

Южно-Российский журнал  
терапевтической практики

South Russia Journal  
of Therapeutic Practices

№ 2 / 2020

Том  
Vol. 1



ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY  
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

90-летию Ростовского государственного медицинского университета  
посвящается

# Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

**T.1, №2, 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:

Дата печати: 11.09.2020 г. Зак. 705  
Тираж: 1000 экз. Цена свободная

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

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

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

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

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

Дизайн, верстка – типография  
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**

**Publication Frequency: Quarterly**

**Vol.1, №2, 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)  
Droboty N.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Eliseeva L.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kanorskii S.G., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Krasnodar, Russia)  
Kastanayan A.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

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

## **EDITORIAL COUNCIL**

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

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)  
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)  
Sytyov D.A., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Tkacheva O.N., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shalnova S.A., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shikh E.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Shlyk S.V., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Rostov-on-Don, Russia)  
Yakhno N.N., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)  
Lovc 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

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

The materials of the submitted articles are  
reviewed in accordance with the requirements  
for publications regulated by the HAC.

**Executive Secretary:**  
**Dina P. Bogdanova**

### **Address of the printing house:**

Print date:                      Order.  
Circulation: 1000. Price is free

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.

**Technical editor:**  
**Anastasia V. Sokolova**

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

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Страницы истории

Крамская С.В., Шлык С.В.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ПУТЬ: ОТ ВАРШАВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДО РОСТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА .....10–21

### Оригинальные исследования

Дроботья Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженов А.А., Калтыкова В.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ С ХАРАКТЕРОМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ .....22–27

Чесникова А.И., Дзюрич Т.А., Сафроненко В.А., Терентьев В.П., Скаржинская Н.С., Годунко Е.С.

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....28–37

Хаишева Л.А., Хоролец Е.В., Суроедов В.А., Самакаев А.С., Шлык С.В.

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....38–45

Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОСЛЕ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОЙ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА .....46–53

Волкова Н.И., Джериева И.С., Пляшкевич М.В., Бровкина С.С., Кривобокова Т.С.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СНА И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ .....54–58

Кузярова А.С., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Нассер Эль Дин Е.С., Федорович И.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ МЫШЕЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ОСОБЕННОСТЯМИ ДИЕТЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ.....59–64

Ткачев А.В., Мазовка К.Е., Мкртчян А.В., Макаренко А.С., Такидзе Л.Т.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВА И ПОДБОРА АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ .....65–71

Видикер Р.В., Трубина Н.В., Бабаева А.Р.

УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ.....72–77

### Лекции

Шавкута Г.В.

ПОЛИПЫ И РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ (ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ) .....78–87

### Клинические случаи

Воробьев С.В., Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Стрельцова Е.М., Петровская Е.Ю.

СИНДРОМ ШМИДТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....88–92

### Обзоры

Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА, НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ .....93–101

Тарловская Е.И.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?.....102–108

### Страницы истории

Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Макляков Ю.С.

ЛЕТОПИСЬ РАЗВИТИЯ РОСТОВСКОЙ ШКОЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ .....109–114

### Обмен опытом

Чаплыгина Е.В., Шлык С.В., Сылка О.И., Фисунова А.Н.

РОЛЬ ВОЛОНТЕРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И В ПОВЫШЕНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ.....115–120



# CONTENTS:

## Pages of history

*Kramskaya S.V., Shlyk S.V.*

HISTORICAL JOURNEY: FROM THE UNIVERSITY OF WARSAW TO ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY .....10–21

## Origins

*Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V.*

RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISM WITH THE NATURE OF TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....22–27

*Chesnikova A.I., Dzyurich T.A., Safronenko V.A., Terentyev V.P., Skarzhinskaya N.S., Godunko E.S.*

FEATURES OF REMODELING OF THE RIGHT HEART IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE .....28–37

*Khaisheva L.A., Khorolets E.V., Suroedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V.*

STUDY OF ANGIOGENESIS FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION .....38–45

*Khripun A.V., Chesnikova A.I., Kastanayan A.A., Malevannyy M.V., Kulikovskikh Ya.V.*

LONG-TERM ECHOCARDIOGRAPHY RESULTS IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PHARMACO-INVASIVE REPERFUSION THERAPY, DEPENDING ON THE CHOICE OF THROMBOLYTIC DRUG.....46–53

*Volkova N.I., Dzherieva I.S., Plyashkevich M.V., Brovkina S.S., Krivobokova T.S.*

THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DURATION AND CARDIOMETABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS .....54–58

*Kuzyarova A.S., Batiushin M.M., Kastanayan A.A., Nasser El Dine E.S., Fedorovich I.V.*

RELATIONSHIP OF MARKERS OF MUSCLE METABOLISM WITH THE FEATURES OF DIET IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS .....59–64

*Tkachev A.V., Mazovka K.E., Mkrtchyan L.S., Makarenko A.S., Takidze L.T.*

OPTIMIZATION OF PREDICTION OF UC RELAPSE AND ADJUSTMENT OF ADEQUATE THERAPY IN PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS .....65–71

*Vidiker R.V., Trubina N.V., Babaeva A.R.*

CIRCULATING NEUROTRANSMITTER LEVELS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME: CORRELATION OF LABORATORY TESTS AND CLINICAL FINDINGS.....72–77

## Lectures

*Shavkuta G.V.*

POLYPS AND CANCER OF THE BILIARY SYSTEM.....78–87

## Clinical cases

*Vorobyev S.V., Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Streltsova E.M., Petrovskaya E.Y.*

SCHMIDT SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE.....88–92

## Reviews

*Kozioleva N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S.*

DIABETIC CARDIOMYOPATHY: DEFINITION, DIAGNOSIS CRITERIA, TREATMENT DIRECTIONS AND PREVENTION OF HEART FAILURE.....93–101

*Tarlovskaya E.I.*

THE IMPACT OF STATINS ON THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION: MYTH OR REALITY? .....102–108

## Pages of history

*Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Maklyakov Yu.S.*

CHRONICLE OF THE ROSTOV PHARMACOLOGY'S SCHOOL DEVELOPMENT .....109–114

## Experience exchange

*Chaplygina E.V., Shlyk S.V., Sylka O.I., Fisunova A.N.*

THE ROLE OF VOLUNTEERISM IN THE PREVENTION OF CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES AND IN INCREASING ADHERENCE TO A HEALTHY LIFESTYLE.....115–120

## Глубокоуважаемые коллеги!

В этом году Ростовский государственный медицинский университет отмечает 90-летний юбилей. Это важная дата, которая позволяет более детально оценить прошлое, глубже понять настоящее и использовать все знания и опыт для определения путей дальнейшего развития университета.

За 90 лет пройден большой и непростой путь. Существенно расширилась образовательная деятельность университета, открыты новые факультеты и специальности. Громадный накопленный опыт и богатые традиции позволяют обеспечивать преемственность медицинского образования и научных знаний на протяжении десятилетий.



Ростовский государственный медицинский университет по праву гордится своим научным и образовательным потенциалом, талантливыми выпускниками, сложившимися традициями. В учебном процессе максимально используются достижения современной отечественной и зарубежной науки, применяются передовые образовательные технологии.

За свою 90-летнюю историю университет воспитал не одно поколение врачей, прививая им клиническое мышление, формируя ответственность за здоровье каждого человека и общества в целом. Лучшим подтверждением успешной деятельности нашего вуза является востребованность выпускников, их значительные профессиональные достижения, основанные на глубоких знаниях. Выпускники РостГМУ достойно несут имя родной alma mater, успешно трудятся как в регионе, так и во всех уголках России, а также далеко за ее пределами.

Несомненно, в основе успехов нашего университета лежат высокий профессионализм, творческий подход, преданность профессии, увлеченность, напряженный труд каждого преподавателя и сотрудника. Мощный кадровый потенциал позволяет решать поставленные задачи и обеспечивать развитие университета.

Я поздравляю весь коллектив с юбилеем и благодарю за плодотворную совместную работу! Желаю каждому из нас новых творческих достижений, личного благополучия, крепкого здоровья, осуществления надежд и желаний, упорства и терпения на пути к поставленным целям!

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



# РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (1930–2020 гг.)





## Глубокоуважаемый Сергей Владимирович!

*Поздравляю Вас и весь коллектив Ростовского государственного медицинского университета со знаменательным событием – 90-летием со дня основания вуза!*

*За этой впечатляющей датой – большой, насыщенный значимыми событиями и яркими свершениями путь, целое созвездие выдающихся ученых, профессоров и преподавателей, уникальные научные школы.*

*Ваш вуз известен как авторитетный научный и образовательный центр на Юге России, сохраняющий лучшие традиции российской системы медицинского образования. Широкая практическая, инновационная направленность, современные технологии, новаторские проекты, которые реализует университет, позволяют вам уверенно идти в ногу со временем.*

*Ростовский государственный медицинский университет славится выдающимися научными и педагогическими кадрами. Благодаря целеустремленности, огромной созидательной энергии, творческому поиску, высокому профессионализму, умению бережно хранить заложенные традиции, ваш коллектив неизменно добивается успехов в осуществлении намеченных планов и самых смелых идей, вносит огромный вклад в развитие здравоохранения в регионе.*

*Неоспоримы высокие достижения коллектива университета в подготовке врачей разных специальностей и научных кадров. За свою долгую историю вуз вырастил целую плеяду исследователей, основателей научно-педагогических школ, подготовил тысячи высококвалифицированных специалистов.*

*Я хочу пожелать Ростовскому государственному медицинскому университету хранить, укреплять и развивать свои замечательные традиции! Пусть ваша славная история продолжается новыми яркими именами и событиями! Желаю коллективу университета процветания, неиссякаемой энергии, творческих идей, оптимизма, новых успехов в достижении намеченных целей!*



*О.М. Драпкина,  
директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России,  
главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной  
практике Минздрава России, член-корреспондент РАН*



## Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами номер журнала, посвященный 90-летию Ростовского государственного медицинского университета.

В связи со знаменательной датой номер открывает статья С.В. Крамской и С.В. Шлыка, в которой прослеживается исторический путь создания нашего вуза – от Варшавского университета до Ростовского государственного медицинского университета. Обращаясь к истокам университетской истории, авторы подробно описали основные этапы развития высшего медицинского образования на Дону, особое внимание уделяя современным достижениям РостГМУ.

Оригинальные исследования, представленные кафедрами терапевтического профиля РостГМУ, позволяют судить о научных интересах кафедральных коллективов. Впечатляет разнообразие изучаемых проблем: это патогенетические аспекты артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, факторы ангиогенеза и вопросы эффективности фармако-инвазивной реперфузионной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда, влияние длительности сна на кардиометаболические показатели пациентов с сахарным диабетом, особенности ведения пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, возможности оптимизации терапии у больных язвенным колитом и другие. Надеемся, что представленный материал заинтересует исследователей и врачей различных специальностей.

В лекции для практикующих врачей проф. Т.В. Шавкута представила современные подходы к диагностике и лечению полипов желчного пузыря, выявляемость которых в последнее время увеличилась. Предложенные алгоритмы помогут врачам снизить риск развития злокачественных новообразований билиарного тракта.

В разделе «Клинические случаи» вниманию читателей предлагается разбор истории болезни пациентки с синдромом Шмидта. Анализируя этапы заболевания, сотрудники кафедры эндокринологии РостГМУ (С.В. Воробьев, И.А. Хрипун, Н.А. Кузьменко с соавт.) подчеркивают, что аутоиммунная агрессия не может быть направлена против одного органа, и у пациентов с подтвержденным аутоиммунным заболеванием должны быть вовремя заподозрены другие патологии.

Особого внимания заслуживает тематический обзор, подготовленный коллективом авторов под руководством проф. Н.А. Козиоловой, посвященный одной из актуальнейших проблем практического здравоохранения - диабетической кардиомиопатии. В статье описаны различные точки зрения, касающиеся определения и диагностических критериев, представлены лечебные методики и направления терапии данного состояния.



Учитывая актуальность проблемы COVID-2019, чрезвычайно интересным представляется обзор, предложенный проф. Е.М. Парловской, в котором обсуждается влияние статинов на течение новой коронавирусной инфекции.

И вновь страницы истории. В статье А.В. Сафроненко, Е.В. Танцгорн, Ю.С. Махлякова изложен исторический материал о фармакологической школе на Дону, у истоков которой стояли выдающиеся исследователи и врачи.

Безусловно, внимание читателей привлечет статья о деятельности волонтеров-медиков РостГМУ, о масштабных акциях и проектах, направленных на профилактику хронических неинфекционных заболеваний и популяризацию здорового образа жизни.

Желаю приятного чтения и успехов в работе!

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

© Коллектив авторов, 2020

## ИСТОРИЧЕСКИЙ ПУТЬ: ОТ ВАРШАВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ДО РОСТОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

С.В. Крамская, С.В. Шлык

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

Цель — проследить исторический путь медицинского образования в Ростове-на-Дону. В общих чертах представлено развитие высшего образования, заложенного в Западной Европе в XII веке. Рассмотрен особый социальный статус университета, его классическое устройство и традиции. Западноевропейские модели устройства высшего образования оказали большое влияние на российские университеты. Особое внимание в статье уделяется истории основания, функционирования и судьбе Императорского Варшавского университета с 1816 г. и по 1917 г. Варшавский университет сыграл выдающуюся роль в становлении высшего образования и высшего медицинского образования на Юге России. Актуальность заявленной темы заключается в том, что развитие современной модели высшего медицинского образования, разработка программы деятельности и принципы ее реализации предполагают обращение к историческому опыту.

**Ключевые слова:** университет, статут, ректор, декан, факультет, медицина, студент.

**Для цитирования:** Крамская С.В., Шлык С.В. Исторический путь: от Варшавского университета до Ростовского государственного медицинского университета. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):10-21.

**Контактное лицо:** Крамская Светлана Владимировна, sveta011961@mail.ru.

## HISTORICAL JORNEY: FROM THE UNIVERSITY OF WARSAW TO ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY

S.V. Kramskaya, S.V. Shlyk

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

The purpose of this article is to trace the historical path of medical education in Rostov-on-Don. In general terms, the development of higher education, laid down in Western Europe in the 12th century, is presented. The special social status of the University, its classical structure and traditions are considered. Western European models of higher education had a great impact on Russian universities and in particular on the Imperial University of Warsaw. Special attention is paid to the history of foundation, functioning and fate of the Imperial University of Warsaw from 1816 to 1917. The University of Warsaw played an outstanding role in the development of higher education and higher medical education in the South of Russia. The relevance of the topic is that the development of the modern model of medical higher education the development of the program of activities and the principles of its implementation require further reference to historical experience.

**Keywords:** university, statute, rector, dean, faculty, medicine, student.

**For citation:** Kramskaya S.V., Shlyk S.V. Historical journey: from the University of Warsaw to Rostov State Medical University. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):10-21.

**Corresponding author:** Svetlana V. Kramskaya, sveta011961@mail.ru.

**Р**остовский государственный медицинский университет (РостГМУ) — один из старейших и крупнейших медицинских вузов на Юге России. Его основание неразрывно связано со знаменитым Императорским Варшавским университетом. Встречая 90-лет-

ний юбилей медицинского университета, так важно обратиться к истокам университетской истории, по своей сути, уникальной, которая содержит в своей основе лучшие интеллектуальные и научные традиции европейских университетов.

История европейских университетов насчитывает почти восемьсот лет. Бурный процесс урбанизации в Западной Европе, начавшийся в XII в., привёл к появлению новых общественно-экономических отношений. Возникла необходимость создания центра подготовки новых административных кадров в соответствии с требованиями эпохи. Такими центрами стали университеты. Университет в переводе с латинского языка означает «совокупность, объединение», иными словами, сообщество преподавателей и студентов. В христианской Европе первые университеты появились в XII в. в Болонье, Париже. Затем, в XIII в. были основаны Оксфорд и Кембридж. В XIV в. были открыты университеты в Чехии, Германии, Австрии. В конце XV в. в Европе насчитывалось 80 университетов. Часть университетов существовала на финансы самих студентов, часть финансировалась церковью, часть — светской властью. Университеты функционировали, опираясь на специальные постановления (статуты), которые утверждала местная светская и духовная власть. Только университеты имели право присуждать ученые степени и выпускать преподавателей. Это право университеты получали от представителей высшей власти в данной стране: пап, королей, императоров.

Университет и состав его преподавателей власти европейских стран очень ценили и рассматривали как интеллектуальный ресурс церкви и государства. Этим объясняется большая популярность университетов в Средние века и последующие столетия.

Структура и внутреннее устройство университетов имело определенную иерархию. Во главе учебного заведения стояло выборное лицо — Ректор, — которого выбирали профессора и студенты на определенный срок от месяца до года. Обычно это был достаточно популярный и уважаемый профессор, не моложе 25 лет, неженатый и, к тому же, клирик, то есть ученый. «Инвеститура» ректора производилась торжественным образом в церкви. В честь новоизбранного произносилась хвалебная речь. Прежний ректор возлагал на его голову шляпу (барет). Вручал ему серебряный «скипетр» как знак власти и статуты университета, чтобы он помнил, какую тяжесть принимает на себя, а в заключение новый ректор давал торжественную присягу на Евангелии» [1]. Трубили трубачи, и прежний ректор провожал настоящего ректора через весь университет к его дому и таким образом знакомил его со всеми. В обязанности ректора входило: «...ближайшее управление всеми делами университета, поддержание в нем порядка, разбор столкновений между членами университета, издание постановлений, устройство торжественных празднеств и т.д.» [2].

Именно от ректора зависело благосостояние университета. Он принимал участие во всех де-

лах университета, он отвечал за материальные средства — за их получение и распределение. При ректоре работал своеобразный совещательный орган — Совет университета, — который он собирал для решения важных вопросов. Ректор хранил университетскую печать. Должность была очень престижной. В разные периоды времени по статусу должность ректора уподоблялась папе или королю.

В университете имелись факультеты (объединения по предметам). Стандартный университет имел четыре факультета. На «младшем», или артистическом факультете обучение длилось 5 – 7 лет. Студент после испытаний получал звание бакалавра, затем магистра искусств. Для получения звания магистра студент должен быть не моложе 21 года. Получив это звание, студент мог преподавать или продолжить обучение на высших факультетах и получить степень доктора. Три «старших» или «высших» факультета — медицинский, юридический и богословский. На юридическом и медицинском факультетах учились 5 – 6 лет, на философа-богослова — 15 лет. Бакалавр, продолжающий обучение, мог выполнять обязанности преподавателей низшего ранга, быть репетитором.

Во главе факультетов стояли деканы. Декана выбирали два раза в год перед определенными праздниками, открытым голосованием. В избрании участвовали только магистры. Новый декан приносил присягу, а магистры факультета присягали ему в верности. Декан хранил печать факультета и вел общую книгу факультета, в которую записывал все важные события. При декане был Совет факультета, который собирался по его требованию [3].

Учебные планы строились на год и состояли из двух семестров: большого ординарного периода (с октября до Пасхи) и малого (с Пасхи до конца июня). Обучение велось на латинском языке. Латинский язык считался языком науки и церкви, а также выступал в роли международного языка. В университетах Европы училось очень много иностранных студентов, которые для удобства организовывали землячества (нации). Только в XV в. начался поворот к национальной языковой традиции. Очень активно за это боролся ректор Пражского университета, выдающийся оратор Ян Гус, официально выступавший против монополии латинского языка.

Структура обучения в университетах состояла из трех основных форм: лекция (lectio), объяснение текста (repetition) и диспут (disputatio). Основной формой сообщения знаний были лекции (рис. 1), так как книги были очень дороги, их было мало. Затем шли дискуссии и семинары. Лекторы читали лекции 1 – 2 часа, была принята свободная речь, как у проповедников. Ведущие профессора читали ординарные или обязатель-



ные лекции только утром (с рассвета, около 5:00 и до 9:00), младшие лекторы читали экстраординарные лекции с 18:00 до 21:00. Урок или диспут продолжался 1 – 2 часа.



Рисунок 1. Лекция в средневековом университете.

Долгое время в университетах не было аудиторий. Студенты группировались где-нибудь в

одном месте и сидя слушали профессоров. Некоторые профессора читали лекции в арендованных у города помещениях. Позднее, в XIV в., Болонский университет стал строить здания, в которых были комнаты для студентов. Затем появились длинные столы для студентов (20 человек), прототипы будущих парт.

Обучение во всех университетах было платным. Каждая дисциплина стоила определенную сумму, для получения степеней бакалавра и магистра тоже взималась плата. Посещаемость занятий не фиксировалась, студент сам посещал их по своему желанию.

Студенты называли свой университет «Alma Mater» («Кормящая Мать»).

На территории средневековой Польши, в Кракове 12 мая 1364 г. король Казимир III Великий основал университет, который после его смерти в 1370 г. пришел в упадок. Через 30 лет, в 1400 г. король Владислав Ягайло снова открыл университет в Кракове. Краковский университет был довольно известным и занимал второе место в Центральной Европе. Он имел 11 кафедр, в том числе две медицинских.

В начале XIX в. наступила эпоха наполеоновских войн, за которой последовал развал наполеоновской империи. Россия превратилась в самую мощную державу континента. Созданное Наполеоном в течение 1807 – 1809 гг. Герцогство Варшавское решением Венского конгресса от 9 июня 1815 г. присоединилось к России, кроме некоторых областей и города Кракова. 17 ноября 1815 г. Александр I даровал полякам суверенность и собственную Конституцию. Именно с именем императора Александра I связано учреждение Королевского Варшавского университета.



Рисунок 2. Казимировский дворец.



В 1816 г. Казимировский дворец и вся его территория стали резиденцией Варшавского университета (рис. 2). Были построены пять новых павильонов. Во время Второй мировой войны Казимировский дворец был разрушен и восстановлен уже в 50-е гг. XX в. Ныне здесь находится ректорат Варшавского университета, а также музей истории университета.



Рисунок 3. Войцех Анзельм Швейковский.

Год основания университета считается 19 ноября 1816 г., именно тогда был подготовлен указ Александра I о создании Королевского университета в Варшаве. Торжественное Открытие университета состоялось 20 сентября 1817 г.

Королевский Варшавский университет состоял из пяти факультетов — теологии, права и наук административных, наук медицинских, наук физико-математических, наук и искусств изящных. Первым ректором университета стал польский католический священник, член монашеского ордена пиаристов, профессор богословия, декан факультета теологии Войцех Анзельм Швейковский (рис. 3). За свою продуктивную деятельность во благо университета с 1818 по 1831 гг. он был награжден орденом Св. Станислава.

В основу деятельности Варшавского университета были положены фундаментальные принципы университета Гумбольдта, а именно единство исследования и преподавания [5]. В то время были популярны две модели: французская (наполеоновская), которая была авторитарной, прагматичной, и немецкая (университета Гумбольдта) — более демократичная и исследовательская установившая автономность учебного заведения.

В первый год обучения в университет было принято около 500 студентов. Среди них было много детей русских и польских аристократов.

Срок обучения в университете на медицинском факультете составлял 4 года (затем 5 лет), на остальных факультетах — 3 года.

Столь знаменательному событию в российской и польской истории была посвящена картина крупнейшего представителя классицизма, польского художника, профессора, возглавлявшего кафедру живописи на отделении изящных искусств Варшавского университета с 1820 г. Антония Бродовского (рис. 4). Картина называлась «Царь Александр Первый вручает ректору грамоту об учреждении Варшавского университета».



Рисунок 4. «Царь Александр Первый вручает ректору грамоту об учреждении Варшавского университета», А. Бродовский.

Эта картина очень долго висела в актовом зале университета. В 1818 г. Варшавским монетным двором была отчеканена бронзовая, покрытая серебром, памятная настольная медаль «На открытие Варшавского Университета» (автор — медальер Ф. Кс. Штокхарт) (рис. 5). На лицевой стороне изображены обращенные друг к другу лица Императора Александра I и Афины Паллады,

древнегреческой богини войны и победы, а также мудрости, знаний, искусств и ремесел. Вверху по кругу на латинском языке написано: «Счастливейший кесарь». На оборотной стороне надпись — «Королевский Варшавский университет под покровительством Александра I, основан за 13 дней до декабрьских календ 1816 г., торжественно открыт накануне майских ид (14 мая) 1818 года».



Рисунок 5. Настольная медаль «На открытие Варшавского Университета».

Университет довольно быстро развивался, высшее образование стало доступным для большинства слоев польского общества. Преподавание велось на польском языке, за исключением почти всех теологических и филологических дисциплин, отдельных предметов из области медицины и частично римского права. Интересен тот факт, что для поступления на некоторые факультеты и изучение отдельных дисциплин от желающих не требовали даже свидетельства о получении среднего образования (окончания воеводской школы). Например, для желающих изучать фармацевтику, фельдшерское дело, богословие и художественные специальности.

В университете преподавали известные ученые и писатели, в основном поляки: историк И. Лелевель, юрист Я.В. Бандтке, экономист Ф. Скарбек и др. Во главе медицинского факультета стоял знаменитый ученый Я. Миле, сделавший открытия в области офтальмологии, физиологии, хирургии, гинекологии. На кафедре фармацевтики преподавал Ю. Целиньский, лучший варшавский специалист в данной области. Приглашались в университет и австро-венгерские преподаватели.

Медицинский факультет университета вырос из медицинской школы (1809 г.). Университетские клиники помещались первоначально в больнице Св. Роха, где в 1818 г. были устроены особые терапевтическая и хирургическая клиники. Каждая из них имела по 10 кроватей. По-

сле юридического медицинского факультет был наиболее многочисленным по количеству слушателей: в 1818 г. — 34 чел., в 1824 г. — 104 чел., в 1830 г. — 159 чел. [6].

30 марта 1830 г. Университету, согласно ходатайству его совета, было присвоено наименование Александровского. Сам император Николай I, поддержав эту идею, так как хотел увековечить память о своем брате Александре I. В 1829 – 1830 гг. в университете преподавали уже 50 профессоров и обучались 773 студента [7].

17 ноября 1830 г. началось освободительное Польское восстание, подавленное царским правительством в 1831 г. Так как в восстании принимали участие большинство студентов и профессоров университета, император Николай I предписал временно закрыть университет и все высшие школы в Царстве Польском, как источники «крамолы». Университет был закрыт 12 (24) октября 1831 г., после чего в Варшавском округе много лет отсутствовало учреждение высшей школы, несмотря на неоднократные попытки ее создания.

Возрождение процесса организации высшего образования в Польше связано с вступлением на престол императора Александра II, известного своими либеральными воззрениями. 25 ноября 1862 г. было открыто высшее учебное заведение в Варшаве под названием Главной Школы. Оканчивающие ее получали степень магистра. 8 июня 1869 г. Высочайшим повелением Александра II



был учрежден Императорский Варшавский университет, ставший русским вузом в столице Царства Польского. Торжественное открытие университета состоялось 12 октября 1869 г. на базе Главной Школы. В его составе было четыре факультета — медицинский, юридический, историко-филологический, физико-математический. Преподавание и делопроизводство велось исключительно на русском языке. Из Главной Школы в университет перевели 837 слушателей и приняли еще 200 человек. В состав университета вошли еще два учебных заведения: Институт для образования повивальных бабок и Фельдшерская школа. Еще почти 100 учеников и учениц.

Преподавательский состав состоял из вызванных на службу профессоров Московского, Санкт-Петербургского и других российских университетов, было несколько иностранцев. Ректором был назначен профессор Харьковского университета, филолог П.А. Лавровский. Университет имел свой герб (рис. 6).



Рисунок 6. Герб Императорского Варшавского университета.

Титул «Императорский университет» служил своеобразной охранной грамотой. Получить звание «Императорский» было большой честью для учебных заведений того времени.

Мало кому известно, что Варшавский университет отличался системой экзаменов, которая была курсовая, а не предметная, как в других российских университетах. Это давало возможность большинству студентов окончить курс в четыре года, а медикам в пять лет. По окончании университета выпускник, представивший соответствующее сочинение (диссертацию), мог получить степень кандидата. Эта первая академическая степень после введения в действие на территории России в 1884 г. нового университетского устава была убрана во всех университетах, кроме Варшавского и Юрьевского.

В начале XX в. Варшавский университет славился своей научной деятельностью на достаточно высоком уровне. Он располагался на западной границе империи и был ближе всего к странам Западной Европы. По сравнению с другими университетами, Варшавский университет был лучше укомплектован кадрами, которые имели ряд привилегий для научной работы. Так как количество студентов было не очень большое и учебная нагрузка не очень велика, преподавателям предоставляли заграничные командировки с научной целью, как на территории России, так и в любую страну Западной Европы. Профессора Варшавского университета имели самое большое число заграничных командировок, по сравнению с другими российскими университетами, причем за счет самого университета и в нужное им время.

В 1910 г. в Варшавском университете обучалось 1269 студентов и 59 человек вольных слушателей. Всего было 106 преподавателей. Например, в Московском университете, только на медицинском факультете обучалось 2200 человек.

В 1913 г. содержание одного студента обходилось в 229 рублей 40 копеек. Обучение студента-медика при пятилетнем курсе, обходилось в 1147 рублей, а ассигнование государства на Варшавский университет с его учреждениями было в пределах 667539 рублей [8].

В 1914 г. началась Первая мировая война. В 1915 г. на Восточном фронте в результате масштабного наступления германской армии сложилась тяжелая обстановка. Создалась угроза захвата немцами развитых промышленных районов в Польше, Белоруссии и Прибалтике. Началась эвакуация глубоко в тыл промышленных объектов, различных учреждений и, в том числе, одного из старейших в стране Варшавского университета.

Всего было две эвакуации. Первая была организована уже в 1914 г., вскоре после начала военных действий. Именно тогда в Москву вывезли часть книг из библиотеки, обсерваторию, документы канцелярии. Но на западном фронте русским войскам сопутствовал успех, и эвакуацию отменили. Осенью состоялся новый набор студентов, и часть вывезенного имущества вернули обратно в Варшаву. В июне 1915 г. в связи с новым наступлением немцев, Варшавский университет был эвакуирован в Москву. В связи с военным временем, отсутствием средств и зданий университеты Москвы, Казани и Саратова не были готовы принять все факультеты Варшавского университета, поэтому стали рассматриваться периферийные города. Выбор пал на Ростов-на-Дону. Этому событию также способствовали усилия, предпринятые городскими общественными деятелями и руководителями



лечебных учреждений Дона, в частности, главного врача городской Николаевской больницы Н.В. Парийского. Именно он написал письмо ректору Варшавского университета, профессору С.И. Вехову, по вопросу перевода университета в Ростов-на-Дону. Потребность в университетском и высшем профильном образовании назрела на Дону еще в начале XX в.

Ростовская Дума предложила наиболее приемлемые условия для размещения всех факультетов университета. Была также учтена и финансовая сторона этого вопроса, город шел на любые жертвы. Университетская делегация в составе ректора М.И. Вехова, декана медицинского факультета проф. А.А. Колосова, проф. Н.И. Мухина и П.В. Никольского, посетившая город, отметила, что Ростов имеет 200000 жителей, а соседняя Нахичевань 50000 жителей. К городу примыкает целый ряд сел с населением до 1000000 человек. В городе имеется 16 учебных заведений, публичная библиотека, и в целом Ростов-на-Дону — экономический и культурный центр, а это обеспечит слушателями университет, и сами студенты будут обеспечены заработками в виде уроков. Ростовская интеллигенция, представители купечества, врачи, инженеры, лица судебные выразили членам Правления университета общую радость при мысли иметь в Ростове Варшавский университет.

8 – 12 августа 1915 г. Ученый Совет университета принял решение о переезде университета в Ростов-на-Дону. 27 октября (9 ноября) 1915 г. состоялось торжественное открытие Императорского Варшавского университета в Ростове-на-Дону. В город прибыли преподаватели и 51 % студентов университета. Во главе университета стоял ректор, затем проректор, далее шли совет и правление университета, деканы, факультетские собрания. Был продолжен выпуск «Варшавских университетских известий», активно действовали научные общества и студенческие кружки. Были сохранены все университетские традиции. Были открыты те же структурные подразделения, которые были ранее, а именно библиотека, семинарские библиотеки на каждом факультете, кабинеты, обсерватория, различные лаборатории, стали создавать ботанический сад [9].

Медицинский факультет, был размещен на территории городской Николаевской больницы, которая и стала клиническим «плацдармом» для будущего медицинского института (рис. 7). Николаевская больница на тот момент считалась одной из лучших на Юге России и была сравнима с такими же столичными учреждениями. На ее территории находилось около тридцати зданий-павильонов, построенных на средства граждан. Это были знаменитые ростовские меценаты, купцы М.Ф. Мирошниченко, И.С. Леванидов, Е.Т.

Парамонов, В.Р. Максимов, А.Л. Мордовцев и др. Павильоны так и носили их имена. При больнице имелись анатомический театр, амбулатория, акушерско-фельдшерская школа, Бактериологический институт, рентгенологический кабинет, аптека и множество хозяйственных построек.

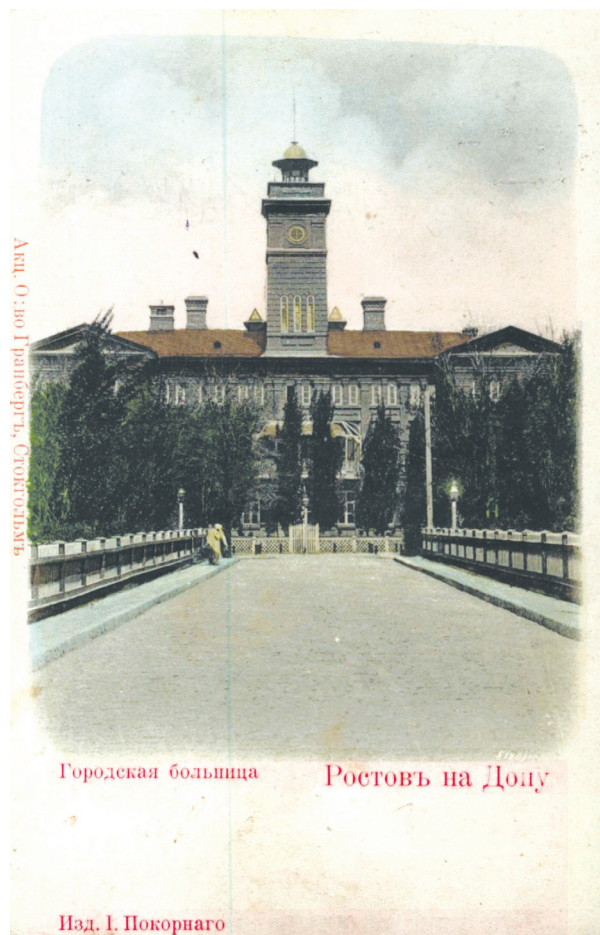


Рисунок 7. Городская Николаевская больница.

10 ноября 1915 г. начались занятия на медицинском факультете. Всего приехали 3 заслуженных профессора медицины, 13 ординарных и 8 экстраординарных профессоров. Медицинский факультет был самым высоко оснащенным по уровню научных кадров. Всего на факультете приступили к занятиям 300 студентов. У истоков создания нынешнего медицинского университета стояли крупные ученые с мировой известностью: Н.И. Мухин, И.В. Завадский, Н.А. Богораз, П.И. Эмдин, А.А. Колосов и др.

В 1916 г. по инициативе городской Думы был создан Ростовский-на-Дону городской Женский медицинский институт. Н.В. Парийский выработал Устав института, который был утвержден министром просвещения. Возглавил Женский медицинский институт профессор Варшавского университета А.А. Колосов, его заместителем стал доктор медицины Н.В. Парийский. К 17 сен-

тября на первый курс института поступило 648 заявлений от ростовчанок и абитуриенток из Донской области и других городов Дона.

Вплоть до июля 1917 г. университет назывался Императорским Варшавским и подчинялся Варшавскому учебному округу. Университет поддерживал связь с Министерством народного просвещения через попечителя округа А. Куракина. 5 мая 1917 г. Временное правительство постановило: «Учредить с 1 июля 1917 г. в районе Ростова и Нахичевани-на-Дону университет в составе 4-х факультетов: историко-филологического, юридического, физико-математического и медицинского. Присвоить этому университету наименование «Донской». Таким образом завершилась трансформация Варшавского университета в Донской. 14 марта 1920 г. произошло объединение Женского медицинского института с медицинским факультетом.

В 1925 г., ставший научным центром всего региона, университет был переименован в Северо-Кавказский государственный университет (СКГУ). В разные годы деканами медицинского факультета были профессора А.А. Колосов (1915–1916); И.Ф. Пожарийский (1916–1919); К.Х. Орлов (1920); К.З. Яцута (1920–1921); П.И. Бухман (1921–1922); В.П. Вознесенский (1922–1923); П.И. Эмдин (1923–1925); Н.И. Напалков (1925–1927); Ф. А. Соловьев (1927–1930). В 1926 г. в СКГУ было открыто три научно-исследовательских института, среди которых был Институт экспериментальной и клинической медицины.

В 1930 г. в СССР началась коренная реорганизация высшего образования. Советская образовательная политика в отличие от европейских стран выбрала путь увеличения профессионально ориентированных вузов. Новшеством было то, что все медицинские факультеты университетов страны отделились и стали самостоятельными вузами. В их состав были включены фармацевтические, педиатрические, стоматологические факультеты, была также введена ординатура по клиническим кафедрам и аспирантура. Все медицинские институты подчинялись только Наркомздраву РСФСР. Фактически все университеты, кроме Московского и Ленинградского, превращались в специализированные институты. Этот переход обеспечивал тесную связь учреждений высшего медицинского образования с органами практического здравоохранения. Руководство вузами было сосредоточено в профильном ведомстве, что предполагало укрепление материальной базы медицинских вузов, рациональное использование лечебных учреждений в качестве клинических баз для подготовки специалистов и обеспечение более быстрых темпов подготовки врачей. В результате в СКГУ был выделен ряд факультетов, в том числе и медицинский, которые были преобразованы в са-

мостоятельные институты. К 1935 г. в СССР насчитывалось 55 самостоятельных медицинских институтов. Таким образом, 30-е гг. стали новым уровнем в развитии и становлении высшего медицинского образования не только в стране, но и на Дону.

Процесс реорганизации медицинского факультета в медицинский институт занял несколько месяцев. 19 сентября 1930 г. вышло распоряжение Наркомпроса РСФСР о передаче медфака СКГУ со всем имуществом и личным составом в ведение Северо-Кавказского Крайздраотдела для реорганизации его в медицинский институт. Директор СКГУ И.А. Невский 10 октября подписал соответствующий приказ.

В момент получения самостоятельности Ростовский-на-Дону медицинский институт представлял собой в основном уже укомплектованное кадрами действующее учебное заведение, в котором обучалось 1300 студентов. Директором медицинского института был назначен врач-терапевт А.И. Лихачев. Кроме лечебно-профилактического, были открыты педиатрический (охраны материнства и младенчества) и санитарно-гигиенический факультеты. В ноябре 1930 г. был объявлен прием заявлений на 1-й курс. Планировалось всего принять 250 человек: 125 – на лечебно-профилактический факультет, 75 – на санитарно-гигиенический и 50 – на факультет охраны материнства и младенчества.

В 1933 г. медицинскому институту были переданы терапевтический и акушерский корпуса Первой городской больницы. В 1935 г. состоялось объединение клиники Николаевской больницы с медицинским институтом и создание уникального учебно-научно-клинического комплекса. В 1935 г. состоялся первый выпуск гигиенистов и микробиологов, в 1936 г. — первый выпуск врачей-педиатров. В институте была практически решена проблема укомплектования профессорско-преподавательскими кадрами. В учебном процессе было задействовано 118 человек, из них — 24 профессора.

С 1935 по 1937 гг. во главе института стоял доцент М.М. Гардашьян, который был репрессирован. В 1937–1938 гг. проф. Н.Н. Корганов успешно осуществлял управление институтом. В период 1938–1942 гг. на должности директора института находился доц. А.И. Миронов.

К 1940 г. в институте на трех факультетах обучалось 3200 студентов. Преподавательский коллектив состоял из 377 человек, среди них было 79 кандидатов наук и доцентов, 32 профессора, в том числе 4 заслуженных деятеля науки РСФСР — К.Х. Орлов, Н.А. Богораз, П.И. Эмдин, И.С. Цитович. Активно проводились научные городские и областные медицинские конференции. Научная работа и исследования, обучение студентов продолжали быть приоритетом в вузе.

22 июня 1941 г. началась самая жестокая и кровопролитная по своим масштабам война в истории нашего Отечества. Суровые испытания выпали на долю студентов и сотрудников института в годы Великой Отечественной войны. В первые дни войны сотрудники и студенты провели митинги, на которых звучали слова о готовности сражаться с врагом до победы. Студенты 5-го курса санитарно-гигиенического факультета 23 июня единогласно приняли резолюцию, которую зачитал выпускник факультета, парторг курса Михаил Андреев. В ней говорилось: «В ответ на наглое нападение фашистских банд на нашу Родину мы, врачи-выпуска 1941 г., заявляем о своей преданности и готовности отдать все свои силы на защиту социалистической Отчизны. Враг будет разбит и изгнан с нашей священной земли. Победа будет за нами. Да здравствует справедливая Отечественная война. Все на фронт!»<sup>1</sup> [10]. Вслед за плановым выпуском врачей, как и по всей стране, готовился второй, досрочный выпуск. Руководство института приняло решение срочно отозвать с производственной практики пятикурсников. Они прошли ускоренный курс обучения по сокращенной программе и получили навыки военно-медицинской практики. Им было выдано удостоверение врача. Родина получила 1386 специалистов. Среди них было 150 коммунистов и более 700 комсомольцев [11]. В летопись института оба выпуска врачей вошли, как один, — «Огненный выпуск».

В 1942 г. в связи с обстоятельствами военного времени институт с частью сотрудников был эвакуирован вначале в г. Куйбышев, затем в г. Орджоникидзе. Преподаватели, сотрудники, студенты младших курсов института добровольно уходили на фронт, воевали, работали в эвакогоспиталях и медсанбатах, помогали убирать урожай, строили оборонительные укрепления, были разведчиками. Заведующий кафедрой инфекционных болезней профессор Г.П. Руднев был направлен на Сталинградский фронт, где боролся с эпидемией туляремии зимой 1942-1943 гг. Проф. Н.А. Богораз в возрасте 67 лет эвакуировался в Ташкент, заведовал кафедрой военно-полевой хирургии и работал в госпитале. В эвакогоспиталях работали профессора Л.Г. Житомирский, нейрохирург П.И. Эмдин., В.А. Никольский, консультантом был профессор К.Х. Орлов.

Воспитанники Ростовского медицинского института продолжали делать научные открытия, даже находясь на фронте. Знаменитая выпускница медицинского факультета Донского университета 1921 г. Зинаида Виссарионовна Ермольева в 1942 г. получила первый советский

пенициллин (крустозин). Этот препарат активно использовался на фронте, были спасены сотни и сотни тысяч раненных. Будущий ректор института, выпускник «Огненного выпуска» Петр Петрович Коваленко зимой 1941 г. впервые применил способ отогревания обмороженных участков тела водой комнатной температуры. Новый способ во фронтовых условиях оправдал себя, и его стали применять во многих госпиталях.

Не все врачи, сотрудники и студенты вернулись обратно в свой город после войны. Более 90 % выпускников «Огненного выпуска» награждены различными наградами за героизм и самопожертвование в спасении раненных [12]. Многие погибли при исполнении служебного долга и в сражениях на полях войны — Х. Абакаров Н. Алехин И. Данилевский М. Теляков, Г. Мохова, С. Кабанец, второкурсница М. Шарафетдинова и многие другие. Память о них вошла в летопись Ростовского государственного медицинского университета.

На территории института в память о погибших врачах воздвигнут обелиск Памяти. Первоначально на мемориальной доске значилось 56 фамилий погибших медиков, но благодаря поисковой работе, были установлены новые фамилии. В год 75-летия Великой Победы руководство медицинского университета приняло решение о реконструкции памятника с целью обновления списка его героев. Теперь на мемориальной доске установлены восемь гранитных табличек с 64-мя фамилиями медиков-героев и одна пустая, так как поисковая работа продолжается. Это место священо для сотрудников и студентов медицинского университета. У обелиска проводятся все торжественные мероприятия: отмечается день Великой Победы, проходят митинги, первокурсники посвящаются в студенты, выпускники принимают присягу врача.

После освобождения Ростова-на-Дону от фашистских захватчиков в 1943 г., медицинский институт вернулся из эвакуации, началось его восстановление. Параллельно процессу восстановления шел процесс обучения, в холодных аудиториях, при свете керосиновых ламп. Несмотря на трудности, в 1944 г. был осуществлен набор 550 человек на 1-й курс. Всего к учебе приступило 1350 студентов. Полноценно работали 34 кафедры. Несмотря на очень тяжелое положение в институте, было подготовлено 122 врача-лечебника.

20 марта 1944 г. НКЗ РСФСР назначил новым директором института А.Н. Мотненко, который продолжил курс на восстановление института, консолидацию профессорско-преподавательского состава. После его отъезда в Москву, где он занял должность заместителя Министра

<sup>1</sup> «За медицинские кадры», 1966, 21 февраля.



здравоохранения, 21 июля 1946 г. директором мединститута был назначен доцент Л.А. Куликов. Задача института состояла в максимальном использовании реальных возможностей в подготовке медицинских кадров, развитии науки и совершенствовании методов лечения. В течение последующих пяти лет все внимание было сосредоточено на восстановлении клинической базы и кафедр института. К 1950 г. функционировали 43 кафедры, 16 клинических отделений, библиотека. Было подготовлено более двух тысяч врачей. В институте продолжалась научная деятельность, активно работало студенческое научное общество (СНО), которое объединяло 35 кружков, проводились научные конференции. В 1950 г. проф. Н.А. Рожанский был избран действительным членом АМН СССР. В 1959 г. за свою плодотворную деятельность профессор Н.А. Богораз был удостоен Государственной премии [13].

В последующие годы институтом успешно руководили проф. Г.С. Ивахненко (1950 – 1956 гг.), проф. Е.М. Губарев (1956 – 1959 гг.) и проф. П.П. Коваленко (1959 – 1963 гг.). 60-80-е гг. стали периодом прогрессивного развития материально-технической и научной базы института. В 1960 г. были созданы Центральная проблемная и Центральная методическая комиссии для координации научной и учебной работы в вузе. Именно в эти годы в институте активно проводились научные исследования по фундаментальным медико-биологическим и клинико-диагностическим проблемам. Ростовские ученые-медики представляли нашу страну на международных научных форумах, докладывая о результатах своих исследований. На протяжении многих лет профильные структуры Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) привлекали к работе в качестве экспертов ученых Ростовского медицинского вуза. С ВОЗ сотрудничали доц. А.Ф. Прохоров, доц. А.П. Рачковский, доц. Е.Н. Авилов, проф. Г.Н. Калмыкова, проф. А.Н. Боков, проф. Н.Ю. Пшеничная.

Важным этапом развития института стала организация в 1961 г. факультета усовершенствования врачей (ФУВ) для специалистов Северо-Кавказского региона.

С 1963 по 1980 гг. институтом руководил проф. Ю.Д. Рыжков. В 1963 гг. по инициативе проф. Б.А. Саакова была создана центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ), организован ряд новых кафедр ФУВ.

20 декабря 1965 г. согласно приказу МЗ СССР, медицинский институт был переименован в Ростовский государственный медицинский институт. Институт приобрел статус союзного подчинения и вуза 1-й категории.

В 1966 г. состоялось открытие подготовительного факультета для иностранных учащихся. В институте начали проходить обучение

студенты из стран Азии, Африки и Латинской Америки. Перед вузом были поставлены новые задачи: интеграция в международное научно-образовательное пространство и обеспечение соответствия качества образования международным стандартам.

Образовательная деятельность университета продолжала расширяться. В 1967 г. в институте была открыта интернатура, что способствовало повышению качества подготовки специалистов. Создавались новые кафедры, развивались научные школы, появлялись новые направления научной деятельности. Численность профессорско-преподавательского состава к 1977 г. достигла 400 человек, из них 60 являлись докторами и 265 кандидатами наук. Неоценимый вклад в развитие науки, в обучение и воспитание молодежи внесли заслуженные деятели науки, проф. Н.В. Данилов, П.А. Соколов, А.Р. Ханамиров, П.Я. Лельчук, П.П. Коваленко, А.А. Колосова, В.И. Русаков, Е.К. Алимова, Кавалер ордена Ленина профессор Т.Д. Янович, член-корреспондент АМН П.А. Колосов, кавалер ордена Дружбы народов Г.Н. Калмыкова, О.Е. Чернецкий и многие другие.

За заслуги в подготовке высококвалифицированных кадров для СССР и стран Азии, Африки и Латинской Америки, развитии медицинской науки и народного здравоохранения Ростовский медицинский институт в 1980 г. был награжден орденом Дружбы народов и был переименован в Ростовский ордена Дружбы народов медицинский институт (РОДНМИ) (рис. 8, 9). На протяжении многих лет вуз входил в число 10 лучших медицинских вузов СССР.

