period in the development of the Don medicine. Their disciples put a lot of effort into further improvement of internal medicine in the region, maintaining the best professional traditions. Today new personalities are taking the leading positions and head up a celebrated regional school of therapeutics.

Keywords: scientific school, therapy, department, clinic.

For citation: Shlyk S.V., Kramskaya S.V. The Don Therapeutic Scientific School. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(1):106-109.

Corresponding author: Svetlana V. Kramskaya, sveta011961@mail.ru.

Донская терапевтическая научная школа создана на основе кафедр Ростовского государственного медицинского университета, организованных в начале XX в. В 1915 г. в Ростов-на-Дону был эвакуирован Императорский Варшавский университет. На медицинском факультете осуществляли свою деятельность четыре терапевтические кафедры: частной патологии внутренних болезней, общей терапии и врачебной диагностики с клиникой, факультетской терапевтической клиники и госпитальной терапевтической клиники. Первые две кафедры давали базовые пропедевтические и параклинические знания, а кафедры факультетской и госпитальной терапии завершали формирование у студентов клинического мышления путем их активной работы в клинике и применения на практике полученных теоретических знаний. Медицинский факультет и его клиники по прибытии в Ростов-на-Дону были размещены на базе городской Николаевской больницы.

Вся тяжелая работа по эвакуации была возложена на проф. З.И. Гутникова, который с января 1915 г. исполнял обязанности руководителя кафедры госпитальной терапевтической клиники. Зиновий Васильевич был известным профессором, за свои профессиональные заслуги был награжден орденами Св. Анны II степени, Св. Станислава II степени, имел чин действительного статского советника. Первые месяцы работы в Ростове-на-Дону он занимался обустройством сразу трех терапевтических кафедр: общей терапии и врачебной диагностики, госпитальной терапии, а также переданной ему проф. И.А. Игнатовским кафедрой факультетской терапии. Проф. И.А. Игнатовский в связи с началом Первой мировой войны был командирован в распоряжение общества Красного Креста в Петербург для оказания помощи на фронте. К сожалению, жизнь З.В. Гутникова сложилась трагично: в 1920 г. он был расстрелян¹.

¹ Гасанов М.З., Терентьев В.П. Очерки истории кафедры госпитальной терапии (с воспоминаниями, биографиями и портретами). — Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2015. — 200 с.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней создана в 1915 г. (до 1920 г. она носила название «кафедра частной патологии и терапии») под руководством проф. Н.И. Мухина. Выдающийся психиатр, невролог, он подготовил трехтомный учебник для медицинских вузов «Руководство по внутренним болезням», открыл дорсальное ядро продолговатого мозга. Впервые в мире он выделил сифилитическую форму спинномозгового паралича. Затем в 1927 г. кафедру возглавил Б.А. Коган, научные работы которого академик И.П. Павлов назвал «фактами выдающейся научной ценности», включил в девятую главу Павловских лекций материал о работе больших полушарий головного мозга. Б.А. Коган внес существенный вклад в изучение роли центральной нервной системы в развитии внутренних болезней. Руководившие кафедрой проф. Б.Н. Михайлов и проф. Л.Б. Андреев, доц. Н.М. Федорова активно разрабатывали кардиологическое направление. Проф. Л.Б. Андреев — автор оригинального метода оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы кинетокардиографии. Проф. Н.Е. Федоров и доцент кафедры А.А. Лактионова стали основателями научной гастроэнтерологической школы в Ростове-на-Дону.

С 1994 г. кафедру пропедевтики внутренних болезней возглавляет проф. А.В. Ткачев. Приоритетным научным направлением кафедры является изучение функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, воспалительных заболеваний кишечника. Результатом научных исследований под руководством проф. А.В. Ткачева стала защита двух докторских и десяти кандидатских диссертаций. Кафедра выступила учредителем Ассоциации гастроэнтерологов Дона (1995 г.). Проф. А.В. Ткачев — главный внештатный специалист гастроэнтеролог Ростова-на-Дону и МЗ Ростовской области.

