

Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russia Journal
of Therapeutic Practices

№ 3 /2020

Том
Vol. 1



ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY
РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону

Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

T.1, №3, 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

Адрес редакции и издателя:

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

Адрес типографии:

г. Ростов-на-Дону, пл. Рабочая, 25
Тел. (863) 263-05-56
Дата печати: 20.12.2020. Зак. № 1113
Тираж: 100 экз. Цена свободная

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

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

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, №3, 2020

EDITOR-IN-CHIEF:

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

DEPUTY CHIEF EDITOR:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

HSCIENCE EDITOR:

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

Postal address:

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

Address of the printing house:

25, Rabochaya square, Rostov-on-Don
Tel. (863) 263-05-56
Print date: 20.12.20. Order 1113.
Circulation: 100. Price is free

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

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

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

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

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

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

Шавкута Г.В., Яковлева Н.В., Шнюкова Т.В.

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ И НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ
КАК ПРЕДИКТОРЫ МОЗГОВЫХ И КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ.....7–15

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

РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ФОКУС НА ПОРАЖЕНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА16–26

Горблянский Ю.Ю., Контарович Е.П., Пономарева О.П., Волынская Е.И., Крищенко В.Н.

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ И РИСК НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (ТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР).....27–36

Ефремов В.В., Долгушева Ю.А., Ндигокубайо Б.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ В СТРАНАХ АФРИКАНСКОГО КОНТИНЕНТА.....37–43

Оригинальные исследования

Фомин И.В., Виноградова Н.Г.

ОБОСНОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ44–53

Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А.

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ:
РОЛЬ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА54–62

Колосова К.С., Григорьева Н.Ю., Косюга Ю.И.

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ
ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ИБС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА63–67

Крючкова О.Н., Бубнова М.А., Бубнов С.Е.

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ХОДЬБЫ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ68–74

Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В.

ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ЧТО МОЖЕТ ПОВЫШАТЬ РИСКИ РАЗВИТИЯ
ТРОМБОГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ?75–83

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Зельцер А.Н., Морданов С.В., Бурнашева Е.В., Сизякина Л.П.,

Харитонов М.В., Рябикина Е.В., Герасимова О.В., Нагорная Г.Ю., Мацуга А.А., Дятчина Л.И.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ84–90

Клинические случаи

Батюшин М.М., Броницкая Н.А., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Богомолова К.Р.

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ МЕМБРАНОЗНОЙ
НЕФРОПАТИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ).....91–94

Космачева Е.Д., Яковенко М.С., Юмукан К.А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ПАЦИЕНТА С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С95–102

Страницы истории

Терентьев В.П., Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Гасанов М.З.

РОСТОВСКОЕ ОБЛАСТНОЕ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ:
ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ (90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПОСВЯЩАЕТСЯ).....103–115

Жарова Ю.С., Терентьев В.П., Жаров Л.В.

«ХОЛЕРНОЕ» ЛЕТО ДОКТОРА ЧЕХОВА: К 160-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ А.П. ЧЕХОВА.....116–120

CONTENTS:

Reviews

<i>Shavkuta G.V., Yakovleva N.V., Shnyukova T.V.</i> ATHEROSCLEROTIC AND NON-ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN BRACHIOCEPHALIC ARTERIES AS PREDICTORS OF CEREBRAL AND CORONARY EVENTS	7–15
<i>Litvinova M.S., Khaishcheva L.A., Shlyk S.V.</i> RESISTANT HYPERTENSION: FOCUS ON VASCULAR LESIONS	16–26
<i>Gorblyansky Y.Y., Kontorovich E.P., Ponamareva O.P., Volynskaya E.I., Krishchenko V.N.</i> PSYCHOSOCIAL OCCUPATIONAL FACTORS AND THE RISK OF HEALTH ISSUES IN HEALTHCARE WORKERS	27–36
<i>Efremov V.V., Dolgusheva U.A., Ndiokubvayo B.</i> EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF EPILEPSY IN THE COUNTRIES OF THE AFRICAN CONTINENT	37–43

Origins

<i>Fomin I.V., Vinogradova N.G.</i> RATIONALE OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE RUSSIAN FEDERATION	44–53
<i>Statsenko M.E., Fabritskaya S.V., Ryndina Y.A.</i> KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND OBESITY: THE ROLE OF LEPTIN AND ADIPONECTIN	54–62
<i>Kolosova K.S., Grigoreva N.Y., Kosuga Y.I.</i> HIGH-FREQUENCY ELECTROCARDIOGRAPHY AS AN ADDITIONAL METHOD FOR DIAGNOSING MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHD OF VARIOUS AGES	63–67
<i>Kryuchkova O.N., Bubnova M.A., Bubnov S.E.</i> INFLUENCE OF DOSED WALKING ON THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	68–74
<i>Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V.</i> THROMBOSIS AND BLEEDING AFTER ENDOPROSTHETICS OF LARGE JOINTS OF THE LOWER EXTREMITIES: WHAT CAN INCREASE THE RISK OF THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS?	75–83
<i>Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Zeltser A.N., Mordanov S.V., Burnasheva E.V., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Ryabikina E.V., Gerasimova O.V., Nagornaya G.Yu., Matsuga A.A., Dyatchina L.I.</i> POSSIBILITIES OF EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DEPENDING ON THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE DISEASE	84–90

Clinical cases

<i>Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Bogomolova K.R.</i> EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF RITUXIMAB IN TREATMENT-RESISTANT MEMBRANOUS NEPHROPATHY	91–94
<i>Kosmachova E.D., Iakovenko M.S., Yumukian K.A.</i> A CLINICAL CASE OF ULCERATIVE COLITIS IN A PATIENT WITH VIRAL HEPATITIS C	95–102

Pages of history

<i>Terentyev V.P., Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Gasanov M.Z.</i> ROSTOV REGIONAL SCIENTIFIC MEDICAL SOCIETY OF THERAPISTS: HISTORY AND PRESENT (DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY)	103–115
<i>Zharova Yu.S., Terentyev V.P., Zharov L.V.</i> «CHOLERA» SUMMER OF DOCTOR CHEKHOV: ON THE 160TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF A.P. CHEKHOV	116–120

Глубокоуважаемые коллеги!

От лица редакции рада приветствовать Вас на страницах Южно-Российского журнала терапевтической практики. В этом номере журнала вниманию читателей предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев и страницы истории, посвященные юбилейным датам.

Надеемся, что большой интерес у читателей вызовут обзоры, в которых представлены современные взгляды на актуальные проблемы клинической практики.

В обзоре, посвященном атеросклеротическим и неатеросклеротическим изменениям брахиоцефальных артерий (авторы Шавкута Г.В., Яковлева Н.В., Шнюкова Т.В.), дана оценка распространенности различных видов аномалий сосудов, описаны современные методы диагностики и терапии, представлены данные о необходимости профилактики ишемии мозга и сердца у лиц с бессимптомным течением заболеваний брахиоцефальных артерий.

Весьма актуальным представляется освещение проблемы резистентной гипертонии в статье М.С. Литвиновой, Л.А. Хаишевой, С.В. Шлыка, в которой особое внимание уделено патогенетическим механизмам формирования истинной резистентности, современным подходам к диагностике и оптимизации медикаментозной терапии.

В тематическом обзоре, подготовленном Ю.Ю. Горблянским с соавторами, проведен анализ современных представлений о производственных психосоциальных и традиционных факторах стресса у медицинских работников, рассмотрены перспективы первичной профилактики развития болезней системы кровообращения и профессионального выгорания в медицинской среде.

Статья В.В. Ефремова, Ю.А. Долгушевой и Б. Ндихокубвайо посвящена клинко-эпидемиологическим особенностям эпилепсии в странах Африканского континента. Авторами описана взаимосвязь частоты заболеваемости эпилепсией с наличием эндемичных нейроинфекций, на основании имеющихся данных литературы сделаны выводы о необходимости усиления мер по профилактике инфекций центральной нервной системы с целью снижения заболеваемости и смертности от эпилепсии.

На страницах журнала вашему вниманию предложены результаты ряда оригинальных исследований. Большой научный и практический интерес представляют статьи, посвященные оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, уточнению патогенетических аспектов поражения почек у больных сердечной недостаточностью, вопросам диагностики ишемии миокарда у пациентов различного возраста, роли физической реабилитации в лечении больных с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, проблеме тромбогеморрагических осложнений после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей. Заслуживают внимания результаты исследования, показавшие возможности эффективной противоопухолевой терапии у больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от возраста, коморбидности, генетических факторов, клинической картины.



Традиционно в номер включено описание клинических случаев. Интересным представляется опыт успешного применения ритуксимаба при резистентной к терапии мембранозной нефропатии, описанный М.М. Батюшиным с соавторами. Второй клинический случай посвящен проблеме ведения больного с сочетанием язвенного колита и вирусного гепатита С. Коллективом авторов (Е.Д. Космачева, М.С. Яковенко, К.А. Юмукян) показано, что адекватная противовирусная терапия позволяет продлить ремиссию, предотвратить осложнения, оказывает влияние на качество и продолжительность жизни.

В честь 90-летия Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов представлен исторический материал, раскрывающий деятельность общества от истоков его зарождения до настоящих дней.

Безусловно, внимание врачей привлечет статья об участии А.П. Чехова в борьбе с эпидемией холеры 1892 г., которая была написана к 160-летию со дня рождения врача и писателя с мировым именем (авторы Ю.С. Жарова, В.П. Терентьев, Л.В. Жаров).

Мы надеемся, что знакомство с очередным номером журнала будет интересным как практикующим врачам, так и специалистам, занимающимся научной деятельностью.

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

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-7-15

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ И НЕАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРЕДИКТОРЫ МОЗГОВЫХ И КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ

Г.В. Шавкута, Н.В. Яковлева, Т.В. Шнюкова

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

В обзоре представлены анатомо-физиологические особенности системы брахиоцефальных артерий (БЦА) атеросклеротической и неатеросклеротической природы. Оценивается распространённость различных видов аномалий БЦА и возможное влияние на развитие мозговых и коронарных событий. Описаны современные методы диагностики и подходы к терапии изучаемой проблемы. Обсуждается необходимость профилактики ишемии мозга и сердца у лиц с бессимптомным течением заболеваний БЦА, а также значимость понимания анатомии аномального строения и вариативности хода БЦА, имеющих первостепенное значение при проведении хирургических вмешательств.

Ключевые слова: брахиоцефальные артерии; атеросклероз; ангиография; ультразвуковое сканирование; аномалии строения сосудов; патологическая извитость артерии; кинкинг; койлинг; «бычья дуга»; артерия люзория.

Для цитирования: Шавкута Г.В., Яковлева Н.В., Шнюкова Т.В. Атеросклеротические и неатеросклеротические изменения брахиоцефальных артерий как предикторы мозговых и коронарных событий (обзор литературы). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-7-15.

Контактное лицо: Наталья Владимировна Яковлева, brungyl@yandex.ru.

ATHEROSCLEROTIC AND NON-ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN BRACHIOCEPHALIC ARTERIES AS PREDICTORS OF CEREBRAL AND CORONARY EVENTS

G.V. Shavkuta, N.V. Yakovleva, T.V. Shnyukova

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

The review presents the anatomical and physiological features of the system of brachiocephalic arteries (BCA) of atherosclerotic and non-atherosclerotic nature. The prevalence of various types of BCA anomalies and the possible impact on the development of cerebral and coronary events are estimated. The modern diagnostic methods and approaches to the treatment of the problem under study are described. The need to prevent ischemia of the brain and heart in individuals with asymptomatic BCA diseases is discussed, as well as an understanding of the anatomy of the abnormal structure and variability of the BCA course, which is of paramount importance during surgical interventions.

Key words: brachiocephalic arteries; atherosclerosis; angiography; ultrasound scanning; anomalies of the structure of blood vessels; pathological tortuosity of the artery; kinking, coiling; "bovine arch"; arteria lusoria.

For citation: Shavkuta G.V., Yakovleva N.V., Shnyukova T.V. Atherosclerotic and non-atherosclerotic changes in brachiocephalic arteries as predictors of cerebral and coronary events (literature review). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):7-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-7-15.

Corresponding author: Natalia V. Yakovleva, brungyl@yandex.ru.

Своевременная оценка анатомических особенностей брахиоцефальных артерий (БЦА) является чрезвычайно важной и актуальной в свете современных тенденций роста заболеваемости и смертности от церебро- и кардиоваскулярных заболеваний во всём мире. Основ-

ным этиологическим фактором как острых, так и хронических нарушений кровообращения в бассейне БЦА (90% всех случаев) является атеросклеротическое стенозирующее поражение сосудистой стенки. Кроме этого, учеными разных стран обсуждается клиническая значимость

врожденной патологии сосудов как фактора риска ишемии мозга и сердца. На сегодняшний день из известных аномалий анатомического строения и хода БЦА наиболее распространены патологические извитости, реже встречаются аберрации, нарушения развития соединительнотканых участков или мышечного слоя артерий — фиброзно-мышечные дисплазии, гипоплазии, аневризмы. В единичных случаях выявляются «патологические клапаны», дубликатуры интимы артерии [1].

Анатомический экскурс

Аорта — основная артерия кровеносной системы, выходящая из левого желудочка сердца. Обычно от дуги аорты отходят три большие ар-

терии: брахиоцефальный ствол (БЦС), разделённый на правую общую сонную артерию (ОСА) и правую подключичную артерию (ПКА), левая ОСА и левая ПКА. Все вместе это брахиоцефальные артерии (БЦА), обеспечивающие кровоснабжение головы, шеи и верхних конечностей. От левой и правой ПКА отходят парные позвоночные артерии (ПА) [2; 3] (рис. 1).

Сонные артерии формируют каротидный бассейн. Обе ОСА разделяются на наружную и внутреннюю. Внутренние сонные артерии обеспечивают около 70–85% притока крови к мозгу. ПА объединяются в полости черепа в базилярную артерию (БА), формируя вертебро-базилярный бассейн. По разным данным, позвоночные артерии обеспечивают около 15–30% притока крови к головному мозгу, кровоснабжая задние отделы моз-



Рисунок 1. Дуга аорты и брахиоцефальные артерии.

га (продолговатый мозг, шейный отдел спинного мозга и мозжечок). Возле основания черепа магистральные артерии (ветви внутренних сонных артерий и ветви базилярной артерии) образуют Виллизиев круг, от которого и отходят артерии, поставляющие кровь в ткани головного мозга¹.

Атеросклеротическое поражение БЦА — это окклюзионно-стенотические изменения БЦА, способные приводить к ишемии головного мозга и верхних конечностей вследствие нарушения притока крови или эмболизации [4]. Атеросклероз БЦА выявляют с помощью ультразвукового дуплексного (УЗДС) или триплексного (УЗТС) сканирования артерий, прежде всего, в виде локального утолщения внутренней (интима) и средней (медиа) оболочек артерий в сочетании с эхогенными образованиями, выступающими в просвет сосуда.

Ультразвуковое дуплексное сканирование выполняет две функции (поэтому называется дуплекс): 1) В-режим (серошкальное изображение) позволяет визуально оценить сосуд: извитость хода, утолщение стенок, наличие тромбов, бляшек, аномалий развития, установленные стенты и пр.; 2) доплерография определяет скорость и направление кровотока (основана на доплеровском эффекте: при отражении звуковой волны от движущегося объекта меняется её характеристика, что аппаратура и переводит в график).

Триплексное ультразвуковое сканирование сосудов выполняет три функции (поэтому называется триплекс): первые две функции такие же, как у дуплекса; третья — цветовое картирование, которое при помощи красного и синего цветов различной интенсивности позволяет

¹ Сосуды головы и шеи. Анатомия. Видеоатлас доктора Роберта Аккланда. Часть 1. <https://shopdon.ru/blog/sosudy-golovy-i-shei-anatomiya-videoatlas-doktora-roberta-akklанда-chast-1/>

более наглядно оценивать направление и скорость кровотока, а также проходимость сосудов [5].

Согласно национальным рекомендациям, созданным экспертами Всероссийского научного общества кардиологов, с 2011 года за повышение толщины КИМ принимают значения более 0,8 и менее 1,3 мм. Локальные утолщения КИМ более 1,3 считаются свидетельством присутствия атеросклеротической бляшки (АСБ) [6]. В ряде рекомендаций принято считать утолщение КИМ начиная с 0,9 мм [7]. Выявление АСБ в сонной или бедренной артерии с помощью ультразвука является прогностическим фактором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), сравнимым с кальциевым индексом (вычисляемым при ангиографии) [8; 9], в то время как измерение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии не рекомендуется использовать в качестве маркера риска [10, 11].

Патологическая анатомия атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий в работах как российских, так и зарубежных учёных, освещена недостаточно. В одних случаях исследовались артерии основания мозга, в других — магистральные артерии головы и шеи, а совместное изучение экстра- и интракраниальных артерий проводилось в единичных работах, в основном, на пациентах, умерших от инсульта.

В обзоре 1992 г. американские исследователи подтвердили развитие атеросклероза в раннем возрасте и включили в сферу интересов изучения ранние классические исследования морфологических особенностей атеросклероза, атеросклероза в различных популяциях, топографии атеросклеротических поражений внутри артериальных сегментов и взаимосвязи факторов риска ишемической болезни сердца с атеросклеротическими поражениями артерий. Особое внимание они уделили патобиологическим детерминантам атеросклероза у лиц молодого возраста, а также роли тромбоза или нарушений гемостаза при атеросклерозе в развитии ишемической болезни сердца [12].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Всемирной федерацией сердца (WHF) с 1986 по 1996 гг. было проведено многонациональное исследование патобиологических детерминант атеросклероза у молодёжи среди детей и молодых людей в возрасте от 5 до 34 лет в 18 странах на пяти континентах (исследование ВОЗ / WHF PBDAY). По результатам исследования установлено, что липидные отложения в аорте присутствовали уже в возрасте 5 лет, независимо от страны, климата, состояния питания, типа и количества продуктов, а также привычек и образа жизни изучаемого населения. Наиболее быстро липидные отложения увеличивались с 15 до 24 лет.

Фиброз начинал медленно появляться в конце второго десятилетия жизни и быстро прогрессировал после тридцати лет. Причем гипертония как фактор риска оказывала значительное влияние на развитие атеросклероза во всех исследуемых сосудах (грудной и брюшной аорте, коронарных сосудах), а курение — в основном, на прогрессирование атеросклеротических изменений в брюшной аорте [13; 14].

В другом исследовании отмечено, что начальные проявления атеросклероза БЦА встречаются уже с 20–29 лет, фиброз в них развивается после 30 лет, осложнённые поражения — после 40 лет, кальциноз — после 50 лет. При этом фиброз и осложнённые поражения развиваются на десять лет раньше у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, а кальциноз — только при наличии артериальной гипертензии. Кроме этого, кальциноз в ОСА формируется на десятилетие раньше слева, чем справа, с возраста 60 и 70 лет, соответственно. С высокой долей вероятности это связано с топографией левой общей сонной артерии, которая берет начало от дуги аорты и является на несколько сантиметров длиннее правой [15].

Известно, что увеличение КИМ в сонных артериях является предиктором коронарного атеросклероза. Исследователями была установлена достоверная корреляция между толщиной КИМ в сонных артериях и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно полученным данным, у пациентов со средним КИМ более 1,15 мм вероятность развития ИБС составляла 94% [16].

Кроме этого, изучение морфологии просвета сонной артерии позволяло выявить пациентов с повышенным риском очагового нарушения мозгового кровообращения. Так, специалисты оценивали потенциальную эмбологенность атеросклеротических бляшек с помощью многосрезовой компьютерно-томографической ангиографии (МСКТА) и установили, что ассиметричные просветы, выявленные у пациентов даже с малой и умеренной (30–69%) степенью стеноза ВСА, с большой вероятностью связаны с наличием ипсилатеральной симптомной ишемии, включая преходящую слепоту, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и ишемический инсульт (ИИ) [17]. При этом симптомные стенозы сонных артерий в клинической практике встречались намного чаще, чем стенозы подключичных и позвоночных артерий [4].

Однако, в Руководстве по клинической практике Европейского общества сосудистой хирургии (European Society for Vascular Surgery (ESVS)) 2017 г. обозначена необходимость профилактики инсульта у больных не только с клинически манифестированным, но и бессимптомным течением заболеваний сонных артерий. Предлага-

гается скрининг бессимптомных заболеваний сонных артерий, рекомендации по ведению пациентов с окклюзионными заболеваниями БЦС и ОСА и пациентов, страдающих как заболеваниями сонных артерий, так и сопутствующей сердечной патологией; представлены доказательства, подтверждающие необходимость профилактики ИИ у больных атеросклерозом в том числе и ПА. Ранее ПА уделялось немного внимания, касающегося их значимости в генезе нарушений мозгового кровообращения. Обозначена потенциальная роль оперативных вмешательств на сонных артериях в профилактике деменции, а также представлены данные о ведении больных с осложнениями после таких вмешательств, включая инсульт, гипо- и гипертонию, рестеноз, гематомы и инфекции [18].

Несмотря на то, что эндоваскулярные вмешательства технически просты и так же, как и при поражении сонных артерий, показаны больным группы высокого риска, на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования, доказывающие их превосходство над открытыми вмешательствами, однако, по мнению большинства экспертов, предпочтительным яв-

ляется использование именно эндоваскулярных методик [4].

Неатеросклеротические поражения БЦА могут возникнуть как в процессе эмбриогенеза, так и у взрослого человека.

Патологическая извитость ВСА в структуре причин развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) занимает второе место после атеросклеротического поражения. Распространенность этого явления в общей популяции, по данным различных авторов, колеблется от 12 до 43%, в структуре больных ЦВЗ — 4-17%.

Классификация деформаций ВСА была предложена в 1965 г. J. Weibel и W. Fields. Авторы выделили три типа деформации ВСА:

1) извитость — S- или C-образная деформация без острых углов и видимых нарушений кровотока;

2) перегиб артерии (кинкинг) — гемодинамически значимый угол перегиба ВСА (менее 90°) со стенозированием просвета артерии;

3) петлеобразование (койлинг) — врожденная круговая деформация артерии с образованием петли (рис. 2).

Патогномоничных симптомов и синдромов



Рисунок 2. Типы деформации внутренней сонной артерии.

при патологической извитости ВСА, как правило, нет. Из клинических проявлений у пациентов с патологической извитостью ВСА важными являются артериальная гипертензия (в 60–85% случаев) и когнитивные расстройства, а у детей — эпилептиформные припадки и нарушение нервно-психического развития. Кроме этого, от 16 до 56% пациентов имеют в анамнезе переходящий или стойкий неврологический дефициты. На сегодняшний день в мире не проведено ни одного исследования, аналогичного таковому при атеросклеротическом стенозе ВСА, которое по-

зволило бы сформулировать единый стандарт обследования и лечения пациентов с патологической извитостью ВСА. Поэтому вопрос о показаниях к оперативному лечению до сих пор остается спорным и решается индивидуально [4, 19].

Кроме этого, существуют вариации ветвления дуги аорты, которые необходимо учитывать хирургам при планировании процедур, особенно эндоваскулярного характера, в грудной клетке. Так, Международная рабочая группа по доказательной анатомии в 2017 г. провела метаанализ исследований (51 статья), в которых были пред-

ставлены данные о частоте встречаемости вариантов ветвления дуги аорты (N=23 882). Три наиболее распространенных варианта включали классический паттерн ветвления, определяемый как БЦС, левая ОСА и левая ПКА (80,9%), вариант отхождения БЦС и левой ОСА общим стволом, называемый *bovine arch* («бычья дуга») (13,6%) и вариант отхождения левой ПА от дуги аорты (2,8%). Причем в африканских популяциях вариант «бычьей дуги» встречался практически в два раза чаще (до 26,8%) [2] (рис. 3).

В 2018 г. представлен систематический обзор разных вариантов исхождения ПА из дуги аорты и ее ветвей. Случаи атипичного ветвления дуги аорты чаще встречались с одной стороны: наиболее частыми вариациями были отхожде-

ние левой ПА от дуги аорты (3,6%) и правой ПА от правой ОСА (0,14%). Аберрации правой ПКА были обнаружены в 0,12% случаев, среди которых правая ПА исходила из правой ОСА и правой ПКА в 94,4% и 5,6% случаев, соответственно. Билатеральные паттерны ветвления дуги аорты встречались спорадически [20, 21].

Аберрантная правая подключичная артерия (*arterialusoria*) — наиболее частая врожденная сосудистая аномалия дуги аорты, встречающаяся примерно у 1% людей. Польские ученые в 2014 г. провели обзор случаев аберрантной правой подключичной артерии, опубликованных в период с 1988 по 2013 гг. и представили её клинические аспекты. Наиболее частыми симптомами *arterialusoria* были: дисфагия (71,2%),



Рисунок 3. Общее исхождение брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии («бычья дуга»).