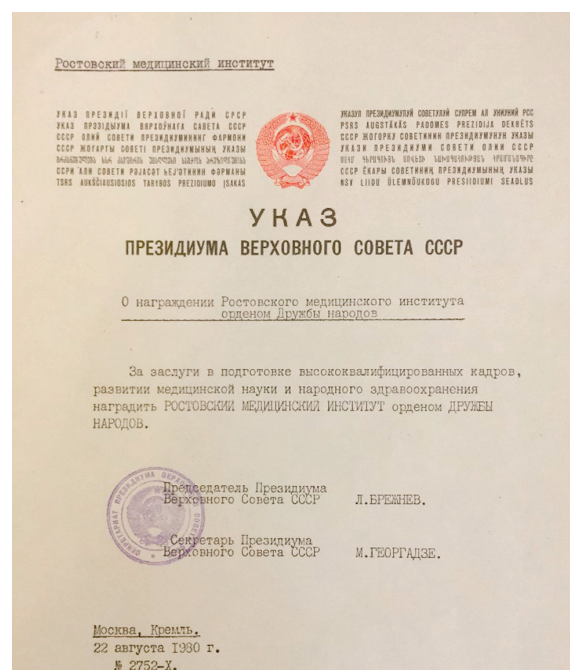


Рисунок 8. Указ о награждении орденом Дружбы народов.





Рисунок 9. Орден Дружбы народов.

В 1980 г. ректором РОДНМИ был назначен проф. Н.Н. Каркищенко. Он стал основателем первой в стране кафедры клинической фармакологии. Под его руководством была расширена клинико-диагностическая база вуза. В 1986 г. Н.Н. Каркищенко получил назначение на должность заместителя министра здравоохранения РСФСР. Вуз возглавил профессор В.Н. Чернышов (1986 – 2009 гг.), а с 2009 по 2011 гг. — проф. А.А. Сависько.

Благодаря стремительному развитию вуза, успешной научной и педагогической деятельности в июне 1994 г. приказом Государственного комитета Российской Федерации по высшему и среднему образованию Ростовский государственный орден Дружбы народов медицинский институт получил статус университета, в связи с чем был переименован в Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ). Приоритетным направлением развития универ-

ситета являлось внедрение в учебный процесс современных образовательных технологий при сохранении лучших традиций той школы медицинского образования, которая складывалась со времён переезда в Ростов-на-Дону медицинского факультета Варшавского университета.

1995-1997 гг. отмечены интенсивным ростом и освоением новых технологий, созданием новых центров клинической и экспериментальной морфологии, гематологии и онкологии, нейрохирургии и др. 19 августа 1999 г. постановлением Ростовской-на-Дону городской Думы и администрации города Ростова-на-Дону коллектив Ростовского государственного медицинского университета за особые заслуги перед городским сообществом, большой вклад в социально-экономическое развитие города был награжден Почетной грамотой (рис. 10).

В XXI в. существенно расширилась образовательная деятельность университета, появились новые факультеты, такие как «Высшее сестринское образование» (2000 – 2014 гг.), факультет довузовского образования (2001 – 2016 гг., ныне — центр довузовского образования), факультет военного обучения (2002 г., с 2008 г. — военный учебный центр), стоматологический факультет (2005 г.), фармацевтический факультет (2005 г.), факультет послевузовского профессионального образования (2010 г.). В 2017 г. был открыт новый факультет - общей клинической практики, который осуществляет подготовку школьных врачей.

Важным этапом в развитии вуза явилось создание Центра симуляционного обучения в 2011 г., что, безусловно, повысило возможности эффективного обучения в университете.

С 2012 г. Ростовский государственный медицинский университет возглавляет проф. С.В. Шлык.

В настоящее время Ростовский государственный медицинский университет является одним из



Рисунок 10. Почетная грамота.

крупнейших научных и образовательных центров на Юге России. В университете функционируют 11 факультетов, медицинский колледж, многопрофильная клиника, научно-исследовательские институты, проблемные научные лаборатории, ЦНИЛ, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии (НИИАП).

В вузе обучается более 7000 студентов, свыше 9000 врачей в год (ординаторов и слушателей) получают последипломное образование по 86 специальностям. Постоянно совершенствуются формы и методы профессионального обучения, применяются новейшие образовательные программы, используются достижения современной отечественной и зарубежной науки.

Важной составляющей деятельности вуза является международное сотрудничество. РостГМУ – интернациональный вуз, в котором обучаются представители более ста национальностей и народов мира. В вузе успешно функционирует подготовительный факультет для обучения иностранных граждан, который стал центром учебно-методической подготовки среди медицинских вузов России.

Университет, один из немногих в России медицинских вузов, имеет собственную клинику на 1000 коек (из них 330 коек — НИИАП), консультативно-поликлиническое отделение, стоматологическое отделение, Центр медицинский офтальмологический, 13 лечебно-диагностических подразделений, Центр технологий крови. В кли-

нике работают высококвалифицированные специалисты, в числе которых профессора и доктора медицинских наук.

Высокий научный и педагогический потенциал профессорско-преподавательского коллектива университета позволяет добиваться успехов в достижении целей и обеспечивать высокое качество подготовки специалистов и научных кадров. Деятельность РостГМУ получила заслуженное признание в России и за рубежом благодаря целому созвездию выдающихся ученых и клиницистов, уникальным научным школам, талантливым выпускникам.

Более 30 сотрудников РостГМУ являются главными внештатными специалистами-экспертами Министерства здравоохранения Российской Федерации в Южном федеральном округе и Министерства здравоохранения Ростовской области.

Встречая 90-летний юбилей вуза, профессорско-преподавательский состав и студенты Ростовского государственного медицинского университета с уверенностью смотрят в будущее. Девиз коллектива университета — идти вперед к новым рубежам и свершениям, с благодарностью вспоминая своих предшественников и учителей, свято храня славные традиции.

Так, год за годом создавалась история нашего вуза. Пройден уникальный путь: через несколько эпох от медицинского факультета Варшавского университета к Ростовскому государственному медицинскому университету.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Суворов Н.С. *Средневековые университеты*. М.: типолитограф. т-ва И.Н. Кушнарев и К<sup>о</sup>; 1898.
2. Ивановский В.Н. *Народное образование и университеты в средние века*. Москва: т-во тип. А.И. Мамонтова; 1898.
3. Васильева Ю.С. Организационная структура университетов Европы XIII-XIV вв. *Мир педагогики и психологии*. 2019;6(35):6-14. eLIBRARY ID: 38553497.
4. Сидоров А.А. *Русские и русская жизнь в Варшаве. (1815-1895): Ист. очерк: В 3 вып.* Варшава, Тип. Губ. правл.; 1899-1900.
5. Шиллер-Валицкая И. Мифы и стереотипы: несколько замечаний о истории образования в Царстве Польском в XIX в. *Вопросы образования*. 2014;3:223-243.
6. Есипов В.В. *Высшее образование в Царстве Польском (1815-1915). Варшавский университет*. СПб.; 1915.
7. Варшавский университет. В кн: *Энциклопедический словарь «Т-ва Бр. А. и И. Гранат и К<sup>о</sup>»*. М.: Изд. тов. А. Гранат и К<sup>о</sup>; 1911.
8. Варшавский университет. В кн: *Энциклопедический словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефрона*. СПб: Брокгауз-Ефрон; 1898-1907.
9. Данилов А.Г. Варшавский университет в Ростове-на-Дону (1915-1917 гг.). *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Общественные науки*. 2005;3(131):29-34. eLIBRARY ID: 9068385.
10. Крамская С.В., Зарубинская Л.Г., Краевская Т.В. Комсомол – в истории ростовского медицинского института (1920-1930-е гг. XX в.). *Гуманитарные и социально-экономические науки*. 2019;2:94-99. eLIBRARY ID: 37602250.
11. Крамская С.В., Чаплыгина Е.В. Комсомол Ростовского медицинского института в годы Великой Отечественной войны (1941-1945 гг.). *Гуманитарные и социально-экономические науки*. 2020;3:34-44. eLIBRARY ID: 43164022.
12. Панков Г.И. *Огненный выпуск*. Ростов-на-Дону: Издательство ростовского университета; 1984.
13. *Ростовский государственный медицинский университет: факультет, институт, университет. 1915-1930-2010*. Под общ. Ред. А.А. Сависько. Ростов-на-Дону: Омега Паблишер, 2010.

#### Информация об авторах

**Крамская Светлана Владимировна**, к.и.н., доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9862-8319. E-mail: sveta011961@mail.ru.

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

#### Information about the authors

**Svetlana V. Kramskaya**, Cand. Sci. (History), Associate Professor Rostov Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9862-8319. E-mail: sveta011961@mail.ru.

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

© Коллектив авторов, 2020

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ С ХАРАКТЕРОМ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.В. Дроботя<sup>1</sup>, Л.В. Арутюнян<sup>2</sup>, А.А. Пироженко<sup>1</sup>, В.В. Калтыкова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** оценить связь полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе артериальной гипертензии, с показателями, отражающими состояние органов-мишеней в группе больных артериальной гипертензией. **Материалы и методы:** обследовано 100 больных артериальной гипертензией, которым был выполнен стандартный объем диагностических процедур, а также молекулярно-генетическое исследование. **Результаты:** у больных выявлены статистически значимые связи полиморфизма генов AGTR2, GNB3 и NOS3 с гипертрофией левого желудочка, полиморфизма генов CYP11B2 и NOS3 с диастолической дисфункцией левого желудочка, полиморфизма гена NOS3 с повышенной жесткостью сосудистой стенки ( $p < 0,05$ ). **Заключение:** результаты исследования свидетельствуют о том, что больные артериальной гипертензией представляют собой генетически гетерогенную группу с точки зрения связи конкретного полиморфизма генов с показателями, характеризующими состояние органов-мишеней. Использование генетических подходов представляется перспективным для раннего скрининга больных артериальной гипертензией, относящихся к группе повышенного риска, с целью своевременного обеспечения эффективной органопroteкции.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, полиморфизм генов, органы-мишени.

**Для цитирования:** Дроботя Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А., Калтыкова В.В. Взаимосвязь полиморфизма генов с характером поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):22-27.

**Контактное лицо:** Наталья Викторовна Дроботя, drobotya@yandex.ru.

## RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISM WITH THE NATURE OF TARGET ORGAN DAMAGE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.V. Drobotya<sup>1</sup>, L.V. Arutyunyan<sup>2</sup>, A.A. Pirozhenko<sup>1</sup>, V.V. Kaltukova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Regional clinical hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to assess the relationship of polymorphism of the main genes involved in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) with indicators reflecting the state of target organs in the group of patients with arterial hypertension. **Material and methods:** we examined 100 patients with arterial hypertension who underwent standard diagnostic procedures, as well as molecular genetic research. **Results:** in patients with arterial hypertension statistically significant associations of AGTR2, GNB3, and NOS3 gene polymorphism with left ventricular hypertrophy, CYP11B2 and NOS3 gene polymorphism with left ventricular diastolic dysfunction, and NOS3 gene polymorphism with increased vascular wall stiffness were found ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** the results of the study indicate that patients with arterial hypertension are a genetically heterogeneous group in terms of the relationship of specific gene polymorphism with indicators that characterize the state of target organs. The use of genetic approaches is promising for early screening of patients with arterial hypertension, belonging to the high-risk group, in order to ensure timely and effective organoprotection.

**Keywords:** arterial hypertension, gene polymorphism, target organs.

**For citation:** Droboty N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A., Kaltukova V.V. Relationship of gene polymorphism with the nature of target organ damage in patients with arterial hypertension. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):22-27.

**Corresponding author:** Natalia V. Drobotya, drobotya@yandex.ru.



## Введение

Одной из ведущих причин высокой смертности населения от основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), доля которых в структуре общей смертности колеблется в диапазоне 30 – 50 % [1], является артериальная гипертензия (АГ), которая по-прежнему остается серьезной проблемой современной кардиологии.

Содержащиеся в доступной литературе сведения свидетельствуют о несомненной клинической значимости изучения полиморфизма генов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с точки зрения возможности стратификации риска развития ССО на основании генетического тестирования [2-4].

Как известно, характерным для АГ является поражение органов-мишеней (ПОМ). Данная аббревиатура в последних европейских рекомендациях по ведению больных с АГ [5] была изменена на ПООГ (поражение органов, обусловленное гипертензией), что подчеркивает, что изменения в органах-мишеней обусловлены хроническим повышением артериального давления (АД), а не какими-либо другими причинами. В национальных клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» [6] определены показатели, отражающие ПОМ, которые имеют доказанное самостоятельное прогностическое значение в развитии и прогрессировании АГ. К ним относится ряд показателей суточного мониторирования АД (СМАД), жесткости сосудистой стенки (скорость пульсовой волны — СПВ), параметры гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и другие. Очевидно, что наличие ПОМ существенно повышает риск ССО и ухудшает прогноз у больных АГ. В этой связи установление возможной связи полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, характеризующими состояние ПОМ, может представлять не только теоретический, но и несомненный практический интерес, способствуя повышению точности стратификации риска и прогноза у больных АГ.

**Цель исследования** — выявление возможной связи полиморфизма генов с характером ПОМ у больных АГ.

## Материалы и методы

Для реализации поставленной цели обследовано 100 больных АГ. Объектом исследования явилась популяционная выборка неродственных индивидов, длительно проживающих на территории Ростова-на-Дону и Ростовской области. Медиана возраста пациентов составила 56 [32;73] лет, средняя длительность заболевания соответствовала 7,8 [1;30] лет. Все паци-

енты проходили стационарное обследование и лечение в кардиологическом отделении Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2» в период с 2013 по 2017 гг.

В комплекс обязательного обследования были включены ЭКГ, суточное мониторирование АД (на аппарате «BPlab», «Петр Телегин», Нижний Новгород), эхокардиография (на приборе «Acuson-128 X» фирмы «Acuson Corporation», США), оценка ригидности сосудистой стенки (с помощью прибора PulseTrace PCA 2, Великобритания). Всем больным также проводили молекулярно-генетическое исследование по определению девяти вариантов полиморфизма основных генов, участвующих в патогенезе АГ: альфа аддукцина (ADD1), ангиотензиногена (AGT), рецептор ангиотензина II типа 1 (AGTR1), рецептор ангиотензина II типа 2 (AGTR2), альдостерон синтазы (CYP11B2), b-субъединицы 3 G белка (GNB3) и эндотелиальной NO-синтазы (NOS3), которое выполняли на амплификаторе ДТ 96 производство ДНК-технологии (Россия). Способом определения вариантов полиморфизма генов являлась полимеразно-цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА или ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Критериями включения в основную группу являлись возраст 30 – 75 лет, наличие подтвержденной АГ, давность АГ не менее одного года, отсутствие симптоматической АГ.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, клапанные пороки сердца, наличие выраженной патологии печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Правильность распределения частот генотипов в исследуемой выборке по отношению к популяции определяли путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках больных и здоровых использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Использовались общепринятые уровни значимости:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

Для проведения данного исследования было получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование все участники подписывали информированное согласие.



## Результаты

В процессе настоящего исследования было установлено, что для больных АГ, проживающих в Ростовской области, характерно наличие пяти основных вариантов полиморфизма генов, участвующих в патогенезе данного заболевания — AGT, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3.

Согласно рекомендациям ESH/ESC (2018) и национальным клиническим рекомендациям (2020), одним из ведущих диагностических критериев ГЛЖ является ИММЛЖ (у мужчин —  $> 115 \text{ г/м}^2$ , у женщин —  $> 95 \text{ г/м}^2$ ). Учитывая тот факт, что в значительной степени ИММЛЖ зависит от пола, предпринята попытка изучить взаимосвязь изучаемых генов с показателями ИММЛЖ с учетом гендерных особенностей.

В табл. 1 представлена частота распределения аллелей и генотипов генов AGTR2, GNB3, NOS3, ассоциированных с повышенным показателем ИММЛЖ у женщин.

Как следует из таблицы 1, у женщин с АГ установлена значимая связь генотипов AA полиморфизма G1675A AGTR2, TT полиморфизма C-786T GNB3 и CC полиморфизма T-786C гена NOS3 с повышенными показателями ИММЛЖ ( $>95 \text{ г/м}^2$ ).

В отличие от больных АГ женского пола, у больных мужского пола нами не была выявлена связь ИММЛЖ с изучаемыми полиморфными маркерами.

Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) является одним из патогенетических механизмов

прогрессирования АГ, сопряженного с ухудшением прогноза больных ввиду высокой вероятности развития хронической сердечной недостаточности. В связи с этим особый интерес представляет изучение связи ДДЛЖ с полиморфизмом изучаемых генов в группе больных АГ.

Для оценки ДДЛЖ рассчитывали общепринятые показатели трансмитрального кровотока, такие как максимальная скорость в период раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е, м/с), максимальная скорость в период позднего диастолического наполнения ЛЖ (А, м/с), отношение максимальных скоростей потоков в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс). Критериями ДДЛЖ гипертрофического (ригидного) типа (I тип) считали снижение Е/А  $< 1$ , повышение IVRT  $> 80 \text{ мс}$ ; псевдонормального типа (II тип) — IVRT  $< 60 \text{ мс}$ , Е/А  $> 1,0$ , но  $< 2,0$ ; рестриктивного типа (III тип) — IVRT  $< 60 \text{ мс}$ , Е/А  $> 2,0$ .

Анализ показателей трансмитрального кровотока выявил нарушения ДФЛЖ у 72 % больных АГ. Для обследованного контингента больных была характерна диастолическая дисфункция гипертрофического типа (I типа).

В таблице 2 представлена частота распределения аллелей и генотипов генов CYP11B2, NOS3, ассоциированных с ДДЛЖ.

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о наличии статистически значимой связи генотипа -344ТТ полиморфизма

Таблица 1

Частота распределения аллелей и генотипов генов AGTR2, GNB3, NOS3 -786 в зависимости от наличия и отсутствия ГЛЖ у женщин

Ген/ полиморфизм	Генотип /аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p ( $\chi^2$ )
		ИММЛЖ>95г/м <sup>2</sup> (n=46)		ИММЛЖ<95 г/м <sup>2</sup> (n=19)		
		n	%	n	%	
AGTR2 G1675A	GG	14	30,43	8	42,11	0,563(1,23)
	GA	13	28,26	5	26,32	0,652 (1,48)
	AA	19	41,30	6	31,58	<b>0,026 (5,9)</b>
	G	41	44,57	21	55,26	0,568 (1,2)
	A	51	55,43	17	44,74	
GNB3 C-825T	CC	10	21,74	5	26,32	0,622 (1,21)
	CT	19	41,30	11	57,61	0,593 (1,56)
	TT	17	36,96	3	15,79	<b>0,018 (6,5)</b>
	C	39	42,39	21	57,61	0,452 (1,8)
	T	53	57,61	17	44,74	
NOS3 T-786C	TT	17	36,96	9	53,57	<b>0,034 (4,11)</b>
	TC	19	41,30	4	39,29	0,78 (1,1)
	CC	10	21,74	6	7,14	<b>0,012 (9,8)</b>
	T	53	57,61	22	57,89	0,756 (1,7)
	C	39	42,39	16	42,11	

Таблица 2

**Частота распределения аллелей и генотипов генов CYP11B2, NOS3 -786 у больных АГ с наличием и отсутствием ДДЛЖ**

Ген/ полиморфизм	Генотип/ аллель	Распределение генотипов и аллелей, n (%)				p (χ²)
		Больные с ДДЛЖ n = 72		Больные без ДДЛЖ n = 28		
		n	%	n	%	
CYP11B2 C-344T	CC	23	31,94	8	28,57	0,632 (1,11)
	CT	31	43,05	19	67,86	<b>0,0069 (6,8)</b>
	TT	18	25,00	1	3,57	<b>0,0023 (9,5)</b>
	C	77	53,47	35	62,5	0,0535 (1,5)
	T	67	46,53	21	37,5	
NOS3 T-786C	TT	27	37,50	15	53,57	<b>0,034 (6,11)</b>
	TC	25	34,72	11	39,29	0,63 (2,1)
	CC	20	27,78	2	7,14	<b>0,022 (6,9)</b>
	T	79	54,89	41	73,21	0,0026 (9,7)
	C	65	45,14	15	26,79	

C-344T гена CYP11B2, генотипа CC и аллели -786C полиморфизма T-786C NOS3 с ДДЛЖ у больных АГ, оцениваемой по показателям транзитрального кровотока.

В настоящее время сосудистая стенка рассматривается в качестве одного из основных органов-мишеней гипертензивного процесса, а повышение ее жесткости является высоковероятным предиктором макрососудистых осложнений при АГ, в частности, инсульта. Была проанализирована связь жесткости сосудистой стенки, оцениваемая по показателю СПВ с полиморфизмом изучаемых генов.

Согласно последним рекомендациям ESH/ESC (2018) по ведению больных с АГ и национальным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых», за верхнюю границу нормы СПВ принимали 10 м/с.

В табл. 3 представлена частота распределения аллелей и генотипов гена NOS3, ассоциированного с повышенной СПВ.

Полученные результаты позволяют выявить высокий уровень статистической связи генотипа TC и аллели 86C гена NOS3 с повышенной жесткостью сосудистой стенки, в то время как

аллель -786T данного гена, встречается достоверно чаще у лиц с нормальными значениями СПВ.

Таким образом, анализ результатов, полученных в рамках данного исследования, позволил выявить наличие связи наиболее значимых полиморфных генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, характеризующими ПОМ.

**Обсуждение**

Анализ характера и объема ПОМ позволяет стратифицировать риск ССО у больных АГ. В соответствии с современной классификацией рисков у больных АГ, приведенной в последних европейских и национальных рекомендациях, даже изолированное поражение миокарда ЛЖ при сравнительно невысокой степени повышения АД позволяет отнести больного к категории высокого риска.

С другой стороны, первоочередность поражения конкретного органа-мишени во многом предопределяет дальнейшее течение АГ. Так, наличие у больного ГЛЖ повышает риск последующего развития ИБС в силу объективных гемоди-

Таблица 3

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма T-786C гена NOS3 у больных АГ с нормальными и повышенными значениями СПВ**

Показатель	Генотип, n (%)			Аллель, n (%)	
	TT	TC	CC	T	C
СПВ>10м/с	3 (8,33)	22(61,11)	11 (30,56)	28(38,88)	44(61,11)
СПВ<10м/с	36(70,59)	10(19,61)	5(9,80)	82(80,39)	20(19,60)
$\chi^2$ , p	$\chi^2 = 6,11$ p = 0,00124	$\chi^2 = 9,9$ p = 0,00001	$\chi^2 = 5,9$ p = 0,0123	$\chi^2 = 6,98$ p = 0,00001	

намических и биомеханических причин, ДДЛЖ с высокой долей вероятности сопряжена с формированием диастолической хронической сердечной недостаточности, а повышение жесткости сосудистой стенки ассоциировано с высоким риском инсульта, который является основной причиной инвалидизации и смертности больных АГ.

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на значительную роль наследственных факторов в развитии и прогрессировании АГ [7-9]. Полученные результаты расширяют эти представления, демонстрируя наличие статистически значимых связей между полиморфизмом генов, участвующих в патогенезе АГ, и ПОМ. Представляется важным факт связи полиморфизма определенного гена или их комбинаций с конкретным показателем ПОМ, поскольку он свидетельствует о возможной генетической предрасположенности раннего вовлечения того или иного органа-мишени в патологический гипертензивный процесс. Генетическое тестирование, проведенное в отсутствие клинической манифестации ПОМ, может позво-

лить спрогнозировать «сценарий» дальнейшего течения АГ, что, в свою очередь, позволит выработать оптимальную тактику органопротективной терапии с целью снижения риска ССО.

### Заключение

У больных АГ установлены статистически значимые связи полиморфизма генов, участвующих в патогенезе АГ, с показателями, отражающими ГЛЖ, ДДЛЖ, повышенную жесткость сосудистой стенки, что свидетельствует об участии генетических механизмов в процессах, связанных с развитием ПОМ. С этих позиций генетическое тестирование может рассматриваться как перспективный подход, способствующий повышению точности прогноза развития ССО у больных АГ на этапе субклинического ПОМ.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2019;91(3):4-10. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000110>.
2. Соколова Н.А., Даньшова М.С., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Смоляков Ю.Н. Ассоциация генных полиморфизмов матричных металлопротеиназ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. *Кардиология*. 2018; 58(3):13-19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10093>.
3. Афанасьев С.А., Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сергеев Т.Н., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов I/D и T-786C генов ACE и NOS3 с особенностями течения ишемической болезни сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология*. 2016;9(56):5-10. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.9.5-10>.
4. Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С., Тарасочкина Д.С. Ассоциация полиморфизма 4a/4b 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58(54):4-9. <https://doi.org/10.18087/cardio.2448>.
5. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):143-228. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>.
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
7. Iio C., Ogimoto A., Nagai T., Suzuki J., Inoue K., Nishimura K., et al. Association Between Genetic Variation in the SCN 10A Gene and Cardiac Conduction Abnormalities in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Int Heart J*. 2015;56(4):421-427. <https://doi.org/10.1536/ihj.14-411>.
8. Бушуева О.Ю., Иванов В.П., Рыжаева В.Н., Пономаренко И.В., Чурнов М.И., Полоников А.В. Ассоциация полиморфизма -844G>A гена каталазы с повышенным риском развития артериальной гипертензии у курильщиков. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):50-54. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688950-54>.
9. Москаленко М.И., Миланова С.Н., Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурнов М.И. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59(75):31-39. <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>.

### Информация об авторах

**Дроботя Наталья Викторовна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0002-6373-1615, e-mail: drobotya@yandex.ru.

**Арутюнян Лиана Варужановна**, врач кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО «Областная клиническая

### Information about the authors

**Natalya V. Drobotya**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6373-1615, e-mail: drobotya@yandex.ru.

**Liana V. Arutyunyan**, Regional clinical hospital №2; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-6245-0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.ru.

**Anna A. Pirozhenko**, Rostov State Medical University;



больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0001-6245-0427, e-mail: arutyunyan-1983@bk.ru.

**Пироженко Анна Александровна**, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com.

**Калтыкова Валентина Владимировна**, доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID 0000-0003-2081-7790, e-mail: valentinavladka@yandex.ru.

Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2571-4988, e-mail: pirozhenkoanna85@gmail.com.

**Valentina V. Kaltukova**, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2081-7790, e-mail: valentinavladka@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.И. Чесникова, Т.А. Дзюрич, В.А. Сафроненко, В.П. Терентьев, Н.С. Скаржинская, Е.С. Годунко

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

**Цель:** выявить особенности структурно-функционального ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сочетания фибрилляции предсердий (ФП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), оценить влияние на концентрацию маркера сердечной недостаточности NT-proBNP. **Материалы и методы:** в исследование включено 120 пациентов, которые распределены в 4 группы в зависимости от наличия ХСН, ФП и ХОБЛ. Пациентам выполняли эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, определяли концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). **Результаты:** сравнение ЭхоКГ показателей правых отделов сердца у пациентов с ХСН разных групп проводили попарно для определения влияния заболеваний на ремоделирование правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) в условиях коморбидности. У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ выявлены более низкие объемные показатели ПП ( $p=0,004$ ), большая толщина стенки ПЖ ( $p<0,001$ ), более низкие значения индексированной конечно-диастолической площади (КДП) ПЖ ( $p=0,007$ ) и фракционного измерения площади (ФИП) ( $p=0,011$ ), что позволяет судить о влиянии хронической бронхообструкции на ремоделирование сердца у пациентов с ХСН и ФП. При сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ без ФП у больных ХСН, ФП и ХОБЛ установлены большие размеры ПЖ ( $p=0,012$ ), его индексированной конечно-систолической площади (КСП) ( $p<0,001$ ), более низкие показатели фракции выброса (ФВ) ПЖ ( $p=0,002$ ), ФИП ( $p<0,001$ ), систолической экскурсии плоскости трикуспидального клапана (TAPSE) ( $p=0,012$ ), что свидетельствует о влиянии сопутствующей ФП на ЭхоКГ показатели у больных ХСН и ХОБЛ. Выявлена более высокая концентрация NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с уровнем маркера как у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,010$ ), так и у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ), что обусловлено более выраженным ремоделированием ПЖ. **Выводы:** выявленные особенности ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ позволили судить о влиянии, с одной стороны, ФП, с другой, ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца у больных с данной коморбидной патологией. Использование расширенного протокола ЭхоКГ исследования с определением дополнительных показателей структурно-функционального состояния правых отделов сердца (КСП и КДП ПЖ, ФВ ПЖ, ФИП и TAPSE) позволит оптимизировать раннюю диагностику ХСН на фоне сердечно-сосудистых и бронхо-легочных заболеваний.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность; правый желудочек; структурно-функциональное ремоделирование.

**Для цитирования:** Чесникова А.И., Дзюрич Т.А., Сафроненко В.А., Терентьев В.П., Скаржинская Н.С., Годунко Е.С. Особенности ремоделирования правых отделов сердца у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):28-37.

**Контактное лицо:** Татьяна Александровна Дзюрич; t.a.dzyurich@yandex.ru.

## FEATURES OF REMODELING OF THE RIGHT HEART IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

A.I. Chesnikova, T.A. Dzyurich, V.A. Safronenko, V.P. Terentyev, N.S. Skarzhinskaya, E.S. Godunko

Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian

**Objective:** to identify the features of structural and functional remodeling of the right heart in patients with chronic heart failure (CHF) against the background of a combination of atrial fibrillation (AF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), to assess the effect on the concentration of the heart failure marker NT-proBNP. **Materials and methods:** the study included 120 patients who were divided into 4 groups depending on the presence of CHF, AF and COPD. Patients underwent an echocardiographic (EchoCG) study, and the concentration of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) was determined. **Results:** comparison of EchoCG parameters of the right heart in patients

with CHF of different groups was performed in pairs to determine the effect of diseases on the remodeling of the right atrium (RA) and right ventricle (RV) in comorbid conditions. In patients with CHF, AF and COPD, in comparison with patients with CHF and AF without COPD, lower volume parameters of RA ( $p=0.004$ ), greater wall thickness of the RV ( $p<0.001$ ), lower values of the indexed end-diastolic area (EDA) of the RV ( $p=0.007$ ) and its fractional area measurement (FAM) ( $p=0.011$ ) were revealed, which allows us to judge the effect of chronic bronchoobstruction on heart remodeling in patients with CHF and AF. When compared with patients with CHF and COPD without AF in patients with CHF, AF and COPD have large size of RV ( $p=0.012$ ), its indexed end-systolic area (ESA) ( $p<0.001$ ), lower ejection fraction (EF) of RV ( $p=0.002$ ), FAM ( $p<0.001$ ), systolic excursion of the tricuspid valve plane (TAPSE) ( $p=0.012$ ), indicating the influence of concomitant AF in EchoCG parameters in patients with CHF and COPD. A higher concentration of NT-proBNP was found in patients with CHF, AF and COPD compared to the marker level in both patients with CHF and AF without COPD ( $p=0.010$ ) and in patients with CHF and COPD without AF ( $p<0.001$ ), due to more pronounced remodeling of the RV. **Conclusions:** In patients with CHF, AF and COPD were the features of the remodeling of the right heart, caused by influence of, on the one hand, AF, on the other, with COPD the structural and functional parameters of heart in patients with this combined pathology. Using the extended protocol EchoCG studies identify additional characteristics of structural-functional state of the right heart (ESA and EDA RV, RV EF, TAPSE and FAM) will optimize early diagnosis of CHF and cardiovascular and bronchopulmonary diseases.

**Keywords:** chronic heart failure; right ventricle; structural and functional remodeling.

**For citation:** Chesnikova A.I., Dzyurich T.A., Safronenko V.A., Terentyev V.P., Skarzhinskaya N.S., Godunko E.S. Features of remodeling of the right heart in comorbid patients with chronic heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):28-37.

**Corresponding author:** Tatiana A. Dzyurich; t.a.dzyurich@yandex.ru.

## Введение

Учитывая высокую распространенность коморбидных состояний, научный интерес сотрудников кафедры внутренних болезней № 1 в последние годы направлен на изучение особенностей патогенеза, клиники, диагностики и лечения при сочетании кардиоваскулярной патологии с другими заболеваниями. Как известно, число пациентов, страдающих коморбидными заболеваниями, увеличивается с возрастом: от 69 % среди лиц молодого возраста до 98 % среди пациентов в старшей возрастной группе [1].

Изучение взаимосвязи коморбидных заболеваний при хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. Особого внимания заслуживает сочетание фибрилляции предсердий (ФП) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которые занимают лидирующие позиции среди причин развития ХСН и приводят к неблагоприятным исходам. По данным разных авторов, сосуществование ХСН и ФП достигает 40 % [2]. Частота встречаемости ХОБЛ при ХСН составляет 10 – 32 % [3]. Согласно данным литературы, у пациентов с ХСН, ФП и легочной гипертензией прогноз зависит от функции правого желудочка (ПЖ), которая при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании в повседневной практике часто не определяется [4]. В настоящее время нет единого мнения о более предпочтительных ЭхоКГ параметрах оценки функциональной активности ПЖ. Трудности определения объемных характеристик и систолической функции ПЖ связаны с его сложным строением и геометрией, а также отсутствием

поперечно расположенных кардиомиоцитов, что определяет особенности сокращения желудочка [5, 6]. Так, по данным магнитно-резонансной томографии значения фракции выброса (ФВ) ПЖ слабо коррелируют с показателем систолической функции миокарда ПЖ [7]. Одними из достоверных методов определения функционального состояния ПЖ являются измерение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и фракционное измерение площади (ФИП), определяемое на основании расчетных значений конечно-диастолической площади (КДП) и конечно-систолической площади (КСП) ПЖ [5]. Снижение ФИП ассоциировано с повышенным риском развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, оно коррелирует с ФВ ПЖ согласно данным радионуклидной вентрикулографии [8].

Отсутствие достаточной информации о структурно-функциональном состоянии правых отделов сердца, и преимущественно ПЖ, у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ определило необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

**Цель исследования** — выявить особенности структурно-функционального ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ, оценить влияние на концентрацию маркера сердечной недостаточности NT-proBNP.

## Материалы и методы

В исследование включили 120 больных. В зависимости от наличия ХОБЛ, ХСН и ФП больные были распределены в следующие группы:



основная группа — пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ ( $n = 29$ , средний возраст —  $67,2 \pm 9,9$  лет), I группа сравнения — пациенты с ХОБЛ без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ( $n = 28$ , средний возраст —  $57,8 \pm 8,5$  лет), II группа сравнения — пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $n = 30$ , средний возраст —  $62,7 \pm 8,4$  лет), III группа сравнения — пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $n = 33$ , средний возраст —  $73,8 \pm 6,1$  лет).

Диагноз ХСН и ХОБЛ установлен с учетом национальных и международных клинических рекомендаций [9, 10]. О наличии постоянной формы ФП судили по результатам электрокардиографии и суточного мониторирования ЭКГ.

Пациентов включали в исследование после подписания информированного добровольного согласия.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных.

Группы были сопоставимы по стадии ХСН и ХОБЛ, а также длительности ФП и ХОБЛ. Доля пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом статистически значимо не различалась в группах пациентов с ХСН.

В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в течение последних 6 месяцев, острым нарушением мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атакой в течение последних 6 месяцев, гемодинамически значимыми пороками сердца, имплантированным электрокардиостимулятором, тяжелой патологией печени или почек, злокачественными новообразованиями.

Для определения выраженности симптомов ХСН использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г. [9]. Тест 6-минутной ходьбы применяли как объективный метод оценки функционального класса ХСН у пациентов.

ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ исследования для определения структурно-функциональных показателей правых отделов сердца выполняли на аппарате MyLab70 («Esaote», Италия). Показатели ультразвукового исследования интерпретировали согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (2015). Для характеристики ремоделирования полости правого предсердия (ПП) определяли индексированные показатели передне-заднего размера (ИПЗР), медиально-латерального размера (ИМЛР), верхне-нижнего размера (ИВНР), объема ПП (ИОПП).

С целью количественной оценки сократительной способности ПЖ определяли ФВ ПЖ по методу Симпсона, TAPSE в М-режиме, ФИП. ФИП ПЖ рассчитывали как отношение разницы КДП и КСП к КДП, полученный показатель умножали

на 100 %. Результаты ФИП ПЖ оценивали следующим образом: 32 – 60 % — норма, 25 – 31 % — легкая дилатация, 18 – 24 % — умеренная дилатация, менее или равно 17 % — тяжелая дилатация.

Систолическое давление в легочной артерии определяли на основании расчета систолического давления в полости ПЖ (СДПЖ) (при отсутствии стеноза выходного тракта ПЖ и стеноза клапана легочной артерии).

Всем пациентам выполняли определение концентрации маркера ХСН — N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Количественное определение NT-proBNP проводили методом иммуноферментного анализа («Bio-medica», Австрия).

Статистическую обработку результатов настоящего исследования осуществляли при помощи программы STATISTICA 10,0 (StatSoft, США). Для сравнения трех или четырех групп пациентов использовали критерий Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали  $p_{\text{mg}} < 0,05$ . Далее группы попарно сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Значимыми признавались различия величин при уровне  $p < 0,017$  (в случае сравнения 3-х групп) и  $p < 0,013$  (при сравнении 4-х групп). Взаимосвязь между показателями анализировали методом ранговой корреляции Спирмена.

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России одобрил работу к выполнению (протокол № 22/15 от 24 декабря 2015 г.).

## Результаты

Анализ клинических проявлений ХСН по ШОКС в исследуемых группах позволил выявить более высокий балл у пациентов основной группы (8 баллов) по сравнению с аналогичным показателем в III группе (5 баллов) на 37,5 % ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, показатели выраженности клинических симптомов СН у пациентов основной и пациентов II группы (6 баллов) достоверно не различались ( $p = 0,185$ ). При межгрупповом анализе значений ШОКС в группе с ХСН и ХОБЛ без ФП и группе с ХСН и ФП без ХОБЛ также не выявлены статистически значимые отличия ( $p = 0,199$ ).

При интерпретации полученных данных установлено, что пациенты II и III групп имели преимущественно ХСН II ФК, в основной группе преобладали больные с III ФК ( $p < 0,05$ ). При этом группы пациентов с СН были сопоставимы по стадии ( $p > 0,05$ ). Сопоставимость групп по стадии ХСН является важным критерием для проведения сравнительного анализа изучаемых по-

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (I группа сравнения, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (II группа сравнения, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (III группа сравнения, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>mg</sub>
Длительность ФП, лет	—	—	5 [3;9]	5 [3;10] p <sub>4-3</sub> =0,898	—
Длительность ХОБЛ, лет	7 [5;10]	6 [4;10] p <sub>2-1</sub> =0,898	—	8 [5;15] p <sub>4-1</sub> =0,189 p <sub>4-2</sub> =0,198	0,662
ХСН (стадии, %)		76,67 23,33	69,7 30,3 p <sub>3-2</sub> =0,533	68,96 31,04 p <sub>4-2</sub> =0,506 p <sub>4-3</sub> =0,951	—
IIА					
IIБ					
ХСН (ФК, %)		60	78,8 p <sub>3-2</sub> =0,104	34,5 p <sub>4-2</sub> =0,049 p <sub>4-3</sub> <0,001	—
II					
III					
IV					
ХОБЛ (стадия, %)	50 50	43,3 56,7 p <sub>2-1</sub> =0,611	—	51,7 48,3 p <sub>4-1</sub> =0,897 p <sub>4-2</sub> =0,519	—
II					
III					
АГ, %	14,3	100 p <sub>2-1</sub> <0,05	100 p <sub>3-1</sub> <0,05 p <sub>3-2</sub> >0,05	100 p <sub>4-1</sub> <0,05 p <sub>4-2</sub> >0,05 p <sub>4-3</sub> >0,05	—
ИБС, %	0	60	54,55 p <sub>3-2</sub> =0,662	41,38 p <sub>4-2</sub> =0,152 p <sub>4-3</sub> =0,3	—
ИМ в анамнезе, %	0	13,3	12,12 p <sub>3-2</sub> >0,05	13,8 p <sub>4-2</sub> >0,05 p <sub>4-3</sub> >0,05	—
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	0	0	12,12	17,24 p <sub>4-3</sub> >0,05	—

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет; p<sub>mg</sub> — межгрупповое сравнение, p<sub>2-1</sub> — сравнение I и II групп, p<sub>3-1</sub> — сравнение I и III групп, p<sub>3-2</sub> — сравнение II и III групп, p<sub>4-1</sub> — сравнение основной и I групп, p<sub>4-2</sub> — сравнение основной и II групп, p<sub>4-3</sub> — сравнение основной и III групп.

казателей. Так, субъективные жалобы пациента, клинические проявления ХСН, толерантность к физической нагрузке (функциональный класс)

легко варьируют в зависимости от проводимого лечения и не всегда соответствуют поражению сердечно-сосудистой системы (стадии).

Таблица 2

Структурные параметры правых отделов сердца в исследуемых группах

Группа Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (I группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (II группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (II группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	P <sub>mg</sub>
ИПЗР ПП, мм/м <sup>2</sup>	18,29 [16,57;18,57]	18,33 [16,99;19,57] p <sub>2-1</sub> =0,990	21,37 [19,95;22,3] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> <0,001	20,2 [18,26;21,51] p <sub>4-1</sub> =0,008 p <sub>4-2</sub> =0,114 p <sub>4-3</sub> =0,228	< 0,001
ИМЛР ПП, мм/м <sup>2</sup>	23,17 [21,2;24,29]	22,95 [21,7;25,84] p <sub>2-1</sub> =0,993	29,22 [25,36;31,32] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> <0,001	23,3 [21,92;26,4] p <sub>4-1</sub> =0,979 p <sub>4-2</sub> =0,984 p <sub>4-3</sub> <0,001	< 0,001
ИВНР ПП, мм/м <sup>2</sup>	26,37 [23,79;27,18]	27,18 [25,0;29,61] p <sub>2-1</sub> =0,831	32,91 [30,57;34,75] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> =0,002	29,51 [26,85;32,09] p <sub>4-1</sub> =0,004 p <sub>4-2</sub> =0,304 p <sub>4-3</sub> =0,516	< 0,001
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	19,82 [17,72;22,08]	21,23 [18,1;27,75] p <sub>2-1</sub> =0,830	36,07 [32,29;42,15] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> <0,001	27,85 [23,53;31,07] p <sub>4-1</sub> =0,004 p <sub>4-2</sub> =0,328 p <sub>4-3</sub> =0,004	< 0,001
ПЖ, мм/м <sup>2</sup>	28 [26;29]	28 [27;30] p <sub>2-1</sub> =0,671	29,5 [27,5;30] p <sub>3-1</sub> =0,218 p <sub>3-2</sub> =0,996	30 [29;31] p <sub>4-1</sub> <0,001 p <sub>4-2</sub> =0,012 p <sub>4-3</sub> =0,092	<0,001
ИКДП ПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	13,06 [11,81;14,77]	14,83 [13,89;16,40] p <sub>2-1</sub> =0,070	15,99 [15,24;17,48] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> =0,046	14,52 [13,82;15,98] p <sub>4-1</sub> =0,239 p <sub>4-2</sub> =0,998 p <sub>4-3</sub> =0,007	< 0,001
ИКСП ПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	6,49 [5,83;6,81]	7,73 [7,01;8,74] p <sub>2-1</sub> =0,084	9,79 [9,28;10,63] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> <0,001	9,84 [9,29;10,71] p <sub>4-1</sub> <0,001 p <sub>4-2</sub> <0,001 p <sub>4-3</sub> =0,999	< 0,001
стПЖ, мм	5 [5;5]	7 [6;8] p <sub>2-1</sub> <0,001	5 [5;7] p <sub>3-1</sub> =0,074 p <sub>3-2</sub> =0,006	8 [6;8] p <sub>4-1</sub> <0,001 p <sub>4-2</sub> =0,997 p <sub>4-3</sub> <0,001	< 0,001
СДПЖ, мм.рт.ст	30 [30;30]	30 [30;35] p <sub>2-1</sub> =0,995	35 [30;45] p <sub>3-1</sub> <0,001 p <sub>3-2</sub> =0,025	40 [32;45] p <sub>4-1</sub> <0,001 p <sub>4-2</sub> =0,001 p <sub>4-3</sub> =0,993	< 0,001

**Примечание:** ИПЗР ПП — передне-задний размер правого предсердия, ИМЛР ПП — медиально-латеральный размер правого предсердия, ИВНР ПП — верхне-нижний размер правого предсердия, ИОПП — объем правого предсердия, ПЖ — размер правого желудочка, ИКДП ПЖ — конечно-диастолическая площадь правого желудочка, ИКСП ПЖ — конечно-систолическая площадь правого желудочка, стПЖ — толщина стенки правого желудочка, СДПЖ — систолическое давление в полости правого желудочка, p — достоверность различий, p<sub>mg</sub> — межгрупповое сравнение 4-х групп, p<sub>2-1</sub> — сравнение I и II групп, p<sub>3-1</sub> — сравнение I и III групп, p<sub>3-2</sub> — сравнение II и III групп, p<sub>4-1</sub> — сравнение основной и I групп, p<sub>4-2</sub> — сравнение основной и II групп, p<sub>4-3</sub> — сравнение основной и III групп [11].

У пациентов основной группы сравнение структурно-функциональных показателей ПП и ПЖ со II и III группами проводили попарно для определения влияния сочетанной патологии на ремоделирование правых отделов сердца.

Сравнительный анализ результатов ЭхоКГ исследования правого предсердия у пациентов основной и III групп позволил установить статистически значимо более высокий ИМЛР ПП (p<0,001) и ИОПП (p=0,004) в группе ХСН и ФП



без ХОБЛ. Кроме того установлено, что больные III группы имели статистически значимо большие линейные и объемные показатели ПП в сравнении с пациентами I группы (ИПЗР ПП, ИМЛР ПП, ИВНР ПП, ИОПП) и II группы (ИПЗР ПП, ИМЛР ПП, ИВНР ПП, ИОПП) (табл. 2). Следует отметить, что у больных основной группы параметры ИПЗР, ИВНР и ИОПП были также достоверно больше аналогичных показателей в I группе ( $p=0,008$  для ИПЗР и  $p=0,004$  для ИВНР и ИОПП). Таким образом, на основании полученных результатов можно судить об увеличении ПП у пациентов как с ХСН, ФП и ХОБЛ, так и с ХСН и ФП без ХОБЛ. Причем, статистически значимо в большей степени линейные и объемные показатели ПП были увеличены у пациентов III группы.

При изучении морфометрических параметров ПЖ в основной группе установлены более низкие значения ИКДП ПЖ ( $p=0,007$ ) и большая толщина свободной стенки ПЖ ( $p<0,001$ ) в сравнении с аналогичными показателями в III группе (с ХСН и ФП без ХОБЛ). Следует отметить, что СДПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ не различалось и существенно превышало показатель у больных ХОБЛ без ССЗ ( $p<0,001$ ). Установлены более низкие значения функциональной активности ПЖ (ФИП) у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ ( $p=0,011$ ), при этом достоверных различий показателей ФВ и TAPSE в указанных группах не наблюдалось (рис. 1 – 3). На основании анализа структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ выделены особенности, обусловленные влиянием хронической бронхообструкции.

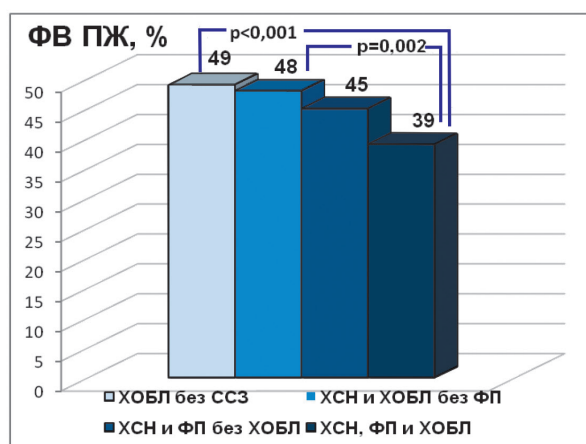


Рисунок 1. Показатели фракции выброса ПЖ у пациентов исследуемых групп.

О влиянии сопутствующей ФП позволил судить сравнительный анализ показателей ультразвукового исследования сердца у больных основной и II группы. Так, пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели более высокие значения индекси-

рованного показателя базального размера ПЖ ( $p=0,012$ ), его ИКСП ( $p<0,001$ ), а также СДПЖ ( $p=0,001$ ). Кроме того, больные ХСН, ФП и ХОБЛ имели более низкие значения показателей, характеризующих систолическую функцию ПЖ, таких, как ФВ ( $p=0,002$ ) (рис. 1), ФИП ( $p<0,001$ ) (рис. 2) и TAPSE ( $p=0,012$ ) (рис. 3).

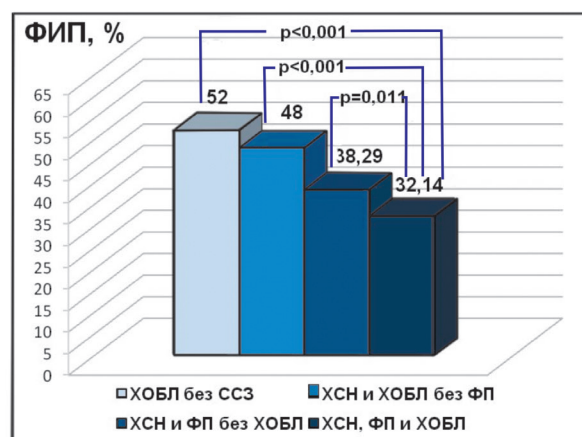


Рисунок 2. Значения фракционного измерения площади ПЖ.