Кафедра госпитальной терапии (кафедра внутренних болезней № 1) была основана в мае 1916 г. В ее состав вошла Госпитально-терапевтическая клиника, которую возглавлял с марта 1915 г. известный клиницист, ученик академика И.П. Павлова проф. И.В. Завадский. Руководимый им коллектив кафедры проводил целенаправленную работу по ликвидации широко распространенных тогда инфекционных заболеваний: сыпного тифа, малярии, бруцеллеза. Под руководством проф. И.В. Завадского было подготовлено три доктора медицинских наук, пять профессоров и семь доцентов. Многие в будущем знаменитые врачи прошли школу проф. Игоря Владимировича Завадского, а именно академик Г.П. Руднев, профессора Б.Н. Страдомский, А.С. Воронов, Б.А. Коган, В.С. Нестеров, Т.Т. Глухенький и др. С 1932 по 1954 гг. кафедрой госпитальной терапии руководил проф. А.С. Воронов, который активно изучал проблемы гематологии, большое внимание в своей деятельности уделял клиническим разборам и вопросам дифференциальной диагностики в клинике внутренних болезней. Проф. Иванов Н.М., возглавлявший кафедру в 1954 – 1972 гг., внес существенный вклад в организацию и совершенствование кардиоревматологической помощи населению. Под руководством проф.

А.Г. Пономаревой (1972 – 1993 гг.) на кафедре активно развивались научные направления по изучению патогенеза, диагностики и лечения ишемической болезни сердца. Одной из первых в стране Антонина Георгиевна Пономарева начала изучать эффективность тромболитических препаратов, способствовала их внедрению в лечение пациентов с инфарктом миокарда.

С 1993 г. кафедрой руководит проф. В.П. Терентьев, заслуженный врач РФ, лауреат премии в области науки и образования им. М.В. Ломоносова (2005), лауреат национальной премии в области кардиологии «Пурпурное сердце» (2010), полномочный представитель Российского научного медицинского общества терапевтов в ЮФО. За годы работы им создана яркая региональная научная терапевтическая школа. Владимир Петрович — автор более 380 работ, 3 монографий, 23 патентов РФ. Под его руководством защищено 5 докторских и 43 кандидатских диссертационных работ.

Основные научные направления кафедры — изучение особенностей клиники, диагностики и лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, в том числе у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом и заболеваниями щитовидной железы. Результаты научных исследований, выполняемых сотрудниками кафедры, позволяют формировать новые лечебно-диагностические подходы, расширяющие возможности современной терапевтической клиники. В стенах кафедры начинали свою деятельность многие ученые и клиницисты, которые сегодня являются лидерами новых научных направлений.

Клиника факультетской терапии (кафедра внутренних болезней № 2) была основана в 1916 г. проф. А.И. Игнатовским, однако полноценный учебный процесс начался только в конце 1920 г. В 1916 г. проф. А.И. Игнатовский издал учебник «Клиническая семиотика и симптоматическая терапия». В последствии А.И. Игнатовский эмигрировал в Германию, потом в Сербию, где в 1922 г. стал профессором в Белградском университете¹. На должность заведующего кафедрой был назначен Э.М. Кастанаян^{2,3}. В 1920 г. он был избран профессором терапевтической клиники медицинского факультета и оставался на своем посту до 1940 г. Круг интересов кафедры был определен требованиями того времени: основные работы были посвящены проблемам малярии, пищевых интоксикаций и инфекций, патогенеза и классификации желтух и циррозов печени. По этим темам были защищены две докторские и восемь кандидатских работ. Научные труды, опубликованные Э.М. Кастанаяном, были посвящены патологии центральной нервной системы, а также терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек, туберкулеза и гипертонической болезни. С 1940 г. кафедрой заведовал ученик Э.М. Кастанаяна проф. С.С. Миндлин. На кафедре активно изучались болезни печени и желчевыводящих путей, септический эндокардит, язвенная болезнь, болезни почек.

¹ Васильев К.К. Эмиграция отечественных врачей в Германию после 1917 года. Источник: https://otherreferats.allbest.ru/history/00080884_0.html. Дата обращения: 18.04.2020

² Терентьев В.П., Гасанов М.З., Чесникова А.И., Батюшин М.М. Судьбой и временем хранимы. Ростов-на-Дону: РостГМУ; 2016.

³ Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Кастанаян Эммануил Мартынович. Исторический очерк и научные труды. Монография. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 2014.

В период с 1953 по 1963 гг. кафедрой руководил профессор Н.К. Грабенко, под руководством которого основным направлением кафедры стали исследования в области кардиологии, являющиеся одним из приоритетов в настоящее время. С 1963 по 1999 гг. кафедру возглавлял Заслуженный деятель науки РФ проф. Б.И. Воробьев, ставший основателем научной школы, одной из крупнейших на Юге России. Б.И. Воробьев внес большой вклад в развитие и становление кардиологической службы на Дону. Под его руководством было защищено 4 докторских и 45 кандидатских диссертаций. С 1999 г. кафедрой заведует проф. А.А. Кастанаян, заслуженный врач РФ. В настоящее время основными направлениями научных исследований кафедры являются изучение патогенеза, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (руководитель — проф. А.А. Кастанаян) и патологии почек (руководитель — проф. М.М. Батюшин). За этот период под руководством профессора А.А. Кастанаяна защищено 22 кандидатских диссертаций, под руководством проф. М.М. Батюшина — 19 кандидатских и 1 докторская диссертация.