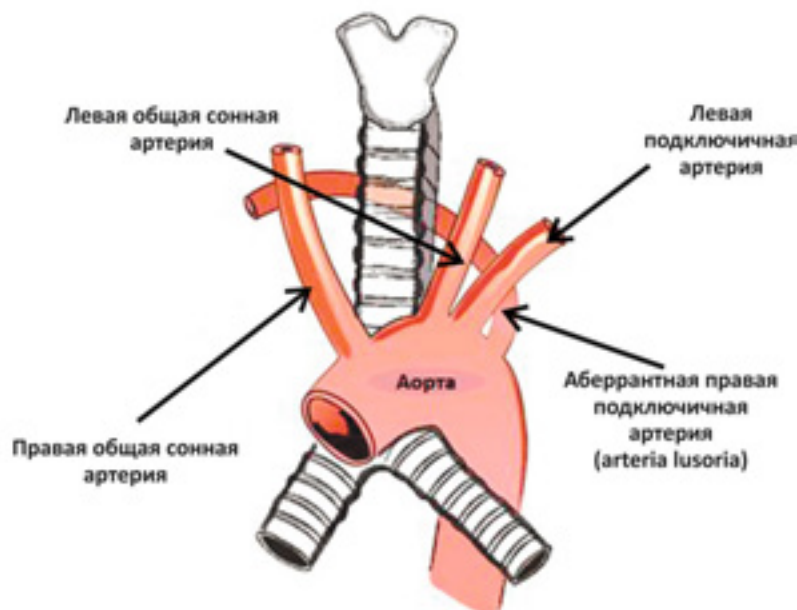


Рисунок 4. Аберрантная правая подключичная артерия (*arteria lusoria*).

одышка (18,7%), загрудинная боль (17,0%), кашель (7,6%) и потеря веса (5,9%), которые могли являться клиническими проявлениями сдавления соседних структур aberrантной артерией. Сосудистыми аномалиями, сосуществующими с артериальной аномалией, были truncusbicardoticus (19,2%), дивертикул Коммерелла (14,9%), аневризма самой артерии (12,8%) и правосторонняя дуга аорты (9,2%). Гипотеза о том, что манифестированные клинические проявления артериальной аномалии возникают из-за жёсткости сосудистой стенки, подтверждается более старшим возрастом пациентов с симптомами. [22] (рис. 4).

Врожденная одно- и двусторонняя аплазия ОСА.

В 2019 г. был проведен всесторонний обзор врожденной одно- и двусторонней аплазии ОСА, первый в литературе, в котором описаны все случаи аплазии ОСА, опубликованные и/или цитируемые за последние 233 года: исследовали онлайн-базы данных по анатомии и клинические статьи, опубликованные с XVIII в. до наших дней, и обнаружили 87 зарегистрированных случаев в 14 странах. Имеется 34 случая аплазии левой ОСА, 41 случай аплазии правой ОСА, 6 случаев двусторонней аплазии ОСА и 6 случаев неизвестной латерализации. Эти случаи были обнаружены у пациентов или трупов обоих полов (37 женщин, 24 мужчин и 26 неизвестного пола) в возрасте от 0 до 77 лет. По результатам такого обзора можно сделать вывод, что аплазия ОСА — настоящая редкость [23].

Аномалии ПА

Анатомические варианты строения ПА обладают большим разнообразием в сравнении с анатомией ОСА и ВСА. ПА берут начало от ПКА, в 2,8–5% случаях левая ПА начинается от дуги аорты. Диаметр левой ПА в 50% случаев больше, а в 25% — равен диаметру правой, и примерно в 10% встречается гипоплазия одной из артерий. В таких случаях измененная артерия может заканчиваться в качестве задней нижней мозжечковой артерии (ЗНМА) или переходить в гипоплазированный сегмент, который продолжается до БА, вызывая снижение кровотока в последней.

Патология ПА как источника кровоснабжения задних отделов головного мозга, включая аномальное происхождение и течение, двойные артерии, дубликацию, фенестрацию, извилистость, удлинение, изгибы, паутинные кисты, аневризматическое образование и связанное с ним наследственное заболевание соединительной ткани, обычно связаны с цереброваскулярными событиями. Симптомы, вызванные поражением ПА, включают головокружения, диплопию, онемение вокруг рта, расплывчатость или туманность зрения, шум в ушах, атаксию,

синкопальные состояния, билатеральную тугоухость. В определенных ситуациях, характеризующихся инверсией хода ПА, могут присутствовать синдромы обкрадывания [4].

Аномалии развития ПА обычно считаются очень редкими. На сегодняшний день они описаны в отчетах об отдельных случаях и в небольших группах пациентов с одним типом патологии [3, 21].

Аберрантное исхождение ПА — это редкий вариант патологии, проявляющийся не только в цереброваскулярных событиях, но и в расслоении ПА, в сложностях хирургической анатомии локальных областей, в частности, сонной артерии или дуги аорты. Анатомические особенности и клиническое значение этой аномалии ещё предстоит выяснить.

В обзоре литературы по данной проблеме, выполненном исследователями в 2016г., было выявлено больше левых, чем правых, и больше односторонних, чем двусторонних aberrантных ПА. Только у 5,5% пациентов наблюдались симптомы, связанные, вероятно, с aberrантным исхождением ПА (головная боль, головокружение, рвота, левосторонний прозопапез, неустойчивая походка, боль в шее, общая слабость). Приобретенные сердечно-сосудистые нарушения присутствовали у 9,5% пациентов, 20,9% из которых были связаны с поражениями ПА. У 8 (0,8%) пациентов произошло расслоение ПА.

Поскольку патология могла протекать бессимптомно, аномальное исхождение ПА могло быть независимым фактором риска расслоения артерии. Более длинный экстракраниальный ход предрасполагал к повышенной уязвимости стенки сосуда и к гемодинамическому сдвигу, что приводило к разрыву и расслоению интимы. Таким образом, можно утверждать, что при головных болях и других неврологических симптомах у пациентов с аномальным исхождением ПА необходимо тщательное обследование на предмет расслоения артерий [3, 21].

С другой стороны, aberrантное исхождение ПА способствует гемодинамическим изменениям, предрасполагающим к нарушениям мозгового кровообращения и формированию внутричерепных аневризм. Информация о вариантах aberrаций ПА имеет решающее значение при планировании эндоваскулярных вмешательств, помогая свести к минимуму риск получения травмы ПА в ходе диагностических и лечебных процедур. Перед любым маневром в локальном регионе необходимо учитывать схему ветвления дуги аорты, чтобы избежать повреждения aberrантных ПА [20; 21].

Гипоплазия ПА

Вопросы о клиническом значении гипоплазии ПА в качестве предрасполагающего фактора

развития ИИ в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ) также остаются недостаточно изученными.

Примерно у 70% людей левая ПА — доминантная. У некоторых недоминантная гипопластическая ПА врожденно заканчивается в ЗНМА без присоединения к основной артерии. В исследовании, оценивающем корреляцию асимметрии ПА и инфарктов мозга, пациенты с асимметрией ПА (определяемой как отношение диаметров внутреннего сосуда 1:2 или более) имели в два раза больше инфарктов мозга, чем пациенты с симметричными ПА. Инфаркты чаще возникали на ипсилатеральной стороне меньшего сосуда [24]. Другое исследование показало, что бессимптомные пациенты, не страдающие явным атеросклерозом артерий с односторонней гипоплазией ПА, имели значительно меньший объем кровотока и более высокую частоту недостаточности кровообращения в ПА, чем в контрольной группе [25].

Однако в 2015 г. специалисты пришли к выводу, что у здоровых взрослых людей сосудистая сеть головного мозга могла компенсировать снижение кровотока в одной или нескольких артериях за счёт увеличения кровотока в других артериях, чтобы поддерживать церебральную перфузию. На общий мозговой кровоток вращение шеи в обоих направлениях существенно не влияло. Систематический обзор голландских исследователей 2019 г. о влиянии положения головы и шеи на кровоток в позвоночных, внутренних сонных и внутричерепных артериях позволил также сделать вывод о том, что у большинства людей большинство положений и движений головы и шеи не влияют на кранио-церебральный кровоток [26; 27].

Затылочная артерия (ЗА) часто вовлечена в формирование сосудистой патологии головного мозга и, в то же время, важна как источник коллатерального кровотока. В 2019 г. исследователи проиллюстрировали, как ЗА, исходящая из ВСА или анастомозирующая с ПА, может быть вовлечена в дуральную артериовенозную фистулу (ДАВФ), в болезнь моямая (БММ) или артерио-венозную мальформацию головного мозга (АВМ) путём формирования трансдуральных коллатералей. На ЗА вероятно образование истинных аневризм и псевдоаневризм. В то же время, ЗА — хорошая донорская артерия, которая может использоваться при экстра- и интракраниальном шунтировании при БММ или аневризмах [28].

Фиброзно-мышечная дисплазия

При редком системном заболевании — фиброзно-мышечной дисплазии — происходит

формирование множественных стенозов артерий среднего калибра. В основе заболевания лежит мышечная и соединительнотканная трансформация, вероятно, врожденного генеза. Характерным признаком фиброзно-мышечной дисплазии сонных артерий являются множественные мешковидные аневризмы, создающие картину, напоминающую «нити бус». Иногда в процесс вовлекаются и ПА, что может стать причиной нарушения кровообращения в ВББ [4; 29].

Редкие аномалии БЦА

Дубликатура интимы сонных артерий или «патологические клапаны» — редкая (0,23% наблюдений при УЗИДС), но клинически значимая патология, исследование которой в 2010 г. представил коллектив российских авторов. Из-за строения, сходного со строением внутренней оболочки сосуда, врачи ультразвуковой диагностики часто расценивали эти изменения как артефакты и не обращали на них должного внимания. Однако в процессе наблюдения ученые отметили, что такое патологическое строение стенки сонной артерии в области её бифуркации создавало препятствие кровотоку, вследствие чего у всех пациентов в анамнезе имелись нарушения мозгового кровообращения (НМК) в соответствующем каротидном бассейне [1].

Синдром извилистых артерий — это очень редкое (<1:1000000) наследственное аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, характеризующееся извилистостью и удлинением артерий большого и среднего калибра и склонностью к образованию аневризм и стенозов соответствующих сосудистых бассейнов. В отечественной и зарубежной литературе описано около 100 случаев заболевания и выявлена 21 мутация в гене SLC2A10, при этом в качестве клинических проявлений присутствуют другие признаки соединительнотканной дисплазии: дисморфизмы, грыжи живота, гипермобильность суставов, аномалии скелета и кератоконус. Синдром извилистых артерий обычно описывают как тяжелое заболевание с высоким уровнем смертности (в возрасте до 5 лет — до 12%) из-за сердечно-сосудистых пороков развития, сердечной недостаточности, ишемии сердца и мозга. Лечение включает различные варианты ангиопластики сосудов; сообщается об успешных результатах восстановления аорты графтом и реконструкции легочной артерии [30; 31].

Диагностика

На сегодняшний день наибольшее значение в диагностике и принятии клинических решений по определению показаний к оперативным

вмешательствам на БЦА имеет УЗДС и УЗТС артерий, при помощи которых оценивают диаметр и состояние стенок сосуда, выявляют холестериновые бляшки, стенозы, врожденные аномалии. Далее может выполняться либо магнитно-резонансная ангиография (МРА), либо МСКТА. МРА может быть использована для планирования реваскуляризации. Среди заметных преимуществ МРА, в сравнении с УЗДС БЦА или МСКТА, отмечается её относительная нечувствительность к кальцинозу артерий. В свою очередь, МСКТА обеспечивает прямую визуализацию просвета артерии, что важно для оценки стеноза. Как и МРА, МСКТА обеспечивает анатомическую визуализацию от дуги аорты до Виллизиева круга. Многосрезовая реконструкция и анализ позволяют обследовать даже очень извитые сосуды. В случае противоречий в данных исследований или недостаточной визуализации артерий рекомендовано выполнение рентгеноконтрастной ангиографии, которая чаще используется в качестве лечебной процедуры реваскуляризации со стентированием. В процессе выполнения этого вмешательства первостепенное значение имеет понимание анатомии аномального строения и хода БЦА [3,4].

Выводы

1. На сегодняшний день проблема врожденных аномалий БЦА как возможного фактора риска церебро- и кардиоваскулярной патологии является крайне важной и малоизученной; нет единого подхода к обследованию и лечению пациентов с нарушением как топографии хода артерии, так и строения сосудистой стенки.

2. Распространённость неатеросклеротических поражений БЦА составляет не более 10%. В структуре сосудистых аномалий чаще встречаются патологические извитости ВСА (S- и C-образная извитость, кинкинг, койлинг) и различные паттерны ветвления дуги аорты (bovine arch, arteria lusoria).

3. Понимание вариативности хода и строения БЦА является крайне важным, особенно при операциях на сонных и позвоночных артериях и внутричерепных вмешательствах, когда неполное знание анатомии может привести к серьезным последствиям.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алехин Д.И., Куренков Е.Л., Кудрина А.В., Кокоришвили М.А., Голощапова Ж.А., Карасева Р.С. Клинически значимые аномалии сонных артерий. *Вестник хирургии*. 2010;169(6):11–16. eLIBRARY ID: 15284818
2. Popieluszko P., Henry B.M., Sanna B., Hsieh W.C., Saganik K., Pękala P.A. et. al. A systematic review and meta-analysis of variations in branching patterns of the adult aortic arch. *J Vasc Surg*. 2018;68(1):298–306. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.097
3. Sikka A., Jain A. Bilateral Variation in the Origin and Course of the Vertebral Artery. *Anat Res Int*. 2012;2012:580765. Published online 2012 Jun 6. doi: 10.1155/2012/580765
4. Иванов А.А. *Рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий*. Воронеж, 2017. 21с.
5. Атьков О.Ю., Балахонова Т.В., Горохова С.Г. *Ультразвуковое исследование сердца и сосудов*. 2-е издание. Эксмо, 2015. 456 с. ISBN: 978-5-699-55204-7
6. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2020;1(38):7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
7. Ловрикова М.А., Жмеренецкий К.В., Рудь С.С. Атеросклероз брахиоцефальных сосудов: классификация, ультразвуковая диагностика, стандарты лечения. *Дальне-восточ. мед. журн*. 2015;4:118–123. eLIBRARY ID: 25015665
8. McDermott M.M., Kramer C.M., Tian L., Carr J., Guralnik J.M., Polonsky T. et. al. Plaque Composition in the Proximal Superficial Femoral Artery and Peripheral Artery Disease Events. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2017;10(9):1003–1012. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.012
9. Sillesen H., Sartori S., Sandholt B., Baber U., Mehran R., Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2017;19(9):1042–1050. doi: 10.1093/ehjci/jex239
10. Perrone-Filardi P., Achenbach S., Mohlenkamp S., Reiner Z., Sambucetti G., Schuijff J.D. et. al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2010;32(16):1986–1993. doi: 10.1093/eurheartj/ehq235
11. Den Ruijter H.M., Peters S.A.E., Anderson T.J., Britton A.R., Dekker J.M., Eijkemans M.J. et. al. Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements in Cardiovascular Risk Prediction. *JAMA*. 2012;308(8):796–803. doi: 10.1001/jama.2012.9630
12. Strong J.P. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(12):1268–75. PMID: 1456871
13. Fernandez-Britto J.E., Wong R., Contreras D., Nordet P., Sternby N.H. Pathomorphometrical characteristics of atherosclerosis in youth. A multinational investigation of WHO/World Heart Federation (1986–1996), using atherometric system. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999;9(5):210–9. PMID: 10656167
14. Kádár A., Mózes G., Illyés G., Schönfeld T., Kulka J., Sipos B, et al. World Health organization (WHO) and the World Heart Federation (WHF) pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study (WHO/WHF PBDAY Study) 1986–1996. Histomorphometry and histochemistry of atherosclerotic lesions in coronary arteries and the aorta in a young population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1999;9(5):220–7. PMID: 10656168.

15. Дауреханов А.М., Шонбаева А.К. Особенности локализации и степень атеросклероза мозговых сосудов в зависимости от возраста и артериальной гипертензии. *Вестник Каз НМУ*. 2018;1:95-96. eLIBRARY ID: 34989806
16. Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T., Pieniazek P., Sokolowski A., Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(11):1286-90. doi: 10.1136/hrt.2003.025080
17. Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Миминошвили Д.К., Ломидзе К.В. Корреляция данных компьютерно-томографической ангиографии с неврологической клинической картиной при малых стенозах внутренней сонной артерии. *Медицинская визуализация*. 2017;21(4):113-122. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-113-122
18. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, et al. Editor's Choice - Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(1):3-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.021
19. Гавриленко А.В., Кочетков В.А., Куклин А.В., Абрамян А.В. Хирургическое лечение больных с патологической извитостью внутренней сонной артерии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;6:88-91. eLIBRARY ID: 20139216
20. Lazaridis N., Piagkou M., Loukas M., Piperaki E.T., Totlis T., Nossios G. et al. A systematic classification of the vertebral artery variable origin: clinical and surgical implications. *Surg Radio Anat*. 2018;40(7):779-797. doi: 10.1007/s00276-018-1987-3.
21. Yuan Sh.-M. Aberrant Origin of Vertebral Artery and its Clinical Implications. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016;31(1):52-59. doi: 10.5935/1678-9741.20150071
22. Polgaj M., Chrzanowski Ł., Kasprzak J.D., Stefańczyk L., Topol M., Majos A. The Aberrant Right Subclavian Artery (Arteria Lusoria): The Morphological and Clinical Aspects of One of the Most Important Variations – A Systematic Study of 141 Reports. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 292734. Published online 2014 Jul 1. doi: 10.1155/2014/292734
23. Vasočić L., Trandafilović M., Vlačković S. Congenital Aplasia of the Common Carotid Artery: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 9896138. doi:10.1155/2019/9896138
24. Nouh A., Remke J., Ruland S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Front Neurol*. 2014;5:30. Published online 2014 Apr 7. doi: 10.3389/fneur.2014.00030
25. Chen Y.-Y., Chao A.-Ch., Hsu H.-Yi, Chung Ch.-P., Hu H.-Hwa. Vertebral artery hypoplasia is associated with a decrease in net vertebral flow volume. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(1):38-43. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.08.012
26. Thomas L.C., McLeod L.R., Osmotherly P.G., Rivett D.A. The effect of end-range cervical rotation on vertebral and internal carotid arterial blood flow and cerebral inflow: A sub analysis of an MRI study. *Man Ther*. 2015;20(3):475-80. doi: 10.1016/j.math.2014.11.012
27. Kranenburg H.A.R., Tyer R., Schmitt M., Luijckx G.J., van der Schans C., Hutting N. Effects of Head and Neck Positions on Blood Flow in the Vertebral, Internal Carotid, and Intracranial Arteries: A Systematic Review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2019;49(10):688-697. doi: 10.2519/jospt.2019.8578
28. Guo Y., Chen H., Chen X., Yu J. Clinical importance of the occipital artery in vascular lesions: A review of the literature. *Neuroradiol J*. 2019;32(5):366-375. doi: 10.1177/1971400919857245
29. Кузык Ю.И. Фибромышечная дисплазия внутренних сонных артерий. *Патология*. 2015;1(33):35-38. eLIBRARY ID: 23498821
30. Белозеров Ю.М. Наследственный синдром извилистых артерий. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013;4:20-23. eLIBRARY ID: 20191161
31. Ritelli M., Chiarelli N., Dordoni Ch., Reffo E., Venturini M., Quinzaniet S. et al. Arterial Tortuosity Syndrome: homozygosity for two novel and one recurrent SLC2A10 missense mutations in three families with severe cardiopulmonary complications in infancy and a literature review. *BMC Med Genet*. 2014;15:122. doi: 10.1186/s12881-014-0122-5

Информация об авторах

Шавкута Галина Владимировна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-4160-8154. e-mail: semmed@mail.ru.

Яковлева Наталья Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-0647-0084. e-mail: brungyl@yandex.ru.

Шнюкова Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-3932-868X. e-mail: tshnukova@yandex.ru.

Information about the authors

Galina V. Shavkuta, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of General medical practice (family medicine) (with courses of geriatrics and physiotherapy) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-4160-8154. e-mail: semmed@mail.ru.

Natalia V. Yakovleva, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of General medical practice (family medicine) (with courses of geriatrics and physiotherapy) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-0647-0084. e-mail: brungyl@yandex.ru.

Tatyana V. Shnyukova, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of General medical practice (family medicine) (with courses of geriatrics and physiotherapy) Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-3932-868X. e-mail: tshnukova@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26

РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: ФОКУС НА ПОРАЖЕНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА

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

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

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

Понятие резистентной артериальной гипертензии было введено много лет назад и подтверждено в обновленном научном заявлении Американской кардиологической ассоциации (АНА) 2018 и последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2018. Особое внимание к данной группе больных обусловлено высоким риском неблагоприятных исходов по сравнению с контролируемой гипертензией. В настоящем обзоре мы хотим не просто осветить трудности выявления, оценки и оптимизации терапии больных с резистентной АГ, но в большей степени сосредоточиться на основных механизмах формирования истинной резистентности, их выявлении и поиске оптимального пути воздействия.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия; сосудистое русло; воспаление; обзор.

Для цитирования: Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Резистентная гипертензия: фокус на поражение сосудистого русла. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):16-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26.

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

RESISTANT HYPERTENSION: FOCUS ON VASCULAR LESIONS

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

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

²Clinical and Diagnostic Center «Health», Rostov-on-Don, Russia

The concept of resistant arterial hypertension was introduced many years ago and confirmed in the updated scientific statement of the American Heart Association (AHA) 2018 and the latest recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) 2018. Special attention to this group of patients is due to the high risk of adverse outcomes compared with controlled hypertension. In this review, we want to highlight not only the difficulties in identifying, assessing and optimizing therapy for patients with RH, but to a greater extent focus on the main mechanisms of the formation of true resistance, their identification and the search for the optimal path of action.

Key words: resistant arterial hypertension; vascular bed; inflammation; review.

For citation: Litvinova M.S., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Resistant hypertension: focus on vascular lesions. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2020;1(3):16-26. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-16-26.

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

Введение

Понятие резистентной артериальной гипертензии (АГ) было введено много лет назад [1]. Согласно современным российским и европейским рекомендациям по ведению больных с АГ, резистентной считают гипертензию, при которой артериальное давление (АД) пациента остается выше целевого уровня: систолическое АД > 140 мм рт.ст. и / или диастолическое АД > 90 мм рт.ст., несмотря на одновременный прием 3-х антигипертензивных средств разных классов, обычно включая блокатор ренин-ангиотензин-альдо-

стероновой системы (РААС), блокатор кальциевых каналов длительного действия (БМК) и диуретик в максимально переносимых дозах [2]. Кроме того, в группу резистентной АГ включены пациенты, у которых целевое АД достигается при приеме ≥ 4 антигипертензивных препаратов и обозначается т.н. контролируемой РГ [2;3]. Выделение когорты пациентов, нуждающихся в значительном количестве антигипертензивных препаратов, необходимо для идентификации больных более высокого риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти, а также выявления лиц с вторичными формами

АГ, которые с большей вероятностью получают пользу от специальных диагностических или терапевтических подходов.

Выявление пациентов с резистентной АГ

Диагностика резистентной АГ осложняется рядом причин, связанных как с самим пациентом, так и клиницистом. Ошибки при измерении АД могут быть причиной неправильной диагностики АГ. В исследовании Bhatt N et al. (2016), сравнивающем стандартные измерения АД персоналом клиники с измерениями автоматическим устройством, получавшим до 6 показаний АД с интервалом в 1 минуту с предварительной стандартной подготовкой пациента, в 33,1% случаев выявлено завышение истинных цифр АД в среднем на 17 мм рт.ст. При этом разница была наиболее выражена в группе больных с исходным САД >160 мм рт.ст. [4]. Неадекватно повышенное давление в манжете может быть обусловлено выраженным кальцинозом плечевой артерии, особенно у пожилых больных, что приводит к недостаточной компрессии сосуда и ложному завышению результатов. [5]. В 28–32% случаев гипердиагностика резистентной АГ связана с феноменом «белого халата», при котором офисное АД повышено, но, по данным суточного мониторирования АД (СМАД) или домашнего мониторинга АД (ДМАД), артериальное давление находится в пределах целевого уровня [6;7]. Повышение АД наблюдается при офисных измерениях у большинства людей; однако у пациентов с диагнозом гипертензия, женщин и лиц пожилого возраста достигает клинически значимых значений [8]. В связи с тем, что офисное АД не показало связи с сердечно-сосудистыми исходами [9;10;11], диагноз резистентной АГ достоверен только при недостижении целевого АД, выявленного с помощью СМАД или ДМАД [11].

Важным фактором контроля гипертензии является приверженность к лечению. От 50% до 80% пациентов не соблюдают режим приема антигипертензивных препаратов [12;13], что чаще связано с большим количеством таблеток, сложностью дозирования, высокой стоимостью терапии, значительной частотой побочных эффектов при применении комбинированных антигипертензивных схем, сложностями коммуникации между пациентом и врачом, а также инертностью клинициста при коррекции терапии [14;15]. Адекватное соблюдение режима терапии, необходимое для получения пользы от полного воздействия предписанной схемы лечения, обычно определяется как прием не менее 80% доз [16]. Обзор исследований приверженности к лечению при резистентных формах АГ выявил уровни несоблюдения режима лечения в этой популяции от 7% с использованием

дневников самоконтроля и записей о пополнении аптек до > 60% с использованием уровней лекарств в сыворотке крови при лабораторном контроле [16]. Из-за сложного и динамичного характера приверженности её трудно измерить. Косвенные методы, такие как подсчет таблеток, Шкала приверженности к лечению Мориски [15] и самооценка, просты, недороги и широко используются. Однако ими можно легко манипулировать, переоценивая приверженность. Измерение количества лекарств или их метаболитов в моче или крови, считается более надежным, но относительно дорогим, ограниченным и также не полностью отражает уровень приверженности. Эффективные стратегии улучшения приверженности к антигипертензивной терапии включают использование антигипертензивных препаратов и схем с минимальной кратностью приема, использование недорогих и генерических гипотензивных средств [17;18;19;20], включение пациентов и членов их семей в принятии решения о назначении новых препаратов [21]. Для поддержания контакта с пациентами в настоящее время широко внедряются методы телемедицины или мобильной связи, продемонстрировавшие значительное улучшение контроля гипертензии [22;23].