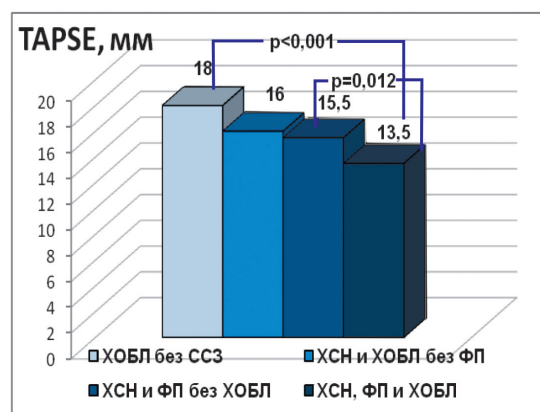


Рисунок 3. Параметры систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца ПЖ.

Особое внимание в работе уделено оценке влияния структурно-функционального ремоделирования сердца на концентрацию маркера сердечной недостаточности NT-proBNP у коморбидных больных. Межгрупповой анализ уровня NT-proBNP выявил повышенные значения данного маркера у пациентов с ХСН всех групп (более 125 пг/мл) (табл. 3).

Результаты исследования позволили установить более высокий уровень маркера сердечной недостаточности NT-proBNP у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ в сравнении с уровнем маркера как у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ), так и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,010$ ). Вместе с тем статистически значимых

Таблица 3

Уровень NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (I группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (II группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (III группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
NT-proBNP, пг/мл	40,79 [18,70; 45,56]	232,18 [199,70; 323,06] $p_1 < 0,001$	271,61 [245,36; 354,23] $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,988$	506,14 [412,69; 692,38] $p_4 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 = 0,010$	<0,001

**Примечание:**  $p$  — достоверность различий,  $p_{mg}$  — межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$  — сравнение I и II групп,  $p_2$  — сравнение I и III групп,  $p_3$  — сравнение II и III групп,  $p_4$  — сравнение основной и I групп,  $p_5$  — сравнение основной и II групп,  $p_6$  — сравнение основной и III групп.

различий концентрации соответствующего маркера у пациентов II и III групп не выявлено.

### Обсуждение

Результаты ШОКС позволяют судить о более выраженных клинических проявлениях СН у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ, что связано с наличием хронической бронхообструкции. Однако сопутствующее нарушение ритма сердца (ФП) у больных ХОБЛ не оказывало существенного влияния на результаты ШОКС.

Заслуживают внимания выявленные различия показателей, характеризующих размеры и объемы ПП у больных ХСН, ФП и ХОБЛ (статистически значимо более низкие) при сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ, несмотря на наличие ФП у пациентов обеих групп. Согласно данным литературы, у пациентов с хроническим бронхообструктивным синдромом одной из причин формирования ФП является не только объемное ремоделирование предсердий, но и формирование реактивного фиброза с развитием структурного ремоделирования предсердий [11, 12]. Кроме того, следует учитывать влияние препаратов, применяемых для лечения ХОБЛ, которые способствуют не только бронходилатации и снижению давления в малом круге кровообращения, но и оказывают благоприятное влияние на динамику ЭхоКГ параметров правых отделов сердца [13, 14, 15].

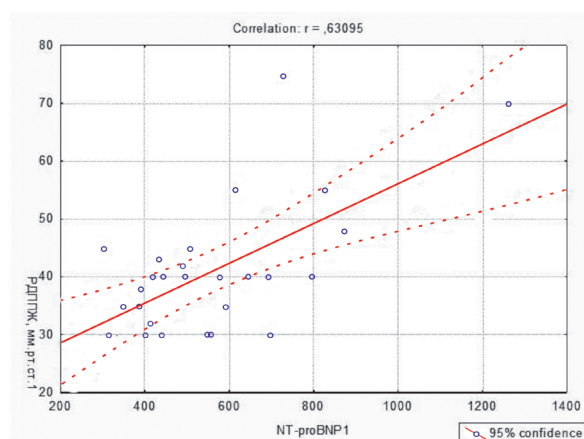
Установленные различия структурно-функциональных показателей ПЖ в основной и III группах, несомненно, связаны с наличием сопутствующей хронической бронхообструкции у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, при которой, независимо от наличия легочной гипертензии (по уровню СДПЖ группы были сопоставимы), развивается гипертрофия ПЖ [16], вследствие

чего уменьшается показатель индексированной конечно-диастолической площади ПЖ и ФИП. Таким образом, анализ структурно-функциональных параметров правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой больных ХСН и ФП без ХОБЛ позволил выделить следующие особенности: более низкие линейные и объемные показатели ПП и значения ИКДП ПЖ, более низкую функциональную активность ПЖ (ФИП), а также наличие гипертрофии ПЖ, что обусловлено дополнительным влиянием хронической бронхообструкции на ремоделирование сердца у больных ХСН и ФП.

Наиболее высокая концентрация NT-proBNP у больных ХСН, ФП и ХОБЛ, превышающая в 1,9 раза концентрацию маркера у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, по-видимому, обусловлена более выраженным ремоделированием ПЖ (гипертрофия ПЖ, более низкие показатели ИКДП ПЖ и ФИП), а также наличием более высокого конечного диастолического давления на стенку ПЖ [13]. При этом необходимо подчеркнуть, что не выявлено статистически значимой разницы линейных (ИКДР и ИКСР) и объемных характеристик (ИКДО и ИКСО) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ХСН исследуемых групп. Все пациенты II, III и основной групп имели ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, значения которой достоверно не различались.

Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП позволил судить о влиянии сопутствующего нарушения ритма сердца. Как известно, у пациентов с ФП на фоне асинхронных сокращений миокарда предсердий, неадекватной систолы и неполноценной диастолы увеличивается конечно-диастолическое давление в полости предсердий [17]. Полученные результаты

продемонстрировали, что эти изменения приводят к увеличению систолического давления в малом круге кровообращения, что увеличивает постнагрузку на ПЖ с последующим изменением его структурно-функциональных характеристик. Причем, у пациентов с ХОБЛ описанные изменения, как правило, происходят на фоне уже развившегося ремоделирования правых отделов сердца, обусловленного наличием хронической бронхообструкции. Таким образом, у пациентов основной группы при сравнении со II группой выявлены следующие особенности ремоделирования сердца: большие значения ИКСП ПЖ, размера ПЖ и более низкие показатели систолической функции ПЖ (ФВ, ФИП, TAPSE) на фоне статистически значимо более высокого систолического давления в полости ПЖ, что связано



**Рисунок 4.** Взаимосвязь показателя расчетного давления в полости правого желудочка и концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ.

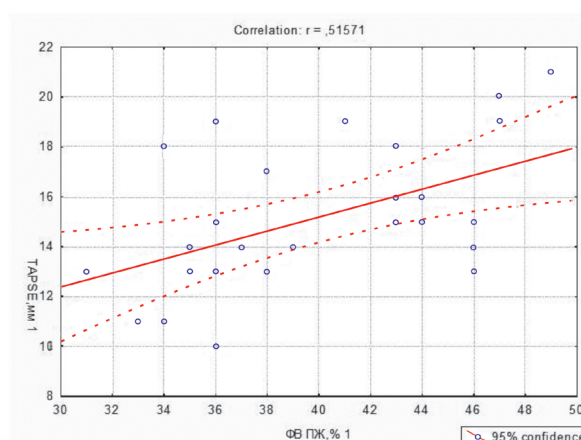
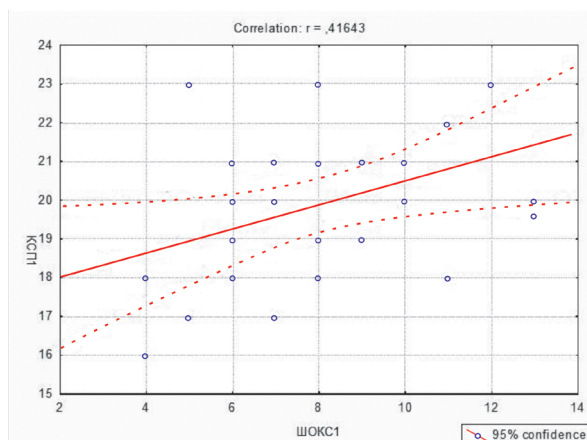
с влиянием сопутствующей ФП на структурно-функциональные параметры сердца у больных ХСН и ХОБЛ.

Следует отметить, что установленные структурно-функциональные изменения позволяют объяснить выявленные различия концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП. Так, большая концентрация маркера сердечной недостаточности NT-proBNP в основной группе связана с более выраженным объемом ремоделирования ПЖ на фоне ФП (индексированный размер ПЖ, ИКСП) в ответ на увеличение систолического давления в ПЖ [18], что подтверждают установленные корреляционные связи между систолическим давлением в полости ПЖ и уровнем NT-proBNP у пациентов основной группы ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 4).

Важно отметить, что у пациентов основной группы установлены статистически значимые корреляционные связи умеренной силы между показателями ФВ ПЖ и ФИП ( $r=0,443$ ,  $p=0,021$ ), а также ФВ ПЖ и TAPSE ( $r=0,516$ ,  $p=0,006$ ), которые подтверждают наличие выраженных нарушений сократительной способности ПЖ (рис. 5).

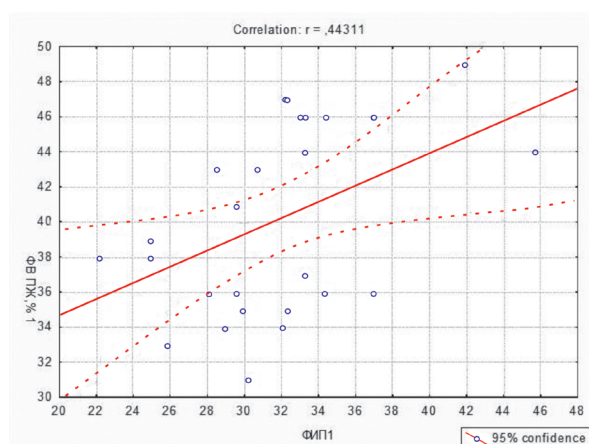
Корреляционные связи ФВ ПЖ и TAPSE, а также ФВ ПЖ и ФИП у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ позволили судить о высокой диагностической значимости каждого из методов количественной оценки функциональной активности ПЖ [11].

Примечательно, что при проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь между выраженностью клинических проявлений по ШОКС и уровнем КСП ПЖ у пациентов основной группы ( $r=0,42$ ;  $p=0,019$ ), что свидетельствует о влиянии дилатации ПЖ на выраженность сердечной недостаточности (рис. 6).



**Рисунок 5.** Корреляционные связи ФВ ПЖ с показателями TAPSE и ФИП у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.





**Рисунок 6. Взаимосвязь показателей ШОКС и конечно-систолической площади ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ.**

### Выводы:

1. Выявленные особенности ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с

ХСН, ФП и ХОБЛ позволили судить о влиянии, с одной стороны, ФП, с другой, ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца у больных с данной коморбидной патологией.

2. У пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ наибольший уровень NT-proBNP обусловлен более выраженным ремоделированием ПЖ.
3. Использование расширенного протокола эхокардиографического исследования с определением дополнительных показателей структурно-функционального состояния правых отделов сердца (КСП и КДП ПЖ, ФВ ПЖ, ФИП и TAPSE) позволит улучшить раннюю диагностику ХСН на фоне сочетания бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fortin M., Bravo G. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Annals of Family Medicine*. 2005;3(3):223-228. <https://doi.org/10.1370/afm.272>
2. Zafrir B., Lund L.H., Laroche C., Ruschitzka F., Crespo-Leiro M.G., Coats A. et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J*. 2018;39(48): 4277-4284. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy626>.
3. Griffo R., Spanevello A., Temporelli P.L., Faggiano P., Carone M., Magni G. et al. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(6): 567-576. <https://doi.org/10.1177/2047487316687425>.
4. Melnichenko O.V., Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Biomed*. 2011;1(2):71-73. eLIBRARY ID: 20250507
5. Поташев С.В. Эхокардиографическая оценка правого желудочка в клинической практике. *Актуальні діагностичні підходи*. 2011;1:25-33.
6. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afzal J., Armstrong A., Ernande L. et al. Guidelines and standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
7. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.В. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело*. 2015; 1:111-121. eLIBRARY ID: 23925283
8. Kubba S., Davila C.D., Forfia P.R. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular-Arterial Coupling. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2016; 59(1):42-51. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.06.001>.
9. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3-40. <https://doi.org/10.18087/rhjf.2017.1.2346>.
10. Vogelmeier C.F., Griner G.J., Martinez E.F., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2017;195(5):557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>.
11. Чесникова А.И., Дзюрич Т.А., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е., Баталина А.Ю. Оценка влияния хронической бронхообструкции и фибрилляции предсердий на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):60-67. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3713>.
12. Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз — морфологическая основа фибрилляций предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(4):417-422. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-41>.
13. Дзюрич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Коломацкая О.Е., Сафроненко В.А. Оценка диагностических критериев сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(10S):4-12. <https://doi.org/10.18087/cardio.n741>.

14. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В., Круглова И.С. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2011;3(16):112-115. eLIBRARY ID: 16333114
15. Бурнашкина О.Н., Селезнёва Н.М., Котляров А.А. Изменение некоторых показателей гемодинамики при обструктивных заболеваниях легких. *Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)*. 2015;7(16):28-31. eLIBRARY ID: 27166031
16. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Диастолическая функция правого желудочка у больных с заболеваниями легких в отсутствие и при наличии легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):54-60. <https://doi.org/10.17116/terarkh201789354-60>
17. Машина Т.В., Голухова Е.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). *Креативная кардиология*. 2014;4:43-52. eLIBRARY ID: 23609905
18. Дзюрич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П., Коломацкая О. Е. Сравнительный анализ диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(1):20-27. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-1-20-27>

## Информация об авторах

**Чесникова Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-9323-592X.

**Дзюрич Татьяна Александровна**, аспирант кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3045-2820. E-mail: t.a.dzyurich@yandex.ru.

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

**Терентьев Владимир Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-5022-0413.

**Скаржинская Наталья Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5034-8625.

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

## Information about the authors

**Anna I. Chesnikova**, Dr. Sci. (Med.), professor, professor of the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0002-9323-592X.

**Tatiana A. Dzyurich**, postgraduate at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0002-3045-2820. E-mail: t.a.dzyurich@yandex.ru.

**Victoria A. Safronenko**, Cand. Sci. (Med.), associate professor at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0002-6965-5019.

**Vladimir P. Terentyev**, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0001-5022-0413.

**Natalia S. Skarzhinskaya**, Cand. Sci. (Med.), assistant at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0002-5034-8625.

**Elena S. Godunko**, Cand. Sci. (Med.), assistant at the Department of internal diseases no. 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID 0000-0001-7528-9468.

© Коллектив авторов, 2020

## ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Л.А. Хаишева, Е.В. Хоролец, В.А. Суроедов, А.С. Самакаев, С.В. Шлык

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

**Цель:** изучить в остром периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев после события в зависимости от наличия медикаментозной реваскуляризации уровень ангиогенных и провоспалительных факторов. **Материалы и методы:** в исследование включены пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST. Больные ОИМ были разделены на группы: в I группу вошли пациенты, которым была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), во II — пациенты, которым ТЛТ не проводилась. III группу составили относительно здоровые добровольцы. Изучались показатели ангиогенеза (эндостатин, фактора роста фибробластов и тромбоцитов), а также фактор некроза опухоли альфа в зависимости от шкалы TIMI, осложнений на госпитальном и амбулаторном этапах лечения. **Результаты:** независимо от проведения ТЛТ и восстановления коронарного кровотока у пациентов с ОИМ выявлено усиление процессов ангиогенеза, проявляющееся в повышение уровня факторов, стимулирующих ангиогенез. Через шесть месяцев отмечается сохранение активности процессов ангиогенеза, при этом уменьшается воспаление (снижение фактора некроза опухоли альфа). **Выводы:** у пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST в остром периоде наблюдается усиление процессов ангиогенеза, независимо от наличия или отсутствия проведения ТЛТ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ангиогенез, тромболитическая терапия.

**Для цитирования:** Хаишева Л.А., Хоролец Е.В., Суроедов В.А., Самакаев А.С. Шлык С.В. Изучение факторов ангиогенеза у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):38-45.

**Контактное лицо:** Лариса Анатольевна Хаишева; katelnitskay@mail.ru.

## STUDY OF ANGIOGENESIS FACTORS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

L.A. Khaisheva, E.V. Khorolets, V.A. Suroedov, A.S. Samakaev, S.V. Shlyk

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

**Objective:** to study the level of angiogenesis factors (fibroblast growth factor, platelet growth factor, endostatin), as well as tumor necrosis factor alpha in the acute period of myocardial infarction 6 months after the event, depending on the presence of drug revascularization. **Materials and methods:** patients with AMI of the anterior wall of the left ventricle with ST segment elevation were Included. AMI patients were divided into groups: I group included patients who received thrombolytic therapy (TLT), II - patients who did not receive TLT. Group III was composed of relatively healthy volunteers. Angiogenesis indicators were studied depending on the TIMI scale and complications at the hospital and outpatient stages of treatment. **Results:** In AMI patients, an increase in angiogenesis processes was detected, regardless of the presence or absence of thrombolytic therapy, and an increase in the level of angiogenesis inducers. Six months after the activity of angiogenesis processes is maintained, while inflammation decreases – a decrease in the tumor necrosis factor alpha. **Conclusions:** In patients with AMI with ST segment rise in the acute period, there is an increase in angiogenesis processes, regardless of the presence or absence of TLT.

**Keywords:** myocardial infarction, angiogenesis, thrombolytic therapy.

**For citation:** Khaisheva L.A., Khorolets E.V., Suroedov V.A., Samakaev A.S., Shlyk S.V. Study of Angiogenesis Factors in Patients with Acute Myocardial Infarction. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):38-45.

**Corresponding author:** Larisa A. Khaisheva, katelnitskay@mail.ru.



## Введение

Смерть от острого инфаркта миокарда (ОИМ), входящая в структуру смерти от ишемической болезни сердца, по-прежнему занимает ведущее место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Федеральная служба государственной статистики считает социально-значимыми болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, которые за 2017 г. составили 966,3 на 100 000 населения (по сравнению с 2016 г. — 954,1 на 100 000 населения) имея тенденцию к увеличению<sup>1</sup>. Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям, известны факторы риска развития ССЗ, в том числе, острого коронарного синдрома [1]. Большую роль играет соотношение взаимовлияния факторов риска ССЗ. Трансдисциплинарная биопсихокультуральная модель позволяет внедрять различные (и при этом единые) аспекты первичной и вторичной профилактики ССЗ [2].

Пусковым механизмом острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST является нестабильная атеросклеротическая бляшка, разрыв покрышки бляшки, при этом тромбообразование приводит к формированию окклюзии коронарной артерии, развитию ишемии миокарда и некрозу [3]. Несмотря на совершенствование и внедрение все более эффективных методов лечения, госпитальная летальность при ОИМ все равно остается довольно высокой, причем показатели ее увеличиваются с возрастом, составляя у пациентов старше 60 лет более 30 %. Поэтому выявление факторов, влияющих на эффективность лечения, предотвращение осложнений, будет несомненно актуальным в ближайшее десятилетие.

Реперфузионная терапия — наиболее важная составляющая стратегии лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. В настоящее время не стоит вопрос выбора между чрескожным вмешательством (ЧКВ) или тромболитической терапией (ТЛТ). Предпочтение отдается первому. Однако, учитывая большую географию России, доступность инвазивной помощи существует не везде, поэтому именно ТЛТ остается быстрым, эффективным и доступным способом восстановления коронарного кровотока в любом уголке страны, соответственно, при отсутствии противопоказаний. [3; 4]. Возможность проведения быстрой реперфузии в течение первых часов от начала клинических проявлений есть практически на любой территории, при этом проведение ТЛТ при невозможности выполнения механической реперфузии остается

основным методом восстановления коронарного кровотока и спасения миокарда от гибели [3].

Все усилия направлены на предотвращение осложнений при ОИМ и снижение смертности от них. Современная кардиология изучает механизмы развития новых сосудов, влияние тромбоцитов и реологии крови, факторы, влияющие на развитие резистентности и ведущие к тромбообразованию, чтобы предотвратить осложнения и снизить смертность при ОИМ.

Ангиогенез — это процесс образования сосудистой сети путем пролиферации клеток эндотелия и образования из них сосудистой стенки в результате воздействия активаторов или ингибиторов ангиогенеза, которые имеют сложную систему взаимодействия, а также находятся под воздействием нервной и гуморальной систем, реологии крови, сосудистого тонуса и медикаментозных препаратов [3; 4]. Изучение воспалительного статуса является перспективным для оценки неблагоприятных исходов у пациентов, по достижению пожилого и старческого возраста которых планируется аортокоронарного шунтирования [5]. Ангиогенез активируется ишемией или воспалением, но вновь возникшие капилляры могут восстанавливать эффективную перфузию лишь в незначительном объеме. На сегодняшний день не была изучена взаимосвязь факторов ангиогенеза и микроциркуляции у пациентов с ОИМ, которым реперфузия проведена с помощью тромболитической терапии, при этом представляет интерес также изучение динамики ангиогенных факторов у данных пациентов.

**Цель исследования** — изучить в остром периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев после события, в зависимости от наличия медикаментозной реваскуляризации уровень ангиогенных и провоспалительных факторов.

## Материалы и методы

Из 106 пациентов, включенных в исследование, 78 пациентов имели диагноз ОИМ (61,5 % мужчин), 28 человек были относительно здоровыми.

Критерии включения: пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), поступившие в течение первых 24 часов от момента развития ангинозного приступа; диагноз был поставлен согласно современным рекомендациям по лечению и диагностике больных с ОИМ и подъемом сегмента ST [6].

Средний возраст пациентов составил  $63,25 \pm 5,43$  года. Учитывая, что все пациентки были в

<sup>1</sup> Статистические материалы. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#)

постменопаузе, гендерные различия не учитывались.

Больные ОИМ были разделены на группы: в I группу вошли пациенты, поступившие в стационар в среднем через 6,1 час после развития симптомов, которым была проведена ТЛТ (n=39). Во II группу, такую же по численности, были включены пациенты с ОИМ, которым не проводили реперфузионную терапию, так как их поступление в стационар произошло более чем через 12 часов (в среднем, через 14,4 часа) от начала симптомов, когда ТЛТ уже не показана. III группу составили относительно здоровые добровольцы для более четкого определения референсных значений показателей ангиогенеза. В нее вошли 28 человек, средний возраст —  $57,82 \pm 5,19$  лет, количество мужчин и женщин было сопоставимо.

Критерии исключения из исследования — рефрактерная или симптоматическая артериальная гипертензия (АГ); хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса, имеющая по NYHA III-IV функциональный класс; тяжелые нарушения ритма, требующие постановки водителя ритма или назначения антитромботической терапии; любой тип сахарного диабета; фибрилляция предсердий; любые хронические заболевания в стадии субклинической декомпенсации, любая установленная онкологическая патология.

На госпитальном этапе все включенные в исследование пациенты были обследованы в первые 48 часов от момента поступления. Назначенная терапия соответствовала Национальным рекомендациям по ведению больных острым коронарным синдромом и включала следующее:

- двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрель в нагрузочных дозах при поступлении, далее в стандартных) и низкомолекулярные гепарины получали все пациенты (100 %);
- гиполипидемическую терапию получали 100 % больных;
- бета-адреноблокаторы (БАБ) - 91,05 % пациентов;
- блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — 76,9 % пациентов.

Амбулаторный этап был проведен через 6 месяцев после индексного события, все пациенты были приглашены на повторное обследование, которое прошли 73 из 78 пациентов. Все пациенты получали стандартную терапию (двойную антитромбоцитарную терапию, гиполипидемическую терапию, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-адреноблокаторы (БАБ)).

С помощью иммуноферментного анализа (ELISA) проводили определение человеческо-

го эндостатина в плазме, использовали R- and D-Systems, INC., Quantikine, Human Endostatin Immunoassay кат. № DNST0 (США). Норма для эндостатина в ЭДТА-плазме составляет не более 0,26 нг/мл. В контрольной группе уровень эндостатина составил  $0,23 \pm 0,05$  нг/мл. Для определения FGFb и PDGF-AA, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) проводили твердофазный иммуноферментный анализ типа «сендвич» основной формулы в плазме крови — R- and D-Systems, INC., HumanFGFb, PDGF-AA Immunoassay кат. № DFB50 (США) по той же схеме, что и определение человеческого эндостатина в плазме крови.

Статистический анализ проводился с помощью прикладного пакета программ Statistica 11.0 и MatLab. Тест Шапиро – Уилка применялся для проверки нормального распределения переменных. Т-тест парных образцов использовался для сравнения двух средних значений популяции в случае двух выборок, которые коррелируют (до – после анализа). Достоверность по количественным признакам оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (в случае ненормального). При непараметрическом распределении для сравнения трех групп пациентов использовали критерий Краскела-Уоллиса, а также рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи статистически достоверны при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

У всех пациентов с ОИМ на двух этапах исследования (стационарный и через 6 месяцев — амбулаторный) были изучены уровни факторов ангиогенеза (фактор роста тромбоцитарный (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF), усиливающие ангиогенез, и эндостатин, ингибирующий ангиогенез), а так же фактор воспаления (провосполительный цитокин фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )). Результаты исследования уровня факторов ангиогенеза в зависимости от наличия реперфузии на госпитальном этапе, а также сравнение их со здоровыми пациентами представлены в табл. 1.

Согласно представленным в табл. 1 данным, у пациентов с ОИМ уровень факторов, стимулирующих ангиогенез, статистически значимо выше, чем у практически здоровых добровольцев, при этом наблюдаются сопоставимые значения уровня ингибитора ангиогенеза как у здоровых, так и у больных ОИМ.

При оценке влияния ТЛТ на изучаемые показатели выявлено, что уровень тромбоцитарного фактора роста среди пациентов с традиционной терапией ОИМ варьировался от 28,91 нг/мл до

Таблица 1

**Уровень факторов ангиогенеза на госпитальном этапе у пациентов с ОИМ и практически здоровых добровольцев**

Показатели	Группы		
	ОИМ с ТЛТ (n=39) I группа	ОИМ без ТЛТ (n=39) II группа	Здоровые (n=28)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	274,66±203,74	273,92±158,51	56,8±10,4 <sup>a</sup>
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	8,11±3,67	9,76±6,72	0,901±0,64 <sup>a</sup>
Эндостатин, пг/мл	4,17±4,13	3,46±2,22	9,7±0,75
Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), пг/мл	12,75±4,73	27,01±6,70 <sup>a</sup>	1,5±0,05 <sup>a</sup>

**Примечание:** <sup>a</sup> — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах.

934,47 нг/мл и был сопоставим с уровнем PDGF у пациентов, имевших восстановление коронарного кровотока в остром периоде инфаркта миокарда.

При анализе уровня фактора роста фибробластов наблюдалась аналогичная ситуация, показавшая отсутствие влияния ТЛТ на уровень данного фактора в ближайшие часы развития ОИМ. Так, в группе без ТЛТ фактор роста фибробластов варьировался от 4,23 пг/мл до 37,14 пг/мл при среднем уровне в  $9,76 \pm 6,72$  пг/мл, а в группе с ТЛТ колебания фактора роста фибробластов составили 4,80 пг/мл – 19,31 пг/мл, а среднее значение фактора —  $8,11 \pm 3,67$  пг/мл.

Показатели ингибитора ангиогенеза эндостатина имели схожую с активаторами ангиогенеза динамику, и значение показателей данного фактора не зависело от наличия реперфузионной терапии у пациентов в первые 48 часов развития ОИМ. Так, без ТЛТ значения показателей колебались от 0,50 нг/мл до 9,83 нг/мл и, в среднем, по группе составили  $3,46 \pm 2,22$  нг/мл, что статистически не отличается от средней величины данного показателя у пациентов с ТЛТ, однако в этой группе имеется больший разброс значений (минимальное — 0,50 нг/мл, а максимальное — 17,11 нг/мл).

Острая коронарная катастрофа, в данном случае — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), приводит к повышению уровня факторов, стимулирующих ангиогенез, но не наблюдается различий между данными показателями в зависимости от проведения реваскуляризации в первые 48 часов от развития индексного события. Уровень ингибитора ангиогенеза по своим средним показателям статистически сопоставим на госпитальном этапе у всех обследованных пациентов.

Совсем иная ситуация наблюдается при анализе концентрации провоспалительного цито-

кина (TNF-α). Здоровые добровольцы имеют статистически значимо самые низкие показатели данного фактора, что подтверждает отсутствие патологии в коронарном русле и, соответственно, отсутствие воспалительных процессов. Максимальные значения TNF-α регистрируются в группе пациентов, не получивших ТЛТ, вместе с тем у пациентов с восстановленным коронарным кровотоком показатели, в среднем, в 2 раза ниже, что дополнительно позволяет судить об успешности проведения реканализации.

Оценка изучаемых показателей в зависимости от количества баллов по шкале TIMI показала, что все группы риска имеют статистически сопоставимые значения провоспалительного цитокина, фактора роста фибробластов, однако имеют статистически значимое различие по уровню тромбоцитарного фактора роста, который демонстрирует прогрессивное увеличение по мере возрастания класса TIMI с 114,19 нг/мл до 407,05 нг/мл (табл. 2).

Таким образом, при оценке уровня факторов ангиогенеза и провоспалительного цитокина у пациентов в зависимости от риска по шкале TIMI, позволяющей определить вероятность летального исхода в течение 30 дней от индексного события, самым чувствительным оказался активатор ангиогенеза — тромбоцитарный фактор роста. Вероятнее всего, он также вносит вклад в рестенозы и сердечно-сосудистые осложнения у данной категории пациентов.

Исходные уровни факторов ангиогенеза были проанализированы в разрезе наличия у пациентов осложнений основного заболевания во время госпитализации. Среди 78 обследованных пациентов осложнения на госпитальном этапе были зафиксированы у 27 пациентов, тогда как 51 пациент был отнесен к группе без осложнений. Результаты данного анализа представлены в табл. 3.



Таблица 2

**Характеристика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли-альфа у обследованных пациентов с ОИМ в зависимости от классификации по шкале TIMI**

Показатели	Группы					
	TIMI 1 (n=6)	TIMI2 (n=25)	TIMI3 (n=30)	TIMI4 (n=14)	TIMI5 (n=2)	TIMI6 (n=1)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	114,19± 47,50*	230,11± 10,11*	261,91± 17,13*	332,21± 22,7*	379,28± 18,59*	407,05± 17,91*
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	13,23±13,68	9,09±4,21	7,99±3,86	9,02±4,28	6,35±1,63	10,82± 2,31
Эндостатин, пг/мл	4,42±0,53	4,24±4,07	3,73±3,48	2,96±2,66	2,34±0,55	5,65± 1,06
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	17,77±19,77	11,05±10,73	10,89±5,74	18,97±20,96	11,55±2,40	9,61±1,15

**Примечание:** \* — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах. Сравнения групп по значениям количественных характеристик проводилось с помощью теста Краскела-Уоллиса.

Таблица 3

**Уровень факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с ОИМ в зависимости от наличия сердечно-сосудистых осложнений во время стационарного лечения**

Показатели	Группы	
	ОИМ без ССО (n=51)	ОИМ с ССО (n=27)
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), пг/мл	245,94±107,33	330,99±149,23 <sup>a</sup>
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	7,40±3,67	13,09±2,99 <sup>a</sup>
Эндостатин, пг/мл	3,72±3,06	3,96±3,75
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	13,06±13,87	22,68±9,68

**Примечание:** <sup>a</sup> — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Как видно из табл. 3, концентрация фактора некроза опухоли-альфа и уровень эндостатина сопоставимы между изучаемыми группами. Однако выявляются различия в уровне факторов, стимулирующих ангиогенез, которые имеют статистически значимо более высокие значения у пациентов с ОИМ при наличии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Тромбоцитарный фактор роста в группе с ССО оказался на 35 % выше соответствующего уровня в группе без осложнений, а фактор роста фибробластов у тех же пациентов — на 50 % выше.

Через полгода после индексного события включенные в исследования пациенты были повторно приглашены на обследование, причем из 78 пациентов получены данные у 73

человек в связи со смертью двух пациентов на госпитальном этапе и четырех пациентов — после выписки. Результаты уровня факторов ангиогенеза представлены в табл. 4.

Через 6 месяцев после индексного события наблюдаются статистически значимые отличия при сравнении концентрации фактора некроза опухоли-альфа. Его значения оказались выше у пациентов, которым ТЛТ не проводилась, а следовательно, у которых коронарный кровоток был не восстановлен. Уровень же показателей ангиогенеза в сравниваемых группах был сопоставим.

Особый интерес представляет динамика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли альфа в группах пациентов с

Таблица 4

**Уровень факторов ангиогенеза и провоспалительного цитокина у пациентов, перенесших ОИМ, через 6 месяцев после события**

Факторы	Группы	
	ОИМ с ТЛТ (n=36) II группа	ОИМ без ТЛТ (n=37) I группа
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	318,71±183,17	354,71±173,30
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	15,90±1,79	15,26±1,16
Эндостатин, пг/мл	4,76±2,52	3,98±2,29
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	6,69±4,61 <sup>a</sup>	16,17±3,65 <sup>a</sup>

**Примечание:** <sup>a</sup> — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Таблица 5

**Динамика уровней факторов ангиогенеза и фактора некроза опухоли альфа в группах пациентов с ОИМ на госпитальном и амбулаторном этапах**

Показатели	ОИМ с ТЛТ		ОИМ без ТЛТ		Сравнение повторных измерений, р	
	При поступлении	Через 6 месяцев	При поступлении	Через 6 месяцев	без ТЛТ	с ТЛТ
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), нг/мл	274,7±203,7	318,7±183,2	273,9±158,5	354,7±173,3	0,045	0,007
Фактор роста фибробластов (bFGF), пг/мл	8,11±3,67	15,90±1,79 <sup>a</sup>	9,76±6,72 <sup>a</sup>	15,26±1,16 <sup>a</sup>	<0,001	0,045
Эндостатин, пг/мл	4,17±4,13	4,76±2,52	3,46±2,22	3,98±2,29	0,67	0,15
Фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α), пг/мл	12,75±4,73	6,69±4,61 <sup>a</sup>	27,01±6,70	16,17±3,65 <sup>a</sup>	0,05	0,042

**Примечание:** <sup>a</sup> — статистически значимые различия между значениями соответствующих показателей в сравниваемых группах с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

ОИМ при сравнении показателей на амбулаторном этапе с показателями, полученными на госпитальном этапе (табл. 5).

Динамика уровня тромбоцитарного фактора роста показала, что через 6 месяцев от индексного события наблюдается статистически значимое повышение его уровня. Причем, как в начале исследования (в первые 48 часов), так и через 6 месяцев значения данного показателя не зависят от наличия или отсутствия ТЛТ. Необходимо отметить, что другой стимулятор ангиогенеза — фактор роста фибробластов — имеет аналогичную динамику: через 6 месяцев наблюдается статистически его значимое повышение более чем на 150 %, которое не зависит от тромболитической терапии.

Уровень ингибитора ангиогенеза в остром периоде инфаркта миокарда был сопоставим с показателем у здоровых добровольцев, через 6 месяцев значения остались сопоставимы.

Провоспалительный цитокин (TNF-α) имеет тенденцию к снижению, через 6 месяцев его концентрация — на 52 % ниже, чем в остром периоде инфаркта миокарда. Следует отметить статистически значимо большие значения данного показателя в группе пациентов без восстановления коронарного кровотока.

### Обсуждение

Результаты исследования показали, что в остром периоде инфаркта миокарда наблюдается повышение активаторов ангиогенеза (факторов роста тромбоцитов и фибробластов), причем тенденция к повышению сохраняется и в дальнейшем. Через 6 месяцев значения данных показателей оказались более высокими по сравнению с результатами, полученными в первые 48 часов развития острого инфаркта миокарда, что, однозначно, свидетельствует о

длительной и постоянной стимуляции ангиогенеза. Важно подчеркнуть, что на уровень этих факторов не влияет восстановление коронарного кровотока, по крайней мере, посредством тромболитической терапии.

Заслуживают внимания выявленные изменения уровня тромбоцитарного фактора роста в значимости от количества баллов, набранных по шкале TIMI. Это объясняется тем, что тромбоцитарный фактор роста является сильным стимулятором репарации поврежденных тканей [7]. Таким образом, активность PDGF тем выше, чем больше зона повреждения миокарда, что, как известно, ведет к развитию осложнений у данной категории пациентов. Тромбоциты первыми оказываются в месте повреждения, поэтому PDGF является первым фактором роста, который попадает в зону повреждения, вызывая реваскуляризацию. Следует отметить, что PDGF появляется в месте повреждения в результате дегрануляции тромбоцитов [8].

Ингибитор ангиогенеза эндостатин на протяжении всего исследования оставался статистически сопоставимым с соответствующим показателем у здоровых добровольцев.

При анализе провоспалительного цитокина (фактора некроза опухоли альфа) выявлена определенная закономерность. У пациентов в острейшем периоде инфаркта миокарда наблюдались статистически значимо более высокие значения данного показателя по сравнению со здоровыми добровольцами, причем самые высокие значения его концентрации, практически в 10 раз превышающие у здоровых, определялись у пациентов, которым не проводилось восстановление коронарного кровотока, что может служить косвенным показателем отсутствия реканализации тромба. Через 6 месяцев значения данного цитокина

снизились, оставаясь при этом более высокими в группе без ТЛТ.

Как известно, при некрозе миокарда в ответ на поступление в кровь миокардиальных антигенов развивается асептическое воспаление, которое проявляется активацией цитокинов, образованием аутоантител, перестройкой клеточного звена иммунитета. Активация системы миокардиальных цитокинов характеризуется «долговременными» эффектами.

### Выводы

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в остром периоде наблюдается усиление процессов ангиогенеза, о чем свидетельствует, независимо от наличия или отсутствия проведения тромболитической терапии, повышенный уровень индукторов ангиогенеза (фактора роста фибробластов — в 10 раз и тромбоцитарного фактора роста — в 5 раз). Уровень эндостатина на протяжении всего исследования статистически сопоставим со значением у здоровых добровольцев.
2. Тромбоцитарный фактор роста увеличивается с увеличением количества баллов по шкале TIMI.
3. Через 6 месяцев после индексного события отмечается сохранение усиленного ангиогенеза, о чем свидетельствует повышение активаторов ангиогенеза в 1,5 раза, которое происходит на фоне сохраняющегося, но менее выраженного воспаления, — снижение фактора некроза опухоли альфа, в среднем, на 52 %.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pineda E, Sanchez-Romero M, Brown M, Jaccard A, Webber L, Jewell J, et al. Achieving the 2025 WHO global health body-mass index targets: a modelling study on progress of the 53 countries in the WHO European region. *The Lancet*, 2016;388:90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32326-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32326-1).
2. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *The Lancet*, 2017; 389 (10075):1229-37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32380-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32380-7).
3. Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;9(149):28-33. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-28-33>.
4. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015;2(118):5-81. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-02-5-81>.
5. Хмельницкий А.В., Белоусова О.Н., Седова Е.В. Особенности нейроэндокринного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца старших возрастных групп, которым планируется аортокоронарное шунтирование. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2:60. eLIBRARY ID: 29036122
6. Руда М.Я., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Староверов И.И. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;6(8):415-500. eLIBRARY ID: 26119749
7. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Хоролец Е.В., Бекетов П.А., Девришбекова З.М., Глова С.Е. Оценка факторов ангиогенеза



у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;6:1062. eLIBRARY ID: 22878326

8. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:246. eLIBRARY ID: 32664133

#### Информация об авторах

**Хаишева Лариса Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Хоролец Екатерина Викторовна**, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata\_maran@mail.ru.

**Суроедов Владислав Александрович**, аспирант кафедры терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

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

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

#### Information about the authors

**Larisa A. Khaishева**, Dr. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2419-4319, e-mail: katelnitskay@mail.ru.

**Ekaterina V. Khorolets**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-7693-9634, e-mail: kata\_maran@mail.ru.

**Vladislav A. Suroedov**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Azat S. Samakaev**, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

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

© Коллектив авторов, 2020

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, ПОСЛЕ ФАРМАКО-ИНВАЗИВНОЙ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

А.В. Хрипун<sup>1,2</sup>, А.А. Кастанаян<sup>2</sup>, М.В. Малеванный<sup>1</sup>, Я.В. Куликовских<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия

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

**Цель:** анализ результатов эхокардиографии через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подвергшихся фармако-инвазивной реперфузии с применением различных тромболитических препаратов. **Материалы и методы:** в проспективное исследование включены 240 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) после фармако-инвазивной реперфузии. В зависимости от применяемого тромболитика пациенты разделены на 4 группы: в I (n = 73) тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась алтеплазой; во II (n = 40) — тенектеплазой; в III (n = 95) — фортеплазой; в IV (n = 32) — стрептокиназой. В зависимости от фибрин-специфичности тромболитика все пациенты разделены на 2 группы — группу фибрин-специфичных тромболитиков (ФСТ, n = 208) и группу фибрин-неспецифичной стрептокиназы (ФНСТ, n = 32). Оценивались показатели эхокардиографии через 1 год после реперфузии. **Результаты:** через 1 год сохранялось незначительное нарушение глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ), при этом фракции выброса (ФВ) между группами не различались (p = 0,420). Зафиксирована более высокая ФВ в группе ФСТ по сравнению с ФНСТ ( $49,8 \pm 7,4$  % против  $47,4 \pm 6,8$  %; p = 0,048). Через 1 год более низкие индексы локальной сократимости левого желудочка (ИНЛС ЛЖ) регистрировались в группе ФСТ по сравнению с ФНСТ (p = 0,029). В группе ФСТ фиксировались значимо меньшие индексированные показатели КДО (p = 0,048), и КСО (p = 0,022) и размеры левого предсердия (ЛП) (p = 0,007). В динамике через 1 год после реперфузии в группе ФСТ отмечалось значимое увеличение ФВ на 5,5 % (p = 0,000) и снижение ИНЛС ЛЖ на 5 % (p = 0,000). **Заключение:** фармако-инвазивное лечение ОИМпST с использованием разных тромболитических препаратов через 1 год наблюдения характеризуется сопоставимыми показателями ЭхоКГ. У пациентов, которым фармако-инвазивное лечение проводилось фибрин-специфичными препаратами, регистрировалась значимо более высокая ФВ, а также меньшие ИНЛС, иКДО, иКСО, ЛП.

**Ключевые слова:** тромболизис, острый инфаркт миокарда, фармако-инвазивная реперфузия.

**Для цитирования:** Хрипун А.В., Кастанаян А.А., Малеванный М.В., Куликовских Я.В. Отдаленные результаты эхокардиографии у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, после фармако-инвазивной реперфузионной терапии в зависимости от выбора тромболитического препарата. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):46-53.

**Контактное лицо:** Куликовских Ярослав Владимирович, rosweb@mail.ru.

## LONG-TERM ECHOCARDIOGRAPHY RESULTS IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AFTER PHARMACO-INVASIVE REPERFUSION THERAPY, DEPENDING ON THE CHOICE OF THROMBOLYTIC DRUG

A.V. Khripun<sup>1,2</sup>, A.A. Kastanayan<sup>2</sup>, M.V. Malevanny<sup>1</sup>, Ya.V. Kulikovskikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation; Rostov-on-Don, Russia

**Objectives:** to analyze the results of echocardiography 1 year after STEMI in patients undergoing pharmaco-invasive reperfusion using various thrombolytic drugs. **Materials and Methods:** 240 patients with STEMI after pharmaco-invasive reperfusion were included in an open-label prospective cohort study. Depending on the thrombolytic agent used, the patients were divided into 4 groups: in the 1st (n = 73) — lysis was performed with alteplase; in the 2nd (n = 40) — tenecteplase; in the 3rd (n = 95) — alteplase; in the 4th (n = 32) — streptokinase. Depending on the fibrin-specificity of the thrombolytic, all patients were presented with 2 groups: the group of fibrin-specific thrombolytics (FST, n = 208) and the group of fibrin-nonspecific streptokinase (FNST, n = 32). Echocardiography was assessed 1 year after reperfusion. **Results:**

after 1 year, there was a slight violation of the global LV systolic function, while the EF between the groups did not differ ( $p = 0.420$ ). A higher EF was recorded in the FST group compared with FNST ( $49.8 \pm 7.4\%$  versus  $47.4 \pm 6.8\%$ ;  $p = 0.048$ ). After 1 year, violations and local LV contractility persisted in each of the four groups ( $p = 0.161$ ). At the same time, lower WMSI were recorded in the FST group compared to FNST ( $1.19 [1.06; 1.38]$  versus  $1.25 [1.175; 1.5]$ ;  $p = 0.029$ ). In the FST group, significantly lower iEDV were recorded ( $p = 0.048$ ), and iESV ( $p = 0.022$ ) and LA size ( $p = 0.007$ ) compared with FNST. In dynamics, 1 year after reperfusion in the FST group, there was a significant increase in EF by 5.5 % ( $p = 0.000$ ) and a decrease in LV WMSI by 5 % ( $p = 0.000$ ) compared with the FNST group. **Conclusions:** pharmaco-invasive treatment of STEMI with the use of thrombolytic drugs after 1 year of follow-up is characterized by comparable echocardiography parameters. After 1 year of follow-up, patients undergoing pharmaco-invasive treatment with fibrin-specific drugs had significantly higher EF, as well as lower WMSI, iEDV, iESV, and LA size compared to fibrin-nonspecific streptokinase.

**Key words:** thrombolysis, acute myocardial infarction, pharmaco-invasive reperfusion.

**For citation:** Khripun A.V., Kastanayan A.A., Malevanny M.V., Kulikovskikh Ya.V. Long-term echocardiography results in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after pharmaco-invasive reperfusion therapy, depending on the choice of thrombolytic drug. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):46-53.

**Corresponding author:** Yaroslav V. Kulikovskikh, rosweb@mail.ru.

## Введение

Сегодня фармако-инвазивная стратегия лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) посредством максимально рано начатой тромболитической терапии (ТЛТ) с последующей коронарной интервенцией представляет достойную альтернативу первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) для регионов с большими расстояниями до специализированных ЧКВ-стационаров, низкой плотностью населения, особенностями инфраструктуры и местности, где вследствие организационных и логистических факторов выполнение первичного ЧКВ в рекомендуемые временные интервалы не является возможным [1 – 8]. Предпочтительность и эффективность фармако-инвазивной стратегии реперфузии в системе организации помощи больным ОИМпST, проживающим в отдаленных от ЧКВ-стационаров территориях, уже доказана в целом ряде регионов РФ [9].

В настоящее время в нашей стране для лечения ОИМпST активно используется целый ряд тромболитических препаратов. При этом отдаленные результаты их применения в рамках фармако-инвазивной стратегии реперфузии при ОИМпST представлены в литературе в ограниченном виде [10; 11].

Поскольку в основе ОИМ лежит повреждение миокарда, актуален сравнительный анализ показателей ЭхоКГ после реперфузионной терапии в зависимости от выбора тромболитика, особенно глобальной и локальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ). Восстановление систолической функции ЛЖ после реперфузии является важным предиктором выживаемости в отдаленном периоде. Кроме того, величина фракции выброса левого желудочка (ФВ) после ОИМ — это независимый предиктор риска развития ХСН в отдаленные сроки.

**Цель исследования** — анализ результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) через 1 год после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, которым проведена фармако-инвазивная реперфузия с использованием различных тромболитических препаратов.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включены 240 больных ОИМпST, поступивших в ЧКВ-стационар в 2013 – 2016 гг. после тромболизиса, проведенного в различных стационарах города и области, с целью выполнения чрескожного коронарного вмешательства в рамках фармако-инвазивной реперфузионной стратегии. Критерии включения: подтвержденный ОИМпST, тромболизис в течение 6 часов и госпитализация в стационар для ЧКВ не позднее 48 часов от момента развития заболевания. В зависимости от используемого тромболитика пациенты были разделены на 4 группы: в I группе ( $n = 73$ ) ТЛТ проводилась алтеплазой; в II группе ( $n = 40$ ) — тенектеплазой; в III группе ( $n = 95$ ) — фортеплазой; в IV группе ( $n = 32$ ) — стрептокиназой. Для оценки результатов фармако-инвазивного лечения в зависимости от фибрин-специфичности тромболитиков пациентов I (алтеплаза), II (тенектоплаза) и III (фортеплаза) групп объединяли в группу фибрин-специфичных тромболитиков (ФСТ; объединенная группа I, II, III;  $n = 208$ ) и сравнивали с IV группой (фибрин-неспецифичная стрептокиназа, ФНСТ).

Группы были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, а также по тяжести течения ОИМпST, времени «боль-игла» ( $p = 0,324$ ) с медианным значением 160 [110; 230] минут, и частоте догоспитального лизиса ( $p = 0,190$ ), доля которого составила 12,3 – 13,7 % у ФСТ и отсутствовала в группе ФНСТ. Доля паци-



ентов с ИМ в анамнезе составила в I группе 12,3 %, во II — 10,0 %, в III — 9,5 %, в IV — 9,4 % и была сопоставима как между четырьмя группами ( $p = 0,936$ ), так и между ФСТ и ФНСТ (0,836).

Интервенционное вмешательство после тромболиза выполнялось в обязательном порядке всем больным в день госпитализации в стационар. Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям ЧКВ и характеру поражения артерий сердца.