В 1975 г. на базе терапевтического отделения МСЧ завода «Ростсельмаш» была организована кафедра терапии педиатрического факультета (кафедра внутренних болезней № 3), которую возглавил проф. Э.Д. Бровкович. С 1980 г. приказом ректора кафедра стала опорным пунктом РОДНИИ на заводе «Ростсельмаш». В течение нескольких лет на базе горбольницы № 10 научная группа кафедры осваивала и внедряла в широкую практику передовые методики того времени: диагностические нагрузочные тесты (велозергometriю), фонокардиографию, полиреографию, ультразвуковую доплерокардиографию, капилляроскопию, ультразвуковое исследование внутренних органов и др. В терапевтическом отделении больницы в плановом порядке проводилась электроимпульсная терапия. Впервые в стране был создан кабинет профилактической кардиологии непосредственно в цехе завода «Ростсельмаш». Кафедральная лаборатория в те годы уже была прообразом современных лабораторий: там работали мощные холодовые центрифуги, газовые анализаторы, электронный счётчик клеток крови, лазерный денситометр, современные спектрофотометры. На кафедре преподавалась факультетская и госпитальная терапия для студентов педиатрического факультета, а также курс военно-медицинской терапии для студентов V курса. Под руководством проф. Э.Д. Бровковича было защищено 3 докторских и 9 кандидатских диссертаций. С 2005 по 2007 гг. кафедрой заведовал проф. В.Б. Воробьев.

В октябре 2007 г. заведующей кафедрой была избрана проф. Н.И. Волкова, с приходом которой кафедра обрела «вторую молодость». Наталья Ивановна сохранила прежние традиции кафедры и обозначила новые перспективы. Сотрудниками кафедры были разработаны новые современные учебные пособия по изучаемым разделам внутренних болезней, выполненные в интерактивной и удобной для обучающихся форме. В 2013 г. Наталья Ивановна назначена проректором по научной работе РостГМУ. Основные научные направления кафедры в последние годы — изучение распространенных неинфекционных заболеваний (артериальной гипертензии, ожирения, ишемической болезни сердца), ассоциированных с сахарным диабетом; эндокринной патологии в

клинике внутренних болезней; репродуктивного здоровья мужчины и женщины. Наталья Ивановна имеет шесть изобретений, защищенных патентами РФ. Под ее руководством защищены одна докторская и семь кандидатских диссертаций. Научные исследования, проводимые на базе кафедры, получают самую высокую оценку как российского, так и мирового научного сообщества, а их результаты успешно внедряются в практическое здравоохранение. Сотрудники кафедры активно участвуют в организации и проведении научных конференций, симпозиумов, семинаров, мастер-классов и иных мероприятий, проводимых в РостГМУ.

Кафедра терапии (кафедра внутренних болезней № 4) ФПК и ППС создана 1 февраля 1983 г. С момента образования кафедрой руководила проф. Л.И. Кательницкая. Она создала научную школу, при этом особое внимание всегда уделяла вопросам современной кардиологии. Под руководством профессора Л.И. Кательницкой защищены 1 докторская и 31 кандидатская диссертации. Коллектив кафедры подготовил организационно-методическую базу для открытия новых кафедр. В 1985 г. на базе кафедры был открыт курс скорой и неотложной помощи, который был вскоре реорганизован в самостоятельную кафедру скорой и неотложной помощи ФПК и ППС. Опыт подготовки и проведения первых циклов для врачей общей практики в последующем был использован при организации кафедры общей врачебной практики и семейной медицины.

С сентября 2008 г. по настоящее время кафедрой заведует проф. С.В. Шлык. Основное научное направление кафедры — изучение эпидемиологии, клинко-патогенетических и лечебно-диагностических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, с учетом гендерно-возрастных характеристик, а также фармако-экономический анализ при разных подходах к ведению больных. Под руководством проф. С.В. Шлык защищено 2 докторских и 11 кандидатских диссертаций. На кафедре работают три доктора и пять кандидатов медицинских наук. Коллектив кафедры активно участвует в лечебно-диагностическом процессе на клинических базах, к которым относятся КБ №1 ФГУ «Южный окружной медицинский центр ФМБА», МЛПУЗ ГБСМП № 2, ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» РО и МЛПУЗГБ № 8.