Распространенность резистентной АГ

Учитывая трудности в выявлении пациентов с истинной резистентной артериальной гипертензией, распространенность указанной нозологии, по данным различных исследований, сильно варьируется. Daugherty и соавт. показали, что в общемедицинской практике среди лиц с недавно диагностированным повышением АД частота резистентных форм АГ колеблется от 1% до 2%. Однако в течение последующих 5 лет 21% участников потребовалось назначение 3 и более антигипертензивных препаратов, причём резистентность к проводимой терапии диагностировалась у каждого 50-го больного уже через год после назначения третьего препарата [24]. В популяционном исследовании KUN с участием более 8 тысяч мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет распространенность резистентных к лечению форм АГ составила 9,8% [25]. Метаанализ 20 наблюдательных и 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общей популяцией 961035 человек показал, что распространенность резистентной АГ составляет 16,32% [26]. Большая распространенность резистентной АГ выявлена среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). В исследовании ALLHAT (33 тыс. больных), 27% пациентов принимали три и более антигипертензивных препарата [27]. В исследовании INVEST (17190 участников) 38% пациентов с установленной

ИБС не смогли достичь целевых цифр АД, несмотря на тщательный контроль и приём многокомпонентной терапии [28]. По результатам Rimoldi и соавт., среди пациентов с вторичными формами АГ частота резистентности к терапии достигает >50% [29]. По мнению большинства авторов, распространенность резистентной АГ будет расти из-за увеличения ожидаемой продолжительности жизни, эпидемии ожирения и более высокой частоты заболеваний почек среди населения [30]. Так в исследовании NHANES показано, что распространенность плохо контролируемой АГ увеличилась с 15,9% (1998–2004 гг.) до 28,0% (2005–2008 гг.) [31].

Прогноз резистентной АГ

Наблюдательные исследования, выполненные в период с 2008 г, показали почти двукратное увеличение серьезных сердечно-сосудистых событий и смерти у больных с АГ, резистентной к терапии, в сравнении с пациентами с контролируемой АГ [25;28;31–33]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной патологии (ЦВБ), заболеваний периферических артерий при наличии резистентной АГ составляет 1,3 (1,1–1,5), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — 2,1 (1,2–3,6), альбуминурии — 2,4 (1,7–3,5), хронических заболеваний почек — 2,1 (1,8–2,5), хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 2,9 (2,4–3,4), мерцательной аритмии — 3,5 (2,0–6,2) (95% ДИ) [34]. Кроме того, в группе больных с АГ, резистентной к лечению, помимо ГЛЖ, достоверно чаще наблюдаются дилатацию левого предсердия, расширение корня аорты и диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) [24]. При этом достижение целевого уровня АД в когорте больных с резистентной АГ способно снизить риски инсульта, ИБС или ХСН на 13% [35]. Кроме того, эти исследования показывают, что резистентная АГ представляет собой важную проблему общественного здравоохранения, обуславливая ухудшение качества жизни больных [36], а также значительным расходом ресурсов системы здравоохранения [37].

Причины резистентности АГ

У пациентов с АГ, резистентной к терапии, распространённость симптоматических форм гипертензии значительно выше, чем у лиц с контролируемым АД, и их патогенез хорошо изучен [29]. За последние годы совершенствование методов диагностики позволило увеличить выявляемость нозологий, ранее считавшихся редкими. К наиболее часто встречающимся причинам вторичной АГ относятся паренхиматозная болезнь почек [38;39;40], стеноз почечных артерий

[41;42;43], первичный гиперальдостеронизм [44;45;46], феохромоцитомы [47;48], синдром Кушинга [49;50], гипертиреоз [51].

На сегодняшний день хорошо изучены предикторы развития резистентности АГ к терапии в отсутствии вторичных причин: избыточная масса тела [11;52;53], чрезмерное потребление соли с пищей [54;55], синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [56;57], малоподвижный образ жизни [58;59], а также фармакологические агенты, препятствующие достижению целевого АД, такие как нестероидные противовоспалительные средства, симпатические амины, иммунодепрессанты (циклоsporин и такролимус), рекомбинантный человеческий эритропоэтин, ингибиторы тирозинкиназы, кокаин, амфетамины, антидепрессанты [60]. Практически при всех состояниях, способствующих развитию резистентной гипертензии, ключевые роли играют чрезмерное повышение жесткости артериальной стенки, нарушения микроциркуляции и высокая симпатическая активность [61]. Хотя роль вышеперечисленных факторов в патогенезе эссенциальной АГ хорошо известна, их участие в механизмах, ответственных за формирование резистентности к терапии у больных с АГ изучено крайне мало.

Согласно современным представлениям, сосудистая стенка рассматривается как один из важнейших органов-мишеней при повышении АД. АГ вносит существенный вклад в развитие структурно-функциональных нарушений на всех уровнях сосудистого русла — от микроциркуляторного звена (МЦР) до аорты. Ремоделирование сосудов на фоне длительного стойкого повышения АД способствует формированию органной патологии и её дальнейшему прогрессированию, а также приводит к развитию ассоциированных клинических состояний (АКС). При этом отмечается общность изменений в микро- и макрососудах. По мнению большинства авторов, изменения функции и морфологии сосудов являются следствием стойкого повышения АД. Однако есть доказательства, что изменения состояния сосудистой стенки лежит в основе резистентности к терапии.

Известно, что поражение артерий крупного и среднего калибров, ассоциированное с эссенциальной АГ, характеризуется следующими основными морфологическими изменениями: разрушением эластина, увеличением содержания коллагена, гликозаминогликанов и кальция, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток, что вызывает склероз и фиброз медики кровеносных сосудов и увеличивает жесткость сосудистой стенки [62]. «Золотым критерием» повышения жесткости артериальных сосудов является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по аорте на участке между сонной и бедренной артериями более

10 м/с [62,63]. В настоящее время убедительно доказано, что СРПВ является наиболее сильным предиктором развития всех вариантов кардиоваскулярных осложнений у всех категорий больных с сердечно-сосудистой патологией: ИБС [64] и ОНМК [65], общей и сердечно-сосудистой смертностью у больных АГ [66], смертности у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД, конечной стадией ХПН и, наконец, в популяции в целом [67]. По данным недавно опубликованного метаанализа (14673 участника), СРПВ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц без ранее существовавших ССЗ [67]. Аналогичные результаты получены на когорте больных с АГ, резистентной к терапии. Так в исследовании с участием 891 пациента с резистентной АГ, которые наблюдались в среднем в течение 7–8 лет, риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности коррелировал со СРПВ и был выше в 2,2–2,6 раза в группе лиц с повышенной жесткостью сосудистой стенки [68]. При этом существуют работы, убедительно продемонстрировавшие, что СРПВ может значительно отличаться у пациентов с одинаковой степенью повышения давления. Так, при изучении жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ выявлено, что СРПВ остается высокой даже при хорошем контроле АД в сравнении с лицами без АГ [69]. В исследовании Triantafyllidi H. с соавт. (2015 г.) показано снижение СРПВ на фоне достижения целевого уровня АД у больных АГ, однако выявленные изменения не коррелировали со степенью снижения АД [70]. В другом исследовании при изучении эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертензией было показано, что более высокая исходная СРПВ являлась предиктором резистентности АГ к зналаприлу как в монотерапии, так и в комбинации с нитрендипином [71].

На сегодняшний день значимость микрососудистой дисфункции в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений. Основные метаболические процессы, обеспечивающие поддержание гомеостаза всех органов и систем организма, протекают на капиллярном уровне. Помимо этого, микроциркуляторное русло (МЦР) предупреждает избыточные перепады гидростатического давления, способствующие нарушению капиллярного обмена. Резистивные сосуды — мелкие артериолы, вены, капилляры, а также система анастомозов между ними — обеспечивают регионарное распределение сердечного выброса [72]. Как было указано выше, ремоделированию при артериальной гипертензии подвергаются все отделы сосудистого русла. Уже на ранних стадиях АГ обнаруживаются нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови, вазоконстрикция микрососудов, сброс крови по анасто-

мозам, появление внутрисосудистой агрегации в различных отделах микроциркуляторного русла, повышение гематокрита, общей вязкости крови, что играет важную роль в патогенезе заболевания [73]. Конечным звеном в цепи указанных событий становится процесс заустевания, разрежения (рарефикации) мелких артериол и капилляров [74]. Широко признано, что разрежение капилляров происходит у пациентов с неконтролируемой эссенциальной гипертензией и играет важную роль в повышении периферического сосудистого сопротивления, что приводит к прогрессированию АГ и усугублению связанного с АД повреждению органов-мишеней [75,76]. Этот дисбаланс между ангиогенезом и ремоделированием сосудов особенно характерен для запущенных форм гипертензии, в частности резистентной АГ [77]. Однако высказано предположение, что разрежение сосудов МЦР может быть не следствием, а причиной АГ. T.F. Antonios et al. показали, что структурная рарефикация может быть найдена уже на ранних стадиях ГБ. Более того, она была обнаружена у здоровых лиц с наследственной предрасположенностью к гипертензии [78]. Выявлена обратная корреляция рарефикации и функции эндотелия [79]. Таким образом, первичные анатомические нарушения МЦР, в частности подавление ангиогенеза и нарушение роста микрососудов, могут лежать в основе ГБ.

В настоящее время получены убедительные доказательства основополагающей роли дисфункции эндотелия (ЭД) в развитии [80;81] и прогрессировании АГ [82;83]. К наиболее изученным факторам, способствующим развитию ЭД, относят возраст, курение, дислипидемию, дефицит оксида азота (NO) и L-аргинина, активацию РААС, субклиническое воспаление, оксидативный стресс и генетические повреждения. Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой и потенцируют друг друга [84;85]. У пациентов с резистентной АГ в сравнении с лицами с АГ 1–2 ст выявлены более выраженные нарушения функции эндотелия [86;87].

В физиологических условиях эндотелиальные клетки постоянно обновляются. Целостность и сохранение функциональной активности эндотелия поддерживаются следующими процессами: слущиванием старых клеток, регенерацией и пролиферацией созревших эндотелиальных клеток *in situ*, миграцией и пролиферацией клеток-предшественниц (прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга) [88;89]. Количество ПЭК в периферической крови и их функциональное состояние отражают эндогенный резерв эндотелия [90] и на сегодняшний день рассматриваются как диагностический и прогностический маркер ССЗ [91]. При этом методы, направленные на коррекцию факторов риска ССЗ, например, занятия физиче-

скими упражнениями, повышают уровень циркулирующих ПЭК у пациентов с ССЗ [92]. Снижение функциональной активности ПЭК приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза и АГ [93]. Изучение прогениторных клеток при гипертензии показало значительные изменения их количества и функциональной активности по сравнению с нормотензивными пациентами [94;95;96]. Кроме того, выявленные изменения сохраняются даже при адекватном контроле АД [97]. В работе Hill J.M. et al. продемонстрирована обратная корреляция между количеством ЭПК и выраженностью вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией у пациентов с АГ [98]. В пилотном исследовании с участием 30 пациентов с гипертензией в сравнении с лицами с нормальным АД снижение плотности капилляров было связано с уменьшением количества ЭПК [98]. Публикаций, посвящённых изучению уровня прогениторных клеток у пациентов с резистентной АГ, крайне мало. Так, в небольшом сравнительном исследовании (n=30) у пациентов с АГ, резистентной к терапии, продемонстрировано снижение ПЭК, однако достоверной разницы в сравнении с лицами с АГ 1–2 ст. выявлено не было [99]. Снижение уровня периферических циркулирующих прогениторных клеток происходит за счёт уменьшения их мобилизации из костного мозга и истощения пула стволовых клеток [100]. Мобилизация ЭПК регулируется различными ангиогенными цитокинами, факторами роста, а также биодоступностью NO в костном мозге [101]. Эти данные согласуются с тем фактом, что у мышей, дефицитных по NO-синтазе (NOS), значительно снижена мобилизация ЭПК [102]. Истощение пула прогениторных клеток в настоящее время рассматривается как один из факторов патогенеза сосудистого старения [103] и может лежать в основе резистентности к терапии у пациентов с гипертензией.

В течение последнего десятилетия выполнен ряд исследований, установивших роль иммунной системы в развитии гипертензии и сопутствующем повреждении органов-мишеней у людей и на моделях животных [104;105;106]. Установлено, что у лиц с АГ, в том числе резистентной к терапии, клетки как врождённой, так и адаптивной иммунной системы (Т-лимфоциты и макрофаги) накапливаются в сосудистой стенке и выделяют воспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок (СРБвч), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин 17А, интерлейкин-6 и другие [107,108,109]. АГ связана с воспалением посредством нескольких механизмов. Так, показано, что ангиотензин II (АТ II) стимулирует активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаз, увеличивает продукцию активных форм кислорода (АФК) и снижает доступность NO, что приводит к дисфункции эндо-

телиа [110;111]. Кроме того, АФК увеличивают секрецию коллагена гладкомышечными клетками сосудов (ГМК) [112], что вносит вклад в формирование повышенной жесткости сосудов. АТ II и АФК активируют продукцию цитокинов, включая ФНО-α. Цитокины могут привлекать полиморфноядерные нейтрофилы и моноциты к участкам повреждения и индуцировать экспрессию молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1) на эндотелиальных клетках сосудов. Было показано, что возникающее в результате сосудистое воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию [113], кроме того, стимулирует фиброз сосудов и пролиферацию ГМК, что приводит к увеличению жесткости артерий [113;114]. Уровень ФНО-α, СРБвч и ИЛ-6 коррелирует со СРПВ у пациентов с гипертензией [114]. В свою очередь ФНО-α активирует выработку аргиназы в эндотелиальных клетках, что снижает доступность L-аргинина для эндотелиальной NO-синтазы и гиперпродукции АФК, что нарушает вазодилатацию, опосредованную NO [109]. ФНО-α у лиц с резистентной АГ индуцирует апоптоз эндотелиоцитов и регулирует выработку ПЭК, также являющихся маркерами ЭД. Воспалительные цитокины увеличивают местную продукцию СРБ в ГМК сосудов, роль которого показана в развитии воспаления и снижении функции эндотелиа [115]. Таким образом, формирование резистентной АГ может быть связано с аномальным иммунным ответом.

В настоящее время тактика медикаментозного лечения резистентной артериальной гипертензии подразумевает добавление к основной терапии препарата 4-й линии, на роль которого претендуют β-адреноблокаторы (БАБ), α-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), из которых наиболее изучен у лиц с РГ спиронолактон [2;3]. Согласно опубликованному в 2020 метаанализу 12 РКИ, спиронолактон значительно снижал АД не только в сравнении с плацебо (офисное САД= -20,14, 95% ДИ = от -31,17 до -9,12, P <0,001; офисное ДАД= -5,73, 95% ДИ = от -8,13 до -3,33, P <0,001 и 24-часовое амбулаторное САД= -10,31, 95% ДИ = от -12,86 до -7,76, P <0,001 и ДАД= -3,94, 95% ДИ = от -5,50 до -2,37, P <0,001). Реакция АД на спиронолактон у лиц с РГ была примерно вдвое выше, чем у других классов антигипертензивных препаратов [115]. Кроме того, указанный метаанализ включал 2 испытания (с участием 165 пациентов), в которых оценивалась эффективность спиронолактона и радиочастотной денервации почечных артерий (РДН). Анализ подгруппы показал, что спиронолактон оказывает такое же антигипертензивное действие, как и РДН. Следует отметить, что гипотензивное действие спиронолактона продемонстрировано не

только у лиц с гиперальдостеронизмом, но также у лиц с резистентной АГ и нормальным уровнем альдостерона в плазме крови [116]. Многие наблюдательные исследования связывают избыток альдостерона с отсутствием контроля АД у пациентов с резистентной гипертензией [117–120]. Это клиническое состояние отличается от первичного гиперальдостеронизма, являющейся причиной вторичной АГ [121]. В ряде исследований на фоне лечения АГ ингибитором АПФ или БРА выявлено раннее снижение альдостерона, за которым может последовать возвращение к исходному уровню или повышение альдостерона, известное как прорыв альдостерона. Это повышение нейтрализует преимущества снижения АД и защиты сердечно-сосудистой системы, достигаемые при антигипертензивной терапии блокаторами РААС [122].

Альдостерон играет важную роль в развитии и тяжести резистентной АГ. Как известно, основные эффекты альдостерона связаны с регулированием баланса жидкости и электролитов — он вызывает реабсорбцию Na⁺ и воды почками, а также экскрецию K⁺ и H⁺ на уровне основных клеток дистального канальца и собирательного канала почек. Кроме того, активация минералокортикоидных рецепторов, широко представленных в различных тканях, в том числе сосудистой стенке, приводит к воспалению, окислительному стрессу, фиброзу и эндотелиальной дисфункции [123]. Повышенный окислительный стресс и воспаление сосудов являются первыми эффектами альдостерона. Так, у крыс, получавших инфузию 1% альдостерона, фиброзу коронарных артерий предшествовало усиление экспрессии хемоаттрактантного белка моноцитов-1 и ФНО-α [124]. Инфузия альдостерона экспериментальным животным индуцировала увеличение экспрессии НАДФН-оксидазы и приводила к инфильтрации сосудов моноцитами, макрофагами и лимфоцитами [125]. В другой работе продемонстрированы аналогичные эффекты введения альдостерона грызунам [126]. При этом перенос животным супрессорных T-регуляторных лимфоцитов CD4⁺ + CD25⁺ предотвращал сосудистые эффекты инфузии альдостерона.

Связанное с альдостероном повышение активности НАДФН-оксидазы и продукции АФК может играть роль в эндотелиальной дисфункции за счет снижения биодоступности NO. Помимо этого, альдостерон может способствовать воспалению сосудов, стимулируя эндотелиальный экзоцитоз и адгезию. В эндотелиальных клетках коронарных артерий человека выявлена экспрессия минералокортикоидных рецепторов, активация которых альдостероном приводит к транскрипции ICAM-1 и адгезии лейкоцитов [127]. Thum et al. продемонстрировали нарушение функций ЭПК, таких как дифференцировка, миграция и пролиферация, после обработки альдостероном. У мышей инфузия альдостерона снижала активность ЭПК и способность к васкуляризации. Авторы данной работы также показали, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом ЭПК обладают пониженным миграционным потенциалом. Лечение спиронолактоном в течение 4–6 недель значительно улучшило миграционную функцию ЭПК [128]. Аналогичные результаты получены у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом в сравнении с лицами с эссенциальной АГ [129].

Заключение

Таким образом, повышенная жесткость сосудистой стенки, дисфункция эндотелия и поражение МЦР у пациентов с АГ, являясь следствием стойкого повышения АД, могут лежать в основе резистентности к терапии. Одним из механизмов данных изменений может быть субклиническое воспаление, немаловажный вклад в развитие которого у лиц с резистентной АГ вносит альдостерон. Ингибирование воспалительных путей при использовании АМР может быть эффективным в лечении АГ, резистентной к терапии, и предотвращении повреждения сосудов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gifford RW Jr, Tarazi RC. Resistant hypertension: diagnosis and management. *Ann Intern Med.* 1978;88(5):661-5. doi: 10.7326/0003-4819-88-5-661
2. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации АСС/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(5):99-119. doi: 10.15829/1728-8800-2018-5-99-119
3. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):143-228. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228
4. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10:493–499. doi: 10.1016/j.jash.2016.03.186
5. Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. *N Engl J Med.* 1985;312:1548–1551. doi: 10.1056/NEJM198506133122405

6. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948
7. Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Roussias LG, Stergiou GS. Home versus ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of clinic resistant and true resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2012;26(12):696-700. doi: 10.1038/jhh.2011.98.
8. Manios ED, Koroboki EA, Tsigoulis GK, Spengos KM, Spiliopoulou IK, Brodie FG, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens*. 2008;21(2):153-8. doi: 10.1038/ajh.2007.43
9. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008;168:2340-2346. doi: 10.1001/archinte.168.21.2340
10. Franklin SS, Thijs L, Asayama K, Li Y, Hansen TW, Boggia J, et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2033-2043. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.035
11. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691-697. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448
12. Hameed MA, Tebbit L, Jacques N, Thomas M, Dasgupta I. Non-adherence to antihypertensive medication is very common among resistant hypertensives: results of a directly observed therapy clinic. *J Hum Hypertens*. 2016;30:83-89. doi: 10.1038/jhh.2015.38
13. Schulz M, Krueger K, Schuessel K, Friedland K, Laufs U, Mueller WE, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: a retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol*. 2016;220:668-676. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.263
14. Van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication nonadherence: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2017;31:687-694. doi: 10.1038/jhh.2017.48
15. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
16. Hyman DJ, Pavlik V. Medication adherence and resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29:213-218. doi: 10.1038/jhh.2014.
17. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
18. Gwady-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group. *Value Health*. 2013;16:863-871. doi: 10.1016/j.jval.2013.03.1631
19. Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to antihypertensive therapy. *Med Clin North Am*. 2017;101:229-245. doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
20. Sherrill B, Halpern M, Khan S, Zhang J, Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:898-909. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550
21. Fowler FJ Jr, Gerstein BS, Barry MJ. How patient centered are medical decisions? Results of a national survey. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1215-1221. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.6172
22. Omboni S, Ferrari R. The role of telemedicine in hypertension management: focus on blood pressure telemonitoring. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:535. doi: 10.1007/s11906-015-0535-3
23. Nakanishi M, Mizuno T, Mizokami F, Koseki T, Takahashi K, Tsuboi N, et al. Impact of pharmacist intervention for blood pressure control in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials [published online ahead of print, 2020 Sep 19]. *J Clin Pharm Ther*. 2020;10.1111/jcpt.13262. doi: 10.1111/jcpt.13262
24. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012 Apr 3;125(13):1635-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
25. Petersen J, Malyutina S, Ryabikov A, Kontsevaya A, Kudryavtsev AV, Eggen AE, et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension: a cross-sectional study of Russian and Norwegian 40-69 year olds. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):135. doi: 10.1186/s12872-020-01407-2
26. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28:355-61. doi: 10.1093/ajh/hpu151.
27. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(6):393-404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x
28. Smith SM, Gong Y, Handberg E, Messerli FH, Bakris GL, Ahmed A, et al. Predictors and outcomes of resistant hypertension among patients with coronary artery disease and hypertension. *J Hypertens*. 2014;32(3):635-43. doi: 10.1097/HJH.000000000000051
29. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehu534
30. Wong ND, Lopez VA, L'Italien G, Chen R, Kline SE, Franklin SS. Inadequate control of hypertension in US adults with cardiovascular disease comorbidities in 2003-2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2431-6. doi: 10.1001/archinte.167.22.2431
31. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation*. 2011;124(9):1046-58. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189
32. Acharya T, Tringali S, Singh M, Huang J. Resistant hypertension and associated comorbidities in a veterans affairs population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(10):741-5. doi: 10.1111/jch.12410
33. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kalantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622-32. doi: 10.1038/ki.2015.142
34. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2686-95. doi: 10.1093/eurheartj/ehv392.
35. Egan BM, Kai B, Wagner CS, Henderson JH, Chandler AH, Sinopoli A. Blood Pressure Control Provides Less Cardiovascular Protection in Adults With Than Without

- Apparent Treatment-Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):817-24. doi: 10.1111/jch.12773.
36. Carris NW, Ghushchyan V, Libby AM, Smith SM. Health-related quality of life in persons with apparent treatment-resistant hypertension on at least four antihypertensives. *J Hum Hypertens*. 2016;30(3):191-6. doi: 10.1038/jhh.2015.61.
 37. Концевая А.В., Романенко Т.С., Худяков М.Б. Ресурсное обеспечение лечения артериальной гипертензии в реальной клинической практике амбулаторно-поликлинических учреждений. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(1):25-35. Doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-25-35
 38. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98-105. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313599
 39. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):84. doi: 10.1007/s11906-020-01081-x.
 40. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31(2):139-149. doi: 10.1093/ajh/hpx154
 41. Benjamin MM, Fazel P, Filardo G, Choi JW, Stoler RC. Prevalence of and risk factors of renal artery stenosis in patients with resistant hypertension. *Am J Cardiol*. 2014;113(4):687-90. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.046
 42. Patel SM, Li J, Parikh SA. Renal Artery Stenosis: Optimal Therapy and Indications for Revascularization. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(9):623. doi: 10.1007/s11886-015-0623-7
 43. Raman G, Adam GP, Halladay CW, Langberg VN, Azodo IA, Balk EM. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Renal Artery Stenosis: An Updated Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2016;165(9):635-649. doi: 10.7326/M16-1053
 44. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. *CMAJ*. 2017;189(22):E773-E778. doi: 10.1503/cmaj.161486.
 45. Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный идиопатический гиперальдостеронизм в клинической практике. *Ожирение и метаболизм*. 2012;4(33):3-9. eLIBRARY ID: 18839494
 46. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916. doi: 10.1210/jc.2015-4061
 47. Grasso M, Boscaro M, Scaroni C, Ceccato F. Secondary Arterial Hypertension: From Routine Clinical Practice to Evidence in Patients with Adrenal Tumor. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):345-354. doi: 10.1007/s40292-018-0288-6.
 48. Corsello SM, Paragliola RM. Evaluation and Management of Endocrine Hypertension During Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(4):829-842. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.011.
 49. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
 50. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):2807-31. doi: 10.1210/jc.2015-1818.
 51. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Роль врача-терапевта в диагностике эндокринных артериальных гипертензий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):84-93. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-84-93
 52. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, Gorostidi M, Segura J, de la Cruz JJ, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens*. 2012;30(6):1211-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e328353634e.
 53. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1099-107. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.017.
 54. Kolwelter J, Uder M, Schmieder RE. Tissue sodium content in hypertension and related organ damage. *J Hypertens*. 2020. doi: 10.1097/HJH.0000000000002580. Epub ahead of print.
 55. Florkacz E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens*. 2013;27(11):678-85. doi: 10.1038/jhh.2013.32.
 56. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. doi: 10.1001/jama.2020.3514
 57. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*. 2017;32:246-256. doi: 10.1016/j.sleep.2016.08.006.
 58. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60:653-658. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197780
 59. Guimarães GV, Cruz LG, Tavares AC, Dorea EL, Fernandes-Silva MM, Bocchi EA. Effects of short-term heated water-based exercise training on systemic blood pressure in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Blood Press Monit*. 2013;18(6):342-5. doi: 10.1097/MBP.0000000000000000.
 60. Jurca SJ, Elliott WJ. Common Substances That May Contribute to Resistant Hypertension, and Recommendations for Limiting Their Clinical Effects. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(10):73. doi: 10.1007/s11906-016-0682-1.
 61. Pathan MK, Cohen DL. Resistant Hypertension: Where are We Now and Where Do We Go from Here? *Integr Blood Press Control*. 2020;13:83-93. doi: 10.2147/IBPC.S223334.
 62. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
 63. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
 64. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, et al. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1495-502. doi: 10.2147/CIA.S68544.
 65. Einarsen E, Gerds E, Waje-Andreassen U, Naess H, Fromm A, Saeed S. Association of increased arterial stiffness with diastolic dysfunction in ischemic stroke patients: the Norwegian Stroke in the Young Study. *J Hypertens*. 2020;38(3):467-473. doi: 10.1097/HJH.0000000000002297
 66. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.

67. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshida S, Kita Y et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045-1052. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097.
68. Cardoso CRL, Salles GC, Salles GF. Prognostic Impact of Aortic Stiffness in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(3):728-735. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12367.
69. Ato D, Sawayama T. Factors associated with high brachial-ankle pulse wave velocity in non-hypertensive and appropriately treated hypertensive patients with atherosclerotic risk factors. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:383-392. doi: 10.2147/VHRM.S144923.
70. Triantafyllidi H, Trivlou P, Ikonomidis I, Kontsas K, Tzortzis S, Pavlidis G, et al. Is Arterial Hypertension Control Enough to Improve Aortic Stiffness in Untreated Patients With Hypertension? A 3-Year Follow-Up Study. *Angiology*. 2015;66(8):759-65. doi: 10.1177/0003319714552811.
71. Zheng M, Huo Y, Wang X, Xu X, Qin X, Tang G et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments: PWV determines BP control. *Int J Cardiol*. 2015;178:226-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.049.
72. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D. Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens*. 2017;35(5):914-921. doi: 10.1097/HJH.0000000000001259.
73. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Гарина И.А., Разумовский И.В., Деврижбекова З.М., Бекетов П.А. Изучение особенностей микроциркуляторного русла у пациентов с артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2014;(4):120-126. doi: 10.25207/1608-6228-2014-4-120-126
74. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;9(1):49-60. doi: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-49-60
75. Imhof K, Zahner L, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Association of body composition and blood pressure categories with retinal vessel diameters in primary school children. *Hypertens Res*. 2016;39(6):423-9. doi: 10.1038/hr.2015.159.
76. Smith W, Malan NT, Schutte AE, Schutte R, Mels CM, Vilser W, et al. Corrigendum: Retinal vessel caliber and its relationship with nocturnal blood pressure dipping status: the SABPA study. *Hypertens Res*. 2016;39(10):752. doi: 10.1038/hr.2016.102. Erratum for: *Hypertens Res*. 2016;39(10):730-736.
77. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary rarefaction as an index for the microvascular assessment of hypertensive patients. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(5):33. doi: 10.1007/s11906-015-0543-3.
78. Serné EH, Gans RO, ter Maaten JC, Tangelder GJ, Donker AJ, Stehouwer CD. Impaired skin capillary recruitment in essential hypertension is caused by both functional and structural capillary rarefaction. *Hypertension*. 2001;38(2):238-42. doi: 10.1161/01.hyp.38.2.238.
79. Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol*. 1989;256(1 Pt 2):H126-31. doi: 10.1152/ajpheart.1989.256.1.H126.
80. Hirst A, Marshall JM. Endothelium-dependent and cyclooxygenase-dependent cutaneous vasodilation is blunted in young men with hypertensive parents. *J Hypertens*. 2018;36(11):2140-2147. doi: 10.1097/HJH.0000000000001794.
81. Ватутин Н. Т., Скланная Е.В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(4):23-7. doi: 10.29001/2073-8552-2017-32-4- 23-27
82. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: причина или следствие? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(6):62-68. Doi: 10.15829/1728-8800-2019-6-62-68
83. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. Сопряженность гипертензивной эндотелиальной дисфункции с выраженностью миокардиальных поражений и хронической сердечной недостаточности у больных старшего возраста. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):112-121. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-112-121
84. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013;1:14-22. eLIBRARY ID: 20314398
85. Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В., Маркова Т. Н., Мазурина Н. В., Ежов М. В., и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
86. Jiang J, Zheng JP, Li Y, Gan Z, Jiang Y, Huang D, et al. Differential contribution of endothelium-derived relaxing factors to vascular reactivity in conduit and resistance arteries from normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):393-8. doi: 10.3109/10641963.2016.1148155.
87. Balduino Mendes AB, Giollo-Junior LT, de Andrade DO, Gregório ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to Investigate the Vascular Changes in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(2):139-47. doi: 10.2174/1573402111666150812143349.
88. Zhang Y, Dong E. New insight into vascular homeostasis and injury-reconstruction. *Sci China Life Sci*. 2014;57(8):739-41. doi: 10.1007/s11427-014-4719-x.
89. Kutikhin AG, Sinitsky MY, Yuzhalin AE, Velikanova EA. Shear stress: An essential driver of endothelial progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;118:46-69. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.03.007.
90. Wu H, Chen H, Hu PC. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction. *Clin Lab*. 2007;53(5-6):285-95. PMID: 17605403.
91. Sen S, McDonald SP, Coates PT, Bonder CS. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(7):263-83. doi: 10.1042/CS20100429.
92. Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, Kyprianou T, Nanas S. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects. *World J Cardiol*. 2012;4(12):312-26. doi: 10.4330/wjc.v4.i12.312
93. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Клочева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):57-64. Doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64
94. Luo S, Xia W, Chen C, Robinson EA, Tao J. Endothelial progenitor cells and hypertension: current concepts and future implications. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(22):2029-2042. doi: 10.1042/CS20160587.
95. Chen L, Ding ML, Wu F, He W, Li J, Zhang XY, et al. Impaired Endothelial Repair Capacity of Early Endothelial Progenitor Cells in Hypertensive Patients With Primary Hyperaldosteronemia: Role of 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin Oxidation

- and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling. *Hypertension*. 2016;67(2):430-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06597.
96. Yu BB, Zhi H, Zhang XY, Liang JW, He J, Su C, et al. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling. *EBioMedicine*. 2019;42:64-75. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.031.
 97. de Cavanagh EMV, González SA, Inseña F, Forcada P, Castellaro C, Chiabaut-Svane J, et al. Blood pressure control is not enough to normalize endothelial repair by progenitor cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(4):H744-H752. doi: 10.1152/ajpheart.00333.2020
 98. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(7):593-600. doi: 10.1056/NEJMoa022287.
 99. Budzyń M, Gryszczyńska B, Boruckowski M, Kaczmarek M, Begier-Kraśńska B, Osińska A, et al. The endothelial status reflected by circulating endothelial cells, circulating endothelial progenitor cells and soluble thrombomodulin in patients with mild and resistant hypertension. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:77-85. doi: 10.1016/j.vph.2018.12.005.
 100. Westerweel PE, Teraa M, Rafii S, Jaspers JE, White IA, Hooper AT, et al. Impaired endothelial progenitor cell mobilization and dysfunctional bone marrow stroma in diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(3):e60357. doi: 10.1371/journal.pone.0060357.
 101. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):793-806. doi: 10.1007/s00424-009-0767-7.
 102. Özüyan B, Ebner P, Niesler U, Ziemann J, Kleinbongard P, Jax T, et al. Nitric oxide differentially regulates proliferation and mobilization of endothelial progenitor cells but not of hematopoietic stem cells. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):770-2. doi: 10.1160/TH05-01-0038.
 103. Yang JX, Pan YY, Wang XX, Qiu YG, Mao W. Endothelial progenitor cells in age-related vascular remodeling. *Cell Transplant*. 2018;27(5):786-795. doi: 10.1177/0963689718779345.
 104. Filho AG, Kinote A, Pereira DJ, Rennó A, dos Santos RC, Ferreira-Melo SE, et al. Infliximab prevents increased systolic blood pressure and upregulates the AKT/eNOS pathway in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 2013;700(1-3):201-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.059.
 105. Brands MW, Banes-Berceli AK, Inscho EW, Al-Azawi H, Allen AJ, Labazi H. Interleukin 6 knockout prevents angiotensin II hypertension: role of renal vasoconstriction and janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 activation. *Hypertension*. 2010;56(5):879-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158071.
 106. Yu X, Yang Z, Yu M. Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. *Ren Fail*. 2010;32(4):475-9. doi: 10.3109/08860221003664280.
 107. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press*. 2015;24(1):7-13. doi: 10.3109/08037051.2014.940710.
 108. Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. Correction: The immunology of hypertension. *J Exp Med*. 2018;215(2):719. doi: 10.1084/jem.2017177301022018c. Erratum for: *J Exp Med*. 2018;215(1):21-33.
 109. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or Makers: Inflammatory Cytokines in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(4):767-769. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12604.
 110. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):621-35. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.015.
 111. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97(8):1916-23. doi: 10.1172/JCI118623.
 112. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1565-72. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.227629.
 113. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(4):400-408. doi: 10.1093/ajh/hpw164.
 114. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2):258-61. doi: 10.3349/ymj.2012.53.2.258.
 115. Chen C, Zhu XY, Li D, Lin Q, Zhou K. Clinical efficacy and safety of spironolactone in patients with resistant hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34):e21694. doi: 10.1097/MD.00000000000021694.
 116. Calhoun DA. Hyperaldosteronism as a common cause of resistant hypertension. *Annu Rev Med*. 2013;64:233-47. doi: 10.1146/annurev-med-042711-135929.
 117. Siddiqui M, Calhoun DA. Refractory versus resistant hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(1):14-19. doi: 10.1097/MNH.0000000000000286.
 118. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens*. 2011;25(9):532-8. doi: 10.1038/jhh.2010.95.
 119. de Faria AP, Demacq C, Figueiredo VN, Moraes CH, Santos RC, Sabbatini AR, et al. Hypoadiponectinemia and aldosterone excess are associated with lack of blood pressure control in subjects with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2013;36(12):1067-72. doi: 10.1038/hr.2013.92.
 120. Sabbatini AR, Faria AP, Barbaro NR, Gordo WM, Modolo RG, Pinho C, et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2014;28(6):388-92. doi: 10.1038/jhh.2013.118.
 121. Yugar-Toledo JC, Modolo R, de Faria AP, Moreno H. Managing resistant hypertension: focus on mineralocorticoid-receptor antagonists. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:403-411. doi: 10.2147/VHRM.S138599.
 122. Schjoedt KJ, Andersen S, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia*. 2004;47(11):1936-9. doi: 10.1007/s00125-004-1542-0.
 123. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020:hpa137. doi: 10.1093/ajh/hpaa137. Epub ahead of print.
 124. Sun Y, Zhang J, Lu L, Chen SS, Quinn MT, Weber KT. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1773-81. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64454-9.
 125. Suzuki J, Iwai M, Mogi M, Oshita A, Yoshii T, Higaki J, et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflam-

- mation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(4):917-21. doi: 10.1161/01.ATV.0000204635.75748.0f.
126. Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, et al. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension.* 2012;59(2):324-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181123.
127. Caprio M, Newfell BG, la Sala A, Baur W, Fabbri A, Rosano G, et al. Functional mineralocorticoid receptors in human vascular endothelial cells regulate intercellular adhesion molecule-1 expression and promote leukocyte adhesion. *Circ Res.* 2008;102(11):1359-67. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.108.174235.
128. Thum T, Schmitter K, Fleissner F, Wiebking V, Dietrich B, Widder JD, et al. Impairment of endothelial progenitor cell function and vascularization capacity by aldosterone in mice and humans. *Eur Heart J.* 2011;32(10):1275-86. doi: 10.1093/eurheartj/ehq254.
129. Wu VC, Lo SC, Chen YL, Huang PH, Tsai CT, Liang CJ, et al. Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and prognosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3175-83. doi: 10.1210/jc.2011-1135.

Информация об авторах

Литвинова Марина Сергеевна, аспирант кафедры терапии ФГБОУ ВО «Ростовский Государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2904-0914, e-mail: Litvinova.m.803@mail.ru.

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

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

Marina S. Litvinova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2904-0914, e-mail: Litvinova.m.803@mail.ru.

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

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
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-27-36

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ И РИСК НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Ю.Ю. Горблянский¹, Е.П. Конторович¹, О.П. Пономарева¹, Е.И. Волынская², В.Н. Крищенко²

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

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

На основании тематического обзора исследований отечественных и зарубежных авторов проведен анализ современных представлений о производственных психосоциальных и традиционных факторах как детерминантах стресса у медицинских работников. Представлены данные о стресс-индуцированных нарушениях здоровья с формированием психосоматической патологии, в частности сердечно-сосудистых заболеваний и синдрома профессионального выгорания. Рассмотрены перспективы первичной профилактики нарушений здоровья, основанной на использовании маркеров стресса, для предупреждения развития болезней системы кровообращения и профессионального выгорания в медицинской среде.

Ключевые слова: психосоциальные факторы; профессиональный стресс; профессиональное выгорание; профилактика; медицинские работники; обзор.

Для цитирования: Горблянский Ю.Ю., Конторович Е.П., Пономарева О.П., Волынская Е.И., Крищенко В.Н. Психосоциальные производственные факторы и риск нарушений здоровья медицинских работников (тематический обзор). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):27-36. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-27-36.

Контактное лицо: Елена Павловна Конторович; gorblyansky.profpatolog@yandex.ru.

PSYCHOSOCIAL OCCUPATIONAL FACTORS AND THE RISK OF HEALTH ISSUES IN HEALTHCARE WORKERS

Y.Y. Gorblyansky¹, E.P. Kontorovich¹, O.P. Ponomareva¹, E.I. Volynskaya², V.N. Krishchenko²

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

²Regional clinical hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia

Based on the thematic review of the Russian and foreign studies the analysis of the contemporary views on the occupational psychosocial and traditional factors as the determinants of stress in healthcare workers was conducted. The data on the stress-induced health disorders with the psychosomatic pathology, in particular, cardiovascular diseases and occupational burnout syndrome, is provided. The prospects of primary prevention of health disorders based on the use of stress markers to prevent the development of diseases of the circulatory system and occupational burnout in the medical environment are considered.

Keywords: psychosocial factors; occupational stress; occupational burnout; prevention; healthcare workers; review.

For citation: Gorblyansky Y.Y., Kontorovich E.P., Ponomareva O.P., Volynskaya E.I., Krishchenko V.N. Psychosocial occupational factors and the risk of health issues in healthcare workers (thematic review). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):27-36. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-27-36.

Corresponding author: Elena P. Kontorovich; gorblyansky.profpatolog@yandex.ru.

Высокая социальная значимость медицинской профессии позволяет вывести проблемы здоровья медицинского персонала за рамки отрасли и считать эти проблемы общенациональными [1].

В современных социально-экономических условиях здоровье медицинских работников является не только индикатором системы здраво-

охранения, но и фактором, определяющим качество медицинской помощи населению [2, 3].

Одним из основных направлений сохранения здоровья работников в настоящее время является разработка риск-ориентированной системы гигиенического нормирования производственных факторов и комплексных мер по оценке и управлению риском для здоровья [4].

В здравоохранении важным является анализ конкретных факторов риска в деятельности медицинских работников различных категорий — врачей, среднего и младшего медперсонала [5, 6].

Условия труда медицинских работников характеризуются сочетанным, комплексным и комбинированным действием производственных факторов, включающих физические, химические, биологические факторы, тяжесть и напряженность трудового процесса [7-9].

Исследования ряда отечественных авторов показали, что условия труда медицинских работников соответствуют вредному классу¹ по степени напряженности, тяжести и вероятности заражения инфекционными заболеваниями [5, 10]. На сегодняшний день актуальность воздействия биологических факторов на здоровье медиков возрастает в связи с опасностью заражения новой коронавирусной инфекцией² и связанной с этим стрессовой ситуацией [11-13].

В последние годы активно изучается действие психосоциальных факторов рабочей среды и связанных с ними профессионального стресса и психосоматических заболеваний у медицинских работников [14-19].

В обзоре социальных детерминант здоровья Европейского регионального бюро ВОЗ отмечено, что психосоциальная среда на работе и в быту приводит к повышению уровня стресса, а психосоциальные факторы могут оказывать негативное влияние на здоровье людей³.

Согласно Национальному стандарту Канады (2013)⁴ психосоциальный фактор риска рассматривается как опасность, включая элементы рабочей среды, управление практики и/или организационные аспекты, которые увеличивают риск для здоровья.

В Национальном стандарте Российской Федерации (ГОСТ Р 55914-2013)⁵ определены такие понятия, как психосоциальный фактор, психосоциальный риск и стресс на работе, а также отме-

чена взаимосвязь психосоциальных и традиционных рисков.

Психосоциальный фактор — взаимодействие между содержанием работы, её организацией и управлением, другими внешними и организационными условиями, компетенциями и потребностями работников.

Психосоциальный риск — вероятность того, что психосоциальные факторы окажут опасное воздействие на здоровье работника через его восприятие, опыт и тяжесть болезненного состояния, вызванного ими.

Стресс на работе — комбинация эмоциональных, когнитивных, поведенческих и психологических реакций на неблагоприятные и вредные аспекты должностных обязанностей, организации и условий работы.

Национальный стандарт определил шесть ключевых опасностей для здоровья на рабочем месте. Это требования, контроль, поддержка, взаимоотношения, роль и изменения.

Согласно ГОСТ Р 55914-2013, «в практическом смысле психосоциальные и общие риски связаны в плане взаимодействия: установлена взаимосвязь психосоциальных и более традиционных рисков. Психосоциальные опасности могут увеличить риск воздействия традиционных факторов (например, физических или химических). В то же время подвержение физической и химической опасностям может само по себе создавать психосоциальный риск из-за беспокойства работников о возможных последствиях».

Именно сочетание физической трудовой среды и психосоциальной среды, а также образа жизни являются компонентами модели здорового и безопасного рабочего места⁶. Современный интегрированный подход к обеспечению здоровой среды и безопасности на рабочем месте также основан на указанной трехкомпонентной модели [20].

В последнее пятилетие взаимосвязь психосоциальных и традиционных факторов рабочей

¹ Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Руководство Р 2.2.2006-05 : утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005 // Консультант Плюс : официальный сайт компании. – М. : Консультант Плюс, 1997–2019. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=85537&dst=100003/>

² Fellows of the Collegium Ramazzini. 24th Collegium Ramazzini Statement: Prevention of Work-Related Infection in the COVID-19 Pandemic. Ann Glob Health. 2020;86(1):79. doi: 10.5334/aogh.2929.

³ Healthy workplaces: improving employee mental and physical health and wellbeing [Electronic resource]: quality standard /The National Institute for Health and Care Excellence. London: NICE, 2017. ISBN: 978-1-4731-2372-4. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs147>

⁴ National Standard of Canada. Psychological Health and safety in the workplace – Prevention, promotion, and guidance to staged implementation. Published in January 2013 by CSA Group and BNQ CAN/ CSA Z1003-13/ BNQ 9700-803/ 2013. – P.18. ISBN (English version) 978-1-55491-943-7. URL: <https://www.csagroup.org/store-resources/documents/codes-and-standards/2421865.pdf>

⁴ National Standard of Canada. Psychological Health and safety in the workplace – Prevention, promotion, and guidance to staged implementation. Published in January 2013 by CSA Group and BNQ CAN/ CSA Z1003-13/ BNQ 9700-803/ 2013. – P.18. ISBN (English version) 978-1-55491-943-7. URL: <https://www.csagroup.org/store-resources/documents/codes-and-standards/2421865.pdf>

⁵ ГОСТ Р 55914-2013. Менеджмент риска. Руководство по менеджменту психосоциального риска на рабочем месте [Электронный ресурс: национальный стандарт Российской Федерации. – Введ. 2014–12–01. – М.: Стандартинформ, 2014. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200108135>

⁶ Health Canada, "Corporate Health Model: A Guide to Developing and Implementing the Workplace Health System in Medium and Large Businesses," Health Canada, Catalogue No H39-225/1991. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>

среды подтверждена рядом отечественных исследований.

В современных условиях внедрение в экологию цифровых технологий сопровождается повышением информационной нагрузки как фактора производства и стрессора, негативно влияющего на здоровье работников умственного труда [21] и способного увеличивать долю стресс-обусловленных заболеваний [22].

По данным Ибраева С. А. и соавт. (2017), профессиональный риск у работников умственного труда обусловлен психоэмоциональными факторами, информационными перегрузками, нерациональной организацией трудового процесса [23]. В качестве профессиональных стрессоров рассматриваются традиционные (физические, химические) факторы [24], а также современные компьютерные технологии как физические факторы стресса и источник информационной умственной нагрузки [25].

В международном руководстве «Психосоциальная эпидемиология» (2018)¹ подчеркивается важная роль психосоциальных производственных факторов в нарушении здоровья работников. Психосоциальные факторы на работе рассматриваются как взаимодействия между рабочей средой, содержанием работы, организационными условиями и возможностями работников, потребностями, культурой, личными навыками. Эти факторы могут через восприятие и опыт влиять на здоровье, производительность труда и удовлетворенность работой. Доказана причинно-следственная связь между психосоциальными факторами и рядом заболеваний (сердечно-сосудистыми, онкологическими, сахарным диабетом).

Профессиональная деятельность медицинских работников характеризуется значительной интеллектуальной нагрузкой, а в отдельных случаях и большими физическими усилиями и выносливостью, предъявляет повышенные требования к объему оперативности и долговременной памяти, вниманию, высокой трудоспособности в экстремальных условиях, способности противостоять стрессовым ситуациям [26-29].

Наиболее значимыми психосоциальными факторами на рабочем месте врача и медсестры являются повышенная трудовая нагрузка и напряженность труда с высокой ответственностью за конечный результат, недостаточное участие в организации трудового процесса, несоответствие трудового вклада оплате труда, низкая

мотивация трудиться, неудовлетворенность трудом, отсутствие поддержки, недостаточная правовая защита [5,29,30]. Наряду с этим на современном рабочем месте существуют риски, связанные не столько с конкретными агентами, сколько с организацией работы, что впоследствии больше влияет на психологическое здоровье, чем на физическое [31].

В последние годы распространены различные по масштабу организационные изменения: слияния и сокращения, введение новых методов работы [32]. Медицинские организации подвержены изменениям при внедрении новых методов работы для повышения эффективности профессиональной деятельности [33]. При этом у работников развивается стресс вследствие беспокойства из-за нестабильности работы [34].

Психосоциальные факторы как детерминанты стресса являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [35-43].

Установлено, что в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наряду с конвенционными (соматическими) факторами риска важную роль играют «психосоциальные», или неконвенционные факторы риска, которые, возможно, объясняют 50–25 % вариативности возникновения случаев ССЗ².

В последние годы значительное число исследований посвящено изучению сердечно-сосудистой патологии у медицинских работников. Основные показатели заболеваемости формируются у медработников различных категорий за счет болезней системы кровообращения [5,44,10,45].

Высокий уровень психоэмоционального напряжения труда медицинских работников, обусловленный как традиционными факторами рабочей среды и трудового процесса, так и производственными психосоциальными факторами, способствуют формированию синдрома профессионального выгорания [6].