ЭхоКГ больным ОИМпСТ, переведенным из других стационаров после ТЛТ и находившимся в стабильном состоянии, проводилась до ЧКВ в приемном отделении при госпитализации. Пациенты с клиническими признаками ишемии миокарда и/или нестабильностью гемодинамики доставлялись напрямую в рентгеноперационную с целью выполнения коронарографии (КГ). У данной группы пациентов ЭхоКГ проводилась в ближайшие часы после ЧКВ в кардиореанимационном отделении или блоке интенсивной терапии. Группы не различались по показателям ЭхоКГ, проведенной после тромболиза при госпитализации в ЧКВ-стационар (табл. 1). В рамках исследования ЭхоКГ выполнялась всем пациентам через 1 год после реперфузии.

ЭхоКГ осуществлялась по стандартной методике с использованием рекомендаций Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества (2012).

Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ и ее динамики использовался показатель фракции выброса ЛЖ (ФВ). Для оценки локальной сократимости ЛЖ рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (ИНЛС). Для измерения объемных показателей ЛЖ (КДО, КСО) и ФВ использовали биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме. Для оценки типа ремоделирования миокарда вычислялся индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ).

Принимая во внимание изменения геометрии ЛЖ, а также нарушения локальной сократимости миокарда, наблюдаемые при ОИМпСТ, для расчета массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) использовался биплановый метод Симпсона.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации.

Для анализа применялись критерии хи-квадрат Пирсона и критерий Фишера, Т-критерий Стьюдента, Н-тест Краскела-Уоллиса и критерий Манна-Уитни, а также использовался однофакторный дисперсионный анализ. Уровень значимости « $p$ » при сравнении всех четырех групп был определен как меньше 0,05. При попарном сравнении четырех групп критический уровень значимости « $p$ » был определен как равный 0,0085. Статистический анализ проведен с помощью программного пакета SPSS (версия 21.0).

## Результаты

Согласно дизайну исследования время наблюдения пациентов составило 1 год. К данному сроку для ЭхоКГ были доступны 98,6 % (72 из 73) пациентов в I группе, 95 % (38 из 40) во II группе, 96,8 % (92 из 95) в III группе и 93,8 % (30 из 32) в IV группе. Данные ЭхоКГ через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии представлены в табл. 2.

Через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии отмечалось сохранение незначительных нарушений глобальной систолической функции ЛЖ, при этом ФВ ЛЖ между четырьмя группами значимо не различалась ( $p = 0,420$ ). Однако при сравнительной оценке ФВ ЛЖ между группами в зависимости от фибрин-специфичности препаратов данный показатель был значимо выше при применении ФСТ по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой ( $49,8 \pm 7,4$  против  $47,4 \pm 6,8$ ,  $p = 0,048$ ).

Необходимо отметить сохранение через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии нарушений и локальной сократимости ЛЖ. Выявленные различия по ИНЛС также не достигали статистической значимости ( $p = 0,161$ ). При этом в группе ФСТ регистрировались достоверно меньшие нарушения локальной сократимости ЛЖ по сравнению с фибрин-неселективной стрептокиназой ( $p = 0,029$ ).

При оценке объемных показателей ЛЖ в IV группе отмечалось сохранение тенденции к большим значениям КДО и КСО, а также их индексированных значений, по сравнению с остальными группами, однако данные отличия не достигали порога статистической значимости. Линейные показатели ЛЖ, а также размеры ПЖ и ЛП у пациентов четырех групп тоже не отличались (табл. 2).

В ходе исследования было установлено, что применение ФСТ через 1 год после реперфузии характеризовалось значимо меньшими иКДО, иКСО с отчетливой тенденцией к меньшему КДР, а также значимо меньшими размерами ЛП по сравнению с фибрин-неселективной стрептокиназой (табл. 2).

По частоте и выраженности диастолической дисфункции ЛЖ, а также недостаточности митрального клапана (НМК) отличий между группами через 1 год наблюдения выявлено не было.

Представляет интерес динамика ряда показателей ЭхоКГ через 1 год после реперфузии (рис. 1).

В ходе анализа динамики ФВ ЛЖ внутри каждой группы было выявлено значимое увеличение данного показателя в группах алтеплазы ( $p_1 = 0,000$ ), тенектеплазы ( $p_2 = 0,007$ ) и фортеплазы ( $p_3 = 0,000$ ) и отсутствие статистически значимой динамики ФВ в течение года в груп-

Таблица 1

## Показатели эхокардиографии после тромболитической терапии

Показатель	I группа (n=73)	II группа (n=40)	III группа (n=95)	IV группа (n=32)	p	ФСТ (n=208)	p*
ФВ, %	47,1±5,6	47,4±7,0	46,8±5,6	47,8±4,7	0,842	47,0±5,9	0,212
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	74,2±15,1	71,8±13,6	73,0±14,9	78,0±12,8	0,289	73,2±14,7	0,053
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	39,4±10,2	38,2±11,4	38,9±9,9	41,0±9,7	0,682	39,0±10,2	0,229
КДР, мм	52,8±4,5	51,9±4,3	52,2±4,5	53,8±3,5	0,223	52,4±4,5	0,148
МЖП, мм	13,8±1,8	13,4±1,9	13,3±1,9	14,0±1,7	0,373	13,6±1,8	0,123
ЗСЛЖ, мм	12,3±1,5	12,0±1,6	12,1±1,4	12,4±1,4	0,338	12,1±1,4	0,110
ПЖ, мм	27,5±2,7	26,9±3,2	27,7±2,5	27,6±1,9	0,403	27,5±2,7	0,794
ЛП, мм	39,1±3,3	39,3±2,4	39,2±4,6	39,9±2,8	0,771	39,2±3,8	0,271
ИНЛС, медиана [МКД]	1,25 [1,13;1,56]	1,25 [1,145;1,38]	1,25 [1,19;1,38]	1,31 [1,16;1,44]	0,727	1,25 [1,13;1,44]	0,362
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	119,5±10,3	117,5±13,8	118,9±11,1	120,1±9,9	0,771	119,1±10,8	0,287
ИОТ, ед	0,47±0,06	0,46±0,07	0,46±0,06	0,46±0,06	0,979	0,46±0,06	0,862
Наличие ДДЛЖ, %	65 (89,0%)	34 (85,0%)	74 (77,9%)	29 (90,6%)	0,163	173 (83,2%)	0,318
Наличие НМК, %	51 (69,9%)	24 (60%)	74 (77,9%)	23 (71,9%)	0,200	149 (71,6%)	1,0

**Примечание:** данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано иное; p — достоверность различий между четырьмя группами; p\* — между группой ФСТ и группой ФНСТ.

Таблица 2

## Результаты эхокардиографии через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии

Показатель	I группа (n=72)	II группа (n=38)	III группа (n=92)	IV группа (n=30)	p	ФСТ (n=202)	p*
ФВ, %	49,8±7,6	49,7±8,2	49,9±6,9	47,4±6,8	0,420	49,8±7,4	0,048
иКДО, мл/м <sup>2</sup>	74,9±14,8	76,7±17,0	75,9±15,4	80,7±13,3	0,369	75,7±15,4	0,048
иКСО, мл/м <sup>2</sup>	38,2±12,3	39,6±15,5	38,6±12,2	43,0±11,9	0,354	38,6±12,2	0,022
КДР, мм	53,1±4,3	53,3±5,6	52,3±6,7	54,5±4,3	0,262	52,8±5,7	0,053
МЖП, мм	13,4±1,5	13,3±1,8	13,9±2,9	13,7±1,0	0,374	13,6±2,3	0,158
ЗСЛЖ, мм	12,1±1,2	12,1±1,6	12,1±1,4	12,3±1,0	0,756	12,1±1,4	0,142
ПЖ, мм	27,5±2,9	27,3±4,2	27,8±3,9	27,8±2,1	0,906	27,6±3,6	0,548
ЛП, мм	39,2±3,6	39,6±2,7	38,7±5,9	41,1±3,1	0,079	39,0±4,6	0,007
ИНЛС, медиана [МКД]	1,19 [1,06;1,44]	1,19 [1,06;1,38]	1,19 [1,13;1,31]	1,25 [1,175;1,5]	0,161	1,19 [1,06;1,38]	0,029
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	118,1±10,4	115,8±13,3	114,1±11,9	117,6±10,1	0,712	115,1±12,3	0,641
ИОТ, ед	0,46±0,07	0,47±0,07	0,45±0,08	0,47±0,05	0,817	0,46±0,07	0,802
Наличие ДДЛЖ, %	67 (93,1%)	36 (94,7%)	79 (85,9%)	28 (93,3%)	0,270	182 (90,1%)	0,748
Наличие НМК, %	47 (65,3%)	21 (55,3%)	62 (67,4%)	21 (70,0%)	0,542	130 (64,4%)	0,545

**Примечание:** данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано иное; p — достоверность различий между четырьмя группами; p\* — между группами ФСТ и ФНСТ.

пе стрептокиназы ( $p_4 = 0,784$ ). Важно отметить, что при сравнительной оценке между группами степень прироста ФВ ЛЖ в группах алтеплазы, тенектеплазы и фортеплазы была сопоставима ( $p_{1-2} = 0,545$ ,  $p_{1-3} = 0,311$ ,  $p_{2-3} = 0,115$ ), и при этом значимо больше при использовании алтеплазы и фортеплазы по сравнению со стрептокиназой ( $p_{1-4} = 0,006$ ,  $p_{3-4} = 0,001$ ). Динамика увеличения ФВ в группе тенектеплазы, по сравнению со стрептокиназой, имела характер выраженной тенденции ( $p_{2-4} = 0,011$ ).

Наряду с улучшением через 1 год глобальной сократимости ЛЖ, в группах I, II и III отмечались позитивные изменения локальной сократимости ЛЖ. Так, в группах алтеплазы ( $p_1 = 0,000$ ), тенектеплазы ( $p_2 = 0,014$ ), и фортеплазы ( $p_3 = 0,000$ ) регистрировались значимое снижение ИНЛС, в то время как в группе стрептокиназы указанные позитивные изменения имели характер тенденции ( $p_4 = 0,094$ ). Сравнительная оценка динамики ИНЛС между группами не выявила отличий в степени снижения нарушения локальной сократимости ЛЖ ( $p = 0,088$ ) на фоне численно меньшего снижения ИНЛС при использовании стрептокиназы. Необходимо отметить, что наблюдаемое через 1 год после фармако-инвазивной реперфузии увеличение ФВ и снижение ИНЛС указывает на положительное влияние проведенной реперфузионной терапии на сократительную функцию миокарда ЛЖ.

При оценке динамики иКДО внутри групп было выявлено его небольшое увеличение в группе тенектеплазы ( $p_2 = 0,002$ ) и отсутствие

значимой динамики данного показателя в остальных группах. В ходе сравнительного анализа динамики иКДО между группами в группе тенектеплазы отмечалось большее увеличение данного показателя по сравнению с группой алтеплазы ( $p_{1-2} = 0,006$ ) и сопоставимая динамика иКДО в течение года между другими группами. Изменения иКСО внутри групп в течение года носили характер тенденции на фоне значимо более выраженного изменения иКСО в группе алтеплазы по сравнению с группой тенектеплазы ( $p_{1-2} = 0,006$ ). Наблюдаемая неоднородная динамика объемных показателей ЛЖ объясняется процессами постинфарктного ремоделирования и, в целом, характеризуется незначительными изменениями геометрии ЛЖ через 1 год.

Важно отметить положительное влияние реперфузии на функцию митрального клапана. Так, в течение года в каждой группе отмечается численное уменьшение доли пациентов с наличием НМК любой степени, при этом статистической значимости данный процесс достигал только в группе фортеплазы ( $p_3 = 0,002$ ), в которой относительная частота НМК у пациентов с момента госпитализации снизилась на 13,5 % (рис. 1).

Интересны результаты оценки динамики ряда показателей ЭхоКГ через 1 год после фармако-инвазивной интервенции в зависимости от фибрин-специфичности тромболитика (рис. 2). Так, в группе ФСТ отмечается значимое увеличение ФВ ( $p = 0,000$ ) и снижение ИНЛС ЛЖ ( $p = 0,000$ ) по сравнению с группой ФНСТ, в кото-

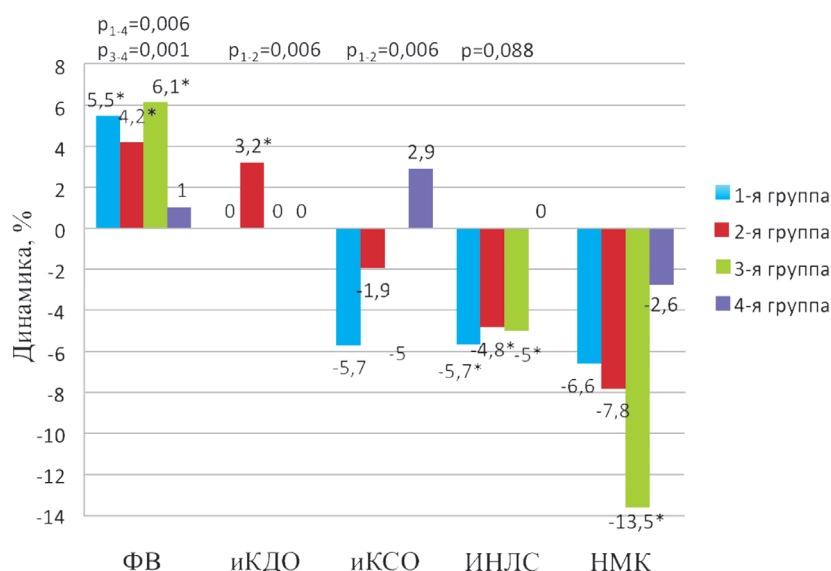


Рисунок 1. Динамика показателей эхокардиографии через 1 год.

**Примечание:** данные представлены динамикой медианы или доли показателя относительно его исходного значения; \* — значимая динамика показателя внутри группы; указаны только значимые различия величины динамики показателя между парами групп; рх-у — достоверность различий величины динамики показателя между соответствующими группами; р — достоверность различий величины динамики показателя между четырьмя группами.



рой данные показатели оставались неизменными ( $p = 1,0$  и  $p = 0,094$  соответственно). Данный факт указывает на благоприятное влияние реперфузии препаратами алтеплазы, тенектеплазы, фортеплазы на глобальную и локальную систолическую функцию ЛЖ. Кроме того, в группе ФСТ отмечалось незначительное, но значимое увеличение иКДО ( $p = 0,002$ ), а также уменьшение иКСО ЛЖ ( $p = 0,000$ ), что объясняется процессами постинфарктного ремоделирования ЛЖ, при этом значимая динамика данных показателей в группе стрептокиназы отсутствовала ( $p = 0,079$  и  $p = 0,255$ , соответственно). В течение срока наблюдения в группе ФСТ отмечалось снижение частоты НМК ( $p = 0,001$ ), при этом в группе стрептокиназы значимая динамика данного параметра отсутствовала ( $p = 0,348$ ).

Необходимо отметить, что при сравнительной оценке между группами величины изменения основных показателей ЭхоКГ в течение 1 года, динамика ФВ, иКСО и ИНЛС ЛЖ в группе ФСТ была значимо больше таковой в группе стрептокиназы.

### Обсуждение

Североамериканские и европейские рекомендации считают целесообразным использовать при лечении ОИМпСТ такие тромболитические препараты, как алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза и стрептокиназа [12; 13]. С 2012 г. для лечения ОИМпСТ доступен фибрин-селективный тромболитик отечественного производства фортеплаза, который в настоящее время включен в перечень жизненно необходимых и важнейших

лекарственных препаратов для медицинского применения. Представленные в исследовании тромболитики и их процентное соотношение отражают текущую практику их применения в Ростовской области.

В настоящем исследовании было показано, что применение фибрин-селективных тромболитических препаратов в сравнении с фибрин-неспецифичным препаратом стрептокиназы при проведении фармако-инвазивного лечения демонстрировало в отдаленные сроки достоверно более высокую ФВ, меньшие показатели ИНЛС, КСО, КДО, ЛП, КСР при анализе ЭхоКГ. Полученные результаты можно объяснить более высокой частотой реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии и восстановления нормальной перфузии миокарда, фиксируемые у пациентов в ходе фармако-инвазивного лечения в остром периоде ОИМ [14]. Так, при множественном логистическом регрессионном анализе с коррекцией на конфаундеры было установлено, что шансы эффективной ТЛТ по критериям снижения подъема сегмента ST, наличия кровотока TIMI-2/3 и перфузии миокарда TMPG-3 при использовании ФСТ значимо больше по сравнению с ФНСТ и сопоставимы между группами I, II, III. Также, перфузия миокарда степени TMPG-3 по окончании фармако-инвазивного вмешательства значимо не отличалась между четырьмя группами, при этом была выявлена значимо большая доля эффективного восстановления перфузии миокарда TMPG-3 при использовании группы ФСТ по сравнению с ФНСТ (ОШ = 2,34; 95 % ДИ: 1,095 – 4,994;  $p = 0,025$ ).

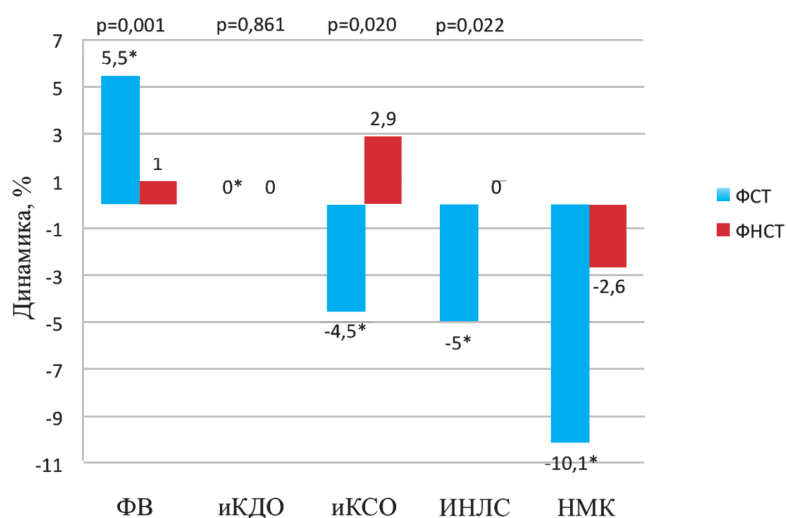


Рисунок 2. Динамика показателей эхокардиографии через 1 год в зависимости от фибрин-специфичности тромболитика.

Результаты исследования указывают на большую эффективность современных тромболитиков, обладающих фибрин-специфичностью, что согласуется с текущими рекомендациями Европейской ассоциации кардиологов о предпочтительном применении фибрин-специфичных тромболитических препаратов при проведении реперфузионной терапии у больных ОИМпСТ [12].

В ходе исследования существенных различий в показателях ЭхоКГ в отдаленном периоде после реперфузии между фибрин-специфичными тромболитическими препаратами установлено не было, что позволяет выбирать тромболитик, основываясь на удобстве его применения, а также фармако-экономичекой целесообразности.

Следует отметить, что, несмотря на выявленные в ходе исследования отличия между препаратами (и группами препаратов) по суррогатным точкам, к которым относятся показатели ЭхоКГ, по жестким конечным точкам, таким как летальный исход, повторный инфаркт, инсульт, повторная реваскуляризация целевого сосуда, все группы тромболитиков были сопоставимы. Не исключено, что анализ результатов исследования в более отдаленные сроки наблюдения позволит уже имеющимся различиям между группами трансформироваться в клинически значимые.

## Выводы

Фармако-инвазивное реперфузионное лечение ОИМпСТ с применением тромболитических препаратов тенектеплазы, алтеплазы, фортеплазы и стрептокиназы через 1 год наблюдения характеризуется сопоставимыми показателями ЭхоКГ. Однако за 1 год наблюдения у пациентов, которым ТЛТ в рамках фармако-инвазивного лечения выполнялась стрептокиназой, отсутствовала динамика в показателях ФВ и ИНЛС на фоне значимого улучшения данных показателей при использовании других исследуемых препаратов.

Через 1 год наблюдения у пациентов, которым фармако-инвазивное лечение проводилось фибрин-специфичными препаратами, регистрировалась значимо более высокая ФВ, а также меньшие ИНЛС ЛЖ, иКДО, иКСО, ЛП по сравнению с фибрин-неспецифичной стрептокиназой по результатам ЭхоКГ. Важно отметить и значимое увеличение ФВ, а также снижение ИНЛС ЛЖ, иКСО, доли пациентов с НМК в течение срока наблюдения при использовании фибрин-специфичных тромболитических препаратов на фоне отсутствия значимой динамики данных показателей при применении фибрин-неселективной стрептокиназы.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руденко Б.А., Шаноян А.С., Бойцов С.А. Современные тенденции развития реперфузионной терапии у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Международный журнал интервенционной кардиологии*. 2014;39:31-36. eLIBRARY ID: 23764528
2. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, Brass N, Tyrrell BD, Leung R, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e008059. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059>
3. Larson DM, McKavanagh P, Henry TD, Cantor WJ. Reperfusion Options for ST Elevation Myocardial Infarction Patients with Expected Delays to Percutaneous Coronary Intervention. *Interv Cardiol Clin*. 2016;5(4):439-450. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2016.06.004>
4. Peterson MC, Syndergaard T, Bowler J, Doxey R. A systematic review of factors predicting door to balloon time in ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous intervention. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):8-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.042>
5. Ranasinghe I, Turnbull F, Tonkin A, Clark RA, Coffee N, Brieger D. Comparative effectiveness of population interventions to improve access to reperfusion for ST-segment-elevation myocardial infarction in Australia. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):429-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965111>
6. Rashid MK, Guron N, Bernick J, Wells GA, Blondeau M, Chong AY, et al. Safety and Efficacy of a Pharmacoinvasive Strategy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Patient Population Study Comparing a Pharmacoinvasive Strategy With a Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy Within a Regional System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(19):2014-2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.07.004>
7. Sim DS, Jeong MH, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Propensity Score-Matched Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9):e003508. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003508>
8. Siontis KC, Barsness GW, Lennon RJ, Holmen JL, Wright RS, Bell MR, et al. Pharmacoinvasive and Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Mayo Clinic STEMI Network). *Am J Cardiol*. 2016;117(12):1904-10. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.036>
9. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Роль фармако-инвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014;54(9):79-85. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.9.79-85>
10. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Randomized to a Pharmacoinvasive Strategy or Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2014;130:1139-1145. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009570>
11. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л., Клейн Г.В., Аксентьев С.Б., Платонов Д.Ю., и др. Фортелизин® в

- сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):110-116. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
  13. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182742cf6>.
  14. Хрипун А. В., Кастанаян А. А., Малеванный М. В., Куликовских Я. В. Ближайшие результаты фармакоинвазивной стратегии реперфузии при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от выбора тромболитического препарата. *Неотложная кардиология* 2018;3:12—22. <https://doi.org/10.25679/EMERGECARDIOLOGY.2019.94..3..002>

## Информация об авторах

**Хрипун Алексей Валерьевич**, к.м.н., директор Регионального сосудистого центра ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-6765-2837; e-mail: khripoun@yandex.ru.

**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.

**Малеванный Михаил Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-4312-6581; e-mail: doctorm.m@mail.ru.

**Куликовских Ярослав Владимирович**, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница» Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-9234-995X; e-mail: rosweb@mail.ru.

## Information about the authors

**Alexey V. Khripun**, M.D., Ph.D., Director of the Regional vascular center of the Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-don, Russia; ORCID: 0000-0001-6765-2837; e-mail: khripoun@yandex.ru.

**Alexander A. Kastanayan**, M.D., Ph.D., Professor, head of the Department of internal diseases No. 2 of the Rostov state medical University, Rostov-on-don, Russia; ORCID: 0000-0002-1170-8691; e-mail: scan@inbox.ru.

**Mikhail V. Malevannyy**, M.D., Ph.D., head of the Department of Interventional Cardiology No. 2 of the Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-don, Russia; ORCID: 0000-0002-4312-6581; e-mail: doctorm.m@mail.ru.

**Yaroslav V. Kulikovskikh**, M.D., interventional cardiologist of the Department of Interventional Cardiology No. 2 of the Rostov regional clinical hospital Rostov-on-don, Russia; ORCID: 0000-0002-9234-995X; e-mail: rosweb@mail.ru.



© Коллектив авторов, 2020

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СНА И КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.И. Волкова<sup>1</sup>, И.С. Джериева<sup>1,2</sup>, М.В. Пляшкевич<sup>1</sup>, С.С. Бровкина<sup>1</sup>, Т.С. Кривобокова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Городской эндокринологический центр МБУЗ «ГБ № 4 г. Ростова-на-Дону», Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучить взаимосвязь длительности сна и кардиометаболических показателей пациентов с сахарным диабетом. **Материалы и методы:** в исследование были включены пациенты с сахарным диабетом типа 1 и типа 2 в отсутствие острой метаболической декомпенсации. Критерии исключения: наличие депрессивного эпизода, алкогольной зависимости, онкологических заболеваний, эритроцитоза, синдрома апноэ сна. Длительность сна определялась по ответам пациентов: менее 6 часов, более 6 часов и до 8 часов, более 8 часов и до 10 часов. Учитывалось выполнение рекомендаций врача по приему гиполипидемических, гипогликемических и гипотензивных препаратов в течение последних 6 месяцев. Статистическая обработка проводилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Так как выборка была непараметрической, то данные представлены Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль, для оценки связи между явлениями был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. **Результаты:** всего опрошено 92 пациента. Из выборочной совокупности исключены 7 пациентов в связи с выявлением депрессивного эпизода и 4 пациента в связи с алкогольной зависимостью. Таким образом, в исследование включен 81 пациент, из которых 21 пациент с сахарным диабетом 1 типа и 60 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Коэффициент корреляции Спирмена показал, что существует прямая связь между длительностью сна и уровнем HbA1c ( $p < 0.01$ ). **Заключение:** подтверждена взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина как показателя компенсации углеводного обмена и длительностью сна.

**Ключевые слова:** депривация сна; сахарный диабет; кардиометаболические расстройства; факторы риска.

**Для цитирования:** Волкова Н.И., Джериева И.С., Пляшкевич М.В., Бровкина С.С., Кривобокова Т.С. Взаимосвязь длительности сна и кардиометаболических показателей пациентов с сахарным диабетом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):54-58.

**Контактное лицо:** Джериева Ирина Сергеевна, dgerieva@yandex.ru.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DURATION AND CARDIOMETABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

N.I. Volkova<sup>1</sup>, I.S. Dzherieva<sup>1,2</sup>, M.V. Plyashkevich<sup>1</sup>, S.S. Brovkina<sup>1</sup>, T.S. Krivobokova<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>City Endocrinology Center "City Hospital No. 4 of Rostov-on-Don", Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>«Oncological Dispensary», Rostov-on-Don, Russia

**Objectives:** to study the relationship between sleep duration and cardiometabolic parameters in patients with diabetes mellitus. **Materials and methods:** the study included patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the absence of acute metabolic decompensation. The exclusion criteria were: the presence of a depressive episode, the presence of alcohol dependence. In addition, the study did not include patients with cancer, erythrocytosis, sleep apnea syndrome. The duration of the patient's sleep was determined by answering the question: less than 6 hours, more than 6 hours and up to 8 hours inclusive and more than 8 hours and up to 10 hours inclusive. In addition, the patients were questioned about their compliance with the doctor's recommendation to take hypolipidemic hypoglycemic and antihypertensive drugs during the last 6 months preceding the survey. Statistical data processing was carried out using the Kolmogorov-Smirnov test. Since the sample was nonparametric, the data are presented by Me (Q25; Q75), where Me is the median, Q25 is the 25th percentile, and Q75 is the 75th percentile, and Spearman's rank correlation coefficient (P) was calculated to assess the relationship between events. **Results:** a total of 92 patients were interviewed. 7 patients were excluded from the sample due to the identification of a depressive episode and four patients due to the presence of alcohol dependence. Thus, the

study included 81 patients, of whom 21 patients were observed for type 1 diabetes mellitus and 60 patients for type 2 diabetes mellitus. Spearman's correlation coefficient showed that there is a direct relationship between sleep duration and HbA1c level ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** in our pilot study, the relationship between the level of glycated hemoglobin as an indicator of compensation for carbohydrate metabolism and sleep duration was confirmed.

**Keywords:** sleep deprivation; diabetes; cardiometabolic disorders; risk factors..

**For citation:** Volkova N.I., Dzherieva I.S., Plyashkevich M.V., Brovkina S.S., Krivobokova T.S. The relationship between sleep duration and cardiometabolic parameters in patients with diabetes mellitus. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):54-58.

**Corresponding author:** Irina S. Dzherieva, dgerieva@yandex.ru.

## Введение

Сон — это базовая физиологическая функция организма. Следовательно, ее нарушение неминуемо повлечет за собой нарушения других физиологических процессов, например, регуляции углеводного и липидного обменов. Это положение, на первый взгляд, умоуязвимое, подтверждено данными эпидемиологических исследований. Так, японское исследование, (Toshiaki Ohkuma, Hiroki Fujii), проведенное с участием 4870 пациентов с сахарным диабетом типа 2, показало четкую связь между короткой продолжительностью сна и высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Существование такой взаимосвязи подтвердил и недавно проведенный систематический обзор восьми наблюдательных исследований, оценивавших длительность сна и уровень HbA1C у пациентов с сахарным диабетом типа 2. В этом обзоре установлено, что средневзвешенное значение для короткой продолжительности сна и плохого гликемического контроля составляет 0,23 %, а увеличенная продолжительность сна ухудшает контроль гликемии на 0,13 % [1].

Влияние длительности сна на компенсацию углеводного обмена выявлено не только при сахарном диабете типа 2, но и при сахарном диабете типа 1. Так, метаанализ двадцати двух исследований выявил факт ухудшения гликемического контроля при длительности сна менее 6 часов [2].

Влияние продолжительности сна распространяется не только на углеводный, но и на липидный обмен. Корейское исследование, проведенное в 2018 г., определило нарушение липидного обмена у мужчин с депривацией сна до 6 часов. Кроме того, в этой работе выявлено негативное влияние депривации сна на уровень артериального давления (АД) [3].

Весь фактический материал о влиянии сна на кардиометаболические процессы был проанализирован в научном заявлении Американской Кардиологической Ассоциации «Длительность и качество сна: влияние на образ жизни и кардиометаболическое здоровье» [4].

В этом документе постулируется, что изменения как качества, так и длительности сна связаны с развитием сахарного диабета 2 типа и нарушений липидного обмена. Лечение нарушений сна может способствовать достижению компенсации этих состояний.

Однако остаются без ответа вопросы — какая именно длительность сна оказывает наиболее неблагоприятное влияние на нарушения обмена и динамику АД, и насколько проводимая терапия может нивелировать неблагоприятные последствия депривации сна?

С целью выявления наиболее негативной по влиянию на углеводный, липидный обмены и уровень АД продолжительности сна нами проведено пилотное наблюдательное исследование на базе Городского эндокринологического центра городской больницы №4.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь длительности сна и кардиометаболических показателей у пациентов с сахарным диабетом.

Научная гипотеза состояла в том, что изменение длительности сна в виде его укорочения менее 6 часов или удлинения более 8 часов ухудшает метаболизм глюкозы, способствует повышению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и АД у пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2.

## Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом типа 1 и типа 2 в отсутствие острой метаболической декомпенсации. Критериями исключения являлись наличие депрессивного эпизода, для выявления которого были использованы опросники Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) и The Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS), и наличие алкогольной зависимости, для выявления которой использован опросник Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Кроме того, в исследование не были включены пациенты с онкологическими заболеваниями, эритроцитозом, синдром апноэ сна. Последний выявлялся при опросе пациента и его окружения. Длительность сна пациента определялась путем ответа

на вопрос: «В течение последних шести месяцев сколько часов в среднем вы спали ночью?» Ответы предлагались следующие: менее 6 часов, более 6 часов и до 8 часов включительно и более 8 часов и до 10 часов включительно. Кроме того, пациенты были опрошены на предмет выполнения ими рекомендаций врача по приему гиполипидемических, гипогликемических и гипотензивных препаратов в течение последних 6 месяцев, предшествующих опросу.

Статистическая обработка данных проводилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова для проверки на нормальность распределения. Так как выборка была непараметрической, то данные представлены Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль. Для оценки связи между явлениями был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации, (октябрь, 2013 г). Протокол исследования одобрен на заседании Локального Независимого Этиче-

ского Комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России 19 сентября 2019 г. № 14/19. Было получено информированное согласие субъектов (пациентов).

## Результаты

Всего были опрошены 92 пациента. Из выборочной совокупности исключены 7 пациентов в связи с выявлением депрессивного эпизода (количество баллов по шкале HADS  $\geq 11$ ) и четверо пациентов в связи с наличием алкогольной зависимости. Таким образом, в исследование включен 81 пациент, из которых 21 пациент наблюдался по поводу сахарного диабета типа 1 и 60 пациентов — по поводу сахарного диабета типа 2. Группа исследуемых состояла из 45 женщин и 36 мужчин. Средний возраст пациентов составил  $47 \pm 5$  лет.

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

Коэффициент корреляции Спирмена показал, что существует прямая связь между длитель-

Таблица 1

**Кардиометаболические параметры испытуемых в зависимости от длительности сна (Me (Q25;Q75))**

Показатели	Длительность сна менее 6 часов	Длительность сна от 6 часов до 8 часов включительно	Длительность сна более 8 часов и менее 10 часов
Всего участников	29	31	21
Муж/жен	12/17	14/17	10/11
HbA1c, %	9.9 (8.2;11.9)	8.2(7.5;9.9)	9.7(8.1;11.7)
Триглицериды, ммоль/л	2.4 (1.9;3.1)	1.8(1.5;2.0)	2.7(2.1;3.9)
ХС ЛПНП, ммоль/л	4.1(3.1;5.9)	2.9(1.8-3.6)	3.9(3.1-5.2)
Систолическое АД, мм рт.ст.	162 (152;172)	146 (136;154)	158 (152;168)
Комплаентность, %	78 (68;84)	80(74;86)	77(68;80)

Таблица 2

**Корреляционные связи между длительностью сна и кардиометаболическими параметрами**

Длительность сна	HbA1C	P	ТГ	P	ХС ЛПНП	P	САД	P
<6 час	9.9 (8.2;11.9)	0.485	2.4 (1.9;3.1)	0.141	4.1 (3.1;5.9)	0.107	162 (152;172)	0.132
6-8 час	8.2 (7.5;9.9)		1.8 (1.5;2.0)		2.9 (1.8;3.6)		146 (136;154)	
>8 час	9.7 (8.1;11.7)		2.7 (2.1;3.9)		3.9 (3.1;5.2)		158 (152;168)	
p		0.01				>0.05		

**Примечание:** R — коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p — статистическая вероятность значимости различий



ностью сна и уровнем HbA1c ( $p < 0.01$ ). В случае сравнения длительности сна и уровней триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и систолического АД вероятность связи была статистически незначимой ( $p > 0.05$ ).

После выявления статистически значимой связи между длительностью сна и уровнем HbA1c было решено проверить эту зависимость отдельно для пациентов с различными типами сахарного диабета. Для пациентов с СД 2 типа она оказалась значимой при сравнении со всеми тремя градациями длительности сна: менее 6 часов, от 6 до 8 часов и более 8 часов ( $p < 0.05$ ), а для пациентов с СД 1 типа — только при сравнении с длительностью менее 6 часов и с 6 до 8 часов ( $p < 0.05$ ). Отсутствие связи между длительностью сна более 8 часов и уровнем HbA1c у пациентов с СД 1 типа может быть следствием малой выборки пациентов с данной патологией.

### Обсуждение

В пилотном исследовании была подтверждена взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина как показателя компенсации углеводного обмена и длительностью сна. Физиологические процессы этой связи на сегодняшний день остаются неясными. Основным механизмом, известный в настоящее время — это ухудшение разнообразных метаболических процессов при депривации (ограничении) сна [5]. Так, экстремальная депривация сна повышает инсулинорезистентность у здоровых добровольцев [6] и снижает чувствительность к инсулину [7].

Кроме того, депривация сна увеличивает вероятность развития нарушения толерантности к глюкозе [8].

В рандомизированном исследовании здоровые молодые мужчины подвергались депривации сна (менее 5 часов) с целью оценки активности симпатической системы. У них выявлено повышение уровня сывороточного норэпинефрина, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с контрольной группой, в которой сон длился более 7 часов. Также при

депривации сна в 4 часа в лабораторных условиях при тщательном медицинском наблюдении выявлено повышение провоспалительных маркеров (молекула межклеточной адгезии-1, е-селектин, интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин-6, С-реактивный протеин) и уменьшение противовоспалительных маркеров (антагонист рецептора интерлейкина-1).

Соответственно, у здоровых субъектов при ограничении сна до 4 часов повышались провоспалительные цитокины, интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин-6, интерлейкин 17, mRNA, по сравнению со здоровыми субъектами, которые спали 8 часов. При финальном сравнении показателей здоровых добровольцев, которые спали менее 4 часов и более 9 часов в течение 5 дней, статистически значимых различий не отмечено (интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин-6) [9].

Таким образом, показано опытным путем, что основным патофизиологическим механизмом, посредством которого депривация сна влияет на кардиометаболические исходы, является воспаление.

В настоящем исследовании не было подтверждено влияние депривации и / или удлинения сна на липидный обмен и уровень артериального давления. Этот факт можно объяснить только хорошей приверженностью участников исследования к соответствующей терапии.

### Заключение

Таким образом, из представленных фактов следует важный практический вывод о необходимости раннего выявления и коррекции длительности сна, потому что изменение продолжительности сна, особенно его депривацию менее 6 часов, возможно, следует рассматривать как потенциальный фактор риска ухудшения контроля гликемии преимущественно у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;31:91-101. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.001>
2. Reutrakul S, Thakkinstian A, Anothaisintawee T, et al. Sleep characteristics in type 1 diabetes and associations with glycemic control: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2016;23:26-45. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.019>
3. Kim CE, Shin S, Lee HW, Lim J, Lee JK, Shin A, et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):720. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5557-8>
4. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(18):e367-e386. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000444>
5. Джериева И.С., Волкова Н.И. Циркадные ритмы и факторы развития сердечно-сосудистых катастроф // *Мелатонин: перспективы применения в клинике*. Под ред. С.И. Рапопорта. М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. — С. 119-124.
6. Broussard JL, Ehrmann DA, Van Cauter E, Tasali E, Brady

- MJ. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med.* 2012;157(8):549-557. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005>
7. Ford ES, Wheaton AG, Chapman DP, Li C, Perry GS, Croft JB. Associations between self-reported sleep duration and sleeping disorder with concentrations of fasting and 2-h glucose, insulin, and glycosylated hemoglobin among adults without diagnosed diabetes. *J Diabetes.* 2014;6(4):338-350. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12101>
8. Rafelson L, Donahue RP, Stranges S, Lamonte MJ, Dmochowski J, Dorn J, et al. Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Ann Epidemiol.* 2010;20(12):883-889. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.05.002>
9. van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One.* 2009;4(2):e4589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004589>

#### Информация об авторах

**Волкова Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-4874-7835; e-mail: [volkova\\_n\\_i@mail.ru](mailto:volkova_n_i@mail.ru).

**Джериева Ирина Саркисовна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-3002-9595; e-mail: [dgerieva@yandex.ru](mailto:dgerieva@yandex.ru).

**Пляшкевич Мария Вадимовна**, студентка 6 курса 10 группы лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5135-937X; e-mail: [mariya.alavverdova@mail.ru](mailto:mariya.alavverdova@mail.ru).

**Бровкина Снежана Сергеевна**, врач-ординатор кафедры внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-2486-5223; e-mail: [snegka12345@ya.ru](mailto:snegka12345@ya.ru).

**Кривобокова Татьяна Сергеевна**, врач ультразвуковой диагностики ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-7618-5836; e-mail: [krivobokovat@gmail.com](mailto:krivobokovat@gmail.com).

#### Information about the authors

**Natalya I. Volkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-rector for science, Head of the Department of Internal diseases 3, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4874-7835; e-mail: [volkova\\_n\\_i@mail.ru](mailto:volkova_n_i@mail.ru).

**Irina S. Dzherieva**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Internal diseases 3, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation; ORCID: 0000-0003-3002-9595; e-mail: [dgerieva@yandex.ru](mailto:dgerieva@yandex.ru).

**Maria V. Plyashkevich**, 6th year student of the 10th group of the medical and preventive faculty; Rostov-on-Don, Russian Federation; ORCID: 0000-0001-5135-937X; e-mail: [mariya.alavverdova@mail.ru](mailto:mariya.alavverdova@mail.ru).

**Snazhana S. Brovkina**, resident of the Department of Internal diseases 3, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-2486-5223; e-mail: [snegka12345@ya.ru](mailto:snegka12345@ya.ru).

**Tatyana S. Krivobokova**, doctor of ultrasound diagnostics, "Oncological Dispensary"; Rostov-on-Don, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-7618-5836; e-mail: [krivobokovat@gmail.com](mailto:krivobokovat@gmail.com).

© Коллектив авторов, 2020

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ МЫШЕЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА С ОСОБЕННОСТЯМИ ДИЕТЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

А.С. Кузярова<sup>1</sup>, М.М. Батюшин<sup>2</sup>, А.А. Кастанаян<sup>2</sup>, Е.С. Нассер Эль Дин<sup>1</sup>, И.В. Федорович<sup>1</sup><sup>1</sup>ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** оценка взаимосвязи среднесуточного рациона диализных пациентов с хронической болезнью почек с изменением уровней миостатина и протеинкиназы- $\beta$  с целью определения зон потенциального воздействия на развитие белково-энергетической недостаточности. **Материалы и методы:** обследовано 80 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, получающих терапию программным гемодиализом. У всех участников проводился сбор анамнестических данных, выполнялись общеклинические и биохимические лабораторные исследования. Среднесуточный рацион оценивался по 3-дневным дневникам питания. Миостатин и протеинкиназа- $\beta$  определялись в крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** в проведенном исследовании распространенность белково-энергетической недостаточности составила 90 %. Предложен индекс катаболизма мышечной ткани, который учитывает комплексное влияние взаимосвязи миостатина и протеинкиназы- $\beta$  в развитии белково-энергетической недостаточности. При оценке рациона питания среднесуточная калорийность и потребление белка в группе обследуемых были значительно меньше рекомендуемых. Определены взаимосвязи диетарных особенностей и маркеров катаболизма мышечной ткани, что представляет зону потенциального интереса для профилактики и развития белково-энергетической недостаточности и требует дальнейшего изучения. **Выводы:** коррекция диеты диализного больного имеет важное значение не только для восполнения алиментарного дефицита, но и контроля катаболического контура миостатина.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек (ХБП), белково-энергетическая недостаточность (БЭН), миостатин (MSTN), протеинкиназа  $\beta$  (AKT).

**Для цитирования:** Кузярова А.С., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Нассер Эль Дин Е.С., Федорович И.В. Взаимосвязь маркеров мышечного метаболизма с особенностями диеты у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):59-64.

**Контактное лицо:** Ангелина Сергеевна Кузярова, lina.kuzyarova@mail.ru.

## RELATIONSHIP OF MARKERS OF MUSCLE METABOLISM WITH THE FEATURES OF DIET IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

A.S. Kuzyarova<sup>1</sup>, M.M. Batiushin<sup>2</sup>, A.A. Kastanayan<sup>2</sup>, E.S. Nasser El Dine<sup>1</sup>, I.V. Fedorovich<sup>2</sup><sup>1</sup>«DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Purpose:** the Assessing of the relationship of the daily diet of dialysis patients with chronic kidney disease with a change in the levels of myostatin and protein kinase- $\beta$  in order to determine the areas of potential impact on the development of protein-energy deficiency. **Materials and methods:** the study included 80 patients with chronic kidney disease 5D. All patients underwent laboratory tests and the average daily diet was estimated from 3-day nutrition diaries. MSTN and AKT levels were determined in the blood by ELISA. **Results:** in the study, the prevalence of PEW was 90%. We have proposed a catabolic muscle tissue index (CMTI), which takes into account the complex effect of the relationship between MSTN and AKT on the development of PEW. The daily calorie and protein in patients were less than recommended. The interconnections of dietary features and markers of catabolism of muscle tissue were determined, which is an area of potential interest in the prevention and progression of PEW and requires further study. **Conclusions:** correction of the diet of dialysis patients is important for nutritional deficiency and control the catabolic way of the myostatin.

**Key words:** chronic kidney disease (CKD), protein-energy wasting (PEW), myostatin (MSTN), protein kinase- $\beta$  (AKT).

**For citation:** Kuzyarova A.S., Batiushin M.M., Kastanayan A.A., Nasser El Dine E.S., Fedorovich I.V.. Relationship of markers of muscle metabolism with the features of diet in patients on hemodialysis. South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(2):59-64.

**Corresponding author:** Angelina S. Kuzyarova, lina.kuzyarova@mail.ru.



## Введение

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) — нарушение пищевого статуса у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), связанное с одновременным истощением белка и энергии и невозможностью их адекватного восполнения организмом [1]. БЭН является одним из основных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз пациентов с ХБП, что связано с увеличением заболеваемости и смертности этих больных [2]. БЭН имеет тенденцию к развитию и усугублению по мере прогрессирования ХБП. Нарушение нутритивного статуса у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на гемодиализе (ГД), выявляется наиболее часто, составляя 18 – 76 % [3].

Долгое время ведущей причиной развития БЭН признавали повышенную потребность организма в белке и энергии при недостаточном их поступлении с пищей. На основании клинических рекомендаций суточное потребление белка у пациентов на ГД должно быть не менее 1,2 г/кг/сут, а энергетическая ценность рациона должна составлять, в среднем, 30 – 35 ккал/кг/сут [1, 4]. На сегодняшний день алиментарный дефицит представляется важной, но не главенствующей причиной развития нутритивного дисбаланса. По современным представлениям, патофизиология БЭН у пациентов с ХПН имеет многофакторный характер, а ведущая роль отводится усилению катаболических процессов посредством активации убиквитин-протеасомной системы, каспазы-3 и аутофагии [5]. Эти механизмы могут быть инициированы состояниями, связанными с ХПН, такими как системное воспаление, инсулинорезистентность, метаболический ацидоз, анемия, гормональный дисбаланс и гиперэкспрессия миостатина [6, 7]. Одним из ведущих сигнальных путей активации убиквитин-протеасомной системы является путь регуляции миостатина IGF-1/ PI3K/ АКТ, реализация которого связана со сдвигом «метаболических весов» в пользу катаболизма и усилением мышечного протеолиза. Миостатин (MSTN), являясь отрицательным регулятором роста и развития мышц, блокирует фосфорилирование протеинкиназы- $\beta$  (АКТ), усиливает транскрипцию атрогенов лигаз убиквитин-протеасомной системы, подавляя синтез и иницируя деградацию мышечных белков, что приводит к развитию БЭН [8, 9]. MSTN и АКТ выступают в качестве регуляторов мышечного обмена и являются потенциальными претендентами на роль биологических маркеров БЭН [10]. Однако в современной литературе встречается мало данных о взаимосвязи изучаемых молекул и алиментарных факторов риска развития БЭН, что представляет исследовательский интерес.

**Цель исследования** — оценить взаимосвязь среднесуточного рациона (диетических особенностей) пациентов с терминальной ХБП, получающих терапию программным гемодиализом, с изменением уровней маркеров мышечного метаболизма с целью определения точек потенциального воздействия на развитие БЭН.

## Материалы и методы

Было обследовано 80 человек (47 мужчин и 33 женщины) с ХБП 5 диализной стадии, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом, длительностью от 0,5 до 236 месяцев; средний возраст обследуемых составил  $51,7 \pm 11,6$  лет. У всех пациентов проводился сбор клинико-anamnestических данных, выполнялись общеклинические и биохимические исследования. Среднесуточный рацион оценивался по 3-дневным дневникам питания, заполненным самими пациентами. Стадия БЭН определялась с использованием комплексной методики G.L. Bilbrey и T.L. Cohen. Всем пациентам было выполнено определение уровней MSTN и АКТ (ELISA Kit, США) в сыворотке крови с использованием непрямого иммуноферментного анализа.

Анализ полученных данных осуществлялся при помощи пакета прикладных программ «Statistica 10.0» и «Microsoft Office 2016». Статистическая значимость различий двух средних определялась с помощью критерия Стьюдента при нормальном распределении признака, а при отличии от нормального — критерия Манна-Уитни,  $\chi^2$ , теста Браун-Форсайта. Корреляционный анализ в зависимости от распределения выборки осуществлялся с помощью коэффициента Пирсона и коэффициента Спирмена. Проводился линейный регрессионный одно- и многофакторный анализ. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В настоящем исследовании БЭН встречалась у 90 % диализных пациентов с преобладанием более легких форм (61,25 %), нарушения питательного статуса средней степени тяжести определялись у 27,5 %, тяжелые — у 1,25 % обследованных. Средняя концентрация MSTN составила  $8,47 \pm 1,27$  нг/мл, АКТ —  $3,15 \pm 2,15$  нг/мл. Несмотря на то, что самостоятельной связи исследуемых маркеров мышечного метаболизма с развитием БЭН получено не было, преобразование их лабораторной динамики в статистическую выкладку с разработкой индекса катаболизма мышечной ткани (ИКМТ) позволило подтвердить гипотезу об их взаимосвязи. Так, низкий MSTN и высокий АКТ свидетельствуют о преобладании анаболизма (ИКМТ 0, низкий); низкий MSTN и низкий АКТ или высокий MSTN и высокий АКТ характеризуют равновесие метаболических процессов в мышечной ткани (ИКМТ 1, умеренный); высокий MSTN при низком

АКТ говорит об активации катаболизма (ИКМТ 2, высокий). По данным настоящего исследования, у 25 % обследуемых выявлен низкий ИКМТ, у 25 % — определялось наличие высокого ИКМТ с преобладанием системных катаболических реакций, 50 % участников исследования имели умеренный ИКМТ. Показано, что с увеличением ранга ИКМТ возрастает вероятность развития нарушений нутриционного статуса больного (рис.1). В то же время прогрессирование БЭН ассоциировано со смещением мышечного метаболизма в сторону деградации белка: отсутствие признаков БЭН соотносится с вероятностью отклонения ИКМТ в сторону катаболизма на 21 %, БЭН легкой степени — на 62%, умеренные нутриционные нарушения — на 84 %, а тяжелая БЭН ассоциирована с вероятностью активации катаболизма на 93 % ( $\chi^2=3,67$ ,  $p=0,048$ ).