В августе 2007 г. была образована кафедра поликлинической терапии. У истоков создания кафедры — курс поликлинической терапии кафедры внутренних болезней №2, который возглавлял доцент, к.м.н. О.Н. Кобзарь. Кафедрой заведует проф. А.Д. Багмет. В связи с изменением стратегии подготовки, необходимостью обучения выпускников профессиональным навыкам врача, осуществляющего первичную медико-санитарную помощь населению, перед коллективом кафедры поставлены задачи ознакомить студентов с основными принципами организации лечебно-профилактической помощи в условиях поликлиники, особенностями амбулаторного лечения и профилактики хронических заболеваний, развить навыки клинического мышления. С учетом реализуемых задач определены основные научные направления кафедры: изучение особенностей диагностики и лечения хронических неинфекционных заболеваний у коморбидных больных в амбулаторных условиях. Сотрудниками кафедры опубликовано более 130 научных трудов. Под руководством проф. А.Д. Багмет защищено пять кандидатских диссертаций.

Таким образом Донская терапевтическая научная школа прошла более чем столетний, блистательный путь в своем становлении и развитии. Происходила смена научных приоритетов, возникали новые направления, но оставалось самое главное в научной школе — уважение к учителям, их открытиям, которые служи-

ли и будут служить на пользу нации и человечества в целом.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

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

Крамская Светлана Владимировна, к.и.н., доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sveta011961@mail.ru.

Information about the authors

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Svetlana V. Kramskaya, Cand. Sci. (History), Associate Professor Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sveta011961@mail.ru.

© Брижак З.И., 2020

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

З.И. Брижак

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

Современные потребности общества в эффективной системе управления здравоохранением, обеспечение доступности и качества медицинской помощи обусловили существенное обновление законодательства. К безусловно положительным тенденциям следует отнести модернизацию понятийного аппарата, обеспечение качества медицинской помощи посредством разработки не только порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи, но и клинических рекомендаций; обеспечение доступности паллиативной помощи и облегчения боли, возможности посещения пациентов в отделении реанимации; оптимизацию обязательного медицинского страхования, правовых гарантий лекарственного обеспечения. основополагающая роль в правовом регулировании сферы здравоохранения отведена федеральным законам. Важное значение имеют и подзаконные нормативно-правовые акты, принимаемые Правительством Российской Федерации, Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: законодательство, охрана здоровья, доступность и качество медицинской помощи.

Для цитирования: Брижак З.И. Тенденции развития законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(1):110-112.

Контактное лицо: Брижак Зинаида Игоревна, fpk_pps@rostgmu.ru.

TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF LEGISLATION OF THE RUSSIAN FEDERATION IN THE FIELD OF HEALTH PROTECTION

Z.I. Brizhak

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

The modern needs of society for an effective system of health management, accessibility and quality of medical care have led to a significant update of the legislation. Certainly positive trends include modernization of the conceptual apparatus, ensuring the quality of medical care through the development of not only medical care procedures, medical care standards, but also clinical recommendations; ensuring availability of palliative care and pain relief, possibility of visiting patients in the intensive care department; optimization of compulsory health insurance; legal guarantees of drug security. Federal laws have a fundamental role to play in the legal regulation of health care. By-laws adopted by the Government of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation are also important.

Key words: legislation, health, accessibility and quality of health care.

For citation: Brizhak Z.I. Trends in the development of legislation of the Russian Federation in the field of health protection. South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(1):110-112.

Corresponding author: Zinaida I. Brizhak, fpk_pps@rostgmu.ru.

Введение

В Стратегии национальной безопасности Российской Федерации развитие здравоохранения и укрепление здоровья обозначены как важнейшее направление, для реализации которого проводится долгосрочная государственная политика¹. Актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена тем, что законодательство в сфере

здравоохранения динамично развивается. Причем модернизируются не только нормативные правовые акты, устанавливающие основы охраны здоровья (правовые, организационные, экономические), но и гарантии реализации прав граждан в данной сфере. Кроме этого, развитие медицинских технологий влечет расширение сферы общественных отношений, нуждающихся в правовом регулировании. Это относится к геномике, биомедицине,

¹ Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации».