Термин «выгорание» (англ. — *burnout*) впервые введен американским психиатром Н.И. Фреуденбергером (1974) для характеристики синдрома разочарования и усталости у работников психиатрических учреждений, находящихся в эмоционально нагруженной, перенасыщенной атмосфере, при оказании ими профессиональной помощи [46]. С самого начала «выгорание» было признано профессиональным риском в сферах, ориентированных на людей, таких как социальные услуги, образование и здравоохра-

¹ Kivimäki, M. The Routledge international handbook of psychosocial epidemiology [Электронный ресурс]: handbook / M. Kivimäki, G.D. Batty, A. Steptoe, I. Kawachi // New York: Routledge; 2018. ISBN: 9781315673097. URL: <https://uploadgig.com/file/download/70718007774F7dae/1qo74> The. Routledge. International. Handbook. Of. Psychosocial.Epidemiology. rar

² Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). Российский кардиологический журнал. 2017. - №6. - С.7-85. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-7-85>

нение, и характеризовалось эмоциональным истощением, негативным отношением к коллегам и пациентам, снижением профессиональной компетенции [47].

Для раннего выявления и оценки выгорания до настоящего времени широко используется специальный инструмент-показатель выгорания С. Maslach (Maslach Burnout Inventory — MBI), созданный в 1981 г. [48].

Синдром выгорания «Burnout» в 1995 г. был внесен в рубрику МКБ-10¹: Z73,0 – «Стресс, связанный с трудностями управления собственной жизнью».

За многолетний период исследований выгорания наибольшее количество работ было посвящено развитию синдрома выгорания у медицинских работников различных специализаций и педагогов школ [49].

На кафедре профпатологии ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ изучены особенности профессионального выгорания у педагогов общеобразовательных организаций [50]. Использовались диагностические критерии выгорания [48, 51], а также модель дисбаланса усилий и вознаграждений [52]. Выгорание выявлено у 39,1 % педагогов. Профессиональное выгорание у педагогов характеризовалось высокими уровнями эмоционального истощения (27 %), деперсонализации (20 %) и редуцирования личных достижений (20 %).

В МКБ-11, принятой на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г. (вступит в силу 1 января 2022 г.), в классе 24 (Факторы, влияющие на состояние здоровья или контакты с медицинскими службами) предусмотрен код QD85 Born-out — синдром выгорания, возникающий в результате хронического стресса на рабочем месте, который не был успешно преодолен. Он характеризуется следующими тремя измерениями:

1. Чувство истощения или истощения энергии.
2. Увеличение умственной отстраненности от работы или чувства негативизма или цинизма, связанные с работой.
3. Снижение профессиональной эффективности.

В МКБ-11 подчеркнуто, что выгорание относится конкретно к явлениям в профессиональном контексте и не должно применяться для описания опыта в других сферах жизни².

В отечественной медицине труда внедрение новой нозологической формы — синдрома профессионального выгорания — может стать

прикладным механизмом по признанию связи проблем психического здоровья с воздействием профессиональной среды на здоровье работников [53].

На сегодняшний день выгорание описано у врачей различных специальностей [28, 15, 16], у среднего и младшего медперсонала [3, 54, 29, 55], у медработников всех категорий [6].

Факторами риска развития профессионального выгорания у медицинских работников являются различные психосоциальные факторы, характерные для конкретной медицинской среды.

Так, синдром выгорания у врачей-психиатров связан со значительной эмоциональной нагрузкой при общении с психически больными людьми (их агрессивным поведением, психомоторным возбуждением, импульсивными действиями, бредовыми и галлюцинаторными феноменами) [56].

У медицинских сестер в психиатрических больницах специфическими факторами стресса являются сложные отношения с пациентами вплоть до риска угроз с их стороны, самоубийства пациентов, а также чрезмерная рабочая нагрузка, отсутствие поддержки [30].

Детерминантами профессионального выгорания у медицинских работников скорой медицинской помощи (врачей и медсестер) считаются такие факторы стресса, как отношение к работе, рабочая нагрузка, контакт с пациентом и отношение к стрессу [57].

По данным Власовой Е. М., Алексеева В.Б. (2019), основным фактором, способствующим формированию синдрома эмоционального выгорания у медработников, является дефицит свободного времени, сопровождающийся развитием утомления и снижения интереса к работе [58].

На сегодняшний день к новым психологическим рискам развития профессионального стресса относят моббинг и буллинг как варианты психологического давления или эмоционального насилия в чистом виде (моббинг). Ключевым предиктором моббинга является стресс на рабочем месте (несоответствие между личностью и предъявляемыми к ней требованиями). При этом медицинские работники (врачи, медицинские сестры) входят в группу моббинг-факторов риска [59].

В России моббинг и буллинг остаются практически неизученными проблемами, в связи с чем необходима разработка системы и критериев оценки риска различных форм моббинга и буллинга и их влияния на трудоспособность и состояние здоровья работников [60].

¹ Инструкция по использованию Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра [Электронный ресурс]: утв. Минздравом РФ 25.05.1998 N 2000/52-98 //Консультант Плюс: официальный сайт компании. –М.: Консультант Плюс, 1997-2019. – URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req>

² ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 04 /2019). URL: <https://icd.who.int/browse1/l-m/en>

Установлены доказательства существенной стоимости (финансовое бремя) психосоциальной агрессии на рабочем месте и для общества, и для отдельного человека, что подчеркивает важность профилактических мер как на уровне нормативно-правовых актов, так и на практике [61].

Агрессия на рабочем месте тесно связана с новыми составляющими психосоциальной рабочей среды, такими как презентеизм и абсентеизм, в том числе среди медицинских работников различных категорий [62-64]. Основными факторами риска абсентеизма и презентеизма признаны стресс, выгорание, низкий уровень удовлетворенности работой и депрессия [65, 62].

В последнее десятилетие появились новые тенденции в решении проблем ранней диагностики стресс-индуцированных реакций организма. Рассматриваются нарушения вегетативного баланса [66, 58] и повышенная аллостатическая нагрузка [67-70] как сигнальные реакции на стресс, показатели функционирования потенциально уязвимых регуляторных систем, ранние маркеры профессионального выгорания. Одним из значимых показателей психоэмоционального перенапряжения признан стресс-реализующий фактор кортизол [71-74]. Разрабатываются и внедряются концепции сосудистого возраста как маркера оценки сердечно-сосудистого риска [75-77].

Предлагаются и другие инструменты для оценки причинно-следственной связи стресса и нарушений здоровья работников. В частности, формирование профессионального стресса и стресс-обусловленных нарушений здоровья рассматривается на основе дисбалансов психосоциальных факторов.

Многочисленные исследования показали, что дисбаланс «требования – свобода в принятии решений (контроль) – поддержка коллег и руководства» (The Job Demands-Control-Support, JDSC) как рабочая модель стресса является важнейшим предиктором психологического благополучия работников [78]. Однако изменения в рабочих характеристиках последних лет привели к появлению новых требований к работе, что сопровождается конфликтом между работой и семейной жизнью и психологическим благополучием сотрудников [79, 80].

По данным Neto M. et al. (2018), отношение шансов для конфликта между работой и семейной жизнью было выше, чем для модели «требование – контроль – поддержка», независимо от пола, возраста и уровня образования [81].

Изучаются также ассоциации между контролем рабочего времени (worktime) и балансом

работы и личной жизни (worklife); конкретная организация рабочих часов рассматривается в качестве перспективного инструмента для поддержания баланса между работой и личной жизнью [82]. Одной из популярных моделей рабочего стресса является модель дисбаланса усилий и вознаграждения *The effort-reward imbalance Questionnaire, ERI* [52]. При использовании короткой версии анкеты ERI установлена связь стрессовой работы (дисбаланс усилий и вознаграждения) с различными аспектами здорового функционирования: более постоянные ассоциации — с симптомами депрессии, и менее последовательные — с когнитивными и физическими функциями [83].

Исследование совместного воздействия трех моделей стресса (требование – контроль, дисбаланс усилий и вознаграждения, конфликт между работой и семейной жизнью) показало аддитивный комбинированный эффект связанных с работой психосоциальных факторов и увеличение риска большого депрессивного расстройства [84].

В недавнем исследовании различных профессиональных групп (фельдшеры, медсестры, банковские служащие, учителя) с использованием анкеты дисбаланса усилий и вознаграждения (Effort-Reward Imbalance), вопросника по общему состоянию здоровья (General Health Questionnaire) и анкеты MBI (Maslach Burnout Inventory) наибольший дисбаланс усилий и вознаграждения, наиболее выраженные нарушения психического здоровья и риск выгорания показали медицинские сестры [55].

В то же время работники здравоохранения, предпочитающие работать с людьми в качестве своего «объекта деятельности», могут быть частично мотивированы другими вознаграждениями (помимо заработной платы и развития карьеры), такими как чувство значимости, возможности заботиться о других людях и принимать участие в их развитии [85].

В современных условиях сохранение и укрепление здоровья диктует необходимость системного подхода к формированию профилактической среды, оценки факторов профессионального риска нарушений здоровья¹.

Одним из актуальных направлений обеспечения здоровья и безопасности на рабочем месте является профилактика производственного обусловленного стресса, что требует разработки как количественных методов оценки напряженности труда, так и объективных (в том

¹ Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года [Электронный ресурс] : [утв. распоряжением Правительства Рос. Федерации от 28 дек. 2012 г. № 2580-п] // М-во здравоохранения Рос. Федерации : офиц. сайт. М., 2016. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/23/stranitsa-967/strategiya-razvitiya-meditsinskoy-nauki-v-rossiyskoy-federatsii-na-period-do-2025-goda>

числе, субклинических) проявлений профессионального стресса [86].

Улучшение психосоциальных условий путем повышения контроля за ситуацией на работе, обеспечения социальной защиты или гарантий занятости сопровождается снижением стресса¹.

Указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 определены актуальные задачи внедрения программ укрепления здоровья на рабочем месте, а также здоровьесберегающих технологий на производстве².

Стратегиям профилактики и здоровьесбережения медицинских работников посвящены в последние годы исследования ряда отечественных авторов [87-91].

В настоящее время в здравоохранении на основании концепции управления рисками ставится вопрос о профилактике профессионального стресса и выгорания у медработников с учетом специфики работы в отдельной специальности [92]. Основой профилактики профессионального выгорания медиков может стать комплексная психологическая и организационная помощь [6].

В проблеме здоровья медиков актуальными являются вопросы оценки, контроля и профилактики нарушений психического здоровья, вызванных воздействием рабочей среды³, предотвращения эмоционального выгорания, издевательств и стресса на рабочем месте⁴, в том числе, в секторе здравоохранения⁵.

Данные о влиянии психосоциальных факторов рабочей среды на здоровье и благополучие (физическое и психическое) как детерминанты связанного с работой стресса способствовали развитию концепции профессионального здоровья [31].

Заключение

Результаты обзора современных зарубежных и отечественных публикаций подтверждают актуальность проблемы сохранения здоровья медицинских работников как социально значимой категории, условия труда которой характеризуются сочетанным, комплексным и комбинированным действием профессиональных стрессоров, к которым можно отнести и психосоциальные, и традиционные (химические, физические, биологические и др.) факторы риска. Научная литература свидетельствует об активном изучении влияния современных психосоциальных производственных факторов на здоровье медиков различных категорий.

Менее изученными остаются вопросы комплексной оценки усугубляющего взаимодействия традиционных и психосоциальных стресс-факторов в медицинской среде. Подтверждением важности этого положения является формирование стресса и стресс-обусловленных психологических расстройств у медработников в условиях распространения коронавирусной инфекции, обусловленной новым опасным биологическим фактором. О необходимости решения проблемы сохранения здоровья медработников свидетельствуют поиски новых инструментов ранней диагностики (с использованием различных биомаркеров) наиболее распространенных психосоматических заболеваний медицинского персонала всех категорий с целью обеспечения надежной профилактики рисков нарушения здоровья.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Измерова Н.И., Кузьмина Л.П. *Труд и здоровье*. М.: Литтера; 2014. eLIBRARY ID: 21649363.
2. Римаевская Н.М., Русанова Н.Е. Здоровье российского населения в условиях социально-экономической модер-

низации. *Народонаселение*. 2015;4(70):33-42. eLIBRARY ID: 25437278.

3. Натарева А.А., Попов В.И., Сааркоппель Л.М. Социально-гигиенические детерминанты развития профессионального выгорания у медицинских работников сред-

¹ Здоровье- 2020 – основы европейской политики и стратегии для XXI века. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2012 г. ISBN 978 92 890 0037 6. URL: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/health-2020-a-european-policy-framework-and-strategy-for-the-21st-century-2013>

² О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Электронный ресурс]: указ Президента Рос. Федерации №204 от 7 мая 2018 г. //Гарант. ру. М., 2018.URL: <http://www.garant.ru/product/ipo/prime/doc/71837200>

³ The World Economic Forum (2016): Seven actions to create a mentally healthy organization: a seven step guide to mental health in the workplace. URL: <https://www.weforum.org/articles/global-agenda-council-mental-health-seven-actions>

⁴ The Global Enabling Trade Report 2016. URL: http://www3.weforum.org/docs/WEF_GETR_2016_report.pdf

⁵ National Standard of Canada. Psychological Health and safety in the workplace – Prevention, promotion, and guidance to staged implementation. Published in January 2013 by CSA Group and BNQ CAN/ CSA Z1003-13/ BNQ 9700-803/ 2013. – P.18. ISBN (English version) 978-1-55491-943-7. URL: <https://www.csagroup.org/store-resources/documents/codes-and-standards/2421865.pdf>

⁶ 19 Congress of the world psychiatric Association, Lisbon, 21-24. 08. 2019, scientific program. URL: <https://2019.wep-congress.com/wp-content/uploads/sites/18/2019/08/time-table.pdf>

- него звена. *Охрана труда и техника безопасности в учреждениях здравоохранения персонала*. 2016;(8):12-21. eLIBRARY ID: 27247154.
4. Бухтияров, И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):527-532. eLIBRARY ID: 41164842.
 5. Амиров Н.Х., Берхеева З.М., Гарипова Р.В. Оценка профессионального риска нарушений здоровья медицинских работников по результатам периодического медицинского осмотра. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(2):10-14. eLIBRARY ID: 21345333.
 6. Гарипова Р.В., Берхеева З.М., Кузьмина С.В. Оценка вероятности формирования у медицинских работников синдрома профессионального выгорания. *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(2):10-15. eLIBRARY ID: 23365618
 7. Бектасова М.В., Капцов В.А., Шепарев А.А. Профессиональная заболеваемость медицинских работников Приморского края (2005-2014 гг.). *Гигиена и санитария*. 2017;96(3):258-260. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-258-260.
 8. Бадамшина Г.Г., Зияйтинов В.Б., Фатхутдинова Л.М. Актуальные вопросы оценки условий труда медицинских работников по уровню биологического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):551-552. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-551-552.
 9. Letvak S. We cannot ignore nurses' health anymore: a synthesis of the literature on evidence-based strategies to improve nurse health. *Nurs Adm Q*. 2013;37(4):295-308. DOI: 10.1097/NAQ.0b013e3182a2f99a
 10. Карамова Л.М., Хафизова А.С., Чурмантаева С.Х., Гирфанова Л.В., Вагапова Д.М. и др. Преvalентность основных неинфекционных заболеваний среди медработников. *Медицина труда и экология человека*. 2019;(2):84-91. DOI: 10.24411/2411-3794-2019-10027.
 11. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;102066. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102066
 12. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020;288:112936. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112936
 13. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1732-1738. doi: 10.7150/ijbs.45120
 14. Бердникова К.П., Лазарева Л.А. Изучение причин стресса в профессиональной деятельности медицинской сестры. *Теория и практика современной науки*. 2016;(6):1(12):120-123. eLIBRARY ID: 26604969.
 15. Нетесин, Е.С., Горбачев В.И. Синдром профессионального выгорания анестезиологов-реаниматологов в России. *Анестезиология и реаниматология*. 2018;(3):7-13. DOI: 10.17116/anaesthesiology20180317.
 16. Корехова М.В., Соловьев А.Г., Киров М.Ю., Новикова И.А. Психологические факторы профессионального выгорания врачей анестезиологов-реаниматологов. *Клиническая и специальная психология*. 2019;8(2):16-37. DOI: 10.17759/cpse.2019080202.
 17. Samila T.A., Kiaralle L.P. Psychosocial Risks Related To Work: Perception Of Nursing Professionals. *Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE*. 2016;10(11):3831-3839. DOI:10.5205/1981-8963-v10i11a11463p3831-3839-2016.
 18. Havermans BM, Boot CR, Brouwers EP, Houtman IL, Heerkens YF, Zijlstra-Vlasveld MC, et al. Effectiveness of a digital platform-based implementation strategy to prevent work stress in a healthcare organization: a 12-month follow-up controlled trial. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(6):613-621. doi: 10.5271/sjweh.3758
 19. Diekmann K, Böckelmann I, Karlsen HR, Lux A, Thielmann B. Effort-Reward Imbalance, Mental Health and Burnout in Occupational Groups That Face Mental Stress. *J Occup Environ Med*. 2020;62(10):847-852. doi: 10.1097/JOM.0000000000001978
 20. Demou E, MacLean A, Cheripelli LJ, Hunt K, Gray CM. Group-based healthy lifestyle workplace interventions for shift workers: a systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(6):568-584. doi: 10.5271/sjweh.3763
 21. Денисов Э.И., Прокопенко Л.В. Становление цифровой экономики и охраны труда: приоритет здоровья перед безопасностью. *Охрана и экономика труда*. 2017;4(29):70-87. eLIBRARY ID: 30685148.
 22. Васильева Т.Н., Федотова Н.В., Зуев А.В., Романов В.В. Цифровая экономика будущего – новая сфера для решения проблемы профилактики негативных эффектов. *Безопасность и охрана труда*. 2017;4(73):36-9. eLIBRARY ID: 32357497.
 23. Ибраев С.А., Жарылкасын Ж.Ж., Отаров Е.Ж., Исмаилов Ч.У. Современные аспекты профессионального риска у лиц умственного труда (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;3(1):62-5. eLIBRARY ID: 28846710.
 24. Матюхин В.В., Шардакова Э.Ф., Юшкова О.И., Елизарова В.В., Ямпольская Е.Г., Порошенко А.С., и др. Воздействие факторов трудового процесса. В кн: *Энциклопедия «Экометрия». Воздействие на организм человека опасных и вредных производственных факторов*. Т.1. М.: Изд-во Стандартов; 2004. ISBN 5-7050-0477-X.
 25. Зуев А.В., Некрасова М.М., Васильева Т.Н. Пилотное исследование информационной нагрузки офисных сотрудников. *Мед. труда и пром. экол.* 2019;59(10):30-4. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-10-866-870
 26. Бубновская А.А., Романенко А.В. Комплексная гигиеническая оценка трудового процесса и условий труда врачей акушеров-гинекологов. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;(4):263. eLIBRARY ID: 22285590
 27. Труфанова Н.Л., Потеряева Е.Л., Кругликова Н.В. Методические подходы к профилактике и здоровьесбережению врачей крупной медицинской организации. *Мед. труда и пром. экол.* 2015;9:143-144. eLIBRARY ID: 24322971.
 28. Говорин Н.В., Бодагова Е.А. Синдром эмоционального выгорания у врачей. *Вестник ВШОУЗ*. 2016;(1):98-104. eLIBRARY ID: 26100841.
 29. Акимов Н.А., Андриянова Е.А., Девличарова Р.Ю., Медведева Е.Н. Психосоциальные факторы риска в профессиональной деятельности среднего медицинского персонала. *Вестник СПбГУ. Социология*. 2018;11(4):420-438. DOI: 10.21638/spbu12.2018.403.
 30. Johnson J, Hall LH, Berzins K, Baker J, Melling K, Thompson C. Mental healthcare staff well-being and burnout: A narrative review of trends, causes, implications, and recommendations for future interventions. *Int J Ment Health Nurs*. 2018;27(1):20-32. DOI: 10.1111/inm.12416
 31. Litchfield P, Cooper C, Hancock C, Watt P. Work and Well-being in the 21st Century †. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(11):1065. doi: 10.3390/ijerph13111065
 32. Benach J, Vives A, Amable M, Vanroelen C, Tarafa G, Muntaner C. Precarious employment: understanding an emerging social determinant of health. *Annu Rev Public Health*. 2014;35:229-53. doi: 10.1146/annurev-publ-health-032013-182500
 33. Hader R. The only constant is change. *Nurs Manage*. 2013;44(5):6. doi: 10.1097/01.NUMA.0000429006.47269.22
 34. Shoss M.K. Job insecurity: An integrative review and agenda for future research. *Journal of Management*. 2017;43: 1911-1939. DOI: 10.1177/0149206317691574.

35. Каюмова М.М., Акимов Е.В., Гафаров В.В., Каюмов Р.Х., Акимов А.М., Кузнецов В.А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):68-72. eLIBRARY ID: 273209.
36. Акимов Е.В., Кузнецов В.А., Каюмова М.М., Гафаров В.В., Каюмов Р.Х., Гакова Е.И., и др. Ассоциация распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с высоким уровнем депрессии в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города. *Терапевтический архив*. 2014;12:27-33. DOI: 10.17116/terarkh2014861227-32.
37. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, Cupples ME, Mc Gee H, Hofer S, et al. [Psychosocial Aspects in Cardiac Rehabilitation: From Theory to Practice. A Position Paper From the Cardiac Rehabilitation Section of The European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology]. *Kardiologija*. 2015;55(10):96-108. (In Russ.). doi: 10.18565/cardio.2015.10.96-108
38. Mazurek JM, Syamlal G. Prevalence of Asthma, Asthma Attacks, and Emergency Department Visits for Asthma Among Working Adults - National Health Interview Survey, 2011-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(13):377-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6713a1
39. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гугулин И.В., Гафарова А.В. Влияние стресса на работе на риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний среди населения 25-64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). *Терапевтический архив*. 2019;(1):13-18. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000022.
40. Ходырева Л.А., Турзин П.С., Ушаков И.Б., Комаревцев В.Н. Условия и факторы, влияющие на состояние здоровья медицинских работников-женщин. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019;21(2);250-256. eLIBRARY ID: 38180680.
41. Fishta A, Backé EM. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(8):997-1014. doi: 10.1007/s00420-015-1019-0
42. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215-229. doi: 10.1038/nrcardio.2017.189
43. Taouk Y, Spittal MJ, LaMontagne AD, Milner AJ. Psychosocial work stressors and risk of all-cause and coronary heart disease mortality: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health*. 2020;46(1):19-31. doi: 10.5271/sjweh.3854
44. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52. eLIBRARY ID: 23331629.
45. Dayoub E, Jena AB. Chronic Disease Prevalence and Healthy Lifestyle Behaviors Among US Health Care Professionals. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(12):1659-62. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.002
46. Freudenberger H.J. Staff burnout. *Journal of Social Issues*. 1974;30:159-165. DOI: 10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x
47. Maslach, C. Burn-out. *Human Behavior*. 1976;9(5):16-22.
48. Maslach C., Jackson S.E. *MBI: Maslach Burnout Inventory: research edition*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1981.
49. Бухтияров И.В., Рубцов М.Ю. Профессиональное выгорание, его проявления и критерии оценки. Аналитический обзор. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2014;2:106-111. eLIBRARY ID: 27285431
50. Горблянский Ю.Ю., Понамарева О.П., Конторович Е.П. Основные предикторы профессионального выгорания у педагогов. *Мед. труда и пром. экол*. 2019;9(50):605-6. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-605-606.
51. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. СПб: «Сударыня»; 2000. ISBN 5-87499-048-8.
52. Siegrist J. Adverse health effects of high-effort/low-reward conditions. *J Occup Health Psychol*. 1996;1(1):27-41. doi: 10.1037//1076-8998.1.1.27
53. Кузьмина С.В., Гарипова Р.В. Психическое здоровье работников: актуальные вопросы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2020;60(4):250-257. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-4-250-257.
54. Алешина Е.А. Проблемы профессионального выгорания и трудовой мотивации среднего медицинского персонала. *Фундаментальные и прикладные исследования кооперативного сектора экономики*. 2016;4:20-24. eLIBRARY ID: 26720002.
55. Diekmann K, Böckelmann I, Karlsen HR, Lux A, Thielmann B. Effort-Reward Imbalance, Mental Health and Burnout in Occupational Groups That Face Mental Stress. *J Occup Environ Med*. 2020;62(10):847-852. doi: 10.1097/JOM.0000000000001978
56. Боева А.В., Руженков В.А., Москвитина У.С. Синдром эмоционального выгорания у врачей-психиатров. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013;11(154):6-12. eLIBRARY ID: 21372278
57. Leszczyński P, Panczyk M, Podgórski M, Owczarek K, Gałazkowski R, Mikos M, et al. Determinants of occupational burnout among employees of the Emergency Medical Services in Poland. *Ann Agric Environ Med*. 2019;26(1):114-119. doi: 10.26444/aaem/94294.
58. Власова Е.М., Алексеев В.Б. Влияние психоэмоциональных факторов на здоровье медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(9):588-588. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-588-589
59. Сидоров П.И. Моббинг как синдром деструктивного профессиогенеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(5):27-35. eLIBRARY ID: 19412266.
60. Бухтияров И.В., Рубцов М.Ю., Костенко Н.А. Современные психологические факторы риска и проявления профессионального стресса. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2014;5-2:773-775. eLIBRARY ID: 23212480.
61. Hassard J, Teoh KRH, Visockaite G, Dewe P, Cox T. The financial burden of psychosocial workplace aggression: A systematic review of cost-of-illness studies. *Work & Stress*. 2018;32(1):6-32. DOI: 10.1080/02678373.2017.1380726
62. Garrow V. *Presenteeism: A review of current thinking*. Brighton, United Kingdom: Institute of Employment Studies; 2016. ISBN 9781851844548.
63. Jung SW, Lee JH, Lee KJ. Assessing the Association Between Emotional Labor and Presenteeism Among Nurses in Korea: Cross-sectional Study Using the 4th Korean Working Conditions Survey. *Saf Health Work*. 2020;11(1):103-108. doi: 10.1016/j.shaw.2019.12.002
64. Fiorini L.A., Houdmont J., Griffiths A. Nurses illness perceptions during presenteeism and absenteeism. *Occupational Medicine*. 2020;kqaa012, DOI: 10.1093/occmed/kqaa012.
65. Milner A, Butterworth P, Bentley R, Kavanagh AM, LaMontagne AD. Sickness absence and psychosocial job quality: an analysis from a longitudinal survey of working Australians, 2005-2012. *Am J Epidemiol*. 2015;181(10):781-8. doi: 10.1093/aje/kwu355
66. Akarachkova ES, Kotova OV, Vershinina SV. [Algorithm for the diagnosis, treatment, and prevention of stress (for general practitioners)]. *Ter Arkh*. 2015;87(6):102-107. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh2015876102-107