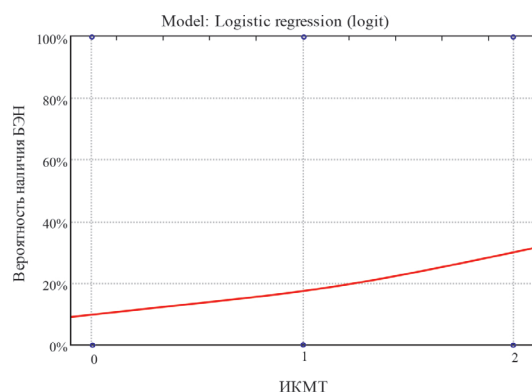


Рисунок 1. Влияние ранга ИКМТ на вероятность развития БЭН

Были оценены особенности диеты обследованных с целью определения соответствия суточной калорийности и белковой ценности рациона имеющимся клиническим рекомендациям по питанию пациентов на ГД (табл. 1).

Анализ компонентного состава дневников питания позволил установить недостаточность как

среднесуточной энергетической ценности рациона, определенной по дневникам питания за 3 дня — 19,5 ккал/кг/сут. против рекомендованных 35 ккал/кг/сут, так и недостаточное потребление белка — 0,9 г/кг/сут. против 1,2 г/кг/сут. Низкое потребление белковых продуктов отражалось на уровне сывороточного креатинина, средняя концентрация которого составила  $959 \pm 184$  мкмоль/л. Кроме того, 30 % обследованных имели уровень креатинина ниже 880 мкмоль/л, что, по современным данным, требует динамической оценки нутритивного статуса больного.

Примечательным оказался вклад снижения суточной калорийности рациона в развитие БЭН, сопровождающейся снижением мышечной силы, что было установлено при изучении взаимосвязи комплексного показателя «БЭН+калораж», где снижение суточной калорийности при отсутствии БЭН было принято за 0, соответствие суточного рациона рекомендованной калорийности при отсутствии БЭН — за 1, наличие БЭН при адекватной калорийности рациона — за 2, развитие БЭН при снижении суточного калоража — за 3. Корреляционный анализ показал, что снижение энергетической ценности до определенного момента не влияет на развитие нарушений питательного статуса, однако стойкий энергетический дефицит со временем способен индуцировать развитие БЭН и мышечную слабость ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ).

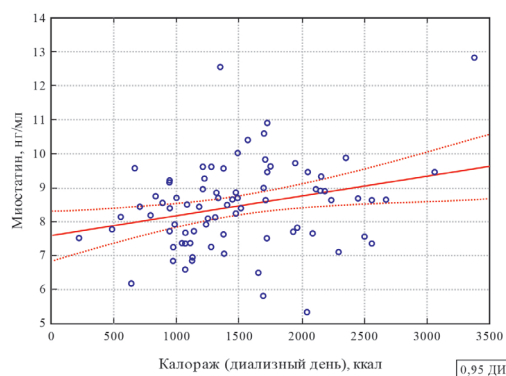
Влияние среднесуточного рациона питания на активацию катаболизма мышечной ткани было оценено посредством изменения уровней MSTN и АКТ. Повышение уровня MSTN было ассоциировано с увеличением энергетической ценности рациона в диализный день, что, вероятнее всего, связано с потребностью в компенсации организмом избыточной потери протеинов в связи с интрадиализной потерей белка и гиперактивацией катаболических процессов, связанных с процедурой диализа (рис. 2). Так увеличение суточного калоража на 500 ккал связано с увеличением MSTN до 23 %, на 1000 ккал — до 36 %, на 2000 ккал — до 64% ( $r=0,28$ ,  $p=0,013$ ).

Таблица 1

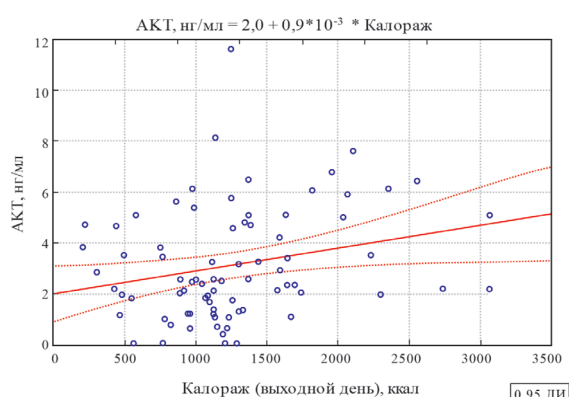
#### Среднесуточная белково-энергетическая ценность рациона обследованных

Диетические параметры	Значение
Суточный калораж (междиализный день), ккал	$1534,8 \pm 788,4$
Калорийность (междиализный день), г/кг/сут	$20,9 \pm 9,9$
Белок (междиализный день), г/кг/сут	$0,93 \pm 0,44$
Суточный калораж (диализный день), ккал	$1500,9 \pm 601,1$
Калорийность (диализный день), г/кг/сут	$20,6 \pm 9,5$
Белок (диализный день), г/кг/сут	$0,95 \pm 0,5$
Суточный калораж (выходной день), ккал	$1263 \pm 596,4$
Калорийность (выходной день), г/кг/сут	$17,1 \pm 8,4$
Белок (выходной день), г/кг/сут	$0,84 \pm 0,4$

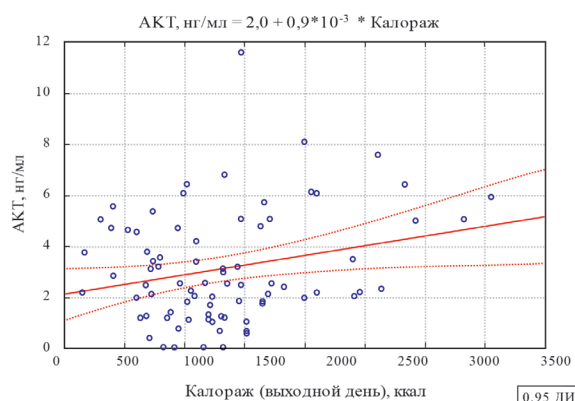
**Примечание:** данные представлены в виде среднего значения (М), стандартного отклонения (SD).



**Рисунок 2. Взаимосвязь суточной калорийности рациона в диализный день с уровнем сывороточного MSTN.**

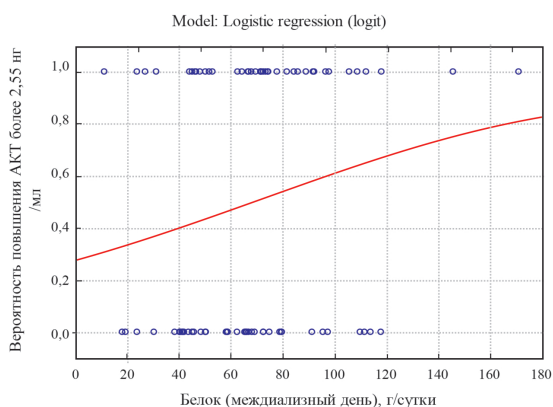


а



б

**Рисунок 3. Взаимосвязь калорийности рациона (а) и суточного потребления жиров (б) с уровнем АКТ.**



**Рисунок 4. Изменение уровня АКТ в зависимости от потребления белка в междиализный день.**

### Обсуждение

Таким образом, коррекция алиментарного фактора является неотъемлемой частью терапии БЭН, однако потенциально интересным представляется гипотеза о возможности воздей-

Было показано, что снижение в выходной день потребления жиров и, прежде всего, полиненасыщенных жирных кислот активирует катаболический путь MSTN ( $p=0,03$ ). Системная активация катаболизма на фоне снижения суточной калорийности рациона в выходной день, в том числе за счет продуктов, богатых жирами, коррелировала со снижением сывороточной концентрации АКТ и подавлением его анаболической роли в мышечной ткани (рис. 3).

В то же время уменьшение потребления белковых продуктов в междиализный день приводит к снижению уровня АКТ ( $p=0,04$ ), вызывая отклонение метаболизма в сторону активации катаболических процессов.

ствия на изученные катаболические механизмы путем изменения диеты диализных больных. В настоящем исследовании были определены потенциальные точки воздействия для дальнейшего изучения.

В смежных исследованиях показано, что сама процедура гемодиализа стимулирует деградацию белка и уменьшает его синтез: эти катаболические реакции максимальны во время процедуры ГД и сохраняются через 2 часа после её завершения [7]. Несмотря на то, что увеличение потребления белковой пищи и аналогов кетокислот улучшает оборот белка, оно не способно в полной мере компенсировать его потерю, если не будет заблокирован катаболический контур. В условиях недостаточного энергообеспечения активация клеточных протеолитических механизмов вызывает деградацию собственных мышечных белков, способствуя индуцированной БЭН атрофии мышц [11]. В настоящем исследовании активация катаболических каскадов, связанная с гиперэкспрессией MSTN, была подтверждена увеличением среднесуточного калоража рациона в день процедуры ГД, прежде всего за счет стимуляции аппетита. После



процедуры ГД активация катаболического каскада поддерживается циркуляцией провоспалительных цитокинов, метаболическим ацидозом, прогрессированием оксидативного стресса и гормональным дисбалансом [12]. Кроме того, мышечный MSTN-AKT-опосредованный протеолиз связан со снижением потребления белка и калорий в дни, свободные от процедур диализа, когда должны восполняться энергетические и белковые ресурсы организма. Дефицит жиров в рационе диализного больного также способствует деградации собственных мышечных и висцеральных белков посредством дисбаланса изучаемых маркеров убиквитин-протеасомной системы. Также были подтверждены данные о недостаточном среднесуточном потреблении белка и низкой энергетической ценности рациона пациентов на ГД, что многократно отмечалось другими исследователями [1, 3, 13]. Все вышеупомянутые факторы в совокупности с данными об увеличении основного обмена с 12 % до 20 % у диализных больных во время процедуры гемодиализа или при наличии сопутствующих заболеваний (гиперпаратиреоз и дефицит витамина Д, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, отсутствие остаточного диу-

реза) [14, 15] приводят к развитию синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, являющегося патофизиологической основой БЭН.

### Заключение

Обобщив полученные результаты, можно сделать вывод о необходимости коррекции диеты пациентов на ГД, так как открывшиеся перед современной наукой перспективы в связи с разработкой новых маркеров БЭН дают возможность воздействовать на нутритивный статус больного немедикаментозно, что является наиболее простым и доступным методом. Однако полученные данные об активации катаболических процессов в мышечной ткани при сниженном употреблении белка и недостаточном калораже в дни, свободные от процедуры диализа, требуют дополнительной проверки для использования их в качестве рекомендаций в реальной клинической практике.

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

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ветчинникова О.Н., Пичугина И.С. *Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с хронической болезнью почек на диализной терапии*. Москва: МОНИКИ 1775; 2015.
2. Obi Y., Qader H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein energy-wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):254–262. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000171>.
3. Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Румянцев А.Ш. Новые возможности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 2019;21(2):243–249. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2019-2-243-249>.
4. Кучер А.Г., Яковенко А.А., Лаврищева В.Ю., Асанина Ю.Ю. Особенности недостаточности питания и её коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология*. 2008;12(1):14–18. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-1-14-18>.
5. Гасанов М.З., Батюшин М.М. mTOR и показатели саркопении у пациентов с хронической болезнью почек, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология*. 2019;23(3):65–69. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-3-65-69>.
6. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014; 29(9):1655–1665. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft070>.
7. Wang X.H., Mitch W.E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(9):504–516. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.112>.
8. Delanaye P., Bataille S., Quinonez K., Buckinx F., Warling X., Krzesinski J., et al. Myostatin and Insulin-Like Growth Factor 1 Are Biomarkers of Muscle Strength, Muscle Mass, and Mortality in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2019;29(6):511–520. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.11.010>.
9. Schardong J., Marcolino M.Z., Plentz R.M. Muscle Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018; In the book. *Atrophy of muscles*, p.393–412. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_18).
10. Кузярова А.С., Гасанов М.З., Батюшин М.М., Голубева О.В. Молекулярные основы мышечного истощения: роль миостатина и протеинкиназы-β в прогрессировании белково-энергетической недостаточности у пациентов на гемодиализе. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(2):126–132. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-2-126-132>.
11. Zha Y., Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017;9(3):208. <https://doi.org/10.3390/nu9030208>.
12. Смирнов А.В., Голубев Р.В., Коростелева Н.Ю., Румянцев А.Ш. Снижение физической работоспособности у больных, получающих заместительную почечную терапию: фокус на саркопению. *Нефрология*. 2017;21(4):9–29. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-9-29>.
13. Румянцев А.Ш., Вишневский К.А. Скрининг белково-энергетической недостаточности у пациентов диализных центров Санкт-Петербурга. *Нефрология*. 2015; 19(6): 34–38. eLIBRARY ID: 24915669
14. Noori N., Kopple J., Kovesdy C., Feroze U., Sim J., Murali S., et al. Mid-Arm Muscle Circumference and Quality of Life and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2258–2268. <https://doi.org/10.2215/CJN.02080310>.
15. Wang X., Du J., Klein J., Mitch W. Exercise ameliorates chronic kidney disease-induced defects in muscle protein metabolism and progenitor cell function. *Kidney Int*. 2009; 76(7):751–759. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.260>.

Информация об авторах

**Кузярова Ангелина Сергеевна**, к.м.н., врач-нефролог ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru.

**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.

**Кастанаян Александр Александрович**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой внутренних болезней №2, заведующий терапевтическим отделением №2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: scan@inbox.ru.

**Нассер Эль Дин Елена Сергеевна**, зам.гл.врача ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: alenuchka1982@mail.ru.

**Федорович Иван Вадимович**, зав. отделением №1 ООО «ДЦ Нефрос-Дон», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: vano2292@yandex.ru.

Information about the authors

**Angelina S. Kuzyarova**, Cand. Sci. (Med.), LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lina.kuzyarova@mail.ru.

**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.

**Alexander A. Kastanayan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: scan@inbox.ru.

**Elena S. Nasser El Dine**, LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: alenuchka1982@mail.ru.

**Ivan V. Fedorovich**, LLC «DC Nephros-Don», Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vano2292@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020

## ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОГНОЗА РЕЦИДИВА И ПОДБОРА АДЕКВАТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

**А.В. Ткачев, К.Е. Мазовка, Л.С. Мкртчян, А.С. Макаренко, Л.Т. Такидзе***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, Россия*

**Цель:** совершенствование оценки активности язвенного колита и возможности прогнозирования развития рецидива заболевания, а также подбора адекватной терапии. **Материалы и методы:** в исследование было включено 90 человек (70 пациентов с язвенным колитом и 20 здоровых добровольцев). Выполнена оценка активности язвенного колита при помощи 7 индексов активности заболевания. Проведена оценка экспрессии матричной металлопротеиназы -9 (ММП-9) в слизистой оболочке толстой кишки методом иммуногистохимии. **Результаты:** получены данные об активности ММП-9 в колонобиоптатах у больных язвенным колитом при различной степени тяжести заболевания, что дополняет имеющиеся знания о патогенетических механизмах язвенного колита, а также на основании разработанной математической модели позволяет прогнозировать развитие рецидива заболевания. На основании анализа клинических индексов активности для данной патологии разработан алгоритм оценки эффективности базисной терапии. **Заключение:** предоставлены инструменты для совершенствования прогнозирования рецидива язвенного колита, а также разработан персонализированный подход к оценке эффективности при выборе лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** язвенный колит, матричные металлопротеиназы, прогноз рецидива язвенного колита, алгоритм оценки эффективности лекарственной терапии.

**Для цитирования:** Ткачев А.В., Мазовка К.Е., Мкртчян Л.С., Макаренко А.С., Такидзе Л.Т. Возможности оптимизации прогноза рецидива и подбора адекватной терапии у больных язвенным колитом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):65-71.

**Контактное лицо:** Карина Евгеньевна Мазовка, k.mazovka@gmail.com.

## OPTIMIZATION OF PREDICTION OF UC RELAPSE AND ADJUSTMENT OF ADEQUATE THERAPY IN PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

**A.V. Tkachev, K.E. Mazovka, L.S. Mkrtchyan, A.S. Makarenko, L.T. Takidze***Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

**Objective:** to improve the assessment of activity of ulcerative colitis and the ability to predict the development of relapse of the disease, as well as the selection of adequate therapy. **Materials and methods:** the study included 90 people: 70 patients with ulcerative colitis and 20 healthy volunteers. The disease activity was evaluated using 7 disease activity indices. The expression of matrix metalloproteinase -9 (MMP-9) in the colon mucosa was evaluated by immunohistochemistry. **Results:** data were obtained on the activity of MMP-9 in colonobiopsies in patients with ulcerative colitis with varying degrees of disease severity, which complements our knowledge of the pathogenetic mechanisms of UC and, based on the developed mathematical model, allows predicting the development of recurrence of UC. Based on the analysis of clinical indices of UC activity, an algorithm for evaluating the effectiveness of basic therapy has been developed. **Conclusion:** tools are provided to improve the prognosis of UC relapse, and a personalized approach to evaluating the effectiveness of the alternatives of drug therapy is developed.

**Key words:** ulcerative colitis, matrix metalloprotenases, prognosis of UC relapse, algorithm for evaluating the effectiveness of drug therapy.

**For citation:** Tkachev A.V., Mazovka K.E., Mkrtchyan L.S., Makarenko A.S., Takidze L.T. Optimization of prediction of UC relapse and adjustment of adequate therapy in patient with ulcerative colitiss. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):65-71.

**Corresponding author:** Karina E. Mazovka, k.mazovka@gmail.com.



## Введение

Результаты эпидемиологических исследований, проводимых на протяжении последних лет, указывают на значительный рост гастроэнтерологических заболеваний, в частности язвенного колита (ЯК). Социальная значимость данной проблемы связана с тем, что основной контингент больных ЯК представлен лицами молодого возраста, агрессивностью течения, потерей трудоспособности и ранней инвалидизацией [1, 2].

За последние несколько лет достигнут значительный прогресс в диагностике данных заболеваний, значительно сокращены сроки от момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза. Значительная роль принадлежит Российскому Обществу по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В научных целях и на практике возможно использование многочисленных индексов активности заболевания [2, 3, 4]. Однако подавляющее большинство учитывают либо клиническую активность, либо эндоскопическую или их комбинацию без учета гистологической активности. Наряду с этим внимания требует факт отсутствия единого подхода в оценке активности патологии среди гастроэнтерологов и колопроктологов. Это свидетельствует о необходимости унифицированного подхода в отношении прогноза тяжести течения ВЗК, риска развития рецидива, персонифицированного подбора лекарственной терапии и указывает на актуальность проводимого исследования.

До настоящего времени этиология заболевания установлена не была. Механизмы формирования воспаления в кишечнике при ЯК остаются неизученными полностью. Одним из патогенетических механизмов ЯК является нарушение равновесия между провоспалительными, противовоспалительными матриксными металлопротеиназами (ММП) и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП), что ведет к развитию воспаления, образованию эрозивно-язвенных дефектов [5]. Кроме того, ММП играют важную роль не только в развитии воспаления, но и репарации.

Активность ММП и их ингибиторов недостаточно исследованы при ЯК, о чем свидетельствует малочисленное количество публикаций, что и обуславливает потребность в исследовании данных показателей при изучаемой патологии.

**Цель исследования** – совершенствование оценки активности язвенного колита и возможности прогнозирования развития рецидива заболевания, а также подбора адекватной терапии.

## Материалы и методы

Все участники подписали форму информированного согласия для участия в научном исследовании, которое проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской Декларации. В исследование включено 90 человек: пациенты с ЯК (70 человек с рецидивом ЯК, из них 32 женщины и 38 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст  $40,95 \pm 11,9$  лет) и 20 здоровых добровольцев (10 женщин, 10 мужчин, средний возраст  $37,4 \pm 11,2$  лет), сопоставимых с характеристиками основной группы. Больные из первой группы были распределены в подгруппы в зависимости от тяжести течения ЯК и 12-недельной терапии, которая была рекомендована в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению язвенного колита. В ходе проводимого исследования выполнялся сбор клинико-анамнестических данных в соответствии с разработанной индивидуальной регистрационной картой, проводились лабораторно-инструментальные исследования (общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, копрограмма, микробиологический анализ кала, анализ кала на яйца глист и простейших, исследование кала на *Clostridioides difficile* (токсины А и В), количественное исследование фекального кальпротектина, эхографическое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия, илеоколоноскопия, морфологическое исследование колонобиоптатов, которое включало дополнительное исследование - оценку экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в слизистой оболочке (СО) толстой кишки (сигмовидной и прямой кишки). Экспрессию ММП-9 и ТИМП-1 в СО толстой кишки оценивали иммуногистохимическим методом (от 0 до 4 баллов) полуколичественно с использованием поликлональных кроличьих антител к ММП-9 и моноклональных мышинных антител к ТИМП-1 (фирма Dako, Дания). Через 12 недель выполнялся контроль проведенной базисной терапии, который включал повторное клиническое и лабораторно-инструментальное исследования. Оценка клинических, эндоскопических, гистологических индексов и шкал активности ЯК проводилась до начала терапии и через 12 недель.

По результатам клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных выполнен подсчет активности ЯК на основании клинических, эндоскопических и гистологических индексов активности ЯК: шкала Truelove-Witts, индекс Powell-Tuck, индекс Rachmilewitz, эндоскопические индексы (Rachmilewitz, эндоскопические признаки активности ЯК (ЭПАЯК)), комбинированный индекс клиники Мэйо и индекс гистологической активности.

Клинические проявления ЯК оценивали с использованием шкалы Truelove-Witts (1955) [6], индекса Powell-Tuck (1978) [7], индекса клинической активности Rachmilewitz (1989) [8] и комбинированного индекса клиники Мэйо [9].

На основании шкалы Truelove-Witts выполнена оценка клинических и лабораторных данных: частота стула, ректальное кровотечение, температура, частота пульса, гемоглобин (г/л), гематокрит (%), СОЭ (мм/ч), СРБ (мг/л), альбумин (г/л), потеря веса (%), что позволяло определить легкое, средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания.

Общее состояние, физикальные признаки, кишечные и внекишечные проявления и температуру тела оценивали при подсчете индекса Powell-Tuck.

Индекс клинической активности Rachmilewitz состоит из клинических (частота стула, ректальное кровотечение, абдоминальная боль и спазмы в животе, температура тела, внекишечные проявления) и лабораторных данных (увеличение СОЭ и уменьшение гемоглобина) за 7 дней. Эндоскопические изменения ранжировались посредством эндоскопического индекса Rachmilewitz (1989) [10], который включает: светоотражающую зернистость, изменения сосудистого рисунка и ранимости СО толстой кишки (ТК), наложения (слизь, фибрин, экссудат, гной) и повреждения СОТК (эрозии и язвы). Эндоскопические признаки активности ЯК (ЭПАЯК) [11] учитывают следующие признаки: гиперемия, зернистость, отек, сосудистый рисунок, кровоточивость, эрозии, язвы, фибрин, гной (в просвете и на стенках). Они позволяют по набору признаков разграничить тяжесть эндоскопической картины атаки ЯК и выделить I степень (минимальную), II степень (умеренную) и III степень (высокую).

Для расчета полного индекса клиники Мэйо [12] применялись эндоскопические критерии индекса по Schroeder (гиперемия СОТК, изменение сосудистого рисунка при отсутствии контактной кровоточивости — минимальная степень активность; выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, эрозии — умеренная эндоскопическая активность; спонтанная кровоточивость СОТК, наличие изъязвлений — выраженная эндоскопическая активность).

Полный индекс клиники Мэйо — оценка частоты стула, наличие гематокезии, результаты эндоскопического исследования СОТК и общая врачебная оценка. Индекс гистологической активности (ИГА) основывался на наличии / отсутствии либо активного воспаления, хронического воспаления, деформации крипт.

## Результаты

Проведенное исследование показателей экспрессии ММП-9 в СО сигмовидной и прямой кишки указывает на ее повышение и при легком Ме (Q0,25 – Q0,75) (3,0(2,0 – 3,0) / 3,0(3,0 – 3,0)), и при среднетяжелом Ме (Q0,25 – Q0,75) (3,0(3,0 – 3,0) / 3,0(3,0 – 3,0)), и при тяжелом Ме (Q0,25 – Q0,75) (4,0(3,0 – 4,0) течении. Экспрессия ТИМП-1 также увеличивается при всех формах ЯК, однако менее интенсивно, чем экспрессия ММП-9 (табл. 1).

При сравнении группы больных ЯК с группой здоровых добровольцев различия в уровнях экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в колонобиоптатах статистически значимы ( $p < 0,001$ ) для всех групп пациентов по тяжести течения заболевания. При анализе ММП-9 и ТИМП-1 в СО прямой и сигмовидной кишки у пациентов с различной степенью тяжести ЯК более значимые статистические различия были выявлены при сравнении экспрессии ММП-9 в прямой кишке ( $p = 0,02$ ). Были выявлены статистически значимые различия экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки в группе больных ЯК с тяжелой степенью тяжести в отличие от средней и легкой степени тяжести (критерий Манна-Уитни,  $p = 0,006$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при невозможности забора биопсийного материала из всех отделов толстого кишечника оценка экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в СО прямой кишки дает возможность оценить тяжесть атаки ЯК. Результаты исследования показали, что экспрессия ММП-9 в колонобиоптатах возрастает по мере тяжести тканевого воспаления у пациентов с ЯК.

На основании проведенного анализа выполнено определение диагностической значимости таких показателей, как экспрессия ММП-9 и ТИМП-1 в СО сигмовидной и прямой кишки. С этой целью были построены модели логистической регрессии и проанализированы ROC-кривые, которые позволили оценить чувствительность и специфичность используемого метода. Построена модель логистической регрессии, для которой был выбран показатель экспрессии ММП-9 (общая) в прямой кишке у пациентов ЯК в стадии обострения. Чувствительность и специфичность метода при использовании этого показателя составили 92 % и 99 %, соответственно.

Установлено, что повышение экспрессии ММП-9 в СО прямой кишке на 1 балл ведет к увеличению в 1,7 раза вероятности выявления и постановки диагноза ЯК ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

На базе математической модели разработана формула для расчета вероятности развития рецидива ЯК с использованием показателя экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки, на основа-

Таблица 1  
Активность ММП-9 и ТИМП-1 в СОТК у больных ЯК в зависимости от тяжести течения заболевания (индекс Мэйо)

Показатель	ЯК, обострение				Р (критерий Краскала – Уоллиса)	p <sub>0</sub>	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>
	Лег. течение, n=10	Сред.тяж. течение, n=47	Тяж. течение, n=13	Здоровые до- бровольцы, n=15								
Сигмовидная кишка												
ММП-9	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,09	1,00	1,00	0,0044	1,00	< 0,0001	< 0,0001
ТИМП-1	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,42	1,00	1,00	0,0019	1,00	< 0,0001	< 0,0001
Прямая кишка												
ММП-9	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,006	1,00	1,00	0,0023	1,00	< 0,0001	< 0,0001
ТИМП-1	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,0 (0,0-0,0)	< 0,0001	0,10	1,00	1,00	0,0006	1,00	< 0,0001	< 0,0001

Примечание:

Р<sub>0</sub> — критерий Манна-Уитни: парные сравнения группы больных ЯК, тяжелое течение и группой ЯК среднетяжелое и легкое течение, стадия обострения;  
Р<sub>1</sub> — парные сравнения группы больных ЯК, легкое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения;  
Р<sub>2</sub> — парные сравнения группы больных с ЯК, легкое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, тяжелое течение, стадия обострения;  
Р<sub>3</sub> — парные сравнения группы больных с ЯК, легкое течение, стадия обострения со здоровыми добровольцами;  
Р<sub>4</sub> — парные сравнения группы больных с ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения с группой больных ЯК, тяжелое течение, стадия обострения;  
Р<sub>5</sub> — парные сравнения группы больных с ЯК, среднетяжелое течение, стадия обострения со здоровыми добровольцами;  
Р<sub>6</sub> — парные сравнения группы больных с ЯК, тяжелое течение, стадии обострения со здоровыми добровольцами.

Таблица 2  
Коэффициенты модели для определения рецидива ЯК

Показатель	OR (Отношение шансов)	95 % ДИ	p
ММП-9 общая (прямая кишка)	1,72	[1,32; 2,24]	< 0,0001



нии которой можно сделать заключение о том, что показатели экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки 3 и 4 балла соответствуют рецидиву ЯК<sup>1</sup>.

Наряду с этим был выполнен анализ на основании подсчета результатов 7 различных индексов активности ЯК. Рассчитаны прогностические коэффициенты для каждого, что позволило рассчитать модель прогнозирования низкой эффективности лечения базисными препаратами (табл. 3).

Полученные результаты исследования указывают на то, что на основании клинических индексов Truelove-Witts, Powell-Tuck, Rachmilewitz, эндоскопических индексы Rachmilewitz, полного индекса Мэйо, эндоскопических признаков активности ЯК и ИГА можно спрогнозировать эффективность предполагаемой базисной терапии и возможность раннего назначения генно-инженерной биологической терапии.

### Алгоритм оценки эффективности базисной терапии у пациентов ЯК

1. Рассчитать клинические индексы Truelove-Witts, Powell-Tuck, Rachmilewitz, эндоскопические индексы Rachmilewitz, полный индекс Мэйо, эндоскопические признаки активности ЯК и ИГА.
2. Полученные баллы или степени активности пересчитать в соответствии с рангами (табл. 4, 5).
3. Суммировать коэффициенты соответствующих рангов, алгебраическая сумма прогностических коэффициентов указывает на диагностический порог, который позволяет установить эффективность предстоящей терапии пациента.

Для определения диагностического порога, по которому можно судить об эффективности

Таблица 3

Прогностические коэффициенты рангов индексов активности ЯК

Индексы активности ЯК	Прогностический коэффициент	
	Признак присутствует	Признак отсутствует
ЭИ Rachmilewitz		
1	0	0,2
2	-5,2	4,5
3	5,5	-5,4
ЭПАЯК		
1	0	0,3
2	-1,1	2,9
3	5,0	-1,4
Шкала Truelove-Witts		
1	0	0,6
2	-1,6	2,2
3	5,9	-2,3
Индекс Powell-Tuck		
1	0	0,2
2	0	2,8
3	2,3	0
Индекс Rachmilewitz клинический		
1	0	3,6
2	-1,6	0,4
3	8,3	-5,7
ИГА		
1	0	0,1
2	-1,9	1,3
3	1,5	-2,1
Индекс Мэйо		
1	0	0,5
2	-1,7	2,6
3	5,9	-2,3

<sup>1</sup> Мазовка К.Е. Клинико-патогенетическое значение маркеров системы протеолиза у больных язвенным колитом: дисс. ... канд. мед. наук; 14.01.14. Ростов-на-Дону, 2014; 68-69, 83.

Таблица 4

Оценка ранга индексов активности ЯК

Индекс	Ранг		
	1	2	3
КИ Truelove-Witts	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
КИ Powell-Tuck	3-5	6-10	Больше 11
КИ Rachmilewitz	5-10	11-15	Больше 16
ЭИ Rachmilewitz	0-4	5-8	9-12
ЭПАЯК	1 степень	2 степень	3 степень
Индекс Мэйо	3-5	6-10	11-12
ИГА	0-3	4-6	7-9

**Примечание:** ЭИ — эндоскопический индекс, КИ — клинический индекс, ИГА — индекс гистологической активности.

планируемой терапии проведен ROC анализа. Установлено, что значение коэффициента  $\geq 0,6$ , указывает на низкую эффективность базисной терапии (чувствительность 87,5 %, специфичность 94,4 %, ( $p < 0,0001$ )). Значение  $\leq 0,6$  указывает на низкую вероятность неэффективности базисной терапии.

Таблица 5

Оценка прогностического коэффициента по ранговым группам

Индексы активности ЯК	Коэффициент
Шкала Truelove-Witts	
1	0
2	-2,3
3	7,5
Индекс Powell-Tuck	
1	0
2	-5,6
3	2,5
Индекс Rachmilewitz клинический	
0	0
1	-7,1
2	2,1
3	8,1
Индекс Rachmilewitz эндоскопический	
1	0
2	-5,3
3	5,8
ЭПАЯК	
1	0
2	-2,7
3	7,5
Индекс Мэйо	
1	0
2	-2,4
3	7,5
ИГА	
1	0
2	-2,4
3	2,3

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе исследования, расширяют представление о механизмах формирования воспаления при ЯК и указывают на возможность их использования в прогнозировании рецидива ЯК посредством оценки экспрессии ММП-9 в СО прямой кишки, что позволит скорректировать / усилить терапию текущего заболевания, а возможность использования алгоритма прогноза эффективности терапии ЯК обеспечивает персонализированный подход к выбору адекватного лечения. Данная методика позволяет повысить результативность проводимой терапии, снизить количество повторных госпитализаций и случаев оперативного лечения, избежать ранней инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Выводы

1. Установлено, что риск развития обострения ЯК увеличивается в 1,7 раза при повышении экспрессии ММП-9 в прямой кишке на 1 балл при оценке иммуногистохимическим методом с очень высокой статистической вероятностью ( $p < 0,0001$ ). Экспрессия ММП-9 в СО прямой кишки  $\geq 3$  баллов свидетельствует об увеличении риска развития рецидива ЯК (чувствительность 92 % и специфичность 99 %).

2. Предложен персонализированный алгоритм прогноза эффективности терапии ЯК: значение коэффициента  $\geq 0,6$  - низкая эффективность базисной терапии (чувствительность 87,5%, специфичность — 94,4 % ( $p < 0,0001$ )),  $\leq 0,6$  — низкая вероятность неэффективности базисной терапии.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2).
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365:1713-1725. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra1102942>
3. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К., под ред. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. *Воспалительные заболевания кишечника. Руководство по гастроэнтерологии*. Москва, 2010.
4. Каграманова А. В., Михайлова С. Ф., Князев О. В., Фадеева Н.А., Лищинская А.А., Парфенов А.И. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Терапия*. 2017;4(14):107-118. eLIBRARY ID: 29771052
5. Ravi A, Garg P, Sitaraman S.V. Matrix Metalloproteinases in IBD: boon or bane? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(1):97-107. <https://doi.org/10.1002/ibd.20011>
6. Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* 1955; 2(4947):1041-1048. [https://doi.org/10.1016/s1578-1550\(09\)71172-6](https://doi.org/10.1016/s1578-1550(09)71172-6).
7. Huber S. *New insights into inflammatory bowel disease* – 1st ed. – InTech, 2016; 264. URL: <https://www.intechopen.com/books/new-insights-into-inflammatory-bowel-disease> (date of access 12.08.2019). – Electronic text.
8. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, et al. Non-classical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 2004;113(10):1490-7. <https://doi.org/10.1172/JCI19836>.
9. Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez, A., Yamamoto-Furusho J. K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14(27):4280-4288 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4280>.
10. Rachmilewitz, D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ*. 1989;298 (6666):82-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6666.82>.
11. Левитан М. Х., Федоров В. Д., Капуллер Л. Л. *Неспецифические колиты*. Москва. Медицина. 1980:
12. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* 1987;317(26) 1625-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>.

## Информация об авторах

**Ткачев Александр Васильевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава РО, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: [tkachev@aanet.ru](mailto:tkachev@aanet.ru).

**Мазовка Карина Евгеньевна**, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: [k.mazovka@gmail.com](mailto:k.mazovka@gmail.com).

**Мкртчян Лилит Срапионовна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-1820-4488 E-mail: [lilit268@rambler.ru](mailto:lilit268@rambler.ru)

**Макаренко Артем Сергеевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: [dr-makarenko@mail.ru](mailto:dr-makarenko@mail.ru).

**Такидзе Лия Тамазовна**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: [liyatakidze@mail.ru](mailto:liyatakidze@mail.ru).

## Information about the authors

**Alexander V. Tkachev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Chief gastroenterologist of Ministry of Health of Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: [tkachev@aanet.ru](mailto:tkachev@aanet.ru).

**Karina E. Mazovka**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: [k.mazovka@gmail.com](mailto:k.mazovka@gmail.com).

**Lilit S. Mkrtchyan**, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-1820-4488 E-mail: [lilit268@rambler.ru](mailto:lilit268@rambler.ru).

**Artem S. Makarenko**, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Email: [dr-makarenko@mail.ru](mailto:dr-makarenko@mail.ru).

**Liya T. Takidze**, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. Email: [liyatakidze@mail.ru](mailto:liyatakidze@mail.ru).



© Коллектив авторов, 2020

## УРОВЕНЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Р.В. Видикер<sup>1</sup>, Н.В. Трубина<sup>2</sup>, А.Р. Бабаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Волгоград, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ Клиническая больница №11 г. Волгограда, Волгоград, Россия

**Цель:** определение уровня нейромедиаторов серотонина и мелатонина в крови пациентов с синдромом раздраженного кишечника, а также анализ роли нейрогуморального дисбаланса в развитии и манифестации клинических фенотипов синдрома раздраженного кишечника. **Материалы и методы:** в исследование было включено 60 больных с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих Римским критериям диагноза «синдром раздраженного кишечника» (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенный колит (ЯК). Контрольная группа была представлена 45 практически здоровыми лицами (ЗЛ). В зависимости от преобладающего клинического синдрома больные с синдромом раздраженного кишечника были подразделены на подгруппы (с запорами, с диареей, смешанный вариант). У всех пациентов наряду с общепринятым клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием проведено определение уровня эндогенного серотонина и мелатонина в крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** при синдроме раздраженного кишечника выявлено статистически значимое уменьшение концентрации эндогенного серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами с язвенным колитом и здоровыми лицами. Частота снижения серотонина составила 53,3 %, а мелатонина 65 % соответственно. Снижение концентрации мелатонина определялось как в группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника с преобладанием диареи, так и при констипационном варианте. У 69,57 % пациентов с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника наблюдалось увеличение содержания серотонина относительно референсного значения, установленного у здоровых лиц. С помощью корреляционного анализа установлена тесная связь между интенсивностью метеоризма и абдоминального дискомфорта, с одной стороны, и снижением эндогенного серотонина и мелатонина, с другой стороны. **Заключение:** полученные результаты подтверждают патогенетическую роль нейромедиаторов серотонина и мелатонина в развитии и клинических проявлениях синдрома раздраженного кишечника.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, нейромедиаторы, серотонин, мелатонин.

**Для цитирования:** Видикер Р.В., Трубина Н.В., Бабаева А.Р. Уровень циркулирующих нейромедиаторов при синдроме раздраженного кишечника: клиничко-лабораторные корреляции. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(2):72-77.

**Контактное лицо:** Раиса Викторовна Видикер, rvidiker@rambler.ru.

## CIRCULATING NEUROTRANSMITTER LEVELS IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME: CORRELATION OF LABORATORY TESTS AND CLINICAL FINDINGS

R.V. Vidiker<sup>1</sup>, N.V. Trubina<sup>2</sup>, A.R. Babaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 11, Volgograd, Russia

**Objective:** to estimate blood levels of serotonin and melatonin neurotransmitters in patients with irritable bowel syndrome and to evaluate the role of neurohumoral imbalance in the development and clinical manifestations of irritable bowel syndrome phenotypes. **Materials and methods:** the study included 60 patients (range, 18 – 45 years) diagnosed with irritable bowel syndrome according to the Roman IV criteria for irritable bowel syndrome (2016). 20 patients with a confirmed diagnosis of ulcerative colitis (UC) were assigned to a comparison group. The control group was composed of 45 apparently healthy subjects. All subjects were assigned to subgroups based on the prominent clinical presentation: irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C), irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) and mixed irritable bowel syndrome (IBS-M). In addition to all the necessary procedures (clinical, laboratory and instrumental), blood concentrations of endogenous serotonin and melatonin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: the

concentrations of endogenous serotonin and melatonin were significantly lower in patients with irritable bowel syndrome as compared with those having ulcerative colitis or healthy individuals. The detection rates of lowering serotonin levels were 53.3 % and 65 % — for melatonin. Low levels of melatonin were detected both in IBS-D and IBS-C patients. 69.57 % of IBS-D patients had elevated levels of serotonin as compared with the reference values for healthy subjects. We found a strong correlation between the severity of bloating and abdominal pain on the one hand, and low levels of endogenous serotonin and melatonin, on the other hand. Conclusion: our findings suggest that serotonin and melatonin neurotransmitters play a significant role in the pathophysiology and clinical manifestations of estimate blood levels of serotonin and melatonin neurotransmitters in patients with irritable bowel syndrome.

**Key words:** irritable bowel syndrome, neurotransmitters, serotonin, melatonin.

**For citation:** Vidiker R.V., Trubina N.V., Babaeva A.R. Circulating neurotransmitter levels in irritable bowel syndrome: correlation of laboratory tests and clinical findings. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):72-77.

**Corresponding author:** Raisa V. Vidiker, rvidiker@rambler.ru.

## Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой наиболее частое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта. Несмотря на активное изучение механизмов развития и поиск биологических маркеров, генез данной патологии до сих пор остается дискуссионным [1]. Согласно концепции, предложенной экспертами Римского консенсуса IV (2016), СРК определяется как расстройство взаимодействия оси «головной мозг – кишечник», которое реализуется на моторном, сенсорном и нейроэндокринном уровнях [1,2,3]. В последнее время в патогенезе СРК существенное значение отводится нарушению состояния нейрогуморальной регуляции функционального состояния толстой кишки [4,5]. Получены доказательства того, что нарушения синтеза мелатонина, серотонина или обратного захвата серотонина могут быть причиной возникновения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциированы с клинической манифестацией этих расстройств [5,6]. Патогенетическая роль нейромедиаторов в генезе этой патологии подтверждается тем фактом, что лечение препаратами мелатонина улучшает состояние пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [7,8]. Нейрогуморальному аспекту СРК были посвящены исследования, выполненные на кафедре факультетской терапии Волгоградского медицинского университета по анализу дисбаланса нейромедиаторов серотонина и мелатонина у пациентов с различными клиническими вариантами СРК.

**Цель исследования** — оценка нейрогуморального дисбаланса в развитии СРК, а также анализ ассоциации выявленных нарушений с основными клиническими проявлениями СРК.

## Материалы и методы

В исследование было включено 60 больных СРК в возрасте от 18 до 45 лет, соответствующих

Римским критериям диагноза СРК (2016). Группу сравнения составили 20 пациентов с верифицированным диагнозом язвенный колит (ЯК) в возрасте от 21 до 47 лет. Контрольная группа состояла из 45 практически здоровых лиц (ЗЛ). В зависимости от преобладающего клинического синдрома больные СРК были подразделены на подгруппы. Диагнозу СРК с запорами (СРК-З) соответствовали 35 (58,3 %) человек, СРК с диареей (СРК-Д) - 23 (38,7 %) человек, СРК по смешанному варианту (СРК-С) - 2 (3 %) человека. Все пациенты были обследованы по единой программе, включающей в себя обязательные инструментальные исследования, необходимые для исключения органической патологии толстой кишки. Количественное определение уровня серотонина и мелатонина в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест систем SerotoninELISA («IBLHamburg», Германия) и MelatoninELISA («IBLHamburg», Германия).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением методов вариационной статистики и парной корреляции. Возможность применения параметрических статистических методов была обоснована предварительным анализом распределения вариант в исследуемой выборке. Согласно критерию Шапиро-Уилка и на основании построенной кривой Гаусса распределение исследованных показателей носило нормальный характер. При анализе вариационного ряда определяли следующие показатели: среднюю арифметическую ( $M$ ), среднее квадратическое отклонение ( $\delta$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различий между исследованными показателями оценивали на основании  $t$ -критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между изученными показателями применяли корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), по значению которого квалифицировали силу связи (слабая, средней силы, сильная).

## Результаты

В результате проведенного лабораторного исследования и последующего статистического анализа были получены следующие данные (табл. 1).

Среднее значение концентрации эндогенного серотонина в группе СРК оказалось достоверно меньше, чем в группе пациентов с ЯК и здоровых лиц ( $192,5 \pm 8,5$  пг/мл,  $323,7 \pm 11,76$  пг/мл и  $221,91 \pm 10,23$  пг/мл соответственно;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2$

$< 0,05$ ). Концентрация эндогенного мелатонина у больных СРК оказалась пониженной по сравнению с группой контроля более чем в 2 раза ( $10,6 \pm 1,28$  и  $24,1 \pm 2,11$  пг/мл соответственно;  $p_1 < 0,05$ ). При сравнении групп СРК и ЯК выявлены достоверные отличия в концентрации эндогенного мелатонина ( $t_2 = -3,08$ ;  $p_2 < 0,05$ ). Уровень эндогенного серотонина у пациентов в исследуемых группах в 10 раз превышал уровень эндогенного мелатонина. Эти результаты согласуются с доступными публикациями и отражают

Таблица 1

**Концентрация серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных СРК, ЯК и лиц контрольной группы**

Клинические группы		Содержание серотонина, М±m, пг/л	Содержание мелатонина, М±m, пг/л
Больные СРК		192,5±8,5	10,6±1,28
	$t_1$	-2,21	-5,47
	$p_1$	<0,05	<0,05
	$t_2$	-9,04	-3,08
	$p_2$	<0,05	<0,05
Больные ЯК		323,7±11,76	18,4±1,78
	$t_1$	6,53	-2,07
	$p_1$	<0,05	<0,05
Контрольная группа		221,91±10,23	24,1±2,11

**Примечание:**  $p_1$  — достоверность различий с контролем;  $p_2$  — достоверность различий показателей с ЯК.

Таблица 2

**Концентрация серотонина и мелатонина в сыворотке крови больных СРК-3, СРК-Д ЯК и в контрольной группе, М±m, пг/мл**

Группы больных		Содержание серотонина, М±m, пг/л	Содержание мелатонина, М±m, пг/л
Больные СРК-3, n=34		178,9±6,46	12,4±0,20
	$t_1$	-3,55	-5,52
	$p_1$	<0,05	<0,05
	$t_2$	-10,79	-3,35
	$p_2$	<0,05	<0,05
Больные СРК-Д n=23		265,9 ± 8,27	13,5±0,60
	$t_1$	3,34	-4,84
	$p_1$	<0,05	<0,05
	$t_2$	-4,02	3,99
	$p_2$	<0,05	<0,05
	$t_3$	8,29	-2,61
	$p_3$	<0,05	<0,05
Больные ЯК n=20		323,7±11,76	18,4±1,78
	$t_1$	6,53	-2,07
	$p_1$	<0,05	<0,05
Контрольная группа, n=45		221,91±10,23	24,1±2,11

**Примечание.**  $p_1$  — достоверность по сравнению с контролем;  $p_2$  — достоверность различий показателей с ЯК;  $p_3$  — достоверность различий показателей с СРК-3.

физиологическую секрецию указанных медиаторов, так как забор крови для их определения производился одномоментно в дневное время.

Таким образом, в группе СРК выявлен дисбаланс циркулирующих медиаторов, в виде достоверного снижения концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой ЯК и здоровыми лицами.

Важным аспектом выполненного исследования был анализ зависимости уровня исследованных медиаторов от клинического фенотипа СРК (табл. 2).

Анализ показателей в подгруппах пациентов с различными клиническими вариантами СРК показал, что имело место достоверное снижение ( $178,9 \pm 6,46$  пг/мл) уровня серотонина в группе СРК-З, по сравнению с группой СРК-Д ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл;  $t_3=8,29$ ;  $p_3<0,05$ ). Следует подчеркнуть, что среднее значение концентрации серотонина в когорте пациентов с диарейным вариантом СРК оказалось достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл и  $221,91 \pm 10,23$  пг/мл; соответственно,  $p_1 < 0,05$ ). Наряду с этим степень увеличения уровня серотонина у больных СРК-Д оказалась достоверно ниже, чем у больных ЯК ( $265,9 \pm 8,27$  пг/мл и  $323,7 \pm 11,76$  пг/мл; соответственно,  $p_2 < 0,05$ ).