клонированию и пр., и неизбежно влечет совершенствование законодательства. Опросы, связанные с развитием здравоохранения, укрепления здоровья населения отнесены к вопросам национальной безопасности.

21 января 2011 г. был принят федеральный закон №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее также — Закон об основах охраны здоровья граждан). Названный закон пришел на смену «Основам законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», которые были утверждены Верховным Советом Российской Федерации 22 июля 1993 г. Неоднократно в данный нормативно-правовой акт вносились изменения, но он не отвечал современным реалиям. А потому закономерным стало принятие Закона об основах охраны здоровья граждан, который стал основополагающим нормативным актом в сфере охраны здоровья. Связано это с тем, что в нем определены цели, задачи и принципы охраны здоровья населения нашего государства. Впервые на законодательном уровне было закреплено понятие «медицинская помощь», а также напрямую связанные с ним и определяющие отдельные компоненты дефиниции, такие как «медицинская услуга», «медицинское вмешательство», «профилактика», «диагностика», «лечение», «пациент», «заболевание» и др.

Законодателем был изменен подход к классификации медицинской помощи. Она стала разграничиваться по видам (первичная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологическая, медицинская помощь; скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь; паллиативная медицинская помощь). В зависимости от условий оказания помощи различают вне медицинской организации, амбулаторно, в дневном стационаре, стационарно. А по формам оказания выделяют экстренную, неотложную и плановую.

В Законе об основах охраны здоровья граждан закреплены новые принципы охраны здоровья, все принципы раскрываются, детализируются. Одной из новелл закона является закрепление не только прав, но и обязанностей граждан в сфере охраны здоровья. И несмотря на то что норма об обязанностях не предусматривает санкций за ее неисполнение, она имеет важное значение, поскольку закрепляет принцип ответственного отношения граждан к своему здоровью.

Важнейшей новацией явилось определение «порядка оказания медицинской помощи» и «стандарта медицинской помощи». Установлена обязательность их исполнения на всей территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями как государственной, муниципальной, так и частной систем здравоохранения¹. Кроме этого, Федеральным законом от 25 декабря 2018 г. №489-ФЗ введено понятие «клинические рекомендации», которые разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями и должны быть утверждены до 31 декабря 2021 г. Клинические рекомендации, до дня вступления в силу названного закона, применяются до их пересмотра.

Впервые законодательно в 2011 г. и именно в Законе об основах охраны здоровья граждан было введено понятие «паллиативная помощь». Однако целый ряд вопросов оставался неурегулированным. В этой связи 6 марта 2019 г. был принят Федеральный закон №18-ФЗ, он внес изменения в Закон об основах охраны здоровья граждан по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи. Изменения касаются толкования понятия «паллиативная медицинская помощь», которое становится более широким. Теперь становится возможным оказание такой помощи в условиях дневного стационара и на дому, а не только в амбулаторных и стационарных условиях; предоставление на дому медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем, в том числе аппаратов искусственной вентиляции легких. При этом оказывать такую помощь могут медицинские организации во взаимодействии с членами семьи пациента, лицами, осуществляющими уход за пациентом, волонтерами, а также организациями социального обслуживания, религиозными организациями, в том числе в целях предоставления такому пациенту социальных услуг, мер социальной защиты, мер психологической поддержки и духовной помощи.

Чтобы новшество заработало в полную силу, Минздрав России совместно с Минтрудом России 31 мая 2019 г. совместным приказом утвердили Положение об организации паллиативной медицинской помощи².

Еще один важный аспект был затронут законом №18-ФЗ от 6 марта 2019 г. — право на обезболивание. Были конкретизированы права пациента на облегчение боли, в том числе наркотическими и психотропными лекарственными препаратами, при этом обеспечение паллиативных пациентов лекарственными препаратами, в том числе для обезболивания, и медицинскими изделиями должно осуществляться в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. Кроме того, установлена возможность принимать решение о медицинском вмешательстве консилиумом врачей или лечащим (дежурным) врачом, если состояние пациента не позволяет выразить ему свою волю и отсутствует законный представитель.

Еще одна новелла 2019 г. — возможность посещения пациентов в отделении медицинской организации, оказывающем реанимационные мероприятия, предусмотренная федеральным законом от 29 мая 2019 г. № 119-ФЗ, которым внесены изменения в статьи 14 и 79 Закона об основах охраны здоровья граждан. Названным законом определена обязанность медицинской организации предоставлять возможность родственникам и иным членам семьи или законным представителям пациента посещать его в медицинской организации, в том числе в ее структурном подразделении, предназначенном для проведения интенсивной терапии и реанимационных мероприятий, в соответствии с утвержденными Минздравом России общими требованиями.