67. Некрасова М.М., Аширова С.А., Бобоха М.А., Лебедева Ю.С., Маринычева А.И., Ушакова И.Л. Оценка аллостатической нагрузки у водителей автобусов. *Медицинский альманах*. 2016;4(44):158-161. eLIBRARY ID: 26901034.
68. Горохова С.Г., Пфаф В.Ф., Мурасеева Е.В., Ахсанова Э.Р., Пригоровская Т.С., Атьков О.Ю. Структура аллостатической нагрузки у работников железнодорожного транспорта. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016;(4):5-9. eLIBRARY ID: 25968340.
69. Mauss D, Li J, Schmidt B, Angerer P, Jarczok MN. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review. *Ind Health*. 2015;53(1):5-20. doi: 10.2486/indhealth.2014-0122
70. Rosemberg MS, Granner J, Li Y, Seng JS. A scoping review of interventions targeting allostatic load. *Stress*. 2020;23(5):519-528. doi: 10.1080/10253890.2020.1784136
71. Козлов А.И., Козлова М.А. Кортизол как маркер стресса. *Физиология человека*. 2014;40(2):123-136. DOI: 10.7868/S013116461402009X.
72. Желонкин А.Р., Ерофеев Н.П. Концентрация кортизола в слюне как маркер эмоционального возбуждения. *Клинич. патофизиология*. 2016;22(1):102-106. eLIBRARY ID: 26151595.
73. Капустина А.В., Юшкова О.И., Матюхин В.В. Психологические особенности устойчивости к стрессу при отдельных видах умственной работы. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;2:12-18. eLIBRARY ID: 32651568.
74. Lennartsson AK, Kushnir MM, Bergquist J, Jonsdottir IH. DHEA and DHEA-S response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Biol Psychol*. 2012;90(2):143-9. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.03.003
75. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160-171. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.
76. Буш М.П., Дьякович М.П. Характеристика уровня соматического здоровья и биологического возраста лиц с нервно-напряженной профессиональной деятельностью. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;(5):297-302. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-5-297-302
77. Nilsson P. Vascular age: how can it be determined? What are its clinical applications? *Medicographia*. 2015;37:454-460. ISSN 0243-3397.
78. Karasek R., Theorell T. *Healthy Work: Stress, Productivity, and the Reconstruction of Working Life*. New York: Basic Books, 1990. DOI: 10.1177/002218569103300112.
79. Nohe C, Meier LL, Sonntag K, Michel A. The chicken or the egg? A meta-analysis of panel studies of the relationship between work-family conflict and strain. *J Appl Psychol*. 2015;100(2):522-36. DOI: 10.1037/a0038012
80. Neto M, Carvalho VS, Chambel MJ, Manuel S, Pereira Miguel J, et al. Work-Family Conflict and Employee Well-Being Over Time: The Loss Spiral Effect. *J Occup Environ Med*. 2016;58(5):429-35. doi: 10.1097/JOM.0000000000000707
81. Neto M, Chambel MJ, Carvalho VS. Work-family life conflict and mental well-being. *Occup Med (Lond)*. 2018;68(6):364-369. DOI: 10.1093/occmed/kqy079
82. Hämmig O, Bauer GF. Work, work-life conflict and health in an industrial work environment. *Occup Med (Lond)*. 2014;64(1):34-8. DOI: 10.1093/occmed/kqt127
83. Siegrist J, Wahrendorf M, Goldberg M, Zins M, Hoven H. Is effort-reward imbalance at work associated with different domains of health functioning? Baseline results from the French CONSTANCES study. *Int Arch Occup Environ Health*. 2019;92(4):467-480. DOI: 10.1007/s00420-018-1374-8
84. Nigatu YT, Wang J. The combined effects of job demand and control, effort-reward imbalance and work-family conflicts on the risk of major depressive episode: a 4-year longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2018;75(1):6-11. DOI: 10.1136/oemed-2016-104114
85. Leineweber C., Eib C., Bernhard-Oette C., Nyberg A. Trajectories of effort-reward imbalance in Swedish workers: Differences in demographic and work-related factors and associations with health. *Work & Stress*. 2020;34(3):238-258. DOI: 10.1080/02678373.2019.1666434
86. Бухтияров И.В., Матюхин В.В., Рубцов М.Ю. Профессиональный стресс в свете реализации глобального плана действий по здоровью работающих. *Международ. науч.-исслед. журн*. 2016;3(45):53-55. DOI: 10.18454/IRJ.2016.45.014.
87. Евстигнеев С.В., Васильев В.В. Социально-гигиенические аспекты здоровьесбережения медицинских работников в крупной клинической больнице. *Медицина труда и экология человека*. 2015;4:114-119. eLIBRARY ID: 24768875.
88. Уланова Н.Н. Проблема исследования моделей здоровьесберегающего поведения врачей в рамках психологии профессионального здоровья. *Личность в меняющемся мире: личность, здоровье, адаптация*. 2015;2:384-387. eLIBRARY ID: 26699867.
89. Труфанова Н.Л., Потеряева Е.Л. Методическое обеспечение профилактики и здоровьесбережения врачей крупной медицинской организации. В кн.: *Здоровье медицинского персонала и обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской деятельности*. Омск; 2016. ISSN 2225-0026.
90. Гатиятуллина Л.Л. Состояние здоровья медицинских работников. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(3):69-75. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(3).69-75.
91. Васильева Т.Н., Федотова И.В., Лебедева М.А., Червякова О.А. Здоровьесберегающие технологии как профилактика профессионального риска эмоционального выгорания у работников умственного труда. *Мед. труда и пром. экол*. 2019;59(10):852-898. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-10-892-898.
92. Красовский В.О., Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Профессиональные риски здоровья персонала службы скорой медицинской помощи. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2019;26:52-57. eLIBRARY ID: 36920072.

Информация об авторах

Горблянский Юрий Юрьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-9107-7964; E-mail: gorblyansky.profpatolog@yandex.ru.

Конторович Елена Павловна, к.м.н., ассистент кафедры профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-0050-5645; E-mail: kontorovich@yandex.ru.

Information about the authors

Yuri Y. Gorblyansky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Medicine State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-9107-7964; E-mail: gorblyansky.profpatolog@yandex.ru.

Elena P. Kontorovich, Can. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Occupational Medicine State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-0050-5645; E-mail: kontorovich@yandex.ru.

Понамарева Оксана Петровна, к.м.н., ассистент кафедры профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0002-0149-1281; E-mail: oksanaponamareva@yandex.ru.

Волынская Евгения Игоревна, врач-гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2»; Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: evgeniya-tito@yandex.ru.

Крищенко Валерий Николаевич, врач-гастроэнтеролог ГБУ РО «Областная клиническая больница № 2», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Krischenko@rambler.ru.

Oksana P. Ponomareva, Can. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Occupational Medicine State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0002-0149-1281; E-mail: oksanaponamareva@yandex.ru.

Evgenia I. Volynskaya, Gastroenterologist, Head of the Gastroenterology Department State Budgetary Institution "Regional clinical hospital №2", Rostov-on-Don, E-mail: evgeniya-tito@yandex.ru.

Valery N. Krishchenko, Gastroenterologist, Department State Budgetary Institution "Regional clinical hospital №2", Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Krischenko@rambler.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-37-43

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПСИИ В СТРАНАХ АФРИКАНСКОГО КОНТИНЕНТА

В.В. Ефремов, Ю.А. Долгушева, Б. Ндихокубвайо

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

Данный обзор посвящен анализу опубликованных результатов исследований, проведенных в Африке, в которых изучались клинико-эпидемиологические особенности заболевания эпилепсией в странах Африканского континента. Установлены континентальные географические субрегионы, в которых распространенность эпилепсии особенно высока. Описана взаимосвязь частоты заболеваемости эпилепсией с наличием эндемичных нейроинфекций. Сделан вывод о том, что усиление мероприятий, направленных на профилактику инфекций центральной нервной системы, может стать одним из действенных способов снижения заболеваемости и смертности от эпилепсии в Африке.

Ключевые слова: обзор; неврология; эпилепсия; континентальная Африка.

Для цитирования: Ефремов В.В., Долгушева Ю.А., Ндихокубвайо Б. Эпидемиологические особенности эпилепсии в странах Африканского континента. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):37-43. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-37-43.

Контактное лицо: Ефремов Валерий Вильямович, efremov_vv@rostgmu.ru.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF EPILEPSY IN THE COUNTRIES OF THE AFRICAN CONTINENT

V.V. Efremov, U.A. Dolgusheva, B. Ndiokubvayo

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

This review is devoted to the analysis of the published results of studies conducted in Africa, which studied the clinical and epidemiological features of epilepsy disease in the countries of the African continent. Continental geographic sub-regions have been identified where the prevalence of epilepsy is particularly high. The relationship between the incidence of epilepsy and the presence of endemic neuroinfections is described. It is concluded that the strengthening of measures aimed at the prevention of infections of the central nervous system can be one of the most effective ways to reduce the morbidity and mortality from epilepsy in Africa.

Key words: review; neurology; epilepsy; continental Africa.

For citation: Efremov V.V., Dolgusheva U.A., Ndiokubvayo B. Epidemiological features of epilepsy in the countries of the African continent. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):37-43. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-37-43.

Corresponding author: Valeryi V. Efremov, efremov_vv@rostgmu.ru.

Введение

Эпилепсия является заболеванием головного мозга, характеризующимся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния (ILAE, 2017).

По данным ВОЗ [1], эпилепсией страдают около 50 млн человек, что составляет 0,5–1%

населения мира. В Европе и Северной Америке распространённость эпилепсии находится в пределах 3–6 случаев на 1000 населения [1]. Данные по развивающимся странам обычно выше, составляя 100–190 на 100000 в год. При этом, по результатам ряда исследований, каждый пятый пациент, страдающий эпилепсией, живет в Африке.

Цель исследования — провести анализ клинико-эпидемиологических особенностей заболевания эпилепсией в странах Африки.

Материалы и методы

Использованные в исследовании результаты по распространенности эпилепсии взяты из таких баз данных, как Web of Science, PubMed

Onlinelibrary.wiley, Science direct, Scopus, Medline, Google Scholar (табл. 1).

В соответствии с рекомендациями статистического отдела Организации Объединенных Наций (ООН), в представленном исследовании Аф-

Таблица 1

Страна	Авторы	Год публ	Примечание: метод исследования
Западная Африка			
Бенин [2]	Houinato D. et al.	2007	Transversale — «сквозное исследование»
Бенин [3]	Yemadje L-P et al.	2012	Door-to-door study — «от двери до двери»
Буркина-Фасо [4]	Nitiéma P et al.	2012	Case-control study — «случай-контроль»
Гамбия [5]	Coleman R et al.	2002	Screening — «скрининг-опрос»
Гана [6]	Ngugi AK et al.	2013	cross-sectional — «перекрёстное»
Кот-д'Ивуар [7]	Kaudjhis P.	1995	Étiologique — «этиологический подход»
Либерия [8]	Goudsmit J et al.	1983	Epidemiological — «эпидемиологическое»
Мали [9]	Farnarier G et al.	2000	Epidemiological — «эпидемиологическое»
Нигерия [10]	Lukman Femi Owolabi et al.	2019	Meta-analysis study — «метаанализ локальных опросов»
Сенегал [11]	Ndoye NF et al.	2005	ILAE/IBE/WHO исследование
Того [12]	Balogou AAK et al.	2007	Проект состоял из четырех этапов. II — Door-to-door study — «от двери до двери»
Северная Африка			
Алжир [13]	Chentouf A. et al.	2015	Case-control study — «случай-контроль»
Алжир [14]	Moualek D et al.	2012	Transversal two-phase study — «трансверсальное двухэтапное»
Египет [15]	Farghaly WM et al.	2018	Screening — «скрининг-опрос»
Египет [16]	Thabit MN et al.	2018	Cross-sectional — «перекрёстное»
Тунис [17]	Khiari HM et al.	2011	Case-control study — «случай-контроль»
Марокко [18]	Maiga Y et al.	2014	Case-control study — «случай-контроль»
Восточная Африка			
Эфиопия [19]	Almu S et al.	2006	Door-to-door study — «от двери до двери»
Кения [6]	Ngugi AK et al.	2013	Cross-sectional — «перекрёстное»
Кения [20]	Edwards T et al.	2008	Transversale — «сквозное исследование»
Танзания [21]	Burton KJ et al.	2012	Cross-sectional — «перекрёстное»
Танзания [22]	Hunter E et al.	2012	Screening — «скрининг-опрос»
Уганда [23]	Duggan MB. et al.	2010	Outreach method — «метод охвата»
Центральная Африка			
Камерун [24]	Njamnshi A et al.	2007	Preliminary study — «предварительное»
Камерун [25]	Prischich F et al.	2008	Screening — «скрининг-опрос»
ЦАР [26]	Pascal Mbelesso	2019	Door-to-door study — «от двери до двери»
Южная Африка			
Мадагаскар [27]	Andriantseho L et al.	2004	Door-to-door study — «от двери до двери»
Руанда [28]	Simms V et al.	2008	Cross-sectional — «перекрёстное»
Южная Африка [29]	Christianson AL et al.	2000	Screening — «скрининг-опрос»
ЮАР [6]	Ngugi AK et al.	2013	Cross-sectional — «перекрёстное»
Замбия [30]	Birbeck GL et al.	2004	Door-to-door study — «от двери до двери»

риканский континент разделен на пять крупных географических субрегионов¹:

Северная Африка: Алжир, Египет, Ливия, Марокко, Судан, Тунис и Западная Сахара;

Центральная Африка: Ангола, Камерун, Центральноафриканская Республика, Чад, Республика Конго — Браззавиль, Демократическая Республика Конго, Экваториальная Гвинея, Габон и Сан-Томе и Принсипи;

Южная Африка: Ботсвана, Лесото, Намибия, Южная Африка и Свазиленд;

Восточная Африка: Бурунди, Коморские Острова, Джибути, Эфиопия, Эритрея, Кения, Мадагаскар, Малави, Маврикий, Мозамбик, Реюньон, Руанда, Сейшельские Острова, Сомали, Сомалиленд, Танзания, Уганда, Замбия и Зимбабве;

Западная Африка: Бенин, Буркина-Фасо, Кабо-Верде, Кот-д'Ивуар, Гамбия, Гана, Гвинея, Гвинея-Бисау, Либерия, Мали, Мавритания, Нигер, Нигерия, остров Святой Елены, Сенегал, Сьерра-Леоне и Того.

Авторы исследования исходят из того, что страны одного Африканского субрегиона характеризуются близкими социокультурными (обычаями, верованиями), социально-экономическими, климато-географическими особенностями и, следовательно, одинаковой частотой эндемических заболеваний.

Произведен метта-анализ клинико-эпидемиологических данных по заболеваниям эпилепсией в пяти географических субрегионах Африки.

Результаты

Население Африки составляет около 1,2 миллиарда человек², что эквивалентно 16,72% от общего мирового населения, а средний возраст жителей составляет 19,4 года.

Неврологические расстройства (неинфекционные и эндемичные инфекционные) наносят огромный ущерб, составляя более 5% смертей и 14% инвалидизации [31].

Установлено, что распространённость эпилепсии и её тяжесть в африканских странах связаны, прежде всего, с более низкими доходами и образованием, социокультурной стигматизацией, эндемическими инфекционными заболеваниями, неадекватной политикой здравоохранения в отношении всех неинфекционных хронических заболеваний, включая эпилепсию [32;33].

Пик заболеваемости эпилепсией на Африканском континенте приходится на возраст 20–29 лет и более 60 лет, при этом частота заболеваемости составляет 79 на 100000 населения.

При изучении географических особенностей установлено, что в странах Северной Африки частота заболеваемости эпилепсией составляет 6,9 на 1000 населения, а в тропической Африке (к югу от Сахары) — 11,5 на 1000 населения.

Низкая доступность и высокая стоимость противоэпилептических препаратов приводят к использованию средств народной медицины (траволечение, заклинания и ритуалы), что негативно сказывается на качестве жизни лиц с эпилепсией в странах Африки [34]. Жители африканских стран до сих пор считают, что больные эпилепсией могут быть ведьмами или одержимы злым духом. Людей с эпилепсией обвиняют в том, что они едят человеческую плоть, пьют кровь и совершают различные преступления. Так, в октябре 2017 г. больной с эпилепсией был побит камнями и сожжён в Малави по обвинению в том, что он — «кровососущий вампир».

В исследовании, проведённом в Центральной Африканской Республике (ЦАР), показано, что частота заболеваемости эпилепсией составляет 11,7%. По опросам людей в сельских общинах эпилепсия была определена как сверхъестественное заболевание, связанное с невезением (40,4%), колдовством (31,3%) или проклятием (28,3%). Три четверти участников (75,3%) рассматривали эпилепсию как инфекционное заболевание, а слюна воспринималась как средство передачи инфекции у 63,8% опрошенных [26].

Заболеваемость в сельской местности доминирует над городской: в городских условиях около 0,6% и 1,5% в сельских районах. Среди проанализированных исследований в **Нигерии** распространённость эпилепсии колебалась от 0,53% (5,3 на 1000) до 3,7% (37 на 1000). Стратифицированный анализ сельских и городских районов показал, что распространённость эпилепсии в городских условиях составила 0,6%, а в сельских районах составила 1,5% [10].

При исследовании гендерных особенностей определено, что более подвержены риску эпилепсии лица мужского пола [34;33].

Изучение форм эпилепсии и типов эпилептических приступов позволило установить следующее:

- у детей со средним возрастом 6,5 лет преобладает генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими приступами (51%), у 6% — с тоническими приступами, с миоклоническими приступами — 4%, сатоническими приступами — 2%, абсансами — 2%. Фокальная эпилепсия наблюдалась у 4%, комбинированная форма — у 31%, судорожный эпилептический статус (СЭС) развивался у 38%, постиктальная кома — у 12%.

¹ Standard country or area codes for statistical use (M49) <https://unstats.un.org/unsd/methodology/m49/>

² Department of Economic and Social Affairs Population Dynamics standards projections <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>

Летальность составила 9% (что, вероятно, связано с синдромом внезапной смерти при эпилепсии, постиктальной комой и/или сопутствующей патологией).

- в старших группах (от 6,5 лет и больше) наблюдалась фокальная эпилепсия без перехода в билатеральный тонико-клонический приступ в 60,9%, генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими приступами — в 19,1%, фокальная эпилепсия с переходом в билатеральный тонико-клонический приступ — в 11,3% случаев.

В Северной Африке (**Египет**) было проведено обследование по принципу door-to-door study («от двери до двери») с использованием многоступенчатой случайной выборки, включающей 512 семей (1751 человек). Частота встречаемости эпилепсии составила 6,9 на 1000 [35]. Фокальные приступы встречались в 58,3% случаев. Распространенность психогенных неэпилептических припадков среди взрослых составила 5% [36].

В Восточной Африке (**Кении**) проведено исследование, в ходе которого было доказано, что важными причинами госпитализации независимо от возраста являются такие осложнения эпилепсии, как судорожный эпилептический статус (СЭС) (38%), постиктальная кома (12%). За 8 лет госпитализировано 992 больных эпилепсией, из которых 743 (75%) были детьми. Число мужчин составило 58%. Частота фокальных приступов у детей составила 13,1%, а у взрослых — 28,1%. Ведущие причины госпитализации, связанные с заболеванием эпилепсией представлены в табл. 2.

Таблица 2

Причины госпитализации пациентов с эпилепсией

Причины	Дети	Взрослые
Эпилептический статус	35.4%	45.4%
Постиктальная кома	7.6%	45.4%
Эпилептический психоз	0.8%	1.6%
Травмы (и другие несчастные случаи) на фоне приступа	0.4%	3.6%
Побочные эффекты антиэпилептических препаратов	0.1%	0%

В Южной Африке (**Агинкуре**) и Восточной Африке (**Уганда и Кения**) было проведено исследование с целью оценки распространенности, факторов риска и исходов судорожного эпилептического статуса (СЭС). В нем приняли участие 1196 человек. Установлено, что более половины случаев (55%) судорожного эпилепти-

ческого статуса имели место при лихорадочных заболеваниях. Факторами риска развития СЭС были острая энцефалопатия, малярия *falciparum* и ВИЧ [37].

Helbig et al., 2008, установили, что генетические эпилепсии составили до 47% всех типов эпилепсий. [38]. При этом особенностью факторов риска развития эпилепсии выступают распространенные в Африке кровнородственные браки, которые увеличивают риск развития как моногенных, так и полигенных эпилепсий в 2,15 раза. В исследовании, проведенном в Северной Африке (Алжир), была произведена оценка следующих факторов риска (кровное родство родителей, семейный анамнез эпилепсии, перинатальные осложнения, инфекция центральной нервной системы, умственная отсталость, фебрильные судороги в анамнезе, тяжелая черепно-мозговая травма, цереброваскулярные заболевания и наркомания). Коэффициент родства родителей составил 36,6% случаев. Многомерная логистическая регрессия выявила пять факторов, достоверно ассоциированных с эпилепсией: кровное родство родителей (OR=2,15), эпилепсия в анамнезе у родственников первой степени (OR=4,03), фебрильные судороги в анамнезе (OR=5,38), черепно-мозговые травмы (OR=2,94), умственная отсталость (OR=9,32) [13].

Нейроцистицеркоз, онхоцеркоз, малярия и ВИЧ представляют собой важнейшие факторы риска развития структурной эпилепсии в странах тропической Африки с тяжелыми эндемичными регионами.

Онхоцеркоз, широко известный как «речная слепота», вызывается паразитическим червем *Onchocerca volvulus*. Он передается человеку через укусы инфицированных черных мух рода *Simulium*. Более 99% всех инфицированных людей проживают в 31 африканской стране¹. Доказано, что у людей высвобождение бактерий связано с усилением регуляции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли и рекрутирование нейтрофилов. Иммунная система и связанные с ней воспалительные реакции при этом играют важную роль в патогенезе онхоцеркоз-ассоциированной эпилепсии [39;40].

На первом международном коллоквиуме по онхоцеркоз-ассоциированной эпилепсии, проходившем в бельгийском Антверпене, было показано, что у пациентов с онхоцеркозом чаще развивались генерализованные тонико-клонические приступы, реже — атонических приступы. Возраст начала заболевания колебался от 3 до 18 лет, со средним возрастом около 8–14 лет, а частота встречаемости была выше в сельской местности [41].

В Южном Судане, округ Марида, проведено исследование в эндемичных по онхоцеркозу

¹ Afro.who.int onchocerciasis <https://www.afro.who.int/health-topics/onchocerciasis>

деревнях, в котором приняло участие 736 человек, средний возраст которых составил 18 лет. Установлено, что с наибольшей частотой у данных пациентов развивались генерализованные тонико-клонические приступы (69,4%), реже – абсансы (2%), фокальные моторные приступы с сохранённой осознанностью (1,0%), фокальные моторные приступы с нарушением осознанности (3,4%), галлюцинации (43,9%) [42;43].

Нейроцистицеркоз. Цистицеркоз — это зооноз, вызванный личиночной формой *Taenia solium*. Она распространена в странах с плохой гигиеной, где свиньи имеют доступ к человеческим фекалиям. Нейроцистицеркоз считается ведущей причиной эпилепсии в эндемичных странах, включая страны Африки к югу от Сахары [44;45].

В Восточной Африке (**Танзании**) исследование показало, что в сельских районах средний возраст больных эпилепсией с активным нейроцистицеркозом был выше, чем у больных с неактивным нейроцистицеркозом [45].

По мнению Ndimubanzi et al., в эндемичных районах 30% случаев эпилепсии обусловлены нейроцистицеркозом (Ndimubanzi et al., 2009), что может составлять до 80% симптоматических форм эпилепсии в эндемичных странах [46].

Малярия. Ежегодно малярией заражается более 500 миллионов человек [47]. В исследованиях показано, что в эндемичных районах почти половина детей, поступающих в больницы, заражены малярией [48;49].