Что касается уровня мелатонина, то статистически значимое снижение среднего значения этого показателя имело место при обоих клинических вариантах СРК по сравнению с контрольной группой и группой ЯК (СРК-З —  $12,4 \pm 0,20$  пг/мл, СРК-Д —  $13,5 \pm 0,60$  пг/мл, ЯК —  $18,4 \pm 1,78$  пг/мл, ЗЛ —  $24,1 \pm 2,11$  пг/мл, соответственно;  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ). При этом фенотип СРК-З характеризовался более выраженным снижением сывороточного мелатонина по сравнению с фенотипом СРК-Д: разница между средним уровнем мелатонина в подгруппах пациентов с СРК-З и СРК-Д оказалась достоверной ( $t_3 = -2,61$ ;  $p_3 < 0,05$ ). Таким образом, при обоих клинических фенотипах СРК — констипационном и диарейном — наблюдалось статистически значимое снижение содержания серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами ЯК. Степень снижения уровня серотонина и мелатонина в группе СРК-З была достоверно больше, чем в группе СРК-Д. Сниженный уровень серотонина и мелатонина в группе пациентов СРК регистрировался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц и группе ЯК (53,33 %, 6,67 %, 5,0 % соответственно). У 36,67 % больных СРК выявлено повышение среднего уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Повышенное содержание мелатонина у больных СРК составило 8,33 % и достоверно не отличалось от частоты выявления в группе здоровых лиц и ЯК. Необходимо подчеркнуть, что в группе ЯК значительно чаще выявлялось повышенное содержание серото-

нина по сравнению с группой здоровых лиц и пациентами с СРК (80 %, 17,78 %, 36,67 % соответственно), что в полной мере согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей, отмечавших повышение концентрации эндогенного серотонина при воспалительных заболеваниях кишечника.

При сравнительном анализе частоты обнаружения измененного уровня серотонина и мелатонина при различных клинических вариантах СРК выявлено снижение уровня серотонина у 82,35 % больных СРК-З и у 17,39 % пациентов с СРК-Д. Повышение содержания серотонина определялось у 69,57 % в группе СРК-Д и у 14,71 % в группе СРК-З. У большинства пациентов с СРК, независимо от клинического фенотипа заболевания, наблюдалось снижение уровня мелатонина. В группе СРК с преобладанием диареи, несмотря на повышенное содержание серотонина, уровень мелатонина был снижен (у 78,26 % пациентов).

При анализе взаимосвязи клинических проявлений заболевания и содержанием нейромедиаторов в крови было установлено следующее. В группе больных СРК выявлена обратная корреляционная связь между уровнем серотонина и мелатонина и основными клиническими проявлениями СРК. Между интенсивностью метеоризма и концентрацией серотонина и мелатонина имела место сильная обратная корреляционная связь ( $r = -0,82$ ,  $r = -0,81$  соответственно). Обратная корреляционная связь средней силы установлена между уровнем серотонина и мелатонина и выраженностью абдоминального дискомфорта ( $r = -0,63$ ,  $r = -0,72$  соответственно).

### Обсуждение

Проведенное исследование было вполне обосновано с позиции современной концепции патогенеза функциональных расстройств ЖКТ, которая рассматривает нарушение центральной регуляции функции пищеварительного тракта как ключевое звено. Полученные в ходе настоящего исследования данные согласуются с этой концепцией и в значительной степени дополняют ее новыми доказательствами участия нейротрансмиттеров в клинической манифестации СРК. Как следует из представленных результатов, у пациентов с СРК имеет место дисбаланс эндогенных нейромедиаторов, характеризующийся достоверным снижением концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой с органическим поражением толстой кишки (ЯК) и здоровыми лицами. Частота обнаружения феномена сниженного уровня серотонина и мелатонина в группе пациентов с СРК составила 53,3 % и 65,0 % соответственно. Изменение уровня серотонина и мелатонина в крови на-



блюдалось при разных клинических вариантах СРК, однако степень и характер дисбаланса исследованных медиаторов при диарейном и констипационном фенотипах были неодинаковыми. Наиболее выраженное снижение уровня серотонина и мелатонина обнаружено при констипационном варианте СРК. В то же время более чем у трети пациентов общей группы определялось повышение уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Наиболее часто (в 69,57 % случаев) повышенный уровень серотонина определялся при диарейном варианте СРК, однако степень повышения этого медиатора оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с ЯК. Взаимосвязь между уровнем исследованных медиаторов и клинической манифестацией СРК подтверждена с помощью корреляционного анализа: обратная сильная корреляция обнаружена между интенсивностью метеоризма, с одной стороны, и концентрацией серотонина и мелатонина, с другой стороны. Полученные результаты подтверждают роль серотонина и мелатонина в патогенезе функциональных расстройств ЖКТ, а также позволяют обсуждать значение нейрогуморального дисбаланса в манифестации отдельных клинических фенотипов СРК.

#### Выводы:

1. В группе СРК выявлен дисбаланс циркулирующих медиаторов в виде статистически значимого снижения концентрации серотонина и мелатонина по сравнению с группой ЯК и здоровыми лицами.
2. Сниженный уровень серотонина и мелатонина в группе пациентов с СРК регистриро-

вался достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц и группе ЯК.

3. У 36,67 % больных СРК выявлено повышение среднего уровня серотонина по сравнению с группой здоровых лиц. Повышенное содержание мелатонина у больных СРК наблюдалось в единичных случаях (8,33 %) и достоверно не отличалось от аналогичного показателя в группах ЯК и здоровых лиц.
4. Достоверное снижение содержания серотонина и мелатонина по сравнению с пациентами ЯК имело место при обоих клинических фенотипах СРК: диарейном и констипационном. Однако степень снижения этих нейромедиаторов оказалась более выраженной при констипационном варианте СРК.
5. Снижение уровня серотонина чаще наблюдалось при констипационном варианте заболевания, тогда как диарейный вариант чаще сопровождался повышением эндогенного серотонина. У подавляющего большинства пациентов с констипационным и диарейным вариантом СРК имело место снижение уровня мелатонина в крови.
6. В группе больных СРК выявлена обратная корреляционная связь между уровнем серотонина и мелатонина, с одной стороны, и основными клиническими проявлениями СРК метеоризмом и абдоминальным дискомфортом, с другой.

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

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

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабаева А.Р., Осадчук М.А., Видикер Р.В., Калинина Е.В., Солоденкова К.С. Маркеры системного воспаления в патогенезе и оптимизации фармакотерапии синдрома раздраженного кишечника. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. г. Москва. 2017;3(139):44-55. eLIBRARY ID: 30507293
2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белосова Е.А., Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(5):76-93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
4. Родионова О.Н., Видикер Р.В., Реутова Э.Ю., Бабаева А.Р., Гальченко О.Е. Клиническое значение оценки нейромедиаторов и цитокинового статуса у больных функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2008;3(27):44-47. eLIBRARY ID: 11533695
5. Esteban-Zubero E, López-Pingarrón L, Alatorre-Jiménez MA, Ochoa-Moneo P, Buisac-Ramón C, Rivas-Jiménez M, et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci*. 2017;170:72-81. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.11.031>
6. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0001>
7. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Мелатонин и перспективы применения препаратов мелатонина в гастроэнтерологии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):6-12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-6-12>
8. Osadchuk AM, Osadchuk MA, Balashov AV, Kvetnoy IM. The role of diffuse endocrine system and colonocytes cellular renovation in formation of clinical variants of irritable colon syndrome in young persons. *Klinical Medicine*. 2008;86(3):33-7. <https://doi.org/10.18441/701/1134-4163-2008-86-3-33-12>

## Информация об авторах

**Видикер Раиса Викторовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-6150-2093. E-mail: rvidiker@rambler.ru.

**Трубина Наталья Витальевна**, к.м.н., главный врач клинической больницы № 11, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7867-3487. E-mail: ntrubina@mail.ru.

**Бабаева Аида Руфатовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7588-8089. E-mail: arbabaeva@list.ru.

## Information about the authors

**Raisa V. Vidiker**, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-6150-2093 E-mail: rvidiker@rambler.ru.

**Natalia V. Trubina**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of the Clinical Hospital № 11. Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7867-3487. E-mail: ntrubina@mail.ru.

**Aida R. Babaeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Internal Diseases Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7588-8089. E-mail: arbabaeva@list.ru.

© Шавкута Г.В., 2020

## ПОЛИПЫ И РАК ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ (лекция для практикующих врачей)

Г.В. Шавкута

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

Широкое применение и доступность в клинической практике диагностических методов исследования (ультразвукового исследования (УЗИ), эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ)), позволяющих визуализировать органы брюшной полости (в том числе желчный пузырь и желчевыводящие протоки), привело к значительному росту выявляемости полипов желчного пузыря. Некоторые полипы могут рассматриваться с точки зрения предопухолевых заболеваний и приводить к развитию рака желчного пузыря. В настоящее время предложены алгоритмы диагностики и ведения пациентов в зависимости от размера полипа, его характеристик и коморбидности пациента. Эти алгоритмы должны помочь врачам первичного звена здравоохранения влиять на риск развития злокачественных новообразований билиарного тракта.

В статье освещены вопросы этиологии, клинического течения, современных методов диагностики, а также возможности хирургического лечения опухолей билиарного тракта. Представлен обзор возможностей различных диагностических методов обследования желчевыводящей системы: ультразвукового метода исследования (в том числе эндоскопического — ЭУС), МРТ, КТ. Показаны наиболее эффективные методы дообследования пациентов при сложностях дифференциальной диагностики.

**Ключевые слова:** полипы желчного пузыря, алгоритм ведения, рак желчного пузыря, рак желчевыводящих путей, рак внутриспеченочных желчных протоков, рак внепеченочных желчных протоков, холангиокарцинома, лабораторная и инструментальная диагностика, хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Шавкута Г.В. Полипы и рак желчевыводящей системы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):78-87.

**Контактное лицо:** Галина Владимировна Шавкута; semmed@mail.ru.

## POLYPS AND CANCER OF THE BILIARY SYSTEM (lecture for medical practitioners)

G.V. Shavkuta

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

The widespread use and availability in clinical practice of diagnostic research methods (ultrasound, endoscopic ultrasonography (EUS), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)), which allow visualizing the abdominal organs (including the gallbladder and bile ducts), has led to a significant increase in the detection rate of gallbladder polyps. In some cases, these polyps can be considered from the point of view of precancerous diseases and lead to the development of gastric cancer. Algorithms for the diagnosis and management of patients have been proposed, depending on the size of the polyp, its characteristics, and the comorbidity of the patient. These algorithms should help primary care physicians to influence the risk of developing malignant neoplasms of the biliary tract. The article highlights the issues of etiology, clinical course, modern diagnostic methods, as well as the possibility of surgical treatment of tumors of the biliary tract. An overview of the possibilities of various diagnostic methods for examining the biliary system is presented: ultrasound research method (including endoscopic), MRI, CT. The most effective methods of additional examination of patients with difficulties in differential diagnosis are shown.

**Keywords:** gallbladder polyps, management algorithm, gallbladder cancer, biliary tract cancer, intrahepatic bile duct cancer, extrahepatic bile duct cancer, cholangiocarcinoma, laboratory and instrumental diagnostics, surgical treatment.

**For citation:** Shavkuta G.V. Polyps and cancer of the biliary system. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):78-87.

**Corresponding author:** Galina V. Shavkuta; semmed@mail.ru.

Совершенствование методов визуализации (ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, эндоскопической ультрасонографии (ЭУС), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и др.) и их доступность в реальной клинической практике привели к резкому увеличению выявляемости полипов желчного пузыря и рака желчевыводящей системы.

### Полипы желчного пузыря

Полипы желчного пузыря — это возвышения стенки желчного пузыря, которые выступают в просвет. Они обычно обнаруживаются при ультразвуковом сканировании органов брюшной полости или при анализе образца желчного пузыря после холецистэктомии.

Распространенность по данным разных авторов оценивается от 1,3 до 9,5 % [1; 2; 3]. Полипы желчного пузыря можно разделить на псевдополипы (доброкачественные, неопухолевые) и истинные (неопластические) полипы желчного пузыря.

Псевдополипы встречаются чаще, чем истинные полипы. Псевдополипы сами по себе не об-

ладают злокачественным потенциалом (табл. 1) [1].

Холестериновые полипы являются наиболее распространенными (60 – 90 % случаев), преобладают у женщин среднего возраста. Размеры полипов, как правило, не превышают 10 мм. Чаще отмечается множественный характер поражения (табл.1, рис.1).

Воспалительные полипы составляют 10 % доброкачественных полипов, с диаметром менее 10 мм. Они возникают как вторичные изменения на фоне хронического воспаления и образования камней в желчном пузыре.

Аденомиомы образуются в результате гиперплазии слизистой оболочки или утолщения мышечной ткани. Классифицируются на три типа, основанных на морфологии: фундальные (локализованные), сегментарные и диффузные (генерализованные) типы. Типичная сонографическая находка заключается в наличии «хвоста кометы» – утолщения стенки желчного пузыря [1].

Существуют редкие доброкачественные опухоли — фиброма, нейрофиброма, невринома и липома желчного пузыря, проявляющиеся при УЗИ полиповидным очаговым гипоехогенным утолщением стенки, которое практически не-

Таблица 1

Неопухолевые полипы желчного пузыря

Неопухолевые полипы желчного пузыря	Размер полипа	Рентгенологическая находка	Гистологическая находка	Число полипов (одиночные/множественные, %)	Частота встречаемости, %
Холестериновый полип	<10 мм:	Гиперэхогенный полип, как правило, округлой формы («шар на стене»)	Желтый цвет, конфигурация цветной капусты, насыщенные холестерином макрофаги	Одиночные (36,4 %). Множественные (63,6 %)	60 – 90 %
Воспалительный полип	<10 мм:	Переменная эхогенность (изо-, гипо-или гипер-)	Псевдопапиллярные листья с реактивными изменениями слизистой оболочки, воспалением и повышенной васкуляризацией	Обычно множественные	10 %
Аденомиома	Нет данных	Утолщение стенки желчного пузыря в виде «хвоста кометы»	Трабекулированный внешний вид, кистозное расширение железистых пространств (синусы Рокитанского-Ашоффа) и гипертрофия гладкой мускулатуры	Как правило, одиночный	25 – 40 %
Фибромиогландулярный полип	4,3 (2 – 13) мм	Нет данных	Полипы на широком основании. Множественные дольковые узлы малых желез. Фибробластическая и/или мышечная строма.	Одиночный (56 %) Множественные (44 %)	48 %
Гамартома	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Очень редко



возможно эхографически дифференцировать от злокачественной опухоли [4].

Истинные (неопластические) полипы желчного пузыря могут быть доброкачественными или злокачественными. Доброкачественные полипы чаще всего являются аденомами, в то время как злокачественные полипы обычно являются аденокарциномами (табл. 2) [1; 5].

Аденомы встречаются в 4 – 8,9 % всех полипов желчного пузыря (табл. 2). Размер аденомы варьирует от 5 до 20 мм. Аденоматозный полип обычно одиночный. Его злокачественный потенциал остается спорным. На сегодняшний день не существует надежного способа визуализации, чтобы дифференцировать аденому желчного пузыря от аденокарциномы на ранней стадии.

Аденокарцинома — наиболее распространенный злокачественный полип желчного пузыря,

который чаще встречается у женщин и пожилых пациентов, чаще представлена одиночным полипом размером более 10 мм с широким основанием [1].

Риск развития злокачественных новообразований желчного пузыря при полипозе повышен в следующих случаях [3, 6, 7]:

- возраст старше 50 лет;
- индийская этническая принадлежность;
- наличие сидячего полипа желчного пузыря (включая очаговое утолщение стенки желчного пузыря >4 мм);
- размер полипа более 1 см (по мнению некоторых авторов, 6 и более мм);
- наличие сопутствующей желчнокаменной болезни;
- наличие в анамнезе первичного склерозирующего холангита;

Таблица 2

Истинные (неопластические) полипы желчного пузыря

Неопластические полипы	Средний размер (мм)	УЗИ признаки	Гистологические признаки	Число (одиночный / множественные, %)	Частота (%)
Доброкачественная опухоль Эпителиальная опухоль Аденома	7 (5 – 20)	Изоэхогенная, сидячая или черешчатая структура	Сидячие или на ножке, доброкачественные железистые структуры	В основном, одиночный	4,0 – 8,9
Папиллярное тубулярное новообразование желчного пузыря с интраэпителиальной неоплазией низкой и высокой степени	>20	Нет данных	Выраженная полиповидная масса, внутрипросветный папиллярный рост, с дисплазией низкой и высокой степени	Одиночный (82 %)	0,5 – 0,8
Мезенхимальная опухоль Лейомиома / липома	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Злокачественная опухоль Эпителиальная опухоль Аденокарцинома	>10	Широкое основание полипа, утолщение стенки (>3мм), полиповидная масса, выступающая внутри просвета	Преимущественно папиллярной формы; плотноклеточные папиллярные ветви, выступающие в просвет, с инфильтративным ростом	Главным образом, одиночный	0,6 – 1,7 (80 % злокачественных новообразований желчного пузыря)
Папиллярное новообразование желчного пузыря, ассоциированное с инвазивной карциномой	> 20	Внутрипросветный рост	Преимущественно папиллярный характер роста и стромальная инвазия	Одиночный (78 %)	0,5 – 0,8
Мезенхимальная опухоль Лейомиосаркома	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	<0,1 (1 – 2 % злокачественных новообразований желчного пузыря)

- наличие васкуляризации и инвазии стенки желчного пузыря, наблюдаемых при ультразвуковом исследовании.

### Естественное течение полипов желчного пузыря

В настоящее время имеется небольшое количество работ, в которых наблюдали за изменениями размеров полипов в динамике.

Метаанализ 7-летнего наблюдения за полипами желчного пузыря выявил прогрессию размеров в 7,6 % случаев, не изменялись размеры в 45,1 %, уменьшились — в 7 %, и полное исчезновение полипов наблюдалось в 7,6 %.

11-летнее наблюдение, проведенное Heitz et al., продемонстрировало увеличение размеров на 35,7 %, отсутствие изменений полипов — у 14,3 %, уменьшение размера — в 50 % случаев. Park et al. сообщили, что у 75 % полипы не изменились, увеличились у 15 % и уменьшились в 10 % случаев [1, 8, 9].

В 2017 г. Европейское общество желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (ESGAR), Европейская ассоциация эндоскопической хирургии и других интервенционных методов (EAES), Международное общество пищеварительной хирургии - Европейская федерация (EFISDS) и Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE) выпустили совместные руководящие принципы в отношении ведения и последующего наблюдения за полипами желчного пузыря. В дальнейшем свои рекомендации опубликовали специалисты из Швеции и Кореи [1; 5; 6].

### Рекомендации по визуализации

Первичное исследование должно проводиться с помощью абдоминального УЗИ, и рутинное использование других методов визуализации не рекомендуется (некачественные доказательства; согласие — 100 %).

#### Диагностические УЗИ критерии полипов [1]:

- фиксированное гиперэхогенное светлое образование;
- выступающее из слизистой оболочки желчного пузыря в его просвет;
- не дающее задней акустической тени;
- образование располагается на ножке или на широком основании.

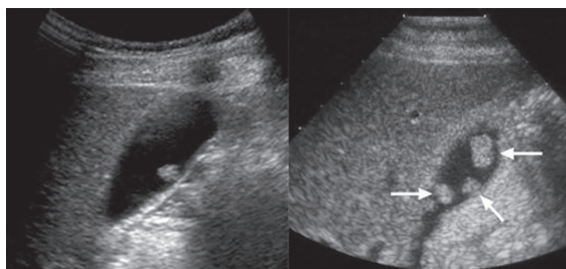


Рисунок 1. Полипы желчного пузыря.

### Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)

более значима для диагностики полипов у лиц с ожирением и при наличии большого количества газа в брюшной полости. Метод может быть полезен для дифференциации между псевдополипами и истинными полипами (чувствительность — 77,8 % и специфичность — 82,7 %).

**Компьютерная томография (КТ)** применяется при наличии крупных полипов с высоким риском злокачественности.

Другие методы визуализации (ПЭТ-КТ, МРТ) используются для повышения диагностической мощности в случаях подозрительной злокачественности полипа или стадии рака.

Лечение полипов желчного пузыря является спорным. При полиповидном поражении желчного пузыря  $\geq 10$  мм рекомендуется холецистэктомия, если пациент согласен на оперативное лечение (доказательства умеренного качества; согласие 89 %). Лечение полипов  $< 10$  мм зависит от пациента и характеристик полипа. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального лечения полипов желчного пузыря [1; 5; 6].

Если у пациента имеются факторы риска развития злокачественной опухоли желчного пузыря и полип 6 – 9 мм, рекомендуется холецистэктомия, если пациент готов к операции и принимает её (доказательства низкого и среднего качества; согласие 78 %).

Если размер полипа увеличивается на  $\geq 2$  мм во время наблюдения, рекомендуется холецистэктомия (доказательства умеренного качества; согласие 78 %) [1; 6; 9].

Свой алгоритм наблюдения за пациентами с полипами желчного пузыря опубликовали и корейские специалисты (рис. 2) [1].

1. Остаются нерешёнными два вопроса:
2. Тактика ведения пациентов с полипами 6 – 9 мм.

Тактика ведения пациента с полипами менее 6 мм.

В обоих случаях предлагается наблюдательная тактика с учетом факторов риска, коморбидности и ультрасонографических особенностей полипа [1; 9].

К опухолям билиарного тракта относят опухолевое поражение желчного пузыря и холангиокарциномы (ХЦР) — новообразования, происходящие из эпителия желчных протоков [10].

Рак желчевыводящей системы (РЖС) — редкое заболевание для России, стран Западной Европы и Северной Америки (1 – 5 случаев на 100000 жителей). Прогноз жизни больных распространенным (метастатический или неоперабельный процесс) РЖС крайне неблагоприятный, медиана продолжительности жизни с момента установления диагноза, как правило, не превышает 1 года. Рак желчного пузыря раз-



Рисунок 2. Алгоритм наблюдения пациента с полипами желчного пузыря.

вивается у женщин в 4 раза чаще, чем у мужчин [11; 12; 13].

Точной статистики опухолей РЖС в РФ нет. Имеется четкая зависимость заболевания от возраста. Пик частоты приходится на пациентов пожилого возраста (старше 60 лет) (рис. 3) [14].

### Рак желчного пузыря

Рак желчного пузыря (РЖП) — злокачественная опухоль, исходящая из эпителия желчного пузыря, характеризуется местной и сосудистой инвазией, обширным регионарным лимфоген-

ным и гематогенным метастазированием. РЖП занимает пятое место среди всех злокачественных опухолей пищеварительной системы и составляет 2,5 – 5,6 % [8; 15; 16; 17].

Около 80 % РЖП представлены аденокарциномой, возможны и другие эпителиальные варианты, такие как плоскоклеточный рак, анапластический рак, мелкоклеточный рак. Большая часть карцином желчного пузыря имеет диффузный инфильтративный рост (68 %), остальные растут в просвет желчного пузыря в виде полипов (32 %) [10,18].

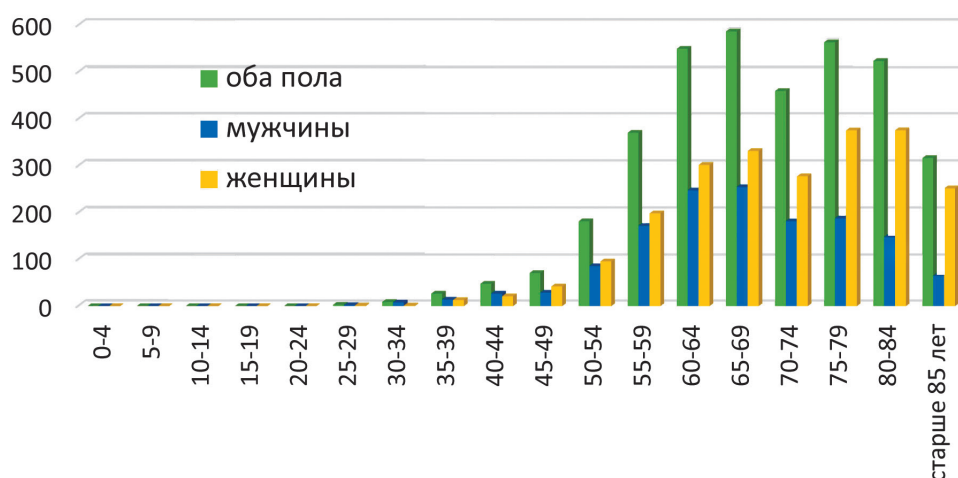


Рисунок 3. Заболеваемость различных возрастными-половыми групп населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков в 2018 г.

Медиана жизни после диагностики РЖП обычно составляет всего лишь 3 месяца и только при папиллярной аденокарциноме — 20 месяцев [4].

**Факторы риска РЖП [10; 16]:**

- Желчнокаменная болезнь: продолжительный анамнез (более 20 лет), размер камня (более 3 см).
- Полипы желчного пузыря более 0,6 – 1,0 см.
- Хронические бактериальные инфекции (*Salmonella*).
- Хронические паразитарные инфекции (клонорхозы, описторхозы).
- Кальциноз желчного пузыря (фарфоровый желчный пузырь).
- Первичный склерозирующий холангит.
- Аденоматоз желчного пузыря.
- Отягощенная наследственность по РЖП.
- Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).
- Профессиональные вредности (никель, кадмий).
- Возраст >50 лет.
- Ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>).

**Стадирование РЖП** отражено в клинических рекомендациях, представленных Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» и Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии» в 2020 г. и зарубежных рекомендациях [16, 19].

**Диагностика**

Рекомендуется тщательный сбор жалоб и анамнеза у пациента с целью выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения. Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5) [16; 20].

**Клиника [21, 22]**

**Как правило РЖП имеет длительное бессимптомное течение!**

**Ранние симптомы** неспецифичны, напоминают клинику желчнокаменной болезни:

- болевой синдром — боли в правом верхнем квадранте живота;
- диспепсический синдром — тошнота, рвота, потеря аппетита.

**Поздние симптомы:**

- отвращение к пище;
- желтуха, зуд кожи;
- лихорадка;
- увеличение размеров печени и желчного пузыря;
- асцит.

**ОАК:**

- гипохромная анемия (при позднем выявлении);
- лейкоцитоз, лейкоцитарный сдвиг, повышение СОЭ (гнойные осложнения рака желчного пузыря, а также вовлечение в опухолевый процесс смежных органов с развитием непроходимости).

**ОАМ:**

- при отсутствии желтухи изменения в анализе мочи незначительные;
- при развитии желтухи в моче обнаруживаются в большом количестве желчные пигменты и отсутствие уробилина;
- появление в моче белка и цилиндров свидетельствует о развитии гепаторенального синдрома.

**Биохимический анализ крови:**

- повышение уровня общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции;
- при длительно сохраняющейся механической желтухе и развивающемся холестатическом гепатите наблюдается выравнивание фракций билирубина на фоне значительного повышения его общего уровня; холестатический гепатит подтверждается повышением уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ);
- развитие гепаторенального синдрома — повышение мочевины и креатинина.

**Копрограмма**

Отсутствие в анализе кала стеркобилина подтверждает механический характер желтухи.

**Гемостазиограмма**

При развитии механической желтухи с нарушением белковообразовательной функции печени будут наблюдаться изменения, характерные для гипокоагуляции и ДВС-синдрома (удлинение времени свертывания крови, повышение АЧТВ, положительный 11-этаноловый тест, положительный фибриноген В, повышение протромбинового времени и МНО).

**Опухолевые маркеры<sup>1</sup>**

Для рака желчного пузыря характерно повышение уровня СА 19-9, РЭА, АФП. Онкомаркер СА 19-9 определяют при подозрении на рак желчного пузыря, для мониторинга проводимого лечения, с целью прогнозирования течения заболевания и вероятности рецидива заболевания.

Определение альфа-фетопротеина необходимо для дифференциальной диагностики с первичным раком печени.

Чувствительность онкомаркера СА 19-9 для рака желчного пузыря не превышает 60 – 70 %. Повышение уровня СА 19-9 после радикального лечения рака желчного пузыря может свидетельствовать о наличии отдалённых метастазов или же о рецидиве рака.

<sup>1</sup> <https://www.oncoforum.ru/o-rake/rasshifrovka-analizov/onkomarker-zhelchnogo-puzyrya.html>



### Инструментальные исследования [16]

Всем пациентам с подозрением на опухолевую патологию брюшной полости рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью ранней диагностики. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5). УЗИ обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определении уровня обструкции.

При выявлении на УЗИ опухолевой патологии билиарного тракта рекомендуется выполнить компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (для выявления поражения лимфатических узлов, инвазии органов и отдаленных метастазов) и / или магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с магнитно-резонансной холангиографией (для выявления поражения лимфатических узлов, инвазии органов и отдаленных метастазов). Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

### УЗИ желчного пузыря

По особенностям УЗ-картины различают инфильтративный и полиповидный варианты РЖП. Чаще встречается инфильтративная форма РЖП, полиповидные формы выявляют в 13 – 40 % случаев.

Эхографическая картина заболевания зависит также от стадии опухолевого процесса. При РЖП регистрируется тканевое утолщение стенки различной степени выраженности. Любое тканевое образование в стенке желчного пузыря требует дифференциального диагноза с опухолью, причем, как правило, убедительно исключить злокачественный процесс не представляется возможным (рис. 4) [10].

Чувствительность УЗИ при выявлении внутрипузырной формы РЖП с желчными камнями и без них достигала 63 % и 91 %, при инфильтративной форме рака — 12 % и 25% соответственно [23].



Рисунок 4. Рак желчного пузыря.

Пункционная биопсия желчного пузыря под контролем УЗИ позволяет цитологически верифицировать злокачественную опухоль (рис. 5).

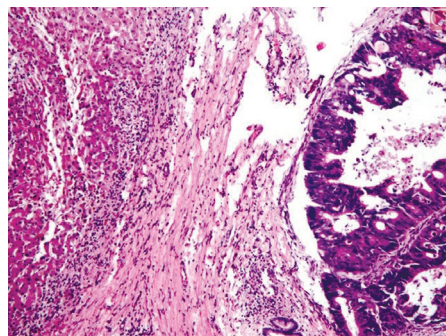


Рисунок 5. Аденокарцинома желчного пузыря.

С уточняющей целью проводятся при необходимости ретроградная эндоскопическая холангиопанкреатография (РЭХПГ), ангиография, чрескожная чреспеченочная холангиография, лапароскопия.

### Хирургическое лечение

При резектабельном РЖП (стадии I–II, T N M) рекомендуется выполнение расширенной холецистэктомии с резекцией SIV – V сегментов печени с клетчаткой и лимфоузлами (ворот печени, гастропеченочной связки, ретродуоденальных) с резекцией или без резекции желчных протоков в зависимости от распространенности опухоли. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4) [24; 25; 26].

При РЖП с инвазией мышечной оболочки (стадии I, T N M) в случае выявления после холецистэктомии для улучшения отдаленных результатов лечения рекомендуется выполнение в ближайший срок повторной операции в объеме резекции печени (ложе желчного пузыря). Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).

При ранней стадии (pT1a) РЖП, выявленного после холецистэктомии, повторное хирургическое лечение не требуется [27; 28; 29].

### Рак желчных протоков

Рак желчных протоков (холангиокарцинома) — злокачественная опухоль, происходящая из эпителия желчных протоков.

Заболевания, предшествующие развитию холангиокарциномы (ХЦР):

- склерозирующий аутоиммунный холангит;
- хронический холангит инфекционной природы;

- болезнь Caroli;
- гельминтная инвазия (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Opisthorchis felinus*).

Потенциальными факторами риска для развития холангиокарцином являются воспалительные заболевания кишечника, а также инфицированность вирусными гепатитами (HCV, HBV), цирроз печени, сахарный диабет, ожирение, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и курение [10; 30; 31].

ХЦР классифицируется в зависимости от анатомического расположения. Внутривнутрипеченочные холангиокарциномы расположены в пределах печеночной паренхимы. Холангиокарциномы, происходящие в любом месте в области соединения правого и левого долевых протоков или общего желчного протока (в том числе интрапанкреатической части общего желчного протока), классифицируются как внепеченочные. Рак внепеченочных желчных протоков встречается значительно чаще рака внутривнутрипеченочных желчных протоков, на долю рака в зоне ворот печени (опухоль Клацкина) приходится 50 %, дистальной локализации — 42 % и внутривнутрипеченочного ХЦР — 8 % [32].

Более 90 % ХЦР — эпителиальные аденокарциномы. По морфологическим свойствам аденокарциномы желчных путей разделены на три типа, такие как:

- склерозирующий (скиррозный) представляет собой тип опухоли с высоким уровнем десмопластической реакции, часто манифестирующий с диффузного утолщения протоков без формирования очерченной опухолевой массы; чаще развивается во внепеченочных желчных протоках, характеризуется сложностью верификации и низкой резектабельностью;

- нодулярный чаще формируется в виде узлового циркулярного образования, суживающего проток; характеризуется высокими инвазивными свойствами и низкой резектабельностью;

- папиллярный (полипоидный) представляет собой высокодифференцированную аденокарциному в виде полипоидного образования в просвете желчного протока, приводящего к билиарной обструкции, с минимальной инвазией и отсутствием десмопластической реакции; данный тип опухоли характеризуется ранней манифестацией и высокой резектабельностью [11; 33].

**Стадирование рака внутривнутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков** прописано в клинических рекомендациях, представленных Общероссийским национальным союзом «Ассоциация онкологов России» и Общероссийской общественной организацией «Российское общество клинической онкологии» в 2020 г. и в зарубежных рекомендациях [16; 19].

## Клиника

Рак внепеченочных желчных протоков часто манифестирует механической желтухой при обструкции общего печеночного / общего желчного протоков или в связи с двухсторонним блоком правого и левого долевого протоков. До полной обструкции с развернутой картиной механической желтухи могут быть неспецифические жалобы на тяжесть в подреберье, лихорадку, озноб, в последующем — кожный зуд, обесцвечивание кала, потемнение мочи. На доклиническом или субклиническом уровне возможны отклонения в биохимическом анализе крови (маркеры цитолиза, холестаза) [16].

Внутрипеченочный ХЦР может проявляться только умеренными изменениями в биохимических тестах в сыворотке крови или сопровождаться неспецифическими симптомами (лихорадка, потеря веса, боли в животе), симптомы обструкции желчных путей являются редкостью. [16, 21].

Рекомендуется всем пациентам выполнить физикальный осмотр, оценку нутритивного статуса с целью оценки функции. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5) [5].

Лабораторные методы исследования — те же, что и при раке желчного пузыря. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

## Инструментальные методы исследования

Всем пациентам с подозрением на опухолевую патологию брюшной полости рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью ранней диагностики. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5) [19; 20].

УЗИ обладает высокой чувствительностью в выявлении расширения желчных протоков и определения уровня обструкции. Если при проведении УЗИ обнаружена опухоль билиарного тракта, рекомендуется выполнить КТ (для выявления поражения лимфатических узлов, инвазии органов и отдаленных метастазов) и / или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (для дифференциальной диагностики между доброкачественными опухолями и злокачественными). Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Для определения тактики хирургического лечения рекомендуется выполнить еще целый ряд инструментальных методов, таких как холангиография, ангиография чревного ствола и его ветвей, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), КТ органов грудной клетки, лапароскопия.

## Лечение

Рекомендуется рассматривать хирургическое вмешательство как основной метод радикального лечения пациентов с раком билиарного тракта. Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

## Выводы:

1. Анализ современной литературы свидетельствует о том, что неопластические полипы обладают онкогенным потенциалом.

2. При ведении пациентов с полипами желчного пузыря необходимо использовать согласованные рекомендации экспертов с целью снижения онкогенного риска.

3. В реальной клинической практике очень сложно выявить опухоли билиарного тракта на ранней стадии, поэтому все пациенты с факторами риска должны быть под особым контролем врачей первичного звена здравоохранения и гастроэнтерологов.

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kim K.H. Gallbladder polyps: evolving approach to the diagnosis and management. *Yeungnam Univ J Med* [Epub ahead of print]. 2020. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00213>
2. Park J.K., Yoon Y.B., Kim T.Y., Ryu J.K., Yoon W.J., Lee S.H., et al. Management strategies for gallbladder polyps. Is it possible to predict malignant gallbladder polyps. *Gut and Liver*. 2008;2(2):88-94. <https://doi.org/10.5009/gnl.2008.2.2.88>
3. Gallahan W.C., Conway J.D. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010;39(2):359-67, x. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.001>
4. Пиманов С.И. Клиническая интерпретация результатов ультразвукового исследования желчного пузыря. *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2018;(2):7–14. <https://doi.org/10.26442/26583739.2018.2.000038>
5. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *North American Journal of Medical Sciences* 2012;4(5):203-11. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.95897>
6. Wiles R., Thoeni R.F., Barbu S.T., Vashist Y.K., Rafaelsen S.R. Dewhurst C., et al. Management and follow-up of gallbladder polyps. Joint guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery – European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Eur Radiol*. 2017;27(9):3856–3866. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>
7. Zielinski M.D., Atwell T.D., Davis P.W., Kendrick M.L., Que F.G. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(1):19-25. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0725-2>
8. D'Hondt M., Lapointe R., Benamira Z., Pottel H., Plasse M., Letourneau R., et al. Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(6):548-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.010>
9. Park J.Y., Hong S.P., Kim Y.J., Kim H.J., Kim H.M., Cho J.H., et al. Long term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(2):219-22. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05689.x>
10. *Рак желчевыводящей системы: клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Российского общества клинических онкологов*, 2018. 37с.
11. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* 2019;9(3s2):439–455. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-439-455>
12. Hundal R., Shaffer E.A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical Epidemiology*. 2014;6(1):99-109. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37357>
13. *Cancer Facts and Figures 2019. American Cancer Society*. Available at <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>. 2019; Accessed: June 28, 2019.
14. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность): монография*. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019.
15. Ахаладзе Д.Г., Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г. Радикальное хирургическое лечение рака желчного пузыря. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017;22(4):81-88. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2017481-88>
16. *Рак желчевыводящей системы: клинические рекомендации Общероссийского национального союза "Ассоциация онкологов России", Общероссийской общественной организации "Российское общество клинической онкологии"*, 2020. 57 с.
17. Van der Meer T.J. *Gallbladder Tumors Guidelines*. 2019.
18. Щеголев А.И., Дубова Е.А. Классификация и морфологическая характеристика рака желчного пузыря (лекция). *Медицинская визуализация*. 2008;(3):94-104. eLIBRARY ID: 11902733.
19. Benson A.B., Michael I. D'Angelica M.I., Abbott D., et al. *Hepatobiliary Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. 2018;1:1-140.
20. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Huguet F., Gruenberger T., Arnold D.; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):28-37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw324>
21. Hawkins W.G., DeMatteo R.P., Jarnagin W.R., Ben-Porat L., Blumgart L.H., Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in patients with gallbladder cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2004; 11(3):310-5. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.03.011>
22. Jarnagin W.R., Ruo L., Little S.A., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer*. 2003;98(8):1689–1700. <https://doi.org/10.1002/cncr.11699>



23. Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Лепэдату П.И. Диагностика новообразований желчного пузыря. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2013;24(3-4):12-16. eLIBRARY ID: 21521478.
24. Wang Z., Li Y., Jiang W., Yan J., Dai J., Jiao B., et al. Simple Cholecystectomy Is Adequate for Patients With T1b Gallbladder Adenocarcinoma < 1 cm in Diameter. *Front Oncol*. 2019;9:409. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00409>.
25. Coburn N.G., Cleary S.P., Tan J.C., Law C.H. Surgery for gallbladder cancer: a population-based analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(3):371-82. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.031>.
26. Downing S.R., Cadogan K.A., Ortega G., Oyetunji T.A., Siram S.M., Chang D.C., et al. Early-stage gallbladder cancer in the surveillance, epidemiology, and end results database: Effect of extended surgical resection. *Archives of Surgery*. 2011;146(6):734-8. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.128>.
27. Goetze T.O., Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Annals of Surgery*. 2008;247(1):104-8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318154bf5d>.
28. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., Hashimoto Y., Nakashima A., Kondo N., et al. Prognostic Factors After Surgical Resection for Intrahepatic, Hilar, and Distal Cholangiocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(3):651-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1325-4>.
29. Søreide K., Guest R.V., Harrison E.M., Kendall T.J., Garden O.J., Wigmore S.J. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *British Journal of Surgery*. 2019;106(1):32-45. <https://doi.org/10.1002/bjs.11035>.
30. Patel T. Cholangiocarcinoma—controversies and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:189–200. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.20>.
31. Welzel T.M., Graubard B.I., El-Serag H.B., Shaib Y.H., Hsing A.W., Davila J.A., et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1221-8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.05.020>.
32. DeOliveira M.L., Cunningham S.C., Cameron J.L., Kamangar F., Winter J.M., Lillemoe K. D., et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of Surgery*. 2007;245(5):755-62. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251366.62632.d3>.
33. Lim J.H. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(3):819-27. <https://doi.org/10.2214/ajr.181.3.1810819>.

#### Информация об авторе

**Галина Владимировна Шавкута**, д.м.н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: semmed@mail.ru.

#### Information about the author

**Galina V. Shavkuta**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. E-mail: semmed@mail.ru.



© Коллектив авторов, 2020

## СИНДРОМ ШМИДТА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Воробьев, И.А. Хрипун, Н.А. Кузьменко, Е.М. Стрельцова, Е.Ю. Петровская

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

Разбор данного клинического случая посвящен необходимости стратегического прогнозирования в диагностике эндокринных заболеваний. Аутоиммунная агрессия не бывает направлена против одного органа, прогрессия аутоиммунного поражения часто бывает медленной, что повышает шансы пропустить заболевания, а иногда приводит к постановке диагноза в момент криза и декомпенсации. При своевременном подозрении на аутоиммунные полигланулярные синдромы, назначении необходимого скрининга 1 раз в 2 – 3 года, а также обучении пациентов, мы избавляем их от многолетних диагностических изысканий. Кроме того, своевременная компенсирующая терапия существенно улучшает качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигланулярный синдром II типа, хроническая надпочечниковая недостаточность, синдром Шмидта.

**Для цитирования:** Воробьев С.В., Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Стрельцова Е.М., Петровская Е.Ю. Синдром Шмидта в клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):88-92.

**Контактное лицо:** Кузьменко Наталья Александровна, natalia-kuzmenko@yandex.ru.

## SCHMIDT SYNDROME IN CLINICAL PRACTICE

S.V. Vorobyev, I.A. Khripun, N.A. Kuzmenko, E.M. Streltsova, E.Y. Petrovskaya

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

The analysis of this clinical case is devoted to the need for strategic forecasting in the diagnosis of endocrine diseases. Autoimmune aggression is not directed against one organ, the progression of autoimmune damage is often slow, which increases the chances of missing a disease, and sometimes leads to a diagnosis at the time of crisis and decompensation. With timely suspicion of autoimmune polyglandular syndromes, the appointment of the necessary screening 1 time in 2-3 years, as well as patient education, we save them from years of diagnostic research, and timely compensatory therapy significantly improves the quality of life of patients.

**Key words:** autoimmune polyglandular type II syndrome, chronic adrenal insufficiency, Schmidt syndrome.

**For citation:** Vorobyev S.V., Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Streltsova E.M., Petrovskaya E.Y. Schmidt syndrome in clinical practice. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):88-92.

**Corresponding author:** Nataliya Kuzmenko, natalia-kuzmenko@yandex.ru.

Аутоиммунный полигланулярный синдром (АПС) — эндокринопатия аутоиммунного генеза, протекающая с одновременным первичным множественным поражением желез внутренней секреции и других органов [1].

В 1981 г. на основании совокупности клинических данных Neufeld и Blizzard впервые представили классификацию аутоиммунных полигланулярных синдромов, указывавшую на существование четырех основных типов АПС [2].

В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой. В российской классификации подразделяются на два основных подтипа — более ред-

кий, дебютирующий в детском возрасте АПС 1-го типа, и более распространенный среди взрослых АПС 2-го типа [2 – 3].

Наиболее частым вариантом множественной эндокринопатии аутоиммунной природы является аутоиммунный полигланулярный синдром 2 типа, который относится к разряду многофакторных патологических процессов с наследственной предрасположенностью. Известно, что АПС-2 является полигенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. О генетической предрасположенности свидетельствует семейная кластеризация, выявленная ассоциация с HLA B8, DR3, DR4, DQA1\*0301, DQA1\*0501, CTLA4, PTPN22 и др. [4-5].

Патологический процесс выявляется у представителей одной семьи на протяжении нескольких поколений. В большинстве случаев изначально возникает одна аутоиммунная патология (преимущественно хроническая надпочечниковая недостаточность) и из-за наличия соответствующих антител развивается следующая (например, аутоиммунный тиреоидит) [5].

Основными составляющими синдрома являются хроническая надпочечниковая недостаточность и различные аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Другими компонентами АПС-2 могут быть первичный гипогонадизм, миастения, целиакия, пернициозная анемия, алопеция, витилиго, серозит [6].

По данным Neufeld, среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с хронической надпочечниковой недостаточностью встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (в 69 % случаев), сахарный диабет 1 типа представлен несколько реже (в 52 % случаев) [2]. Клинические аспекты и лабораторные показатели при наличии эндокринного заболевания аутоиммунной природы идентичны как при изолированной форме, так и в составе АПС.

Распространенность его в популяции составляет около 1,4 – 4,5 на 100 000 населения. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20 – 60 лет и наиболее часто приходится на третью-четвертую декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3 – 4 : 1, крайне редко встречается у детей [3].

При наличии изолированной надпочечниковой недостаточности исследование тиреоидных антител (антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) / рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ)) и антител к ткани поджелудочной железы (антител к GAD и / или ICA, IA 2), антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору, антител к эндомиозию и тканевой трансглутаминазе должно проводиться в дебюте заболевания и в последующем регулярно каждые 2 – 3 года. При обнаружении повышенного уровня антител рекомендовано выполнение дополнительных тестов (исследование тиреоидной функции, орального глюкозотолерантного теста, проведение диагностической биопсии стенки тонкого кишечника и т. д.) [7].

Разбор данного клинического случая посвящен необходимости стратегического прогнозирования в диагностике эндокринных заболеваний. Аутоиммунная агрессия не бывает направлена против одного органа, прогрессия аутоиммунного поражения часто бывает медленной, что повышает шансы пропустить заболевания, а иногда приводит к постановке диагноза в момент криза и декомпенсации. Своевременное подозрение на аутоиммунные

полиглангулярные синдромы, назначение адекватного скрининга 1 раз в 2 – 3 года, а также обучение пациентов, избавляет их от многолетних диагностических изысканий, а своевременная компенсирующая терапия существенно улучшает качество жизни больных.

Рассмотрим пример данной патологии на собственном клиническом наблюдении:

Больная Н., 61 год, поступила 28.11.2019 г. в эндокринологическое отделение клиники Рост-ГМУ с жалобами на слабость на протяжении всего дня, утомляемость, одышку при незначительной физической нагрузке, выпадение волос, ломкость ногтей, сухость во рту, жажду, снижение массы тела на 8 кг за полгода, сухость и гиперпигментацию кожных покровов, наиболее выраженную на ладонных складках, в области ареол сосков и на шее в области послеоперационного рубца. Из анамнеза: считает себя больной с 2007 г., когда впервые стала отмечать чувство сдавления извне в области шеи, ощущение нехватки воздуха при вдохе, выраженную слабость, повышенную утомляемость. При обследовании было выявлено: повышенный титр АТ к ТПО — 49,24 МЕ/мл (норма 0 – 5,61 МЕ/мл), ТТГ — 19 мМЕ/л (норма 0,17 – 4,05 мМЕ/л), при ультразвуковом исследовании щитовидной железы — выраженные диффузные изменения по типу аутоиммунного тиреоидита, узлового образования правой доли щитовидной железы 13мм × 10мм × 15мм. Эндокринологом по месту жительства, на основании полученных данных, был установлен диагноз «Аутоиммунный тиреоидит, стадия гипотиреоза», и рекомендовано немедленное оперативное вмешательство по поводу узлового образования щитовидной железы. По месту жительства была выполнена пункция узла щитовидной железы, при гистологическом исследовании биоптата — узел с коллоидной трансформацией. Выполнено хирургическое вмешательство в объеме гемиструмэктомии, назначен эутирокс.

В 2011 г. появились жалобы на снижение аппетита, тошноту, судороги нижних конечностей, парестезии, боли в суставах, по поводу чего пациентка неоднократно обращалась к врачу, обследование не проводилось.

С конца 2012 г. больная стала терять вес (13 кг за полгода), нарастала слабость, окружающие стали замечать значительное потемнение кожных покровов больной.

В июне 2013 г. она была доставлена в реанимационное отделение, по причине резкого снижения артериального давления до 60/40 мм рт.ст, головокружения, рвоты. В отделении было проведено гормональное исследование крови (кортизол крови — 0 нмоль/л (норма 170,00 – 720,00 нмоль/л), альдостерон — 5 пг/мл (норма 34 – 273 пг/мл), на основании чего был установ-

лен диагноз «Первичная надпочечниковая недостаточность».

Учитывая этот диагноз, больной было назначено: кортеф 10 мг — 0,5 таб. утром и 0,5 таб. вечером, продолжена терапия эутироксом 50 мкг.

В 2017 г. при плановом обследовании было выявлено повышение уровня глюкозы крови натощак до 8 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 7,8 %. Эндокринологом по месту жительства установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа». Назначена диетотерапия.

Состояние больной за последние месяцы ухудшилось: усилилась мышечная слабость, появились боли в животе, тошнота, вес тела снизился на 5 кг, но артериальное давление оставалось прежним (110/70 мм рт.ст.). Состояние пациентки еще больше усугубилось на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. По рекомендации эндокринолога по месту жительства было выполнено исследование свободного кортизола в суточной моче, результат — 57 нмоль/сут (норма 60 – 413 нмоль/сут). В связи с возникшими жалобами и результатами исследований, больная была госпитализирована в эндокринологическое отделение клиники РостГМУ.