И это лишь небольшая часть весьма существенных преобразований, закрепленных в Законе об основах охраны здоровья граждан и имевших дальнейшее свое развитие в подзаконных нормативных правовых актах.

¹ Пояснительная записка «К проекту Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Заключение Комитета по охране здоровья от 20.05.2011. «На проект Федерального закона № 534829-5 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

² Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России № 372н от 31.05.2019 «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

Необходимость создания действенных механизмов обеспечения прав граждан на бесплатное оказание медицинской помощи обусловила принятие Федерального закона от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (далее также — Закон об обязательном медицинском страховании). Данным законом определены субъекты такого страхования, правовой статус застрахованных лиц, страхователей, страховщиков, порядок их взаимодействия.

В данный закон также вносились изменения. В 2019 г. они затронули такой актуальный вопрос правового регулирования, как уплата страховых взносов на обязательное медицинское страхование физических лиц, оказывающих отдельные виды услуг без регистрации в качестве индивидуальных предпринимателей (няни, репетиторы, помощники по хозяйству). Речь идет о Федеральном законе от 6 февраля 2019 г. № 6-ФЗ, которым внесены изменения в Закон об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации, относительно уплаты страховых взносов на обязательное медицинское страхование отдельных категорий физических лиц.

Закономерным стало и совершенствование законодательства в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Подход к законодательному регулированию обращения лекарственных средств был обусловлен, в том числе, изменением нормативно-правового регулирования вопросов лицензирования, ценообразования, противодействия коррупции. В результате преобразований был принят федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее также — Закон об обращении лекарственных средств). Закон ввел дополнительные понятия, гармонизированные с международной практикой, и уточнил ряд имевшихся (лекарственные препараты, общая фармакопейная статья, фармакопейная статья, нормативная документация и др.)¹. Примечателен тот факт, что Россия была в числе стран-инициаторов Конвенции Совета Европы «О борьбе с фальсификацией медицинской продукции и сходными преступлениями, угрожающими здоровью населения», которая была подписана в октябре 2011 г. в Москве². 26 декабря 2017 г. Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации ратифицировал эту Конвенцию.

Важной составляющей доступности медицинской помощи является доступность лекарственных средств. Правительством Российской Федерации ежегодно утверж-

дается Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов³.

Отношения в сфере обращения лекарственных препаратов осуществляются также путем государственного регулирования цен на них. Федеральным законом от 6 июня 2019 г. № 134-ФЗ внесены изменения в Закон об обращении лекарственных средств, которые коснулись государственного регулирования цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. В частности устанавливается, что зарегистрированная предельная отпускная цена производителя на лекарственный препарат, включенный в данный перечень, может быть перерегистрирована в сторону увеличения один раз в год, а перерегистрация указанной цены в сторону снижения должна быть осуществлена, в том числе, при снижении цены в референтных странах.

В заключение следует отметить, что изложенные в статье тезисы не претендуют на окончательное и исчерпывающее определение тенденций развития законодательства, что объясняется объективными факторами, связанными с ограниченным объемом публикации. В то же время, основываясь на этом кратком анализе, акцентируем внимание на следующем.

Современные потребности общества в эффективной системе управления здравоохранением, обеспечение доступности и качества медицинской помощи обусловили существенное обновление законодательства. Сказанное относится, в том числе, к модернизации понятийного аппарата; обеспечению качества медицинской помощи посредством разработки не только порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи, но и клинических рекомендаций; обеспечению доступности паллиативной помощи и облегчения боли, возможности посещения пациентов в отделении реанимации; оптимизации обязательного медицинского страхования; правовых гарантий лекарственного обеспечения. основополагающая роль в правовом регулировании сферы здравоохранения отведена федеральным законам. Вместе с тем не стоит умалять значения подзаконных нормативно-правовых актов, принимаемых Правительством Российской Федерации, Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторе

Брижак Зинаида Игоревна, д.п.н., доц., проректор по последипломному образованию, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: fpk_pps@rostgmu.ru.

Information about the author

Zinaida I. Brizhak, Dr. Sci. (Pedagogy), Associate Professor, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: fpk_pps@rostgmu.ru.

¹ Пояснительная записка «К проекту Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» «По проекту Федерального закона № 305948-5 «Об обращении лекарственных средств».

² Приказ Минздрава России от 13 февраля 2013 года № 66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

³ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