В Кении исследование, включавшее 132 ребенка с малярией, показало, заболеваемость эпилепсией после малярии у детей в Восточной Африке достигает 10% в течение 2–4 лет. Почти четверть детей, переживших малярию, подвержены риску стойких неврологических и когнитивных нарушений и/или риску развития эпилепсии [50].

ВИЧ-инфекция. Африка является регионом, наиболее пострадавшим от ВИЧ-инфекции. Число новых случаев ВИЧ-инфекции в регионе Восточной и Южной Африки в 2017 г. составило 800 000, в Западной и Центральной Африке — 370 000. Общее число случаев ВИЧ в 2017 г. составило 9,6 миллиона в регионе Восточной и Южной Африки, из них 1 100 000 были подростками (в том числе 650 000 девочек), и 6,1 миллиона — в регионе Западной и Центральной Аф-

рики, среди которых 440 000 были подростками (из них — 250 000 девочек). От болезней, связанных со СПИДом, в регионе Восточной и Южной Африки ежегодно умирает порядка 380 000 человек, и 280 000 человек — в регионе Западной и Центральной Африки¹.

Факторы, способствующие развитию эпилептических приступов при ВИЧ, включали прогрессирующее заболевание ВИЧ-инфекции, присоединение оппортунистических инфекций, особенно токсоплазмоза, и нарушение обмена веществ [51;52].

В Южной Африке данные показали, что из 227 ВИЧ-инфицированных детей у 23% в анамнезе наблюдались судороги. Генерализованные тонико-клонические приступы были преобладающим типом приступов и наблюдались в 64% случаев [52].

Вирус Зика. Вирус Зика — это РНК-вирус рода *Flavivirus*, который в первую очередь передается комарами *Aedes spp* [53;54]. Врожденный вирус Зика может привести к развитию микроцефалии, тяжелым нарушениям развития нервной системы и высокому риску развития эпилептических приступов.

Частота приступов при врожденной вирусной инфекции Зика колеблется от 9 до 54%, при этом в 20% приступы носят характер эпилептических спазмов [54].

Выводы

Таким образом, частота заболеваемости эпилепсией больше, чем в развитых странах почти в 2 раза для северной Африки и 3 раза для тропической Африки, что вероятно, связано с наличием эндемичных нейроинфекций, высоким травматизмом, низким социально-экономическим статусом, распространением кровнородственных браков. Мероприятия в системе здравоохранения, направленные на профилактику нейроинфекций, программы по обеспечению пациентов адекватным лечением могут существенно снизить заболеваемость эпилепсией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hauser W.F. *The descriptive epidemiology of epilepsy. Epilepsy: translational, clinical and social aspects*. Moscow; 2013.
2. Houinato D., Tibaibache H., Houeze F., Adjien K.C., Guédou F., Preux P.M. et al. L'épilepsie en milieu professionnel urbain au Sud-Bénin. *Archives Des Maladies Professionnelles Et De*
3. Yemadje LP, Houinato D, Boumédiène F, Ngoungou EB, Preux PM, Druet-Cabanac M. Prevalence of epilepsy in the 15 years and older in Benin: a door-to-door nationwide

¹ Afro.who.int HIV/AIDS disease burden <https://www.afro.who.int/health-topics/hiv/aids>

- survey. *Epilepsy Res.* 2012;99(3):318-26. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.12.012
4. Nitiéma P, Carabin H, Hounton S, Praet N, Cowan LD, Ganaba R, et al. Prevalence case-control study of epilepsy in three Burkina Faso villages. *Acta Neurol Scand.* 2012;126(4):270-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01639.x
5. Coleman R, Lopy L, Walraven G. The treatment gap and primary health care for people with epilepsy in rural Gambia. *Bull World Health Organ.* 2002;80(5):378-83. PMID: 12077613; PMCID: PMC2567785.
6. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Wagner RG, Kakooza-Mwesige A, Ae-Ngibise K, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):253-63. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70003-6
7. Lompo DL, Diallo O, Dao BA, Bassole R, Napon C, Kabore J. Etiologies of non-genetic epilepsies of child and adolescent, newly diagnosed in Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan Afr Med J.* 2018;31:175. doi: 10.11604/pamj.2018.31.175.17074
8. Goudsmit J, van der Waals FW, Gajdusek C. Epilepsy in the Gbawein and Wroughbarh Clan of Grand Bassa County, Liberia: the endemic occurrence of "See-ee" in the native population. *Neuroepidemiology.* 1983;2:24-34. DOI: 10.1159/000110507
9. Farnarier G, Diop S, Coulibaly B, Arborio S, Dabo A, Diakite M, et al. Onchocercose et épilepsie. Enquête épidémiologique au Mali [Onchocerciasis and epilepsy. Epidemiological survey in Mali]. *Med Trop (Mars).* 2000;60(2):151-5. (In French). PMID: 11100441
10. Owolabi LF, Owolabi SD. Prevalence and burden of epilepsy in Nigeria: A systematic review and meta-analysis of community-based door-to-door surveys. *Epilepsy & Behavior.* 2019;92:226-234. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.12.017
11. Ndoye NF, Sow AD, Diop AG, Sessouma B, Sène-Diouf F, Boissy L, et al. Prevalence of epilepsy its treatment gap and knowledge, attitude and practice of its population in sub-urban Senegal an ILAE/IBE/WHO study. *Seizure.* 2005;14(2):106-11. doi: 10.1016/j.seizure.2004.11.003
12. Balogou AA, Grunitzky EK, Belo M, Sankaredja M, Djagba DD, Tatagan-Agbi K, et al. Management of epilepsy patients in Batamariba district, Togo. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(4):211-6. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00871.x
13. Chentouf A, Talhi R, Dahdouh A, Benbihi L, Benilha S, Oubaiche ML, et al. Consanguinity and epilepsy in Oran, Algeria: A case-control study. *Epilepsy Res.* 2015;111:10-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.12.014
14. Moualek D, Pacha LA, Abrouk S, Kediha MI, Nouioua S, Aissa LA, et al. Multicenter transversal two-phase study to determine a national prevalence of epilepsy in Algeria. *Neuroepidemiology.* 2012;39(2):131-4. doi: 10.1159/000339637
15. Farghaly WM, Abd Elhamed MA, Hassan EM, Soliman WT, Yhia MA, Hamdy NA. Prevalence of childhood and adolescence epilepsy in Upper Egypt (desert areas). *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):34. doi: 10.1186/s41983-018-0032-0
16. Thabit MN, Sayed MA, Ali MM. Evaluation of knowledge about epilepsy and attitudes towards patients with epilepsy among university students in Upper Egypt. *Epilepsy Res.* 2018;144:30-33. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.05.003
17. Khiari HM, Kechaou M, Banasr A, Zouari B, Hamdoun M, Mrabet A. Posttraumatic epilepsy in Tunisia. *Epilepsy Behav.* 2011;21(4):417-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.05.016
18. Maiga Y, Albakaye M, Diallo LL, Traoré B, Cissoko Y, Hassane S, et al. Current beliefs and attitudes regarding epilepsy in Mali. *Epilepsy Behav.* 2014;33:115-21. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.02.031
19. Almu S, Tadesse Z, Cooper P, Hackett R. The prevalence of epilepsy in the Zay Society, Ethiopia—an area of high prevalence. *Seizure.* 2006;15(3):211-3. doi: 10.1016/j.seizure.2006.01.004
20. Edwards T, Scott AG, Munyoki G, Odera VM, Chengo E, Bauni E, et al. Active convulsive epilepsy in a rural district of Kenya: a study of prevalence and possible risk factors. *Lancet Neurol.* 2008;7(1):50-6. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70292-2
21. Burton KJ, Rogathe J, Whittaker R, Mankad K, Hunter E, Burton MJ, et al. Epilepsy in Tanzanian children: association with perinatal events and other risk factors. *Epilepsia.* 2012;53(4):752-60. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03395.x
22. Hunter E, Rogathi J, Chigudu S, Jusabani A, Jackson M, McNally R, et al. Prevalence of active epilepsy in rural Tanzania: a large community-based survey in an adult population. *Seizure.* 2012;21(9):691-8. doi: 10.1016/j.seizure.2012.07.009
23. Duggan MB. Epilepsy in rural Ugandan children: seizure pattern, age of onset and associated findings. *Afr Health Sci.* 2010;10(3):218-25. PMID: 21327131; PMCID: PMC3035962.
24. Njamnshi A, Sini V, Djientcheu V, Ongolo-Zogo P, Mapoure Y, Yepnjo F, et al. Risk factors associated with epilepsy in a rural area in Cameroon: a preliminary study. *Afr J Neurol Sci.* 2007;26:18-26. DOI: 10.4314/ajns.v26i2.7595.
25. Prischich F, De Rinaldis M, Bruno F, Egeo G, Santori C, Zappaterreno A, et al. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy Res.* 2008;82(2-3):200-10. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.09.004
26. Mbelesso P, Luna J, Yangatimbi E, Mboukou C, Preux PM. Sociocultural representations of epilepsy in the Central African Republic: A door-to-door survey. *Seizure.* 2019;67:23-26. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.02.018
27. Andriantseheno L, Ralaizandriny D. Prévalence communautaire de l'épilepsie chez les Malgaches. *Epilepsies Montrouge.* 2004;16:83-86.
28. Simms V, Atijosan O, Kuper H, Nuhu A, Rischewski D, Lavy C. Prevalence of epilepsy in Rwanda: a national cross-sectional survey. *Trop Med Int Health.* 2008;13(8):1047-53. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02108.x
29. Christianson AL, Zwane ME, Manga P, Rosen E, Venter A, Kromberg JG. Epilepsy in rural South African children—prevalence, associated disability and management. *S Afr Med J.* 2000;90(3):262-6. PMID: 10853404.
30. Birbcher GL, Kalichi EM. Epilepsy prevalence in rural Zambia: a door-to-door survey. *Trop Med Int Health.* 2004;9(1):92-5. doi: 10.1046/j.1365-3156.2003.01149.x
31. Howlett WP. *Neurology in Africa.* American academy of neurology; 2012.
32. Beghetto RA, Karwowski M. *Toward Untangling Creative Self-Beliefs.* 2017:3-22. DOI: 10.1016/B978-0-12-809790-8.00001-7
33. Gouda HN, Charlson F, Sorsdahl K, Ahmadzada S, Ferrari AJ, Erskine H, et al. Burden of non-communicable diseases in sub-Saharan Africa, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Global Health.* 2019;7(10):e1375-e1387. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30374-2.
34. Auditeau E, Chassagne F, Bourdy G, Bounlu M, Jost J, Luna J, et al. Herbal medicine for epilepsy seizures in Asia, Africa and Latin America: A systematic review. *J Ethnopharmacol.* 2019;234:119-153. doi: 10.1016/j.jep.2018.12.049
35. Hashem S, Al-Kattan M, Ibrahim SY, Shalaby NM, Shamloul RM, Farrag M. Epilepsy prevalence in Al-Manial Island, Egypt. A door-to-door survey. *Epilepsy Research.* 2015; 117:133-137. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.08.003.
36. Hamed SA, Attiah FA, Fawzy M. Psychogenic nonepileptic seizures in adults with epilepsy: a tertiary hospital-based study. *International Journal of Neuroscience.* 2020;130(5):522-532. DOI: 10.1080/00207454.2019.1698566

37. Kariuki SM, Kakooza-Mwesige A, Wagner RG, Chengo E, White S, Kamuyu G, et al. Prevalence and factors associated with convulsive status epilepticus in Africans with epilepsy. *Neurology*. 2015;84(18):1838-45. doi: 10.1212/WNL.0000000000001542.
38. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol*. 2008;7(3):231-45. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70039-5
39. Chesnais CB, Nana-Djeunga HC, Njamnshi AK, Lenou-Nanga CC, Boullé C, Bissek AC, et al. The temporal relationship between onchocerciasis and epilepsy: a population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(11):1278-1286. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30425-0.
40. Noma M, Zouré HG, Tekle AH, Enyong PA, Nwoke BE, Remme JH. The geographic distribution of onchocerciasis in the 20 participating countries of the African Programme for Onchocerciasis Control: (1) priority areas for ivermectin treatment. *Parasit Vectors*. 2014;7:325. doi: 10.1186/1756-3305-7-325
41. Hotterbeekx A, Namale Ssonko V, Oyet W, Lakwo T, Idro R. Neurological manifestations in Onchocerca volvulus infection: A review. *Brain Res Bull*. 2019;145:39-44. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.08.024.
42. Föger K, Gora-Stahlberg G, Sejvar J, Ovuga E, Jilek-Aall L, Schmutzhard E, et al. Nakalanga Syndrome: Clinical Characteristics, Potential Causes, and Its Relationship with Recently Described Nodding Syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):e0005201. doi: 10.1371/journal.pntd.0005201
43. Colebunders R, Mandro M, Njamnshi A.K., Boussinesq M, Hotterbeekx A, Kamgno J, et al. Report of the first international workshop on onchocerciasis-associated epilepsy. *Infect Dis Poverty*. 2018;7:23. DOI: 10.1186/s40249-018-0400-0
44. Millogo A, Njamnshi AK, Kabwa-PierreLuabeya M. Neurocysticercosis and epilepsy in sub-Saharan Africa. *Brain Research Bulletin*. 2019;145:30-38. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.08.011.
45. Hunter E, Burton K, Iqbal A, Birchall D, Jackson M, Rogathe J, et al. Cysticercosis and epilepsy in rural Tanzania: a community-based case-control and imaging study. *Trop Med Int Health*. 2015;20(9):1171-1179. doi: 10.1111/tmi.12529
46. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM. Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia*. 2003;44(7):950-5. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.55302.x
47. Carter JA, Neville BG, White S, Ross AJ, Otieno G, Mturi N, et al. Increased prevalence of epilepsy associated with severe falciparum malaria in children. *Epilepsia*. 2004;45(8):978-81. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.65103.x
48. Dulac O. Cerebral malaria and epilepsy. *Lancet Neurol*. 2010;9(12):1144-1145. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70278-7
49. Newton C, Warrell D. Neurological manifestations of falciparum malaria. *Annals of neurology*. 1998;43(6): 695-702. DOI: 10.1002/ana.410430603
50. Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, Mithwani S, Maitland K, Berkley J, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA*. 2007 23;297(20):2232-40. doi: 10.1001/jama.297.20.2232.
51. Ssentongo P. Prevalence and incidence of new-onset seizures and epilepsy in patients with human immunodeficiency virus (HIV): Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*. 2019;93:49-55. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.033
52. Burman RJ, Wilmshurst JM, Gebauer S, Weise L, Walker KG, Donald KA. Seizures in Children with HIV infection in South Africa: A retrospective case control study. *Seizure*. 2019;65:159-165. doi: 10.1016/j.seizure.2019.01.023
53. Lockrow J, Tully H, Saneto RP. Epileptic spasms as the presenting seizure type in a patient with a new "O" of TORCH, congenital Zika virus infection. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2018;11:1-3. doi: 10.1016/j.ebcr.2018.09.002
54. Hill SC, Vasconcelos J, Neto Z, Jandondo D, Zé-Zé L, Aguiar RS, et al. Emergence of the Asian lineage of Zika virus in Angola: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(10):1138-1147. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30293-2

Информация об авторах

Валерий Вильямович Ефремов, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-9134-3049. E-mail: efremov_vv@rostgmu.ru.

Юлия Алексеевна Долгушева, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5351-2419. E-mail: jk161@yandex.ru.

Ндигокубвайо Бенджамин, аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2588-4570. E-mail: ndibu90@gmail.com.

Information about the authors

Valery V. Efremov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-9134-3049. E-mail: efremov_vv@rostgmu.ru.

Julia A Dolgusheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5351-2419. E-mail: jk161@yandex.ru.

Benjamin Ndiokubvayo, Graduate student of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2588-4570. E-mail: ndibu90@gmail.com.

© Фомин И.В., Виноградова Н.Г., 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-44-53

ОБОСНОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.В. Фомин¹, Н.Г. Виноградова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²Городской центр лечения ХСН ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района, Нижний Новгород, Россия

Цель: определить причины неэффективного наблюдения и плохого прогноза у пациентов, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности, в реальной клинической практике и рассмотреть основы формирования специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью. **Материалы и методы:** в исследование последовательно включено 942 пациента с хронической сердечной недостаточностью в возрасте 18 лет и старше, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности и получавших стационарное лечение в период с 04.03.2016 по 03.03.2017. На основании решений пациентов продолжить амбулаторное наблюдение выделено две группы больных: пациенты, продолжившие наблюдение в Городском центре лечения сердечной недостаточности (группа I, n = 510) и пациенты, продолжившие наблюдение в амбулаторно-поликлинических учреждениях по месту жительства (группа II, n = 432). Проведена оценка приверженности к лечению, общей смертности, выживаемости и повторных госпитализаций на глубину двух лет наблюдения. **Результаты:** все пациенты имели высокую коморбидность. Пациенты II группы оказались статистически значимо старше, чаще имели III функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ниже исходный показатель теста 6-минутной ходьбы и выше исходный показатель шкалы оценки клинического состояния. Через два года наблюдения во II группе наблюдалось значительное ухудшение приверженности к базисной терапии хронической сердечной недостаточности по сравнению с пациентами I группы. По результатам многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса показано, что наблюдение пациентов во II группе является независимым фактором, увеличивающим риск общей смертности в 2,8 раза к концу второго года наблюдения. Выживаемость через два года наблюдения составила: в I группе — 89,8 %, а во II группе — 70,1 % больных. Через два года наблюдения доля госпитализированных повторно пациентов во II группе оказалась больше (78,0 % пациентов) против I группы (50,6 % пациентов). Независимый риск повторной госпитализации по данным мультиномиальной логит-регрессии оказался выше в 3,4 раза во II группе и в 2,4 раза при III-IV функциональном классе хронической сердечной недостаточности. **Выводы:** включение пациентов с хронической сердечной недостаточностью в систему специализированной медицинской помощи улучшает приверженность к лечению, прогноз жизни и снижает риск повторных госпитализаций.

Ключевые слова: центр лечения сердечной недостаточности; специализированная медицинская помощь пациентам с ХСН; бесшовная медицинская помощь; декомпенсация хронической сердечной недостаточности; приверженность к лечению; повторная госпитализация.

Для цитирования: Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Обоснование специализированной медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):44-53. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-44-53.

Контактное лицо: Виноградова Надежда Георгиевна, vinogradovang@yandex.ru.

RATIONALE OF SPECIALIZED MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE RUSSIAN FEDERATION

I.V. Fomin¹, N.G. Vinogradova^{1, 2}

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²City Clinical Hospital No. 38 Nizhny Novgorod, Russia

Objectives: to determine the causes of ineffective observation and poor prognosis in patients undergoing ADHF, in real clinical practice and to consider the basics of the formation of specialized medical care for patients with heart failure (HF). **Materials and methods:** the study was conducted based on the City Center for the treatment of heart failure (center HF), N. Novgorod. The study consistently included 942 patients with heart failure (HF) at the age of 18 years and older who

underwent ADHF and received inpatient treatment in center HF between March 4, 2016 and March 3, 2017. Based on the decisions of patients to continue outpatient monitoring in center HF, two groups of patients were distinguished: patients who continued to be monitored in center HF (group I, $n = 510$) and patients who continued to be monitored in outpatient clinics at the place of residence (group II, $n = 432$). The assessment of adherence to treatment, overall mortality, survival and re-admission to a depth of two years of observation was carried out. Statistical data processing was performed using Statistica 7.0 for Windows and the software package R. **Results:** all patients in the study groups had high comorbidity. Group 2 patients turned out to be statistically significantly older, more often had III functional class (FC) HF, lower the baseline test score of 6-minute walk, and higher the baseline clinical assessment scale. After 2 years of follow-up in group II, there was a significant deterioration in adherence to basic therapy of HF compared with group I. According to the results of multifactorial proportional risk Cox models, it was shown that observation of patients in the group 1 is an independent factor increasing the risk of overall mortality by 2.8 times by the end of the second year of observation. Survival after two years of follow-up was: in group I — 89.8 %, and in group II — 70.1 % of patients ($OR = 0.3$, 95 % CI 0.2 – 0.4; $p/2 < 0.001$). After two years of follow-up, the proportion of re-hospitalized patients in group II was greater (78.0 % of patients) versus group 1 (50.6 % of patients, $OR = 3.5$, 95 % CI 2.6 – 4.6; $p/2 < 0.001$). The independent risk of re-hospitalization according to multinomial logit regression was 3.4 times higher in group II and 2.4 times for III – IV FC HF. **Conclusions:** the inclusion of patients with HF in the system of specialized medical care improves adherence to treatment, prognosis of life and reduces the risk of repeated hospitalizations. Patients of an older age and with an initially greater clinical severity refused specialized supervision in center HF.

Keywords: heart failure treatment center; specialized medical care for patients with heart failure; seamless medical care; decompensation of chronic heart failure; adherence to treatment; re-hospitalization.

For citation: Fomin I.V., Vinogradova N.G. Rationale of specialized medical care for patients with chronic heart failure in the Russian Federation. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):44-53. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-44-53.

Corresponding author: Nadezhda G. Vinogradova, vinogradovang@yandex.ru.

Введение

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о значительном росте распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и увеличении бремени этого заболевания, связанных с ростом коморбидности и старением населения [1, 2, 3, 4]. Успехи в лечении заболеваний, являющихся этиологией ХСН, привели к росту распространенности их в популяции и формированию феномена коморбидного больного, у которого наравне с ХСН присутствуют и артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и прочие состояния [5, 6]. Вышеперечисленные тенденции способствуют изменению клинического течения ХСН у современных больных [7, 8] и требуют создания специальных условий оказания медицинской помощи для данной категории пациентов.

В последние годы все чаще зарубежные и российские эксперты в области ХСН высказывают мнение о необходимости изменения подходов к ведению пациентов с ХСН и созданию центров специализированной медицинской помощи [7, 9, 10, 11]. Особую важность имеет изменение подходов к курации больных ХСН, перенесших острую декомпенсацию сердечной недостаточности (ОДСН), так как это «уязвимая» категория пациентов с высоким риском летальности и повторных госпитализаций [9].

Большой интерес представляет «бесшовный» подход к ведению пациентов одной коман-

дой, которая оказывала помощь на стационарном этапе и продолжила на амбулаторном этапе после выписки из стационара. Этот подход стал изучаться в последние годы и показал не только медицинскую, но и экономическую эффективность [12, 13, 14, 15].

Специализированная медицинская помощь пациентам с ХСН активно развивается в странах Европы, США, Канаде, Австралии. В Российской Федерации (РФ) есть опыт организации и работы специализированной медицинской помощи больным ХСН [16]. На примере работы Городского центра лечения ХСН (ЦХСН) г. Нижнего Новгорода в данной статье рассмотрены обоснование и предпосылки формирования данной службы.

Цель исследования — определить причины неэффективного наблюдения и плохого прогноза у пациентов, перенесших декомпенсацию сердечной недостаточности, в реальной клинической практике и рассмотреть основы формирования специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН.

Материалы и методы

Городской центр лечения ХСН Нижнего Новгорода был организован и начал свою работу 04.03.2016 г. на базе стационара скорой помощи ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода» (ГБУЗ НО ГКБ № 38), который обеспечивает медицинской помощью 400 тыс. приписного населения.

Объем коек для стационарного отделения ЦХСН и нагрузка на амбулаторный кабинет ЦХСН определены в соответствии с данными нагрузки поступлений в клинику больных ХСН за 2014 – 2015 гг., которые были установлены по поступлению в стационар пациентов с ОДСН в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН [17]. За указанный период в стационаре ГБУЗ НО ГКБ № 38 получили лечение 852 пациента с ОДСН, причем из них 20,1 % больных нуждались в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Медиана общей продолжительности пребывания пациентов с ОДСН в стационаре составила 12 койко-дней [17]. При средней длительности работы терапевтической койки в году, равной 340 дней для городских учреждений [18], показатель оборота койки для пациентов с ОДСН в ГБУЗ НО ГКБ № 38 составил 28,3 в год. Была использована формула расчета необходимого числа коек: (число пролеченных с ОДСН пациентов * средняя длительность пребывания на койке) / 340 [18]. Расчетное число коек, необходимых для лечения пациентов с ОДСН, составило 30. Количество реанимационных коек рассчитано, исходя из потребности (20 % потребности), и составило 6 коек.

Структура и особенности работы ЦХСН представлены на рис. 1.

ЦХСН состоит из 30 стационарных коек и 6 коек отделения реанимации и интенсивной терапии, а так же кабинета амбулаторной помощи пациентам с ХСН, которые работают по принципу оказания «бесшовной» медицинской помощи пациентам с ХСН.

В представленном ЦХСН на стационарном этапе проводились групповые Школы пациентов с ХСН с учетом рекомендаций, плана и при

использовании печатных материалов Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН). После выписки из стационара всем пациентам предлагалось продолжить амбулаторное наблюдение в ЦХСН, при получении согласия пациентам назначалось конкретное время консультации кардиолога, а в случае отказа пациенты получали рекомендации наблюдаться по месту жительства, выписные эпикризы пациентов передавались в амбулаторно-поликлинические учреждения по защищенному каналу связи с пометкой о необходимости вызова пациента на консультацию в ближайшие 7 – 10 дней после выписки из стационара.