При объективном исследовании получены следующие результаты: рост — 161 см, вес — 72 кг, ИМТ — 27,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы гиперпигментированные, особенно выражена пигментация ладонных складок, ареола сосков и на шее в области послеоперационного рубца, а также в местах наибольшего трения одежды — под грудью и на поясе. При пальпации кожа сухая, тургор снижен. Тонус мышц конечностей снижен. Правая доля щитовидной железы не пальпируется, левая — не увеличена, плотной консистенции, безболезненная, подвижная при глотании. Пищеварительная система: язык сухой, обложен белым налетом, живот при пальпации безболезненный, мягкий. ЧСС = PS = 52 в минуту, АД — 110/70 мм рт.ст., ЧДД — 16 в минуту.

В отделении проведено обследование, в ходе которого выявлено следующее.

Биохимическое исследование крови: АСТ — 35 U/L (норма — 5 – 35 U/L), АЛТ — 39 U/L (норма — 5 – 45 U/L), калий — 4,7 ммоль/л (норма — 3,5 – 5 ммоль/л), натрий — 138 ммоль/л (норма — 135 – 145 ммоль/л), кальций общий — 3,1 ммоль/л (норма — 2,02 – 2,6 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,5 ммоль/л (норма — 0,8 – 1,1 ммоль/л), холестерин — 8,78 ммоль/л (норма — 0 – 5,17 ммоль/л), гликозилированный гемоглобин — 7,9 % (норма — менее 6,5 %). В общем анализе мочи следы белка.

Гормональное исследование крови: ТТГ — 5,08 мМЕ/л (норма — 0,17 – 4,05 мМЕ/л), АТ к ТПО — 134,63 МЕ/мл (норма — до 100,00 МЕ/мл), кортизол — 57,18 нмоль/л (норма — 170,00 –

720,00 нмоль/л), АКТГ — 1368 пг/мл (норма — 7-41 пг/мл), паратгормон — 121,81 пг/мл (норма 10 – 65 пг/мл), альдостерон — 7 пг/мл (22 – 353 пг/мл), ренин — 74,2 мКМЕ/мл (4,4 – 46,1 мКМЕ/мл).

Гликемический профиль: натощак — 5,53 ммоль/л, через 2 часа — 11,8 ммоль/л, через 4 часа — 12,6 ммоль/л).

Сцинтиграфия паращитовидных желез — гиперфункционирующая паратиреоидная ткань в проекции обеих долей щитовидной железы. Пациентка направлена на консультацию к хирургу-эндокринологу, запланировано оперативное вмешательство. Также больная направлена на остеоденситометрию (поясничный отдел позвоночника, тазобедренный сустав).

Проведено исследование на антитела: антитела к гамма-глутаматдекарбоксилазе — 6,3 (менее 10 Ед/мл), антитела к инсулину — 0,77 (менее 10 Ед/мл), антитела к бета-клеткам поджелудочной железы — 104 (в норме — менее 4).

На основании жалоб больной, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра и дополнительных методов исследования выставлен клинический диагноз:

Основной: Е31 Аутоиммунная полигlandулярная недостаточность (синдром Шмидта). Хроническая надпочечниковая недостаточность, тяжелое течение, декомпенсация. Аутоиммунный тиреоидит, стадия гипотиреоза, медикаментозная субкомпенсация. Сахарный диабет 1 типа (LADA-диабет). Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7 %.

Сопутствующий: Первичный гиперпаратиреоз.

По результатам данных клинических и лабораторных исследований, в отделении было проведено следующее лечение: 1) Режим общий; 2) Низкоуглеводная диета с учетом ХЕ (10 – 12 ХЕ в сут.); 3) Кортинеф 0,1 мг — 0,5 таблетки утром; 4) Кортеф 10 мг утром, 5 мг днем; 5) Эутирокс 50 мкг утром за 30 мин до еды; 6) Лантус 8 Ед п/к в 21.00; 7) Альфа Д3-Тева по 0,5 мкг 2 раза в день 3 месяца.

На фоне проведенного лечения отмечалась положительная динамика состояния пациентки в виде субъективного улучшения общего состояния, появления аппетита, повышения работоспособности.

## Заключение

Таким образом, проведенное обследование свидетельствовало о том, что на момент последней госпитализации у пациентки имела место декомпенсация хронической надпочечниковой недостаточности, вызванная острой респираторной вирусной инфекцией. При установлении диагноза «Хроническая надпочечниковая недостаточность» пациентка не была обучена пра-



вилам титрации дозы глюкокортикоидов, а при повышении потребности в них возникла декомпенсация. Лабораторное обследование выявило повышение содержания АКТГ, который, однако, является менее значимым критерием для титрования дозы глюкокортикоидов, чем клиническая картина. Было выполнено МРТ головного мозга, которое не выявило изменений со стороны гипофиза. Важным лабораторным критерием для подбора дозы и препаратов заместительной терапии является уровень ренина или активности ренина плазмы. Именно поэтому в схеме терапии надпочечниковой недостаточности не только была скорректирована доза глюкокортикоидов на основании клинической картины, но и добавлены минералокортикоиды.

Кроме того, при обследовании было выявлено незначительное повышение уровня ТТГ вследствие субкомпенсации гипотиреоза. Однако несмотря на желание как можно быстрее достичь компенсации дисфункции всех эндокринных органов, очень важно на первом этапе нормализовать содержание гормонов надпочечников и лишь после этого приступать к изменению дозы заместительной терапии тиреоидными гормонами во избежание острой надпочечниковой недостаточности. То есть, было целесообразно клинически компенсировать пациентку по надпочечниковой недостаточности и лишь после этого, через 2 месяца, повторить контроль уровня ТТГ, после чего принимать решение о необходимости титрации дозы эутирокса.

Для решения вопроса об этиологии надпочечниковой недостаточности пациентке была проведена проба Манту, результат которой был отрицательным, после чего фтизиатром была исключена самая частая причина данной патологии - туберкулез надпочечников, а следовательно, наиболее вероятной была аутоиммунная агрессия. Таким образом, на момент последней госпитализации уже было диагностировано два аутоиммунных заболевания, что потребовало проведения диагностического поиска дополнительных компонентов с целью установления диагноза АПС. Вызывал сомнение диагноз «Сахарный диабет 2 типа», в связи с чем было проведено исследование специфических антител к бета-клеткам поджелудочной железы и  $\gamma$ -глутаматдекарбоксилазе. Выявление повышенного титра данных антител при выраженном снижении массы тела, отсутствии компенсации углеводного обмена при строгом соблюдении диеты позволили сделать заключение о том, что у пациентки имеет место еще одно заболевание аутоиммунного генеза, а именно LADA-диабет. Хорошо известно, как важно не допустить полного истощения секреторной функции бета-клеток поджелудочной железы назначением препаратов, бесконтрольно стиму-

лирующих ее функцию, поскольку сохранение остаточной секреции инсулина является неотъемлемым условием замедления развития и прогрессии микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Учитывая совокупность всех выявленных эндокринных патологий, можно заключить, что у пациентки имеет место Аутоиммунный полигланулярный синдром, а в частности синдром Шмидта.

Вызывают интерес многолетние жалобы пациентки на судороги в конечностях, что требовало проведения дополнительного обследования. Известно, что в структуру АПС 2 типа может входить и гипопаратиреоз аутоиммунного генеза. Диагностическая находка повышенного уровня паратгормона, а также данные сцинтиграфии паращитовидных желез не укладывались в общую картину АПС, что не исключает наличия другого самостоятельного эндокринного заболевания – первичного гиперпаратиреоза, требующего хирургического лечения. Более того, вышеописанная клиническая картина может соответствовать как спорадическому случаю гиперпаратиреоза, так и развитию данного заболевания в рамках синдрома множественной эндокринной патологии 1 типа, что нуждается в проведении дифференциальной диагностики с использованием молекулярно-генетических методов и поиска нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и гипофиза [8].

Итак, пациентке была разъяснена необходимость постоянного приема заместительной терапии надпочечниковой недостаточности, были обсуждены правила поведения при стрессе, интеркуррентных заболеваниях, принципы титрации доз глюко- и минералокортикоидов. Кроме того, пациентка прошла обучение в школе по борьбе с сахарным диабетом, где она была мотивирована к проведению самоконтроля гликемии, а также к инсулинотерапии в базальном режиме с целью сохранения секреторных возможностей бета-клеток поджелудочной железы. В данном случае удалось вовремя избежать назначения секретогогов, противопоказанных при сахарном диабете аутоиммунного генеза.

Особую важность имеет то, что при изучении семейного анамнеза было установлено, что у дочери пациентки был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, а в последний год отмечались эпизоды гипергликемии натошак до 7,0 ммоль/л. Хорошо известно, что АПС преимущественно носит семейный характер, что вызвало опасения о начале развития аутоиммунных заболеваний в рамках синдрома Шмидта и у дочери нашей пациентки. В связи с этим было рекомендовано провести дообследование в аспекте наличия аутоиммунной патологии, а именно оценить уровни антител к 21-гидроксилазе, глутаматдекарбоксилазе, инсулину и бета-клеткам поджелудочной железы.



Аутоиммунная агрессия не может быть направлена против одного органа, и у пациентов с подтвержденным аутоиммунным заболеванием должны быть вовремя заподозрены другие патологии. На сегодняшний день тактика на опережение или стратегическое прогнозирование в отношении новых аутоиммунных заболеваний — это единственно верный путь в лечении таких пациентов. Своевременное выявление аутоиммунных заболеваний, назначение многокомпонентной компенсирующей терапии значи-

тельно увеличивает шансы на успех, приводит к улучшению качества жизни пациентов. Четкое понимание патогенеза заболевания в данном случае может уберечь от ненужных оперативных вмешательств, госпитализаций в реанимационное отделение, а также сохранить здоровье близких при семейном характере заболевания.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
2. Neufeld M., Maclaren N.K., Blizzard R.M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1981;60(5):355-362. <https://doi.org/10.1097/00005792-198109000-00003>
3. Трошина Е.А., Иванова О.В. Аутоиммунные полиглан- дулярные синдромы взрослых: генетические и имму- нологические критерии диагностики. *Проблемы эндо- кринологии*. 2014;60(3):43-52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
4. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syn- dromes: Immunogenetics and longterm followup. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(7):2983-2992. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021845>
5. Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0044>.
6. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартирисян Н.С. Клиниче- ский случай аутоиммунного полиглан- дулярного синдро- ма второго типа. *Клиническая и экспериментальная ти- реоидология*. 2013;9(1):47-50. eLIBRARY ID: 21064837
7. Kahaly G.J., Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101344. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344>.
8. Marx S.J. Recent Topics Around Multiple Endocrine Neopla- sia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1296-1301. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02340>

## Информация об авторах

**Воробьев Сергей Владиславович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7884-2433; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru.

**Хрипун Ирина Алексеевна**, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Рос- товский государственный медицинский университет» Мин- здрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828; email: khripun.irina@gmail.com.

**Кузьменко Наталия Александровна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2767-4959; eLibrary SPIN: 3202-8648; email: natalia-kuzmenko@yandex.ru.

**Стрельцова Екатерина Михайловна**, ФГБОУ ВО «Рос- товский государственный медицинский университет» Мин- здрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-8764>; email: ingalan8@mail.ru.

**Петровская Екатерина Юрьевна**, к.м.н., ФГБОУ ВО «Рос- товский государственный медицинский университет» Мин- здрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9466-0135; eLibrary SPIN: 1524-0930; email: kate.rostov@mail.ru.

## Information about the authors

**Sergey V. Vorobyev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7884-2433>; eLibrary SPIN: 9773-6100; e-mail: endocrinrostov@mail.ru.

**Irina I. Khripun**, Cand. Sci. (Med.), associate professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0284-295X; eLibrary SPIN: 8630-4828; email: khripun.irina@gmail.com.

**Nataliya Kuzmenko**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2767-4959; eLibrary SPIN: 3202-8648; email: natalia-kuzmenko@yandex.ru.

**Ekaterina M. Streltsova**, doctor; Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2314-8764; email: ingalan8@mail.ru.

**Ekaterina Yu. Petrovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9466-0135; eLibrary SPIN: 1524-0930; email: kate.rostov@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА, НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Н.А. Козиолова, П.Г. Караваев, А.С. Веклич***ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия*

В тематическом обзоре обсуждены различные точки зрения, касающиеся терминологии, диагностических критериев, трудностей оценки распространенности и стадий течения диабетической кардиомиопатии, представлены используемые в клинической практике и потенциальные инструментальные, лабораторные методы диагностики, приведены лечебные методики и стратегические направления терапии данного состояния и профилактики хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** обзор, диабетическая кардиомиопатия, диагностические критерии, лечение, профилактика сердечной недостаточности

**Для цитирования:** Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Диабетическая кардиомиопатия: определение, критерии диагноза, направления терапии и предупреждения сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):93-101.

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

## DIABETIC CARDIOMYOPATHY: DEFINITION, DIAGNOSIS CRITERIA, TREATMENT DIRECTIONS AND PREVENTION OF HEART FAILURE

**N.A. Koziołova, P.G. Karavaev, A.S. Veklich***Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia*

The topical review discusses various points of view related to terminology, diagnostic criteria, difficulties in assessing the prevalence and stages of diabetic cardiomyopathy, presents used in clinical practice and potential instrumental and laboratory diagnostic methods, provides therapeutic methods and strategic directions for the treatment of this condition and the prevention of chronic heart failure.

**Keywords:** review, diabetic cardiomyopathy, diagnostic criteria, treatment, prevention of heart failure

**For citation:** Koziołova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis criteria, treatment directions and prevention of heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):93-101.

**Corresponding author:** Natalya A. Koziołova; nakoziołova@mail.ru.

### Терминология диабетической кардиомиопатии

Определение «диабетическая кардиомиопатия (ДКМ)» — один из самых дискуссионных и нерешенных вопросов.

Эволюция определения ДКМ прослеживается с конца XIX в. Впервые понятие ДКМ было введено в 1881 г., когда E.V. Leyden впервые сообщил, что поражение миокарда является типичным осложнением сахарного диабета (СД) и может быть представлено как ДКМ. В 1888 г. J.R. Мауер подтвердил, что СД, являясь метаболическим расстройством, может вызывать сердечные ос-

ложнения [1]. В 1954 г. K. Lundbaek отметил, что дисфункция миокарда является распространенным осложнением, связанным с СД, присутствующим у двух третей пожилых пациентов [2].

Термин ДКМ с диагностическими критериями был впервые предложен S. Rubler и соавт. в 1972 г. после посмертных исследований больных с СД и симптомами сердечной недостаточности (СН), у которых ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), злоупотребление алкоголем и другие структурные сердечные заболевания, как возможные причины поражения миокарда, были исключены [3]. Авторы предположили, что поражение миокарда у

таких больных развивается вследствие фиброза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и диабетической микроангиопатии.

Роль СД в формировании СН была определена еще во Фременгемском исследовании, и с того времени ДКМ стала рассматриваться как подтвержденное состояние [4]. В дальнейшем в экспериментальных исследованиях на животных при СД 1 и 2 типов было отмечено снижение как систолической, так и диастолической функций ЛЖ, сопровождающееся ограничением контрактильности кардиомиоцитов и изменениями их специфических белков [5, 6]. Результаты этих исследований привели к тому, что нарушение контрактильной функции кардиомиоцита предлагалось включить в определение ДКМ, чтобы сделать его более интегрированным и убедительным.

A. Lorenzo-Almoros и соавт. дополнили определение ДКМ тем, что данная патология характеризуется наличием в большей степени диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) [7].

A. Marcinkiewicz и соавт. считают, что ДКМ — это результат длительного влияния на миокард метаболических нарушений, в основном, связанных с инсулинорезистентностью и сверхэкспрессией резистина, которая развивается еще на стадии предиабета, и способствует формированию и прогрессированию ишемии миокарда [8]. Поэтому они предполагают, что диагноз «чистой» ДКМ почти невозможен, так как эндотелиальная дисфункция развивается еще при предиабете, которая приводит как к ишемии миокарда, так и (в ряде случаев) к ДКМ. Нарушения коронарной микроциркуляции могут наблюдаться при микроваскулярной стенокардии и при ДКМ у больных с хронической гипергликемией.

Следовательно, в настоящее время отсутствует общепризнанное определение ДКМ, более того, подвергается сомнению наличие самой ДКМ ввиду отсутствия строго определенных диагностических критериев.

#### **Возможные патогенетические механизмы возникновения ДКМ**

Кроме дисфункции и гипертрофии кардиомиоцитов, диабетической микроангиопатии, W.S. Lee и соавт. на основании преимущественно экспериментальных исследований предполагают, что в формировании ДКМ значительную роль могут играть такие факторы, как инсулинорезистентность, аномалии формирования некоторых клеточных структур, в частности митохондрий, метаболические нарушения, кардиальная автономная нейропатия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и иммунные нарушения [9].

W.H. Dillmann считает, что в основе формирования ДКМ лежит воздействие на сердце не только гипергликемии, но и увеличение свободных жирных кислот и цитокинов [10]. Влияние повы-

шенных уровней липидов, включая свободные жирные кислоты и триглицериды, вызывает повышенное накопление жировых «капель» в кардиомиоцитах, опосредующих липотоксичность сердца. Это ведет к снижению активности функционирования сигнальных путей, связанных с инсулином, что является отличительной чертой СД 1 и 2 типа, которое взаимосвязано с изменениями в других сигнальных каскадах, включая снижение передачи аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы и увеличение протеинкиназы C и митоген-активируемой протеинкиназы с дезадаптивными последствиями.

Ряд ученых считает, что в основе возникновения ДКМ лежит аномальная цитозольная регуляции транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты [11]. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях на животных при СД 1 и 2 типов, позволяют предполагать, что белками, связанными с изменением транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты при развитии ДКМ, являются  $\text{Ca}^{2+}$ -атфаза саркоплазматического ретикулума и белки, связанные с высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума с помощью связывания с рецептором рианоина и его регуляторными белками.

Окислительный стресс, который сопровождает аномальный транспорт  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты, взаимосвязан с активацией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, которые индуцируют сердечную инсулинорезистентность через активацию ядерного фактора Карра — усилителя легкой цепи активированных В-клеток и c-Jun N-терминальной киназы, которые индуцируют фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора 1 типа [12].

В патогенезе ДКМ также описывает роль фруктозы, избыточное потребление которой приводит к аутофагии кардиомиоцитов, оксидативному стрессу, ухудшению передачи сигнального пути инсулина и интерстициальному фиброзу [13].

Кроме вышеперечисленных механизмов развития ДКМ, гипергликемия, инсулинорезистентность и окислительный стресс могут способствовать экспрессии ряда гипертрофических генов кардиомиоцитов, таких как тяжелая цепь  $\beta$ -миозина, инсулиноподобный фактора роста 1 типа и натрийуретический пептид В-типа [14].

На рис. 1 обобщены патогенетические механизмы развития ДКМ (адаптировано из G. Borghetti и соавт. [15]).

#### **Распространенность ДКМ**

Отсутствие диагностических критериев значительно затрудняет определение и распространение данной патологии. Информация по этому вопросу крайне ограничена. Распространенность ДД ЛЖ, как основного критерия ДКМ, у пациентов с СД 2 типа в некоторых исследованиях составляла до 30 % [9]. Однако есть сведения, что частота

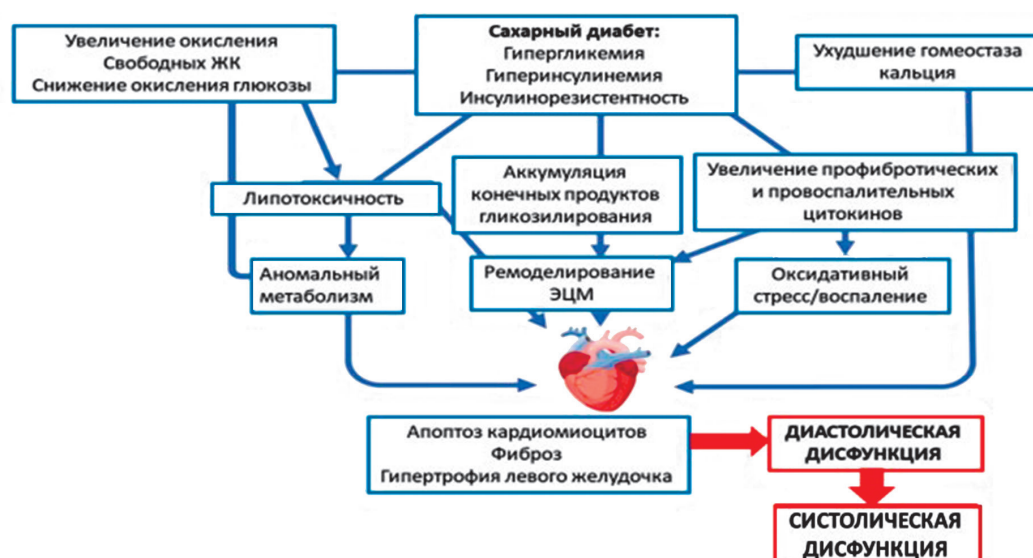


Рисунок 1. Патогенетические механизмы развития ДКМ.

встречаемости ДД ЛЖ у больных СД может достигать 60 %.

Одно из крупных проспективных исследований, посвящённых изучению распространённости ХСН и ДКМ у пациентов СД 1 типа с длительностью более 10 лет, показало, что распространённость ХСН составила 3,7 %, ДКМ — 14,5 % в конце семилетнего наблюдения [16]. Ежегодная заболеваемость ХСН и ДКМ у больных данной категории составила 0,02 % и 0,1 % соответственно. ХСН с ДД ЛЖ у больных СД 1 типа составила 85 % случаев ХСН.

В другое популяционное кросс-секционное исследование, которое проводилось в округе Олмстед, штат Миннесота, в США, было включено 2042 случайно выбранных жителей в возрасте 45 лет и старше [17]. Всем участникам исследования, помимо клинической оценки, проводилась доплер-эхокардиография (ЭхоКГ) с определением параметров состояния систолической и диастолической функций сердца. ДКМ определялась у больных с СД 1 и 2 типов при наличии любой дисфункции ЛЖ при отсутствии в анамнезе ИБС, АГ, поражения клапанов или врожденного порока сердца. Распространённость ДКМ среди всех участников исследования составила 1,1 %, среди больных СД — 16,9 %. ДД ЛЖ была выявлена у 54,4 % участников исследования. Относительный риск любой дисфункции ЛЖ увеличивался при наличии СД в 1,9 раза, ДД ЛЖ — в 1,7 раза, систолической дисфункции — в 2,2 раза.

Также с целью выявления частоты встречаемости ДКМ было проведено одномоментное клиническое исследование, в которое было включено 123 больных с впервые выявленным СД 2 типа до начала терапии [18]. Диагностическими критериями ДКМ считали наличие ДД ЛЖ по данным ЭхоКГ,

нормальные значения N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при отсутствии АГ, ИБС и структурных изменений сердца, таких как патология клапанного аппарата. Согласно предложенным в настоящем исследовании критериям, частота встречаемости ДКМ у больных с вновь выявленным СД 2 типа составила 18,7 %. Но наличие ДД ЛЖ была взаимосвязана не только с СД 2 типа, но и ожирением ( $r=0,48$ ;  $p=0,029$ ), уровнем АД даже в диапазоне нормальных значений ( $r=0,42$ ;  $p=0,031$ ) для систолического АД; ( $r=0,39$ ;  $p=0,042$ ) для диастолического АД). Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) были выше в группе с ДКМ в сравнении с группой здоровых лиц ( $p<0,001$  и  $p<0,001$ , соответственно). На основании этих данных сделано предположение, что ДД ЛЖ не может рассматриваться как основной патогномоничный критерий ДКМ. Концентрация Nt-proBNP в диапазоне нормальных значений  $76,23 \pm 14,47$  пг/мл, не достигающих диагностических критериев ХСН, увеличение в TIMP-1 выше референсных значений могут быть рассмотрены как дополнительные маркеры ДКМ.

### Прогноз больных с ДКМ

Хорошо известны данные о том, что 10 – 15 % с СД имеют ХСН, но 44 % пациентов, госпитализированных по поводу ХСН, имеют СД [19,20]. Наличие СД увеличивает риск развития ХСН в 2 – 4 раза. У больных СД и ХСН связь между смертностью и гликированным гемоглобином HbA1c представляется U-образной, с самым низким риском смерти у пациентов с уровнем HbA1c ~ 7,1 %.



Наблюдательные исследования показывают, что СД независимо связан с большим риском смерти и повторной госпитализации по сравнению с больными ХСН без СД.

Сведения о взаимосвязи ДКМ с риском развития ХСН и неблагоприятным прогнозом имеют лишь теоретическое подтверждение. Клинические исследования по данной проблеме крайне ограничены.

Есть данные одного из наблюдательных исследований, в котором был оценен риск смертельных исходов и развития ХСН, а также их совокупный показатель у больных ДКМ с СД 1 и 2 типов в течение 9 лет наблюдения [17]. Исходы данного исследования представлены в табл. 1 (Адаптировано из S. Dandamudi и соавт. [17]).

В целом, по данным исследования среди пациентов с ДКМ, через 9 лет наблюдения кумулятивная вероятность смерти составила 18 %, развитие ХСН — 22 %, а развитие смерти или ХСН — 31 %. Но уже через 6 лет наблюдения у каждого пятого больного ДКМ были зарегистрированы либо смертельные случаи, либо установлен диагноз ХСН.

### Потенциальные методы диагностики ДКМ

В зависимости от того, как влияет СД при отсутствии АГ и ИБС на функции левого желудочка определяется и выбор диагностических методик для подтверждения ДКМ [21].

Р.М. Seferović и соавт. указывают на основании ряда обзоров, что ДКМ регистрируется в двух фенотипах: рестриктивный с сохраненной фракцией выброса (ФВ), который может предшество-

вать дилатационному фенотипу со сниженной ФВ ЛЖ и рассматриваться как первая бессимптомная стадия ДКМ [22]. Однако в популяции пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ частота прогрессирования до ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ограничена и связана с перенесенным инфарктом миокарда или возрастом старше 80 лет, но не с СД. Поэтому авторы предполагают, что при СД ремоделирование сердца характеризуется прогрессирующим уменьшением размеров ЛЖ и увеличением его фракционного укорочения, но не дилатацией ЛЖ. Следовательно, рестриктивный фенотип ремоделирования сердца при ДКМ является преобладающим.

При рестриктивном типе ДКМ течение заболевания длительное время остается бессимптомным [9]. Поэтому диагностика ДКМ основывается на активном обследовании больных СД без ИБС, АГ, поражений клапанного аппарата с целью выявления ранних нарушений метаболизма кардиомиоцитов, изменений функций и геометрии сердца.

Fang Z.Y. и соавт. в зависимости от времени появления и выраженности метаболических нарушений в кардиомиоцитах, структурно-функционального ремоделирования ЛЖ предложили разделить течение ДКМ на 3 стадии, каждая из которых может иметь свои специфические характеристики [23]. В табл. 2 представлена характеристика стадий ДКМ по Fang Z.Y. и соавт [23].

Предполагается, что на ранних стадиях ДКМ наблюдаются только субструктурные изменения кардиомиоцитов, и что обнаружить их можно только с помощью очень чувствительных методов, таких как скорость деформации, деформация и скорость миокардиальной ткани.

Таблица 1

**Частота смертельных исходов и возникновения ХСН в течение 9 лет наблюдения у больных ДКМ с СД 1 и 2 типов (кросс-секционное популяционное исследование)**

Параметр	ДКМ (n=23)	95%ДИ
Смертельные исходы		
• 3 года	0%	(0%, 0%)
• 6 лет	4%	(0%, 12,3%)
• 9 лет	18%	(0,3%, 32,7%)
Развитие ХСН		
• 3 года	9%	(0%, 1,5%)
• 6 лет	17%	(0,4%, 31,5%)
• 9 лет	22%	(2,9%, 37,3%)
Смерть или развитие ХСН		
• 3 года	9%	(0%, 19,5%)
• 6 лет	17%	(0,4%, 31,5%)
• 9 лет	31%	(8,9%, 47,3%)

**Примечание:** ДКМ — диабетическая кардиомиопатия; ДИ — доверительный интервал; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Впоследствии развиваются фиброз и гипертрофия миокарда ЛЖ, которые могут быть связаны со структурными изменениями, такими как

увеличение массы миокарда и гипертрофия ЛЖ. Традиционные методы диагностики, такие как эхокардиография, могут выявить систоли-

Таблица 2

## Характеристика стадий ДКМ по Fang Z.Y. и соавт.

Стадии	Метаболические нарушения	Изменение функций ЛЖ	Нарушения структуры ЛЖ	Методы оценки нарушений
Ранняя стадия	Увеличение свободных ЖК, дефицит карнитина, изменения $\text{Ca}^{2+}$ гомеостаза, ИР	Нет изменений или возможно ДД ЛЖ при нормальной ФВ ЛЖ	Норма	Тканевая доплерЭхоКГ
Стадия развернутых проявлений	Апоптоз и некроз, увеличение АТ II, снижение IGF-1, увеличение TGF- $\beta$ 1, легкой степени кардиальная автономная нейропатия	ДД ЛЖ и нормальная или слегка сниженная ФВ ЛЖ	Слегка увеличенная ММЛЖ, толщина стенок или размер ЛЖ	ЭхоКГ
Поздняя стадия	Микрососудистые нарушения, АГ, ИБС, тяжелый атеросклероз, тяжелая кардиальная автономная нейропатия	ДД ЛЖ и снижение ФВ ЛЖ	Значительное увеличение размера ЛЖ, толщины стенок и ММЛЖ	ЭхоКГ

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; АТ — ангиотензин; ДД — диастолическая дисфункция; ЖК — жирные кислоты; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИР — инсулинорезистентность; ЛЖ — левый желудочек; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; ЭхоКГ — эхокардиография; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1 типа; TGF- $\beta$ 1 — фактор некроза опухоли  $\beta$ 1.

Таблица 3

## Потенциальные методы диагностики ДКМ

Методы	Оценка параметров	Параметр
Эхокардиография	Структурные изменения	ГЛЖ
	Функциональные изменения	ДД с помощью ТМК
		ДД с помощью тканевой доплерометрии
Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием	Структурные изменения	ГЛЖ, миокардиальный стеатоз
	Функциональные изменения	Отсроченное контрастирование с гадолинием для диагностики диастолической и систолической функций ЛЖ
	Метаболические изменения	Содержание в кардиомиоцитах триглицеридов и соотношение фосфокреатина к аденозинтрифосфату
Позитронно-эмиссионная томография	Метаболические и гемодинамические изменения	Метаболические нарушения в кардиомиоцитах и оценка кровотока
Коронароангиография	Функциональные и гемодинамические изменения	Среднее давление заклинивания в капиллярах ЛА, конечное диастолическое давление в ЛЖ для оценки ДД, микроваскулярная ИБС
Эндомиокардиальная биопсия	Структурные, метаболические изменения	Дифференциальная диагностика поражения миокарда с дилатационным фенотипом
Серология	Структурные изменения	Матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ для оценки фиброза миокарда
	Функциональные изменения	Микро-РНК для оценки конрактильной функции миокарда
		N-терминальный пептид проколлагена 3 типа для оценки дисфункции ЛЖ
		Мозговой натрийуретический пептид для оценки диастолической и систолической функций ЛЖ
		Тропонины для оценки дисфункции ЛЖ

**Примечание:** ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ; ЛА — легочная артерия; РНК — рибонуклеиновая кислота; ТМК — трансмитральный кровоток.

ческую и / или диастолическую дисфункции на этой стадии. Значительные фиброзные и микроциркуляторные изменения происходят в миокарде на поздних стадиях ДКМ. Эта стадия обычно ассоциируется с явной ХСН, ИБС и АГ.

Для диагностики ДКМ на доклинических стадиях ряд авторов предлагают использовать не только инструментальные методы диагностики структурных нарушений кардиомиоцитов, но и некоторые биомаркеры, отражающие

метаболические нарушения, дисбаланс цитокинов, коллагенообразования, экспрессии аномальных генов и другие [9,24]. В табл. 3 представлены потенциальные методы диагностики ДКМ с выделением определенных параметров, позволяющих обнаружить изменения метаболизма, структуры и функций кардиомиоцитов (Адаптировано из W.S. Lee и соавт., N. Alonso и соавт., К.Е. Gil и соавт., R. Guo и соавт., N. Ghosh и соавт. [9, 25-28]).

Таблица 4

**Стратегические направления и механизмы действия препаратов для лечения и профилактики ДКМ**

Стратегии	Класс препаратов / препарат, механизмы действия
Модификация образа жизни (увеличение физической активности, низкокалорийная диета) [29, 30]	Уменьшение инсулинорезистентности, снижение риска ССЗ и общей смертности
Сахароснижающие препараты	Метформин [31]: регуляция апоптоза кардиомиоцитов, снижение смертности
	Тиазолидиндионы [32]: улучшают дисфункцию сердца, усвоение глюкозы кардиомиоцитами
	Агонисты ГПП-1 [33]: подавляют апоптоз кардиомиоцитов, улучшают вазодилатацию
	Ингибиторы ДПП-4 [34]: профилактика диастолической дисфункции за счет подавления формирования фиброза в миокарде и оксидативного стресса
	Ингибиторы SGLT2 [34, 35]: контроль висцерального жира, АД, артериальной жесткости, альбуминурии, веса, оксидативного стресса, гиперинсулинемии, уровня мочевой кислоты в крови
Вазоактивные препараты	ИАПФ/АРА/АМКР [36, 37]: улучшают симптомы ХСН, снижают смертность
	ББ [37, 38]: снижают госпитализации и смертность, улучшают симптомы ХСН
	Ингибиторы 5ФД [39]: улучшают функции миокарда и ремоделирование сердца
Липидокорректирующая терапия	Статины [40]: уменьшают фиброз миокарда и воспаление, улучшают функции миокарда
	Синтетические олигонуклеотиды [28]: модулируют микроРНК
	Фактор роста фибробластов-21 [41]: подавляет оксидативный стресс, липидмодулирующий эффект
Метаболические модуляторы	Триметазидин [42]: подавляет свободнорадикальное окисление, улучшает эндотелиальную функцию, подавляет апоптоз, ослабляет липотоксичность
	Ранолазин [43]: нормализует концентрацию внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах
Травы [44]	Ресвератрол [45]: снижает триглицериды, снижает ЧСС, уменьшает гликемию
	Экстракт трехкрыльника Регеля [46], шалфей красный, полисахариды астрагала, корень куркумы, экстракт цветка пуэрария: подавление воспаления, предотвращение развития оксидативного стресса, торможение неблагоприятного ремоделирования сердца, замедление коллагенообразования

**Примечание:** АД — артериальное давление; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II; ББ — бета-адреноблокаторы; ГПП-1 — глюкагонподобный пептид 1 типа; ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; РНК — рибонуклеиновая кислота; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; 5-ФД — 5-фосфодиэстераза; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; SGLT-2 — натрий-глюкозный ко-транспортер 2 типа.

Профилактика и терапевтические стратегии при ДКМ

В последнее время более глубокое понимание патофизиологии и патогенеза ДКМ позволило улучшить варианты ведения больных СД в целях профилактики развития и лечения ДКМ на доклинической стадии [9]. Они включают в себя изменения образа жизни, улучшение контроля диабета, управление сосуществующей АГ и ИБС, если таковые имеются, липидкорректирующую терапию и лечение ХСН. В табл. 4 представлены основные используемые в клинической практике и потенциальные стратегические направления в лечении и профилактике ДКМ.

Кроме вышеперечисленных стратегических направлений терапии ДКМ, в последние годы также развивается клеточная терапия и генетическая коррекция аномалий энергетического метаболизма кардиомиоцитов и фибробластов [47, 48]. Например, ген доставки фактора роста нерва сохраняет плотность микрососудов, сердечную перфузию, диастолическую и систолическую функцию ЛЖ. Системное введение гена Pim-1 улучшает диастолическую функцию ЛЖ и предотвращает сердечный апоптоз, фиброз и развитие ХСН.

### Заключение

ДКМ является важным, но недостаточно изученным осложнением СД как 1, так и 2 типов, характеризующимся высоким риском развития ХСН и смертельных исходов. Распространенность ДКМ варьирует в широких пределах, что может быть связано с различиями диагностических критериев, используемых в исследованиях. Патофизиология и патогенез ДКМ до сих пор до конца не изучены. Предлагаемые механизмы

включают инсулинорезистентность, микроангиопатию, липотоксичность, хронический метаболический и окислительный стресс, кардиальную автономную нейропатию, воспаление, иммунные нарушения, генетическую детерминированность и другие. До развития ХСН ДКМ протекает бессимптомно с возможной дисфункцией ЛЖ при выполнении ЭхоКГ. В качестве потенциальных диагностических инструментальных методов предлагается использовать магнитно-резонансную и позитронно-эмиссионную томографию сердца, различные сывороточные / плазменные биомаркеры, в экспериментальных исследованиях — эндомикардиальную биопсию. Используемыми в клинической практике и потенциальными стратегическими направлениями в тактике ведения больных ДКМ считают изменение образа жизни, оптимальный контроль АД за счет блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, гликемический контроль с применением метформина, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и дипептидилпептидазы-4, агонистов глюкагон-подобного пептида 1 типа, тиазолидиндионов, липидкорректирующую терапию, модуляторы энергетического обмена, некоторые препараты трав. В настоящее время изучаются новые терапевтические подходы, включающие клеточную или генную терапию. Для определения клинически эффективных мишеней в целях предотвращения ДКМ и развития ХСН необходимы дальнейшие исследования, позволяющие понять точные патогенетические механизмы ее возникновения.

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

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trachanas K., Sideris S., Aggeli C., Poulidakis E., Gatzoulis K., Tousoulis D., et al. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55:411–421. PMID: 25243440
2. Lundbaek K. Diabetic angiopathy. A specific vascular disease. *Lancet.* 1954;263:377–379. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)90924-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)90924-1)
3. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumral T., Branwood A.W., Grishman A., et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol.* 1972;30:595–602. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90595-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90595-4)
4. Kannel W.B., Hjortland M., Castelli W.P. Role of diabetes in congestive heart failure; the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29–34. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)
5. Penpargkul S., Fein F., Sonnenblick E.H., Scheuer J. Depressed cardiac sarcoplasmic reticular function from diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol.* 1981;13:303–9. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(81\)90318-7](https://doi.org/10.1016/0022-2828(81)90318-7)
6. Trost S.U., Belke D.D., Bluhm W.F., Meyer M., Swanson E., Dillmann W.H. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes.* 2002;51:1166–71. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.1166>
7. Lorenzo-Almorós A., Tuñón J., Orejas M., Cortés M., Egido J., Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0506-x>
8. Marcinkiewicz A., Ostrowski S., Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:21. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0219-z>
9. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):404–421. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.208>
10. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2019;124(8):1160–1162. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314665>
11. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624–638. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311586>



12. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(3):144-153. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.216>
13. Mellor K.M., Bell J.R., Ritchie R.H., Delbridge L.M. Myocardial insulin resistance, metabolic stress and autophagy in diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(1):56-61. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2012.05738.x>
14. Guo R., Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(8):2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.013>
15. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018;9:1514. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
16. Konduracka E., Cieslik G., Galicka-Latala D., Rostoff P., Pietrucha A., Latacz P., et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):597-606. <https://doi.org/10.1007/s00592-013-0455-0>
17. Dandamudi S., Slusser J., Mahoney D.W., Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Chen H.H. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail.* 2014;20(5):304-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.02.007>
18. Караваев П. Г., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого моделирования. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(11):42-47. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-42-47>
19. Kenny H.C., Abel E.D. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>
20. Echouffo-Tcheugui J.B., Xu H., DeVore A.D., Schulte P.J., Butler J., Yancy C.W., et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J.* 2016;182:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.025>
21. Loncarevic B., Trifunovic D., Soldatovic I., Vujisic-Tesic B. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice: a clinical and echocardiographic study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0395-z>
22. Seferović P.M., Paulus W.J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-1727c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134/>
23. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2004;25(4):543-567. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0012>
24. Negishi K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):47-56. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.01.03>
25. Alonso N., Moliner P., Mauricio D. Pathogenesis, Clinical Features and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:197-217. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2017\\_105](https://doi.org/10.1007/5584_2017_105)
26. Gil K.E., Pawlak A., Gil R.J., Frontczak-Baniewicz M., Bil J. The role of invasive diagnostics and its impact on the treatment of dilated cardiomyopathy: A systematic review. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):331-343. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.07.001>
27. Guo R., Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: From mechanism to intervention. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(8):2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.03.013>
28. Ghosh N., Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0684-1>
29. Hafstad A.D., Boardman N., Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(17):1587-1605. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6304>
30. Waldman M., Cohen K., Yadin D., Nudelman V., Gorfil D., Laniado-Schwartzman M., et al. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1α'. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):111. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0754-4>
31. Chen Q., Thompson J., Hu Y., Das A., Lesnfsky E.J. Metformin attenuates ER stress-induced mitochondrial dysfunction. *Transl Res.* 2017;190:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.09.003>
32. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018;9:1514. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
33. Wu L., Wang K., Wang W., Wen Z., Wang P., Liu L., Wang D.W. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPARα pathway. *Aging Cell.* 2018;17(4):e12763. <https://doi.org/10.1111/acer.12763>
34. Levelt E., Gulsin G., Neubauer S., McCann G.P. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):R127-R139. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0724>
35. Pan G., Deshpande M., Pang H., Palaniyandi S.S. Precision medicine approach: Empagliflozin for diabetic cardiomyopathy in mice with aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 \* 2 mutation, a specific genetic mutation in millions of East Asians. *Eur J Pharmacol.* 2018;839:76-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.09.021>
36. Liu W., Gong W., He M., Liu Y., Yang Y., Wang M., et al. Spironolactone Protects against Diabetic Cardiomyopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res.* 2018;2018:9232065. <https://doi.org/10.1155/2018/9232065>
37. Sivasankar D., George M., Sriram D.K. Novel approaches in the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1039-1045. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.051>
38. Yilmaz S., Canpolat U., Aydogdu S., Abboud H.E. Diabetic Cardiomyopathy; Summary of 41 Years. *Korean Circ J.* 2015;45(4):266-272. <https://doi.org/10.4070/kcj.2015.45.4.266>
39. Di Luigi L., Corinaldesi C., Colletti M., Scolletta S., Antinozzi C., Vannelli G.B., et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Sildenafil Decreases the Proinflammatory Chemokine CXCL10 in Human Cardiomyocytes and in Subjects with Diabetic Cardiomyopathy. *Inflammation.* 2016;39(3):1238-52. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0359-6>
40. Carillion A., Feldman S., Na N., Biais M., Carpentier W., Birnbaum A., et al. Atorvastatin reduces β-Adrenergic dysfunction in rats with diabetic cardiomyopathy. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180103>
41. Yang H., Feng A., Lin S., Yu L., Lin X., Yan X., et al. Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):227. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0307-5>
42. Zhang L., Ding W.Y., Wang Z.H., Tang M.X., Wang F., Li Y., et al. Early administration of trimetazidine attenuates

- diabetic cardiomyopathy in rats by alleviating fibrosis, reducing apoptosis and enhancing autophagy. *J Transl Med.* 2016;14(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0849-1>
43. Gollmer J., Zirlik A., Bugger H. Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):33-53. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0185>
  44. Tian J., Zhao Y., Liu Y., Liu Y., Chen K., Lyu S. Roles and Mechanisms of Herbal Medicine for Diabetic Cardiomyopathy: Current Status and Perspective. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8214541. <https://doi.org/10.1155/2017/8214541>
  45. Fang W.J., Wang C.J., He Y., Zhou Y.L., Peng X.D., Liu S.K. Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 $\alpha$  deacetylation. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(1):59-73. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.50>
  46. Wen H.L., Liang Z.S., Zhang R., Yang K. Anti-inflammatory effects of triptolide improve left ventricular function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:50. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-50>
  47. Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):375-415. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
  48. Park I.H., Song Y.S., Joo H.W., Shen G.Y., Seong J.H., Shin N.K., et al. Role of MicroRNA-34a in Anti-Apoptotic Effects of Granulocyte-Colony Stimulating Factor in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):173-185. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0211>

## Информация об авторах

**Козиолова Наталья Андреевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

**Караваев Павел Георгиевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0003-1103-3812. E-mail: [pakarawaew@mail.ru](mailto:pakarawaew@mail.ru).

**Веклич Андрей Станиславович**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №2, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: [andrei\\_veklich@mail.ru](mailto:andrei_veklich@mail.ru).

## Information about the authors

**Natalya A. Koziołova**, Dr. Ci. (Med.), Prof., Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0001-7003-5186. E-mail: [nakoziolova@mail.ru](mailto:nakoziolova@mail.ru).

**Pavel G. Karavaev**, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0003-1103-3812. E-mail: [pakarawaew@mail.ru](mailto:pakarawaew@mail.ru).

**Andrey S. Veklich**, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-8769-7335. E-mail: [andrei\\_veklich@mail.ru](mailto:andrei_veklich@mail.ru).

Е.И. Тарловская

## ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Е.И. Тарловская

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

В обзоре представлены данные, касающиеся нелипидных эффектов статинов, которые могут быть полезны при лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Обсуждаются такие эффекты статинов, как противовоспалительный, иммуномодулирующий, антитромботический, а также восстановление дисфункции эндотелия и нормализация фибринолиза. Обсуждается влияние статинов на проникновение SARS-CoV2 в клетку и репликацию вируса. Приведены последние данные наблюдательных клинических исследований по влиянию статинов на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** обзор, статины, COVID-19.

**Для цитирования:** Тарловская Е.И. Влияние статинов на течение новой коронавирусной инфекции: миф или реальность? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):102-108.

**Контактное лицо:** Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru.

## THE IMPACT OF STATINS ON THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION: MYTH OR REALITY?

E.I. Tarlovsky

Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia

The review presents data regarding the non-lipid effects of statins that may be useful in the treatment of patients with new coronavirus infection. The effects of statins such as anti-inflammatory, immunomodulatory, antithrombotic, as well as the restoration of endothelial dysfunction and the normalization of fibrinolysis are discussed. The effect of statins on SARS-CoV2 entry into the cell and viral replication is discussed. Recent data from observational clinical studies on the effect of statins on the severity of the course of a new coronavirus infection are presented.

**Keywords:** overview, statins, COVID-19.

**For citation:** Tarlovsky E.I. The impact of statins on the course of a new coronavirus infection: myth or reality? South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(2):102-108.

**Corresponding author:** Ekaterina I. Tarlovsky, etarlovskaya@mail.ru.

Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 самыми распространенными сопутствующими заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД). Так, среди 16749 госпитализированных пациентов в Великобритании 29 % имели ССЗ, а 19 % — СД. Увеличение возраста и сопутствующих заболеваний, включая ожирение, были связаны с более высокой вероятностью смерти [1]. По данным Li B. и соавт. [2], артериальная гипертензия (АГ) и ССЗ чаще наблюдались у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением: 28,8 vs 14,1 % (ОР 2,3,  $p < 0,00001$ ) и 16,7 vs 6,2 % (ОР 3,3  $p < 0,00001$ ) соот-

ветственно. Уровень летальности, по данным Wu Z и соавт. [3], является самым высоким среди пациентов с ССЗ (0,5 %) и с АГ (6,0 %) в сравнении с летальностью в общей группе (2,3 %).

В связи с этим большое значение имеет тактика лечения больных с COVID-19, направленная на стабилизацию ССЗ и СД у пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе эффективная гиполипидемическая и антитромботическая терапия, профилактика и лечение нарушений ритма сердца. В настоящее время считается доказанной эффективность статинов для первичной и вторичной профилактики осложнений у пациентов с ССЗ.

Основным эффектом статинов является снижение эндогенного синтеза холестерина путем ингибирования печеночной гидроксиметилглутарил (HMG) CoA-редуктазы, стадии, ограничивающей скорость мевалонатного пути производства холестерина [4]. Наряду с этим одним из наиболее важных эффектов терапии статинами является поддержание стабильности атеросклеротических бляшек [5]. Этот эффект опосредован ингибированием пролиферации макрофагов, снижением экспрессии матричных металлопротеиназ и тканевого фактора (который способствует образованию тромбов) макрофагами и увеличением уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 [6].

Кроме дестабилизации имеющихся ССЗ, при инфицировании SARS-CoV2 наблюдается повреждающее действие вируса как на сердечно-сосудистую систему, так и на другие органы, которое реализуется за счет тяжелого воспалительного процесса (цитокиновый шторм), поражения эндотелия с формированием эндотелиита [7], коагулопатии с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [8], повышения активности симпатoadреналовой системы и тяжелой гипоксии [9].

С этой точки зрения теоретически могут быть полезны нелипидные эффекты статинов, такие как подавление воспаления, восстановление эндотелиальной дисфункции и снижение тромбогенности [10, 11, 12, 13].

**Противовоспалительные эффекты** статинов были продемонстрированы в исследованиях как после острого коронарного синдрома [14, 15], так и при первичной профилактике [16, 17]. В исследовании Plenge J.K. и соавт. было показано, что снижение сывороточного СРБ наблюдается уже через 14 дней от начала приема статинов [18]. Противовоспалительные эффекты статинов были продемонстрированы при ревматоидном артрите. Так Nagashima Тю и соавт. показали, что статины индуцируют сильное ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8) ревматоидными синовиальными клетками [19].

### Влияние статинов на функции эндотелия

Статины улучшают функциональное состояние эндотелия посредством следующих механизмов:

- увеличение активности эндотелиального оксида азота (NO) в значительной степени из-за увеличения синтеза NO [20];
- предотвращение ингибирующего действия, оказываемого окисленными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) на уровне мРНК и белка эндотелиальной NO синтетазы (eNOS) [21];

- ингибирование синтеза эндотелина путем ингибирования мРНК пре-проэндотелина [22];
- улучшение целостности эндотелия с уменьшением проницаемости для холестерина ЛПНП [23];
- инактивация супероксида, ухудшающего функцию NO [24].

В экспериментальных моделях сепсиса было показано, что нарушение функции эндотелия обусловлено потерей NO, перепроизводством индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и дисбалансом iNOS и eNOS. Статины, такие как церивастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин и правастатин, увеличивали выживаемость экспериментальных животных с сепсисом, восстанавливая баланс iNOS / eNOS [20].

**Влияние статинов на гемостаз** либо не зависит [25], либо только частично объясняется снижением уровня холестерина [26, 27].

К основным антитромботическим эффектам статинов можно отнести следующие:

- снижение экспрессии тканевого фактора в эндотелиальных клетках и макрофагах в атеросклеротической бляшке [28];
- снижение активации протромбина и выработки тромбина [25];
- улучшенный фибринолитический профиль; снижение уровня D-димера [29];
- снижение активации тромбоцитов за счет повышения уровня eNOS при понижении уровня  $\beta$ -тромбоглобулина и фактора тромбоцитов 4 в тромбоцитах [30, 31].

**Влияние статинов на иммунитет** изучается давно. Dichtl W. и соавт. показали, что статины снижают Rac1-опосредованную продукцию реактивных форм кислорода в человеческих эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках, что уменьшает воспаление, чувствительное к окислению [34]. Jougasaki M. и соавт. на модели культуры эндотелиальных клеток аорты человека продемонстрировали, что статины реализуют свой противовоспалительный эффект за счет подавления хемотаксиса моноцитов, индуцированного интерлейкином 6 (ИЛ6) [33]. Kagami S. и соавт. в экспериментальных исследованиях на культурах клеток селезенки мышей показали, что статины могут влиять на дифференцировку Т-клеток, снижая дифференцировку провоспалительных хелперных Т-клеток и увеличивая регуляторные Т-клетки [34]. Исследование Gilbert R. и соавт. [35] по глазной иммунологии показало, что статины могут взаимодействовать с иммуносупрессивными агентами для модуляции пролиферации Т-клеток и выработки провоспалительных цитокинов.

Гипотеза о селективном опосредованном статинами иммуномодулирующем действии на иммунные клетки человека получила подтверждение в ряде работ. Так, в экспериментальном



исследовании Jameel A. и соавт. [36] на мышинной модели было проведено сравнение опосредованного статинами иммуносупрессивного воздействия на Т-клеточные ответы человека *in vitro* с эффектами обычных иммунодепрессантов (дексаметазон). В этом эксперименте был показан практически одинаковый супрессивный эффект аторвастатина и дексаметазона на выработку цитокинов [36].

Кроме снижения экспрессии моноцитами провоспалительных цитокинов [37], к противовоспалительным механизмам статинов относят нарушение адгезии воспалительных клеток путем ингибирования основного бета-2 интегрина, LFA-1 [38].

Одним из механизмов влияния статинов на систему иммунитета является ингибирование MYD88-управляемого пути, который приводит к выраженному воспалению, и, как сообщается, статины стабилизируют уровни MYD88 в условиях внешнего стресса *in vitro* и в исследованиях на животных [39].

Известно, что сбалансированный иммунный ответ, действующий как через Toll-подобные рецепторы, так и по MYD88-управляемым путям обеспечивает наиболее эффективные внутренние противовирусные защитные реакции клетки-хозяина на тяжелое заболевание SARS-CoV, в то время как удаление любой ветви передачи сигналов TLR вызывает летальную болезнь SARS-CoV в мышинной модели [40]. Статины не оказывают значительного влияния на уровень MYD88 в нормальных условиях, но поддерживают (стабилизируют) MYD88 на нормальном уровне во время гипоксии [41].

### Влияние статинов на течение вирусных инфекций

В начале 2000-х гг. клиницисты отметили, что помимо кардиопротекторной активности статинов, эти препараты могут оказывать противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, которые могут быть полезными при лечении пациентов с тяжелым гриппом [42, 43, 44].

Хотя во многих исследованиях на мышах и обсервационных исследованиях была показана защитная роль статинов при пневмонии, в большинстве экспериментальных исследований, проведенных *in vivo*, не удалось четко продемонстрировать такой благоприятный эффект [45, 46, 47, 48].

С другой стороны, в некоторых наблюдательных исследованиях была найдена ассоциация между приемом статинов и снижением смертности от гриппа. Так, в большом когортном исследовании, включившим 76232 пациентов, Frost F.J. и соавт. [49] продемонстрировали снижение риска смерти от хронической обструктивной

болезни легких (ХОБЛ) и гриппа у пациентов, получавших статины в умеренных дозах. Это когортное исследование выявило статистически значимое снижение риска смерти от гриппа / пневмонии (ОШ — 0,60; ДИ — 95 % 0,44 – 0,81) и смерти от ХОБЛ (ОШ м 0,17; 95 %, ДИ — 0,07 – 0,42).

При анализе влияния приема статинов на смертность 526 госпитализированных пациентов с гриппом был сделан вывод, что статины, возможно, играют защитную роль [50]. При анализе электронных записей о 3043 пациентах, госпитализированных с лабораторно подтвержденным гриппом, было найдено в модели многопараметрической логистической регрессии, что прием статинов до или во время госпитализации был связан со снижением риска смерти (ОШ — 0,59; ДИ — 95 %, 0,38 – 0,92) [51]. В ретроспективном наблюдательном одноцентровом исследовании 396 госпитализированных пациентов с гриппом было показано снижение риска 90-дневной смертности у пациентов, принимавших статины (ОШ — 0,28; 95 %, ДИ — 0,10–0) [52].

В 2014 г. Fedson D.S. предложил использовать статины для лечения пациентов с вирусом Эбола [53]. Экспериментальные исследования показали, что статин и блокатор рецепторов ангиотензина улучшали результаты в экспериментальном исследовании острого респираторного дистресс синдрома [54, 55, 56, 57]. В Сьерра-Леоне местные врачи провели лечение 100 пациентов с инфекцией Эбола комбинацией двух препаратов (аторвастатин 40 мг / день и ирбесартан 150 мг / день) с положительным результатом [58, 59].

Перепрофилирование лекарственных средств – не редкое явление в современной фармацевтике и клинической медицине. Ситуация со статинами, по мнению Pizzorno A. и соавт. [60] является известным примером перипрофилированного использования этих препаратов против гриппа, полученным из клинических наблюдений.

Недавно опубликованное исследование Reiner Ž. и соавт., основанное на анализе молекулярного докинга, показало, что статины могут ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева, напрямую связывая основную протеазу коронавируса [61]. Эти данные привели к предположениям о потенциальной терапевтической пользе статинов для лечения COVID-19, что было подтверждено в наблюдательных исследованиях. Одно из исследований касалось 154 пациентов старческого возраста, проживавших в домах престарелых [62]. Было показано, что прием статинов повышал вероятность бессимптомного течения COVID-19 в 2,91 раз (ОР — 2,91; ДИ — 1,27 – 6,71; p = 0,011). Закономерность оставалась статистически значимой

после поправки на возраст, пол, функциональное состояние, СД и АГ. Влияние приема статинов на госпитализацию или смерть были благоприятными, но статистически не значимы (ОР — 0,75; ДИ — 0,25 – 1,85;  $p = 0,556$ ).

Самое большое наблюдательное ретроспективное исследование включило 13 981 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй, Китай, среди которых 1219 получали статины [63]. По сравнению с пациентами, не принимавшими статины, пациенты, получавшие терапию статинами, имели более низкую общую 28-дневную смертность (ОР — 0,78; 95 % ДИ — 0,61 – 0,996;  $p = 0,046$ ). Для коррекции потенциальной предвзятости из-за конкурирующих медицинских проблем, вызванных отсроченным началом или прекращением применения статинов, был выполнен анализ с использованием анализа маргинальной структурной модели у пациентов с лечением статинами и без него. В этой модели было подтверждено, что использование статинов было связано с более низкой 28-дневной смертностью (ОР — 0,72; 95 % ДИ — 0,54 – 0,97;  $p = 0,032$ ). Использование статинов было связано также с более низкой распространенностью использования искусственной вентиляции легких (ОР — 0,37; 95 % ДИ — 0,26 – 0,53;  $p < 0,001$ ), госпитализацией в отделение реанимации (ОР — 0,69; 95 % ДИ — 0,56 – 0,85;  $p = 0,001$ ) и острым респираторным дистресс синдромом (ОР — 0,83; 95 % ДИ — 0,72 – 0,97;  $p = 0,015$ ) у лиц с COVID-19. Терапия статинами достоверно не ассоциировалась с другими вторичными исходами (например, с острым повреждением почек, повреждением печени и повреждением сердца) и повышенным уровнем креатинфосфокиназы или трансаминаз. У пациентов, получавших статины, наблюдались более низкие уровни СРБ, интерлейкина 6 и количества нейтрофилов.

Эксперты объясняют положительное влияние статинов на течение COVID-19 тем, что статины могут модулировать проникновение вируса SARS-CoV2 в клетку, воздействуя на рецепторы SARS-CoV-2, ангиотензин превращающий фермент 2 (АПФ2) и CD147 и / или сцепление липидных плотов. Статины, вызывая активацию аутофагии, могут регулировать репликацию или деградацию вируса, оказывая защитные эффекты [64].

Следует отметить, что COVID-19 может вызывать нарушения липидного обмена, как это было описано ранее при инфекции SARS-CoV, таким образом, повышенная кумулятивная нагрузка холестерином может еще более усугубить сердечно-сосудистый риск у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [65]. Другим

аспектом, который следует принимать во внимание, является роль холестерина в процессах проникновения вируса в клетку и его репликации. Известно, что липидные и холестерин-вые мембранные микродомены необходимы для проникновения коронавируса в клетку человека [66]. Glende J. и соавт. показали, что богатые холестерином мембранные микродомены облегчают взаимодействие между поверхностным гликопротеином S SARS-CoV и АПФ2 [67]. После проникновения в клетку РНК-вирус требует большого количества внутриклеточного холестерина и жирных кислот для образования репликационного комплекса, так, Soto-Acosta R. и соавт. показали что уровень клеточного холестерина, коррелирует с активностью 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы во время РНК-вирусной инфекции [68]. В этом контексте гиполипидемическая терапия может иметь двойной положительный эффект у пациентов с гиперхолестеринемией: за счет снижения сердечно-сосудистого риска и воздействия на COVID-19 [67].

В связи с вышеизложенным в настоящее время эксперты Российского кардиологического общества [69, 70], Евразийской Ассоциации терапевтов [71], Европейского общества кардиологов<sup>1</sup>, эксперты Massachusetts General Hospital<sup>2</sup>, рекомендуют следующее:

- продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым они были назначены ранее по соответствующим показаниям;
- пациентам с COVID-19, не получающим статины, но имеющим показания для назначения этих препаратов, следует их назначить при отсутствии противопоказаний;
- пациентам с COVID-19, не имеющим показаний для назначения статинов, не следует их назначать для лечения инфекции COVID-19;
- если пациент не получает лопинавир \ ритонавир или атазанавир, то рекомендуется назначить аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг ежедневно;
- если пациент получает противовирусные препараты, обладающие лекарственным взаимодействием со статинами, рекомендовано назначить правастатин 80 мг или питевастатин 4 мг ежедневно;
- рекомендуется контролировать безопасность применения статинов у пациентов с COVID-19 согласно инструкциям к этим лекарственным препаратам.

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

<sup>1</sup> ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 10 June 2020. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> Accessed July 2, 2020.

<sup>2</sup> Massachusetts General Hospital. Version 2.0 4/10/2020 <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/rationale-for-consideration-of-statins-for-COVID-19-patient.pdf>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv* 2020.04.23.20076042. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;Feb 24. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Clemente GS, Rickmeier J, Antunes IF, Zarganes-Tzitzikas T, Dömling A, Ritter T, et al. [18F]Atorvastatin: synthesis of a potential molecular imaging tool for the assessment of statin-related mechanisms of action. *EJNMMI Res.* 2020;10(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00622-4>
5. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation.* 2002;105(16):2000-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e>
6. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation.* 2001;103(2):276-83. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.276>
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
8. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; Mar 27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>. Epub ahead of print.
10. Hu T, Chen B, Zhou S, Mao J. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(8):3925-3933. PMID: 31949780.
11. Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T, et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2019;8(12):2051. <https://doi.org/10.3390/jcm8122051>
12. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(2):e83-e93. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30184-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30184-3)
13. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38(20):1608-1612. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx107>
14. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>
15. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
16. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001;286(1):64-70. <https://doi.org/10.1001/jama.286.1.64>
17. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1959-65. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>
18. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002;106(12):1447-52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029743.68247.31>
19. Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: a potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):579-86. <https://doi.org/10.1002/art.21564>
20. Geng J, Xu H, Yu X, Xu G, Cao H, Lin G, et al. Rosuvastatin protects against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury of atherosclerosis in vitro. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):432-440. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9666>
21. Yinjuan T, Jianjun W, Yinglu G, Weijun C, Weijun T, Mingying L. [Effect of atorvastatin on LOX-1 and eNOS expression in collateral vessels of hypercholesterolemic rats]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019;39(11):1265-1272. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2019.11.01>. (in Chinese)
22. Hostenbach S, D'Haeseleer M, Kooijman R, De Keyser J. Modulation of Cytokine-Induced Astrocytic Endothelin-1 Production as a Possible New Approach to the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Pharmacol.* 2020;10:1491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01491>
23. Aslam M, Troidl C, Tanislav C, Rohrbach S, Gündüz D, Hamm CW. Inhibition of Protein Prenylation of GTPases Alters Endothelial Barrier Function. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):2. <https://doi.org/10.3390/ijms21010002>
24. John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J.* 2005;149(3):473. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.027>
25. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation.* 2001;103(18):2248-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2248>
26. Chang SN, Wu CK, Lai LP, Chiang FT, Hwang JJ, Tsai CT. The effect and molecular mechanism of statins on the expression of human anti-coagulation genes. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(19):3891-3898. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03100-w>
27. Viola F, Carnevale R, Pastori D, Pignatelli P. Antioxidant and antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(4):142-8. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2013.09.006>
28. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation.* 2002;105(15):1756-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015465.73933.3b>



29. Schol-Gelok S, van der Hulle T, Biedermann JS, van Gelder T, Klok FA, van der Pol LM, et al. Clinical effects of antiplatelet drugs and statins on D-dimer levels. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(7):e12944. <https://doi.org/10.1111/eci.12944>.
30. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222-232. <https://doi.org/10.2174/157016116666180817155058>.
31. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke*. 2000;31(10):2442-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2442>.
32. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):58-63. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000043456.48735.20>.
33. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 2010;159(6):1294-303. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00612.x>.
34. Kagami S, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K, et al. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2009;21(6):679-89. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxp037>.
35. Gilbert R, Al-Janabi A, Tomkins-Netzer O, Lightman S. Statins as anti-inflammatory agents: A potential therapeutic role in sight-threatening non-infectious uveitis. *Porto Biomed J*. 2017;2(2):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.01.006>.
36. Jameel A, Ooi KG, Jeffs NR, Galatowicz G, Lightman SL, Calder VL. Statin Modulation of Human T-Cell Proliferation, IL-1 $\beta$  and IL-17 Production, and IFN- $\gamma$  T Cell Expression: Synergy with Conventional Immunosuppressive Agents. *Int J Inflam*. 2013;2013:434586. <https://doi.org/10.1155/2013/434586>.
37. Krysiak R, Okopien B. The effect of ezetimibe and simvastatin on monocyte cytokine release in patients with isolated hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(4):505-12. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318211703b>.
38. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001;7(6):687-92. <https://doi.org/10.1038/89058>.
39. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>.
40. Totura AL, Whitmore A, Agnihotram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio*. 2015;6(3):e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>.
41. Yuan X, Deng Y, Guo X, Shang J, Zhu D, Liu H. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(1):292-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.091>.
42. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99:417-35. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.018>.
43. Fedson DS. Clinician-initiated research on treating the host response to pandemic influenza. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):790-795. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1378292>.
44. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int*. 2014;2014:872370. <https://doi.org/10.1155/2014/872370>.
45. Kumaki Y, Morrey JD, Barnard DL. Effect of statin treatments on highly pathogenic avian influenza H5N1, seasonal and H1N1pdm09 virus infections in BALB/c mice. *Future Virol*. 2012;7(8):801-818. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.71>.
46. Salomon R, Hoffmann E, Webster RG. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. Version 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(30):12479-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705289104>.
47. Belser JA, Szretter KJ, Katz JM, Tumpey TM. Simvastatin and oseltamivir combination therapy does not improve the effectiveness of oseltamivir alone following highly pathogenic avian H5N1 influenza virus infection in mice. *Virology*. 2013;439(1):42-6. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.01.017>.
48. Radigan KA, Ulrich D, Misharin AV, Chiarella SE, Soberanes S, Gonzalez A, et al. The effect of rosuvastatin in a murine model of influenza A infection. *PLoS One*. 2012;7(4):e35788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035788>.
49. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131(4):1006-12. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1997>.
50. Atamna A, Babitch T, Bracha M, Sorek N, Haim BZ, Elis A, et al. Statins and outcomes of hospitalized patients with laboratory-confirmed 2017-2018 influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(12):2341-2348. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03684-y>.
51. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205(1):13-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir695>.
52. Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18. *Infection*. 2020;48(1):51-56. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01335-0>.
53. Fedson DS. A practical treatment for patients with Ebola virus disease. *J Infect Dis*. 2015;211(4):661-2. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu474>.
54. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1107-14. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1584OC>.
55. Shen L, Mo H, Cai L, Kong T, Zheng W, Ye J, et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinases. *Shock*. 2009;31(5):500-6. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318189017a>.
56. Li Y, Cao Y, Zeng Z, Liang M, Xue Y, Xi C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- $\kappa$ B pathways. *Sci Rep*. 2015;5:8209. <https://doi.org/10.1038/srep08209>.
57. Fedson DS. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza



- and Ebola. *Ann Transl Med.* 2016;4(21):421. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.03>.
58. Fedson DS, Jacobson JR, Rordam OM, Opal SM. Treating the Host Response to Ebola Virus Disease with Generic Statins and Angiotensin Receptor Blockers. *mBio.* 2015;6(3):e00716. <https://doi.org/10.1128/mBio.00716-15>.
59. Fedson DS, Rordam OM. Treating Ebola patients: a 'bottom up' approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *Int J Infect Dis* 2015;36:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.04.019>
60. Pizzorno A, Padey B, Terrier O, Rosa-Calatrava M. Drug Repurposing Approaches for the Treatment of Influenza Viral Infection: Reviving Old Drugs to Fight Against a Long-Lived Enemy. *Front Immunol.* 2019;10:531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00531>.
61. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
62. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, et al. The Effects of ARBs, ACEis, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(7):909–914. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.018>.
63. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020:S1550-4131(20)30316-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
64. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *Br J Pharmacol.* 2020;10.1111/bph.15166. <https://doi.org/10.1111/bph.15166>. Epub ahead of print.
65. Scicali R, Di Pino A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(7):1068–1069. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.003>.
66. Neufeldt CJ, Cortese M, Acosta EG, Bartenschlager R. Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):125–142. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.170>.
67. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfeifferle S, Qu X, Deng H, et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008;381(2):215–21. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.08.026>.
68. Soto-Acosta R, Mosso C, Cervantes-Salazar M, Puerta-Guardo H, Medina F, Favari L, et al. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. *Virology.* 2013;442(2):132–47. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.003>.
69. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
70. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П., и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>
71. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Болдина М.В., Батюшин М.М., Аметов А.С., Арутюнов А.Г., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив.* 2020;92(9). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>

#### Информация об авторе

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

#### Information about the author

**Ekaterina I. Tarlovsky** — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of therapy and cardiology, Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia. ORCID:0000-0002-9659-7010. e-mail: etarlovskaya@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020

## ЛЕТОПИСЬ РАЗВИТИЯ РОСТОВСКОЙ ШКОЛЫ ФАРМАКОЛОГИИ

**А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн, Ю.С. Макляков***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, Россия*

В статье изложен исторический материал о фармакологической школе на Дону от времени ее появления до сегодняшних дней. Летопись Ростовской школы фармакологии неразрывно связана с историей развития Донской медицины, у истоков которой стояли выдающиеся исследователи и врачи. Современная Ростовская школа фармакологии объединяет в себе преемственность профессиональных навыков, верность научным традициям, а также прогрессивные научно-практические идеи и инновации.

**Ключевые слова:** фармакология, научная школа, кафедра.

**Для цитирования:** Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Макляков Ю.С. Летопись развития Ростовской школы фармакологии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):109-114.

**Контактное лицо:** Ганцгорн Елена Владимировна; gantsgorn@inbox.ru.

## CHRONICLE OF THE ROSTOV PHARMACOLOGY'S SCHOOL DEVELOPMENT

**A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn, Yu.S. Maklyakov***Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

The article presents historical review material of pharmacological school on the Don region from the time of its appearance up to the present day. The chronicle of the Rostov School of Pharmacology is inextricably linked with the history of the development of Don medicine, at the origins of which were outstanding researchers and doctors. The modern Rostov pharmacology's school combines the continuity of professional skills, loyalty to scientific traditions, as well as progressive scientific and practical ideas and innovations.

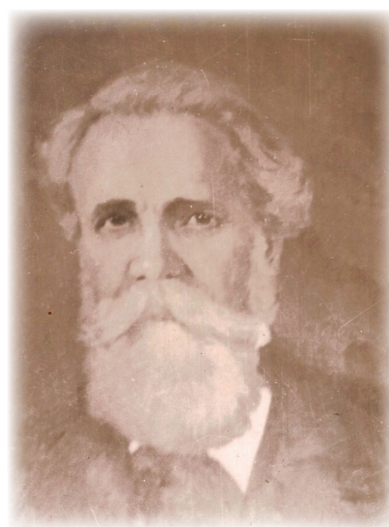
**Key words:** pharmacology, scientific school, department.

**For citation:** Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Maklyakov Yu.S. Chronicle of the Rostov Pharmacology's School Development. *South-Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(2):109-114.

**Corresponding author:** Elena V. Gantsgorn; gantsgorn@inbox.ru.

Ростовская школа фармакологов берет свое начало из Императорского Варшавского университета, который в 1915 г. был переведен в г. Ростов-на-Дону и переименован в Донской университет. Кафедрой фармакологии и фармации на медицинском факультете во времена Варшавского университета (1986 – 1916 гг.) заведовал доктор медицины, заслуженный профессор Владимир Иванович Никольский (фото 1).

Известный физиолог и фармаколог, ученик и последователь Николая Павловича Кравкова и Ивана Михайловича Догеля, он с 1915 г. являлся председателем и редактором «Варшавских университетских известий» и стал автором одного из первых учебников «Основы фармакологии на началах индивидуальных свойств организма» (Москва, 1915 г.). Главные научные труды В.И. Никольского — «О комбинированном назначении



**Фото 1. Никольский В.И.**

лекарств» (Еженедельная клиническая газета, 1889 г.); «Материалы к вопросу о соотношениях и о колебаниях отправления в организме человека в связи с индивидуализированным лечением» (Варшавские университетские известия, 1901 г.); «Об алкогольном опьянении, об алкоголизме и о мерах против них» (Варшавские университетские известия 1902 – 1903 гг.); «О вреде умеренного употребления алкогольных напитков» (1915 г.); «Фармакология. Введение к фармакологии и терапии. Об условиях действия лекарств» (Варшавские университетские известия, 1905 – 1906 гг.); «Медицина и больные. Принципы и методы индивидуализированного лечения» (Варшава, 1910 г.); «К вопросу об индивидуализированном лечении и предупреждении заболеваний» (Варшавские университетские известия, 1913 г.). Владимир Иванович Никольский заслуженно считается видным ученым-исследователем, основоположником биоритмологии в российской медицине и такого направления фармакологии, как хронофармакология.

С 1919 по 1955 гг. кафедрой фармакологии медицинского факультета Донского университета (с 1930 г. — Ростовский медицинский институт) заведовал доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РСФСР, дважды лауреат премии И.П. Павлова Иван Сергеевич Цитович (1876 – 1955 гг.) (фото 2).



Фото 2. Цитович И.С.

Научная деятельность Ивана Сергеевича была многогранна и охватывала проблемы физиологии, фармакологии и токсикологии. Предметом научного интереса И.С. Цитовича в области фармакологии были фармакодинамика гормонов и, в частности их эффекты на диурез, механизмы действия различных лекарственных веществ на центральную нервную систему. Одна из его работ «О действии алкоголя на секрецию желудка» в 1903 г. была удостоена премии Военно-медицинской академии.

В Петербургском женском медицинском институте И.С. Цитович под руководством И.П. Павлова выполнил докторскую диссертацию «Происхождение и образование натуральных условных рефлексов». Его диссертация была признана одной из самых блестящих диссертаций в школе И.П. Павлова.

И.С. Цитовичем впервые были обнаружены признаки скрытого авитаминоза. Кроме этого, Иван Сергеевич является основоположником нового направления — возрастной фармакологии. Споры педиатров о больших и малых дозировках для детей, применяемых часто эмпирически, получали научно-экспериментальное разрешение в работах И.С. Цитовича. Также известны работы И.С. Цитовича и в области промышленной токсикологии. Всего перу И.С. Цитовича принадлежат 126 научных работ. Под его руководством было защищено более 20 диссертаций, из которых 9 — докторские.

С 1960 по 1981 гг. кафедру фармакологии Ростовского государственного медицинского института возглавляла Нина Ильинична Николаева — профессор, доктор биологических наук, авторитетнейший на Дону ученый-медик (фото 3).



Фото 3. Николаева Н.И.

Свою докторскую диссертацию на тему «Об изменениях возбудимости нервных структур головного мозга при образовании условных рефлексов» Н.И. Николаева защитила в 1954 г. в МГУ. В течение 21 года своего заведования кафедрой Нина Ильинична осуществляла руководство над научными работами по фармакологии психотропных и нейротропных средств, лекарственных веществ сердечно-сосудистого профиля действия, а также средств, стимулирующих неспецифическую резистентность организма.

При этом научно-исследовательская деятельность велась по проблемам государственного значения: изыскание и изучение новых фармакологических средств; функционально-структурные основы системной деятельности головного



мозга и механизмы нейропластичности. Профессором Н.И. Николаевой была разработана и апробирована оригинальная методика прямого электрического раздражения через долгосрочно имплантированные в головной мозг электроды. В подавляющем большинстве выполненных диссертационных работ по проблемам нейро- и психофармакологии, вышедших под ее руководством, была использована именно эта методика. Под руководством Н.И. Николаевой защищено 24 кандидатских и 5 докторских диссертаций, опубликовано более 150 научных работ. В течение ряда лет Н.И. Николаева была научным секретарем Ростовского отделения Всесоюзного научного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, ученым секретарем ученого Совета по присуждению ученых степеней при биофаке Ростовского государственного университета.

Одним из учеников Нины Ильиничны был Каркищенко Николай Николаевич (фото 4), который в 1967 г. с отличием окончил Ростовский медицинский институт. В 1968 г. Николай Николаевич защитил кандидатскую диссертацию, в 1975 г. - докторскую диссертацию, и в 1977 г. ему было присвоено ученое звание профессора.



Фото 4. Каркищенко Н.Н.

В 1976 г. Николай Николаевич организовал первую в нашей стране кафедру клинической фармакологии, а с 1981 г. кафедра была объединена с кафедрой фармакологии под общим названием «Кафедра фармакологии и клинической фармакологии», которой он заведовал вплоть до 1986 г. В период 1979 – 1980 гг. — проректор по научной работе, а с 1980 по 1986 гг. — ректор Ростовского медицинского института.

За это время Н.Н. Каркищенко продолжил и приумножил традиции Ростовской школы фармакологов. Разработанная им концепция психоунитропизма лекарственных средств получила признание у нас в стране и за рубежом.

Использование современной исследовательской аппаратуры и средств вычислительной техники позволили решить многие теоретические и прикладные задачи фармакологии. Николай Николаевич Каркищенко подготовил 14 докторов наук и 45 кандидатов наук. Имеет более 480 печатных работ, в том числе более 20 монографий, 12 учебников и учебных пособий, более 40 патентов на изобретение. Многие работы Николая Николаевича посвящены космической фармакологии и военной тематике. Он является академиком Российской академии ракетных и артиллерийских наук, Международной академии астронавтики (Париж) и Российской академии наук. Николай Николаевич — лауреат Премии Ленинского комсомола в области науки и техники (1975 г.), Государственных Премий СССР (1987 и 1990 гг.) в области науки и техники и Премии Президиума РАМН (1995 г.), Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (2008 г.), имеет орден Трудового красного знамени (1985 г.), Орден Почета (2014 г.), 14 Государственных и ведомственных медалей, в том числе медаль «За отличие в медицинском обеспечении спортсменов сборных команд России» ФМБА России (2014 г.). В настоящее время Н.Н. Каркищенко работает научным руководителем в созданном им Научном центре биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (г. Москва), является главным редактором журнала «Биомедицина», рекомендованного ВАК РФ.

С 1986 по 2020 г. кафедре фармакологии и клинической фармакологии возглавлял доктор медицинских наук, профессор Макляков Юрий Степанович, продолжавший традиции Ростовской школы фармакологов, пройдя путь от аспиранта до заведующего кафедрой, а ныне – профессора кафедры (фото 5).



Фото 5. Макляков Ю.С.



Юрий Степанович имеет более 250 опубликованных научных работ, в том числе 2 учебника и более 30 методических рекомендаций и пособий, 15 патентов на изобретение, является членом Диссертационного Совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ России, членом правления Российского общества фармакологов, межрегиональной организации «Общество фармакоэкономических исследований», членом редколлегии журнала «Биомедицина», а также входит в состав формулярной комиссии при МЗ Ростовской области.

Под руководством Маклякова Ю.С. выполнено и защищено более 30 кандидатских и 2 докторские диссертации. Он участвовал в разработке лекарственных препаратов, имеющих прикладное значение в области вооружения, за что был награжден медалью «За заслуги в создании вооружения и военной техники» (2000 г.). В 2005 г. «За высокий профессионализм, большой личный вклад в развитие Донской науки» Ю.С. Макляков награжден Премией Губернатора области.



Фото 6. Хоронько В.В.

Большой вклад в развитие Ростовской школы фармакологов внес доктор биологических наук, профессор Хоронько Владимир Владиленович (1950 – 2010 гг.), основной сферой интересов которого был фармакокинетический анализ действия лекарственных средств различных фармакологических групп. Под его руководством были защищены 2 докторские и 4 кандидатские диссертации, написаны 2 монографии, 1 справочник и более 200 научных публикаций и учебно-методических пособий (фото 6).

С 2020 г. заведующим кафедрой фармакологии и клинической фармакологии является доктор медицинских наук, доцент Сафроненко Андрей Владимирович, в 2001 г. с отличием

окончивший лечебно-профилактический факультет Ростовского государственного медицинского университета (фото 7).



Фото 7. Сафроненко А.В.

В 2004 г., являясь стипендиатом Президента РФ, прошел научную стажировку в Институте фармакологии и токсикологии университета им. Вильгельма (г. Мюнстер, ФРГ). На кафедре фармакологии и клинической фармакологии Андрей Владимирович прошел путь от аспиранта до профессора, а теперь — и до заведующего. Проводя многогранную научную работу, А.В. Сафроненко самостоятельно и в соавторстве опубликовал более 80 научных работ и 5 учебно-методических пособий, руководит выполнением 5 диссертационных исследований.

Кроме этого, Андрей Владимирович активно занимается общественной работой: является деканом лечебно-профилактического факультета, председателем объединенного совета лечебно-профилактического факультета, военного учебного центра и стоматологического факультета РостГМУ, участником всероссийского проекта по подготовке научных кадров в области фармакологии и клинической фармакологии Министерства здравоохранения РФ, членом государственной экзаменационной комиссии Министерства образования Ростовской области, главным внештатным специалистом по клинической фармакологии Министерства здравоохранения Ростовской области. За время своей научно-практической деятельности А.В. Сафроненко удостоен многочисленных поощрений от руководства РостГМУ, имеет Благодарность Министерства здравоохранения Ростовской области, Благодарность и Почетную грамоту Министерства здравоохранения РФ, Почетную грамоту Законодательного собрания Ростовской области, награжден медалью «100 лет Профсоюзам России».

Сотрудники кафедры фармакологии и кли-

нической фармакологии в течение многих лет успешно совмещают учебную, научную и лечебную работу. Ими были разработаны 3 новых лекарственных средства (бализ, флуренизид, серебросодержащий детергент), вошедшие в клиническую практику.

Кроме этого, коллектив принимает активное участие в научной жизни отечественного и мирового фармакологического сообщества, регулярно выступает с докладами на представительных конгрессах и форумах российского и международного масштаба, посвященных наиболее актуальным проблемам фармакологии. Действуя на стыке целого ряда фундаментальных и клинических дисциплин, сотрудники кафедры постоянно участвуют в работе не только современных профильных фармакологических форумов (III съезда фармакологов России «Фармакология практическому здравоохранению» (г. Санкт-Петербург), Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство», IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (г. Казань), V съезда фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (г. Ярославль), ежегодной научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (г. Москва)), но и множества смежных форумов, таких как XI Конгресс Международной Ассоциации Морфологов, VI съезд анатомов, гистологов и эмбриологов России, XIII и XVII Международный конгресс по реабилитации в медицине и иммунореабилитации (ОАЭ, Дубай; США, Нью-Йорк), Международная конференция «Физиология и патология иммунной системы» и IV Междуна-

родная конференция по иммунотерапии», посвященные 100-летию присуждения И.И. Мечникову Нобелевской премии, V Национальный конгресс терапевтов, III Всероссийский Конгресс дерматовенерологов, XIX Конгресс Европейской академии дерматологии и венерологии (Швеция, Гетеборг), XXII Всемирный Конгресс дерматологов (Ю. Корея, Сеул), XIV Международная научная конференция «Здоровье семьи — XXI век» (Италия, Римини), II – VI съезды терапевтов Юга России (г. Ростов-на-Дону).

В 2006 г. коллективом кафедры была организована Всероссийская научно-практическая конференция «Проблемы клинической фармакологии и моделирования в фармакологии и биомедицине», в которой приняли участие более 550 специалистов разного профиля, среди них руководители кафедр медицинских вузов, главные клинические фармакологи территориальных органов здравоохранения, научные сотрудники ведущих медицинских НИИ, практические врачи.

В 2019 г. коллективом кафедры была проведена региональная научно-практическая конференция «Рациональная антимикробная терапия и современный взгляд на борьбу с резистентностью» (г. Ростов-на-Дону), в которой приняли участие более 150 специалистов разного профиля, среди них руководители кафедр медицинских вузов, главные клинические фармакологи территориальных органов здравоохранения, практические врачи. Данный проект решено продолжить на ежегодной основе, как межрегиональный.

Все сотрудники кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ (фото 8)



Фото 8. Коллектив кафедры фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ, 2019 г.

являются членами Ассоциации фармакологов Ростовской области - регионального отделения Общероссийской общественной организации «Российское научное общество фармакологов», активно взаимодействующей со всеми региональными отделениями России, Научным центром биомедицинских технологий РАМН, НИИ фармакологии РАМН, Ростовским областным научно-медицинским обществом терапевтов.

Основными задачами Общества фармакологов являются содействие научной разработке вопросов теории медицины и практики в области фармакологии и клинической фармакологии; оказание научной и практической помощи учреждениям и организациям по вопросам адекватности лекарственных закупок, экономии средств бюджета на лекарственное обеспечение; участие в разработке и внедрении стандартов оказания медицинской помощи и протоколов ведения больных, клинических рекомендаций; содействие анализу и комплексному изучению безопасности лекарственной терапии; участие в разработке научно обоснованной системы подготовки специалистов по профилю Общества; содействие повышению квалификации членов Общества, расширение и углубление их профессиональных знаний и навыков; организация и участие в работе симпозиумов, конференций, выставок и других мероприятий различного уровня по вопросам рациональной лекарствен-

ной терапии и ее безопасности; оказание консультативной и информационной помощи по вопросам лекарственной терапии.

На сегодняшний день кафедра фармакологии и клинической фармакологии РостГМУ представляет собой мультифункциональное подразделение, осуществляющее образовательную деятельность по дисциплинам «фармакология» и «клиническая фармакология» для обучающихся всех факультетов, «клиническая фармакология» - для ординаторов и врачей. Кроме того, на кафедре проводится обучение по программам высшего послевузовского образования в очной и заочной аспирантуре. Кафедра разработала выездные курсы для практического здравоохранения региона в рамках системы непрерывного медицинского образования. Сотрудниками кафедры ведется активная научная работа в направлении изучения эффективности и безопасности лекарственных средств. Научные достижения кафедры регулярно освещаются в рамках научно-практических мероприятий различного уровня.

Ростовская школа фармакологии, пройдя более, чем вековой путь истории, на современном этапе своего развития, гармонично объединяет в себе преемственность профессиональных навыков, верность научным традициям, уважение к учителям, а также прогрессивные научно-практические идеи и инновации.

#### Информация об авторах

**Сафроненко Андрей Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: andrejsaf@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4625-6816.

**Ганцгорн Елена Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: gantsgorn@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0627-8372.

**Макляков Юрий Степанович**, д.м.н., проф., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; e-mail: maklus005@gmail.com.

#### Information about the authors

**Andrey V. Safronenko**, Dr. Sci. (Med.), associate professor, Head of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: andrejsaf@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4625-6816.

**Elena V. Gantsgorn**, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: gantsgorn@inbox.ru; ORCID ID: 0000-0003-0627-8372.

**Yuri S. Maklyakov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; e-mail: maklus005@gmail.com.



© Коллектив авторов, 2020

## РОЛЬ ВОЛОНТЕРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И В ПОВЫШЕНИИ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ

**Е.В. Чаплыгина, С.В. Шлык, О.И. Сылка, А.Н. Фисунова***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия*

Медицинская волонтерская деятельность дает возможность будущим специалистам, оказывая безвозмездную помощь практическому здравоохранению, приобретать личностные и профессиональные качества, необходимые для студента медицинского университета. Волонтеры-медики реализуют множество масштабных акций и проектов, направленных на профилактику хронических неинфекционных и других социально-значимых заболеваний, на популяризацию здорового образа жизни. Результатом работы является повышение информированности населения, так как профилактическое направление — важная составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

**Ключевые слова:** волонтерская деятельность, здоровый образ жизни, профилактика, добровольчество.

**Для цитирования:** Чаплыгина Е.В., Шлык С.В., Сылка О.И., Фисунова А.Н. Роль волонтерской деятельности в профилактике хронических неинфекционных заболеваний и в повышении приверженности здоровому образу жизни. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):115-120.

**Контактное лицо:** Фисунова Ангелина Николаевна, angelinafisunova@gmail.com.

## THE ROLE OF VOLUNTEERISM IN THE PREVENTION OF CHRONIC NONCOMMUNICABLE DISEASES AND IN INCREASING ADHERENCE TO A HEALTHY LIFESTYLE

**E.V. Chaplygina, S.V. Shlyk, O.I. Sylka, A.N. Fisunova***Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Medical volunteerism gives an opportunity for future specialists to provide free assistance to practical healthcare, as well as to acquire personal and professional qualities required for a student at a medical university. Medical volunteers are implementing many large-scale campaigns and projects aimed at the prevention of chronic non-communicable diseases and other socially significant diseases, and at promoting a healthy lifestyle. The results of the work are to increase public awareness, as preventive measures are an important component of the healthcare system, aimed at the formation of the population's medical and social activity and motivation for a healthy lifestyle.

**Keywords:** volunteer activity, healthy lifestyle, prevention, volunteerism.

**For citation:** Chaplygina E.V., Shlyk S.V., Sylka O.I., Fisunova A.N. The role of volunteerism in the prevention of chronic noncommunicable diseases and in increasing adherence to a healthy lifestyle. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):115-120.

**Corresponding author:** Angelina N. Fisunova, angelinafisunova@gmail.com.

Волонтерская деятельность в России имеет большую историю. Еще в XIX в. появились первые «некоммерческие общественные организации», называемые земствами. В конце 70-х гг. XIX в. монахини Свято-Никольского монастыря в Москве стали первыми сестрами милосердия в мире, по собственной воле отправившимися на фронт помогать раненым воинам [1]. 2018 г. в Российской Федерации был объявлен Годом

Добровольца и на сегодняшний день волонтерство очень популярно среди людей самых разных возрастов.

Движение «Волонтеры-медики», основанное в 2013 г. активистами проекта «Волонтеры Склифа», в 2016 г. получило официальный статус Всероссийской общественной организации. Сегодня Всероссийское общественное движение (ВОД) «Волонтеры-медики» является одной из



крупнейших добровольческих организаций в сфере здравоохранения не только в России, но и в Европе<sup>1</sup>.

Миссия волонтеров-медиков заключается в возрождении традиций милосердия и оказании помощи практическому здравоохранению, направленной на сохранение здоровья нации.

Волонтерская работа является одним из реальных путей улучшения качества подготовки будущих врачей, так как способствует формированию у студентов профессиональных и социальных компетенций [2].

Волонтеры-медики принимают участие и сами становятся организаторами большого количества мероприятий, на которых рассказывают в доступной форме о том, как сохранить здоровье. Добровольцы мотивируют граждан придерживаться принципов здорового образа жизни, проводят системную работу, используя большое количество различных форматов и масштабные информационные кампании, направленные на изменение их отношения к собственному здоровью и укрепление физического и психического здоровья населения России.

Мероприятия проводятся в рамках Федеральных программ Всероссийского Общественного Движения «Волонтеры-медики», региональных проектов в сфере здравоохранения, уникальных проектов студентов Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ).

Работа в сфере медицинского волонтерства осуществляется студентами регулярно в течение всего года на базе РостГМУ, больниц и поликлиник города Ростова-на-Дону (ГКУЗ Ростовской области «Дом ребенка № 4 специализированный с органическим поражением центральной нервной системы с нарушением психики, МБУЗ «Детская городская больница №1 города Ростова-на-Дону», МБУЗ «Городская поликлиника №1 города Ростова-на-Дону», МБУЗ «ГБСМП г. Ростова-на-Дону» и др.), в домах престарелых, на городских площадках (публичные библиотеки, торговые центры, офисы, парки и другие места массового скопления людей).

Мы благодарим за оказание существенной поддержки дирекцию Всероссийского Общественного Движения «Волонтеры-медики» Министерства здравоохранения Ростовской области, Комитет по молодежной политике Ростовской области, Управление здравоохранения города Ростова-на-Дону, администрацию медицинских учреждений города Ростова-на-Дону, Донской волонтерский центр.

Одним из масштабных проектов волонтеров-медиков является Всероссийская акция «#ДоброВсело», в ходе которой добровольцы (студенты и врачи-ординаторы РостГМУ) посещают

фельдшерско-акушерские пункты (ФАП) Ростовской области с целью оказания помощи медицинским работникам в диспансеризации населения, а также проведении профилактических информационных бесед и лекций. Ежегодно волонтеры совершают не менее четырех выездов в муниципальные образования Ростовской области (рис. 1).



**Рис. 1. Волонтеры-медики РостГМУ. Всероссийская акция #ДоброВсело, Аксайский район, пос. Дорожный, фельдшерско-акушерский пункт, 28.09.2019.**

Большую популярность в регионе получила акция «Здоровое сердце», в рамках которой проводится информирование населения о методах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обучение жителей области правильному измерению уровня артериального давления. В рамках данного направления реализуется Федеральная программа «Оберегая сердца», цель которой — увеличение продолжительности здоровой жизни населения и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Около 25 мероприятий и акций в год проводятся с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2, 3).

Волонтерами-медиками активно реализуется программа «ОнкоПатруль» по профилактике онкологических заболеваний и формированию онконастороженности. Задачами программы являются просвещение населения по вопросам

<sup>1</sup> <https://волонтеры-медики.рф/o-nas/>



Рис. 2. Волонтеры РостГМУ, проф. А.И. Чесникова и главный кардиолог г. Азова Е.А. Лаврик во время проведения «Дней знаний о сердечной недостаточности» для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, г. Азов, 15.05.2019 г.



Рис. 3. Всероссийская акция #ДоброВСело, Кагальницкий район, хутор Николаевский, фельдшерско-акушерский пункт, 5.10.2019.

устранения факторов риска развития онкологических заболеваний, формирование навыков самодиагностики, моделирование осознанной необходимости прохождения диспансеризации и

своевременных медицинских осмотров, повышение юридической и медицинской грамотности в рамках диспансеризации, определение здорового образа жизни, как одного из приоритетных



факторов профилактики. Формат мероприятий заключается в проведении профилактических бесед, квестов, брейн-рингов, викторин в зависимости от возраста целевой аудитории, а также раздача информационных буклетов [3].

Актуальным направлением деятельности волонтеров РостГМУ является реализация проекта «Вместе против ВИЧ», цель которого — профилактика ВИЧ-инфекции среди населения посредством системного проведения просветительских мероприятий. Целевая аудитория — подростки, учащиеся средних специальных учебных заведений, высших учебных заведений, представители незащищенных слоев населения, а также трудовые коллективы (рис. 4).

Регулярно проводится акция «Новый Ростов —

здоровый Ростов», инициированная Управлением здравоохранения города Ростова-на-Дону, объединяющая все направления медицинской деятельности волонтеров. Важность акции заключается в широком своевременном охвате диспансеризацией различных возрастных групп населения города.

Большим успехом в Ростовской области пользуется Всероссийская социально-профилактическая программа «Здоровье суставов — в надежных руках», а именно уникальный проект региона «Школа здоровья суставов», который заключается в масштабной информационно-просветительской работе со взрослым населением, направленной на создание комплексного представления о факторах риска развития дегенеративных заболеваний су-



Рис. 4. Работа мобильного пункта экспресс-тестирования на ВИЧ в рамках акции «СТОП ВИЧ/СПИД», г. Ростов-на-Дону, 23.11.2019.



Рис. 5. Волонтеры -медики РостГМУ проводят профилактическую гимнастику и мастер-класс по скандинавской ходьбе, Центр социального обслуживания населения Советского района, Ростов-на-Дону, 28.10.2019.

ставов, а также на обучение основным навыкам сохранения здоровья опорно-двигательного аппарата [4]. Структура школы включает в себя комплекс занятий, таких как профилактическая гимнастика и мастер-классы по скандинавской ходьбе. Около 45 занятий в течение года проводится по программе «Школа здоровья суставов» (рис. 5, 6).

В сфере профилактики йододефицитных заболеваний в регионе проводятся мероприятия в рамках акции «Соль + йод: IQ сэкономит» по повышению информированности населения о росте заболеваемости йододефицитными заболеваниями, их последствиях и мерах профилактики.

Благодаря волонтерской деятельности в сфе-

ре здравоохранения в регионе уже отмечены положительные тенденции в повышении культуры здоровья граждан и формировании у них мотивации к здоровому образу жизни. Активная системная работа членов ВОД «Волонтеры-медики» приводит к тому, что все большее количество людей задумывается о своем здоровье, способствует повышению медицинской грамотности населения в сфере профилактики социально-значимых заболеваний и хронических неинфекционных заболеваний, популяризации здорового образа жизни, улучшению качества жизни населения в целом (рис. 7).



Рис. 6. Волонтеры-медики РостГМУ проводят профилактическую гимнастику. Центр социального обслуживания населения Кировского района, Ростов-на-Дону, 24.10.2019.



Рис. 7. Волонтеры-медики РостГМУ, губернатор Ростовской области В.Ю. Голубев, председатель Комитета по молодежной политике Ростовской области Ю.Ю. Лескин. Награждение волонтеров памятными медалями Президента РФ за работу в рамках акции #МыВместе, Ростов-на-Дону, 27.06.2020.



#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Биякова Е.А., Демидович Е.А. К вопросу об истории возникновения волонтерства. *Вестник науки и образования*. 2019;15(69):73-74. eLIBRARY ID: 39184337
2. Дмитриев В.А., Лукас Н.В., Павлова Н.В. *Волонтерская работа как метод личностного становления студента-медика*. ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 2018.
3. *Концепция Федеральной программы по профилактике онкологических заболеваний и онконастороженности*. ВОД «Волонтеры-медики». М.: 2019.
4. *Концепция Всероссийской социально-профилактической программы «Здоровье суставов в надежных руках» по профилактике дегенеративных заболеваний суставов*. ВОД «Волонтеры-медики». М.: 2019.

#### Информация об авторах

**Чаплыгина Елена Викторовна**, д.м.н., проф., проректор по социальным вопросам и воспитательной работе ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID 0000-0002-2855-4203.

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

**Сылка Ольга Ивановна**, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

**Фисунова Ангелина Николаевна**, студент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: amgelinafisunova@gmail.com.

#### Information about the authors

**Elena V. Chaplygina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Social Issues and Educational Work, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0002-2855-4203.

**Sergey V. Shlyk**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Olga I. Sylka**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

**Angelina N. Fisunova**, student of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: amgelinafisunova@gmail.com.