Важными особенностями работы амбулаторного кабинета ЦХСН было то, что пациенты наблюдались по «бесшовной» методике в ЦХСН у врача кардиолога по свободному графику в зависимости от потребности (но не реже одного раза в три месяца при стабильном состоянии) с параллельным сестринским контролем (структурированные телефонные звонки) с кратностью один раз в месяц. Пациенты, отказавшиеся от амбулаторного лечения в ЦХСН, продолжили наблюдение и лечение в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) по месту жительства, но также предоставляли информацию о симптомах ХСН, уровнях АД, ЧСС и приверженности к лечению и самоконтролю медицинским сестрам с помощью структурированных телефонных звонков не реже одного раза в три месяца. Все ответы пациентов фиксировались в протоколе и проверялись врачом кардиологом ЦХСН.

В исследование последовательно включено 942 пациента с ХСН в возрасте 18 лет и старше, перенесших ОДСН и получавших стационарное лечение в ЦХСН в период с 04.03.2016 по



Рисунок 1. Структура Городского центра лечения ХСН.

03.03.2017. На основании решений пациентов продолжить амбулаторное наблюдение в ЦХСН было выделено две группы больных: пациенты, продолжившие наблюдение в ЦХСН (группа I, $n = 510$) и пациенты, продолжившие наблюдение в АПУ по месту жительства (группа II, $n = 432$).

Все случаи повторной госпитализации по поводу ОДСН и другим причинам в группе ЦХСН фиксировались в медицинской карте амбулаторного больного ЦХСН, куда переносилась информация из медицинских карт стационарного больного, а в группе АПУ — факт госпитализации отслеживался по данным медицинских карт АПУ, медицинских карт стационарного больного и данным региональной медицинской информационной системы. Причина смерти пациентов устанавливалась на основании данных медицинских карт стационарного больного, данных патологоанатомического вскрытия или заключения в медицинской карте амбулаторного больного.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации (пересмотр Всемирной медицинской ассоциации от 2013 г.).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Statistica 7.0 для Windows и пакета программ R. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M , σ) при параметрическом распределении выборки. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2 . Для проверки гипотезы нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна-Уитни, и при анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона. При построении математических моделей для оценки взаимосвязи независимой переменной-предиктора и зависимой переменной-отклика применялись методы многофакторной мультиномиальной логит-регрессии и пропорциональных рисков Кокса. При сравнении групп для оценки интенсивности эффекта независимой переменной (предиктора) на зависимую переменную (отклик) определялся показатель отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для него. Выживаемость представлена в виде кривых Каплана-Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Этиология ХСН, коморбидность и исходные клинические параметры пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Главными причинами ХСН у исследуемых больных были артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий (ФП) и сахарный диабет (СД) 2 типа. К редким причинам ХСН относились хроническая ревматическая болезнь сердца (у 0,6 % пациентов группы I и у 0,5 % пациентов группы II, $p = 0,8$), инфекционный эндокардит в анамнезе (0,4 % пациентов группы I), миокардит в анамнезе (0,8 % и 0,2 % пациентов в группах I и II соответственно, $p = 0,2$). Дилатационная кардиомиопатия как основная причина ХСН выявлена в 4,1 % и 1,9 % случаев ($p = 0,045$), а гипертрофическая кардиомиопатия — в 0,6 % и 0,9 % ($p = 0,5$) случаев в группах I и II соответственно. Отмечается высокая коморбидность у пациентов обеих групп: наличие перенесенного инсульта, анемии, хронической болезни почек (ХБП), периферического атеросклероза, онкологических заболеваний, что могло повлиять как на течение ХСН, так и на выбор пациентов продолжить амбулаторное наблюдение по месту жительства (табл. 1).

Между группами I и II отмечались некоторые различия в коморбидности. Статистически значимо чаще в группе I были выявлены хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА). Вероятно, пациенты с этими хроническими заболеваниями, уже наблюдающиеся в системе специализированной пульмонологической помощи, оказались более привержены к медицинскому наблюдению в целом. В группе II исходно оказался более низким средний уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), хотя при оценке доли пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² различия между группами не достигли степени статистической значимости.

Гендерных различий между группами исследуемых больных не выявлено, в обеих группах преобладали женщины. Пациенты группы II оказались статистически значимо старше, чем пациенты группы I, а также были исходно клинически тяжелее. Среднее значение показателя теста шестиминутной ходьбы (ТШМХ) в группе II статистически значимо ниже, чем в группе I. Исходное распределение показателя шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева в группе II статистически значимо выше, чем в группе I. На момент выписки из стационара в группе II было меньше пациентов с I функциональным классом (ФК) ХСН и больше с III ФК ХСН, чем в группе I. Средние значения показателей фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) не различались статистически значимо (табл. 1).

Таким образом, пациенты более старшего возраста и с исходно большей клинической тяжестью отказывались от специализированно-

Таблица 1

Исходные клинические параметры пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа I n=510	Группа II n=432	P
Возраст, лет	69,7±10,2	71,9±10,8	0,002
70 лет и старше, % (n)	47,3 (241)	58,8 (254)	<0,001
Муж./жен., % (n)	42,5(217)/57,5(293)	41,4(179)/58,6(253)	0,7
Срок госпитализации, койко-дни	11,4±3,1	11,3±3,4	0,95
САД, мм рт.ст.	135,4±24,0	137,3±25,0	0,2
ДАД, мм рт.ст.	77,3±12,1	78,7±13,1	0,1
ЧСС, уд./мин	76,3±15,5	78±16,7	0,1
Средняя ФВ ЛЖ, %	53,7±11,7	54,4±10,7	0,3
СНсФВ/СНпФВ/СНнФВ, % (n)	68,8(351) / 17,9(91)/ 13,3(68)	73,1(316) / 17,6(76) / 9,3(40)	0,1 / 0,9 / 0,05
Исходный ТШМХ, м	299,2±102,1	276,3±94,2	<0,001
I / II / III / IV ФК ХСН, % (n)	13,9(71)/39(199) /38,6(197)/ 8,5(43)	7,2 (31)/35,9 (155) /47(203)/9,9 (43)	<0,001/0,3 / 0,009/0,4
ШОКС, баллы	3 (Q1=2; Q3=4)	4 (Q1=2; Q3=5)	<0,001
АГ в анамнезе, % (n)	94,5 (482)	95,3 (412)	0,5
ИБС в анамнезе, % (n)	81,4 (415)	82,4 (356)	0,7
ИМ в анамнезе, % (n)	27,3 (139)	25,9 (112)	0,6
Реваскуляризация в анамнезе, % (n)	9,4 (48)/3,3(17)	4,9 (21)/1,6 (7)	0,008/ 0,1
ПАС, % (n)	25,3 (129)	30,1 (130)	0,1
ППС, % (n)	40,2 (205)	28,5 (123)	<0,001
СД в анамнезе, % (n)	25,7 (131)	23,8 (103)	0,5
Ожирение, % (n)	47 (240)	38,7 (167)	0,3
ФП, % (n)	49,8 (254)	44,0 (190)	0,07
СКФ (СКД EPI) мл/мин/1,73 м2	66,5±21,0	61,1±21,7	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м2, % (n)	35,5 (181)	40,5 (175)	0,1
ОНМК в анамнезе, % (n)	8,8 (45)	8,8 (38)	0,98
Анемия, % (n)	17,1 (87)	15,3 (66)	0,5
ХОБЛ, % (n)	15,7 (80)	10,4 (45)	0,02
БА, % (n)	5,1 (26)	2,5 (11)	0,04
Пневмония во время госпитализации, % (n)	7,1 (36)	9,9 (43)	0,1
ЯБ, % (n)	9,4 (48)	4,9 (21)	0,008
Онкологические заболевания в анамнезе, % (n)	7,5 (38)	6,5 (28)	0,6
Индекс коморбидности по Чарльсону, баллы	5 (Q1=4;Q3=7)	5 (Q1=4;Q3=7)	0,6

Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ, ТШМХ — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ПАС — периферический атеросклероз, ППС — приобретенные пороки сердца, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, БА — бронхиальная астма, ЯБ — язвенная болезнь.

го наблюдения в ЦХСН. Основными причинами для отказа были территориальная удаленность ЦХСН от места проживания пациентов и привязанность к своему лечащему врачу по месту жительства. При стандартизации клинических показателей в моделях пропорциональных рисков

Кокса и мультиномиальной логит-регрессии клинические различия между группами были учтены при анализе смертности и повторных госпитализаций в исследуемых группах.

Проанализирована частота приема базисных лекарственных средств (ЛС) для лечения ХСН и

их комбинаций в исследуемых группах по периодам наблюдения (табл. 2). Суммарно блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор (АРНИ) через два года наблюдения получали статистически значимо больше пациентов группы I (93,5 %) в сравнении с группой II (45,4 %, $p < 0,001$). Частота приема бета-блокаторов (ББ) за два года в группе I выросла, а в группе II наоборот снизилась. Через два года наблюдения частота приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) в группе I снизилась, что связано со стабилизацией клинического течения ХСН у части больных, а в группе II прием АМКР снизился значительно - с 65,9 % до 43,2 % случаев (табл. 2).

Методом многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса были определены влияния различных переменных на общую смертность через два года наблюдения. В анализ были включены следующие переменные: принадлежность пациентов к группе наблюдения (результаты представлены для группы II в сравнении с группой I), ФК ХСН и ФВ ЛЖ, пол, возраст и увеличение показателей ТШМХ на каждые 20 метров, оценки по ШОКС на каждый 1 балл и САД на каждые 10 мм рт.ст. по сравнению со средними значениями. Референсными параметрами были принадлежность пациентов к группе I, мужской пол, сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), I – II ФК ХСН (табл. 3).

Таблица 2

Частота приема базисных препаратов в группах I и II исходно и через 2 года наблюдения

ЛС	Группа	Исходно	2 года	рисх/2г=
ИАПФ, %	1	64,5	69,2	0,1
	2	63,3	29,8	<0,001
	p1/2=	0,95	<0,001	-
АРА, %	1	19,8	17,3	0,3
	2	22,8	14,9	0,002
	p1/2=	0,2	0,2	-
АРНИ, %	1	0	7,0	Na
	2	0	0,7	Na
	p1/2=	Na	<0,001	-
ББ, %	1	77,4	84,3	0,006
	2	82,2	74,1	0,03
	p1/2=	0,06	<0,001	-
АМКР, %	1	78,4	58,7	<0,001
	2	79,8	43,2	<0,001
	p1/2=	0,6	<0,001	-

Таблица 3

Многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса для общей смертности через 2 года наблюдения

Переменная	ОР*	95% ДИ**	P=
Группа 2	2,755	1,987-3,820	<0,001
Женский пол	0,622	0,458-0,847	0,003
Возраст (на год жизни)	1,044	1,027-1,062	<0,001
СНпФВ	1,242	0,862-1,790	0,25
СНнФВ	1,272	0,827-1,957	0,27
ХСН III-IV ФК	0,986	0,570-1,706	0,96
ТШМХ (на 20 метров)	0,912	0,864-0,963	0,001
Баллы ШОКС (на 1 балл)	1,144	1,071-1,221	<0,001
САД (на 10 мм рт.ст.)	0,910	0,854-0,969	0,003

Примечание: СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой ФВ ЛЖ.

Результаты многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса свидетельствуют о том, что наблюдение пациентов вне системы специализированной медицинской помощи (группа II) является независимым фактором риска, при котором общая смертность увеличивалась в 2,8 раза к концу второго года наблюдения. Независимо от других клинических параметров, при увеличении возраста на один год риск общей смертности увеличивался на 4,4 % в обеих группах наблюдения. Для женщин прогноз оказался лучше, по сравнению с мужчинами. При увеличении оценки ШОКС на 1 балл произошло увеличения риска общей смертности, что позволяет использовать данный показатель как предиктор отдаленного прогноза. Исходные ФВ ЛЖ и ФК ХСН не повлияли на риск общей смертности, что требует дальнейшего изучения (табл. 3).

Выживаемость пациентов через два года наблюдения составила: в группе I — 89,8 % пациентов, а в группе II — 70,1 % больных (ОШ = 0,3, 95 % ДИ 0,2 – 0,4; $p_{1/2} < 0,001$). Кривая выживаемости Каплан-Майера за два года наблюдения представлена на рис. 2.

Проведен анализ частоты повторных госпитализаций. Через два года наблюдения доля госпитализированных повторно пациентов в группе II оказалась статистически значимо больше (78,0 % пациентов) против группы I (50,6 % пациентов, ОШ = 3,5, 95 % ДИ 2,6 – 4,6; $p_{1/2} < 0,001$). Это отражает стабильность клинического течения ХСН у пациентов группы I и экономическую эффективность специализированного наблюдения для данной категории больных.

Методом многофакторной бинарной логит-регрессии исследовались риски повторной госпитализации, в анализ включены следующие переменные: пол, возраст, наблюдение пациентов в АПУ (группа II) и III-IV ФК ХСН. Две переменные оказали независимое значимое влияние на риск повторной госпитализации по поводу ОДСН в течение двух лет наблюдения: III-IV ФК ХСН (ОШ=2,4, $p<0,001$) и факт наблюдения в группе II (ОШ=3,4, $p<0,001$). Возраст и пол не оказали статистически значимого влияния на риск повторной госпитализации. У женщин, в сравнении с мужчинами, риск повторной госпитализации оказался статистически незначимо ниже (рис. 3).

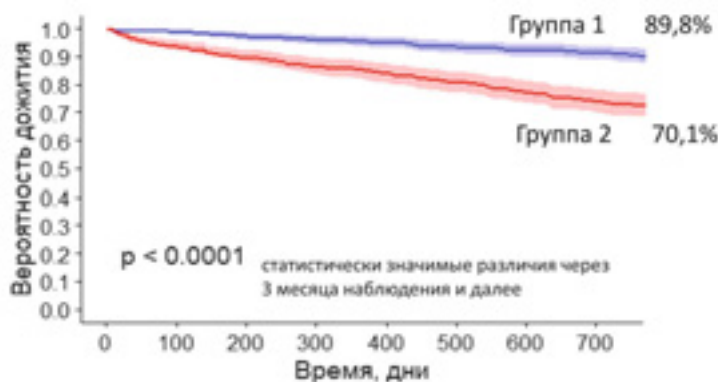


Рисунок 2. Кривая выживаемости за два года наблюдения.

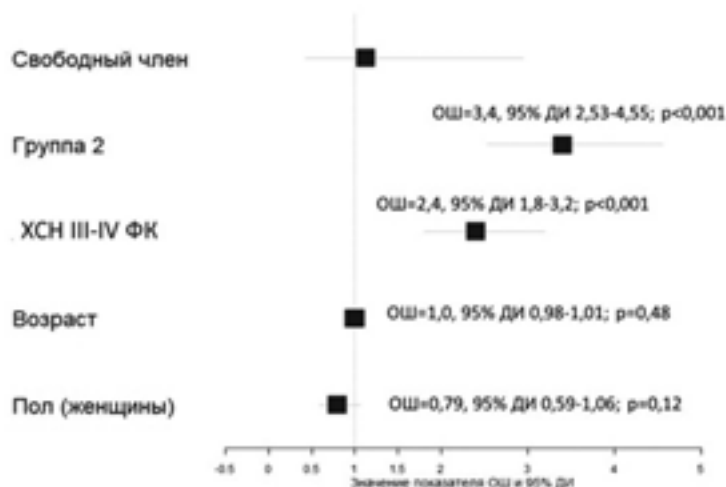


Рисунок 3. Риск повторной госпитализации в течение двух лет наблюдения в зависимости от группы, ФК ХСН, возраста и пола по данным многофакторного анализа.

Обсуждение

В представленном исследовании пациенты, перенесшие ОДСН, характеризуются высокой коморбидностью и сочетанием нескольких причин формирования ХСН (АГ, ИБС, СД 2 типа, ФП) одновременно у одного пациента. В других отечественных и зарубежных исследованиях также показано, что для современного пациента с ХСН характерна высокая коморбидность, что приводит к изменению клинического «портрета» современного пациента с ХСН [5, 8, 19, 20, 21, 22]. Такие причины, как хроническая ревматическая болезнь сердца, перенесенные миокардит и инфекционный эндокардит, являются редкими среди этиологических факторов ХСН.

В настоящем исследовании пациенты, которые отказались от специализированного наблюдения в ЦХСН, имели тенденцию к более высокой коморбидности с ХБП, чем группа пациентов, продолживших наблюдение в ЦХСН. В другом исследовании ХБП так же влияла на приверженность пациентов с ХСН к наблюдению и соблюдению рекомендаций [23], поэтому не исключено, что этот фактор оказался важным и для исследуемых больных.

Некоторые авторы обращают внимание на снижение приверженности у пациентов с ХСН старшего возраста и с более высоким уровнем образования [24]. Уровень образования не исследовался, но в отношении возраста было получено статистически значимое различие, и группа II (АПУ) оказалась старше. Важно отметить, что пациенты, перенесшие ОДСН, в настоящем исследовании оказались в целом старше, чем в исследованиях, где были включены больные с любой ХСН [2, 3, 25]. Этот факт необходимо учитывать при планировании медицинской помощи пациентам с ХСН, так как, по настоящим данным, более старшие больные предпочли наблюдение по месту жительства.

Исходная клиническая тяжесть пациентов двух исследуемых групп различалась, и группа наблюдения в АПУ оказалась тяжелее по ТШМХ, ШОКС, доли больных с III – IV ФК ХСН. Эти параметры непосредственно влияют на степень активности и мобильности пациентов, а следовательно, на их способность участвовать в программе специализированного наблюдения, удаленной от места проживания пациента.

В приведенном анализе базисной терапии у пациентов исследуемых групп показано, что при одинаково исходном назначении ЛС, группа II (АПУ) через два года наблюдения имела катастрофически низкую приверженность к лечению, особенно к блокаторам РААС. Неадекватное лечение пациентов с ХСН через год после выписки из стационара при неспециализированном наблюдении было показано ранее в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН: 33 % пациентов не получали блокаторы РААС и 38,6 % пациентов не получали бета-блокаторы [17]. В

других исследованиях также сообщается о проблеме снижения эффективности лечения пациентов с ХСН после выписки из стационара [26, 27, 28]. Как показано в настоящем исследовании, наблюдение пациентов в системе специализированной «бесшовной» медицинской помощи справляется с важной задачей, а именно, с поддержанием приверженности к медикаментозному лечению в течение длительного амбулаторного наблюдения.

Об эффективности лечения, получаемого больными в ЦХСН, можно судить по конечным точкам исследования, таким как выживаемость, общая смертность и повторные госпитализации. В проведенном исследовании получены данные о лучшей выживаемости и меньшем риске смерти в группе пациентов, включенных в специализированное наблюдение после ОДСН. Для оценки исходов применялись модели пропорциональных рисков Кокса, и при стандартизации групп было обнаружено, что риск смерти повышался с возрастом среди мужчин при снижении исходного показателя ТШМХ и увеличении исходного показателя ШОКС. Протективным фактором в отношении смерти по любой причине оказался более высокий уровень АД. В исследовании ЭПОХА-Д-ХСН ранее были получены данные о более низком риске смерти у пациентов с ХСН при АД $\geq 120/80$ мм рт.ст. [17], но этот вопрос требует отдельного изучения.

Оценка риска повторных госпитализаций пациентов с ХСН важна не только с экономических позиций, но и с учетом увеличения риска смерти с каждой последующей госпитализацией [17, 29]. В настоящем исследовании доля повторно госпитализированных больных в течение двух лет наблюдения была ниже в группе специализированного наблюдения и лечения. Также, по данным анализа мультиномиальной логит-регрессии при оценке риска повторной госпитализации, риск оказался выше в группе наблюдения в АПУ независимо от влияния других факторов. Следовательно, наблюдение пациентов в системе «бесшовной» специализированной медицинской помощи позволило решить важную задачу, связанную с профилактикой повторных госпитализаций.

В мировой практике существуют различные ЦХСН, оказывающие специализированную медицинскую помощь пациентам с ХСН. Самым распространенным и экономически оправданным вариантом такой помощи является ЦХСН на основе консультативного приема врача-кардиолога, а в некоторых учреждениях — усиленного сестринским обучением больных [30, 31, 32, 33].

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов, пациентам, которые характеризуются низкой мобильностью и тяжелым течением ХСН, рекомендуется организовать уход на дому на основе наблюдения медицинской сестрой — специалистом по ХСН [9, 34]. Такой подход к курации этой категории пациентов можно адапти-

ровать для условий РФ в виде создания системы патронажа на дому. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что около половины пациентов после выписки из стационара после ОДСН могут потребовать оказания специализированной медицинской помощи ближе к месту проживания пациента, а часть больных будет нуждаться в патронаже на дому.

Заключение

На основании полученных данных были сделаны выводы:

1. Включение пациентов с ХСН в систему специализированной медицинской помощи улучшает приверженность к лечению, прогноз жизни больных и снижает риск повторных госпитализаций.

2. Пациенты более старшего возраста и с исходно большей клинической тяжестью ХСН отказывались от специализированного наблюдения в ЦХСН.

Для повышения эффективности лечения пациентов с ХСН была создана система «бесшовной» специализированной медицинской помощи на базе Городского ЦХСН г. Нижнего Новгорода и проведен анализ его работы. Были выявлены причины плохого прогноза жизни

у пациентов с ХСН после ОДСН, несмотря на существование современного базисного лечения. Этими причинами явились высокая распространенность заболеваний, являющихся причинами формирования ХСН у пациентов после ОДСН, недостаточная эффективность работы АПУ лечения больных ХСН, низкая приверженность больных ХСН соблюдению рекомендаций по лечению ХСН. Было отмечено, что отказ от наблюдения в ЦХСН связан с низкой мобильностью коморбидных пожилых и клинически тяжелых пациентов, преобладанием больных с ХСН III-IV ФК, которым на первом этапе после выписки из стационара требуется организация специализированной медицинской помощи в виде патронажа на дому и максимальное приближение специализированной медицинской помощи к месту проживания пациента.

Положительный опыт Городского центра лечения ХСН г. Н. Новгорода можно транслировать на территории РФ при условии адаптации вышеизложенной структуры под конкретные условия оказания медицинской помощи в регионе.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краием Н., Поляков Д.С., Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., и др. Динамика распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета в Нижегородской области с 2000 по 2017 год. *Кардиология*. 2018;58(2S):25-32. <https://doi.org/10.18087/cardio.2439>
2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2011;12(6):333-338. eLIBRARY ID: 17782823
4. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38-360. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000350>
5. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную подгруппу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4-10. <https://doi.org/10.18087/cardio.2609>
6. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55-64. <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>
7. Орлова Я.А., Ткачёва О.Н., Арутюнов Г.П., Котовская Ю.В., Васюк Ю.А., Лопатин Ю.М., и др. Особенности диагности-
- ки и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(12S):42-72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2560>
8. Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., Полянская Е.А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(1):14-21. eLIBRARY ID: 25276404
9. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-1535. <https://doi.org/10.1002/ehf.1236>
10. DeVore AD, Thomas L, Albert NM, Butler J, Hernandez AF, Patterson JH, et al. Change the management of patients with heart failure: Rationale and design of the CHAMP-HF registry. *Am Heart J*. 2017;189:177-183. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.04.010>
11. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435>
12. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1427-1443. <https://doi.org/10.1002/ehf.765>
13. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart failure care management programs: a review of study interventions and

- meta-analysis of outcomes. *J Cardiovasc Nurs*. 2013;28(1):8-19. <https://doi.org/10.1097/JCN.0b013e318239f9e1>.
14. Jones CD, Falvey J, Hess E, Levy CR, Nuccio E, Barón AE, et al. Predicting Hospital Readmissions from Home Healthcare in Medicare Beneficiaries. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2505-2510. <https://doi.org/10.1111/jgs.16153>.
 15. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(11):774-84. <https://doi.org/10.7326/M14-0083>. PMID: 24862840.
 16. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевадьде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Авдоница Н.Г., и др.. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3792. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4-3792>
 17. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Крайем Н., Бадин Ю.В., и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(98):256–264. eLIBRARY ID: 27714432
 18. Лисицын, Ю. П., Улумбекова Г. Э. *Общественное здоровье и здравоохранение: учебник* (3-е изд., перераб. и доп.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 19. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность. *Кардиология*. 2019;59(8S):24-36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>
 20. Kundi H, Wadhwa RK, Strom JB, Valsdottir LR, Shen C, Kazi DS, et al. Association of Frailty With 30-Day Outcomes for Acute Myocardial Infarction, Heart Failure, and Pneumonia Among Elderly Adults. *JAMA Cardiol*. 2019;4(11):1084-1091. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3511>.
 21. Bando YK, Murohara T. Heart Failure as a Comorbidity of Diabetes: Role of Dipeptidyl Peptidase 4. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(2):147-154. <https://doi.org/10.5551/jat.33225>
 22. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(3):131-47. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.191>.
 23. van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2010;31(12):1486-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq091>.
 24. van der Wal MH, Jaarsma T, Moser DK, Veeger NJ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J*. 2006;27(4):434-40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi603>.
 25. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(7):808-17. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>.
 26. Беленков Ю.Н. Мараев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF. *Consilium Medicum*. 2001;3(2):65–73. eLIBRARY ID: 27289300
 27. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-2486. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
 28. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, Forastiere F, Latini R, Cesaroni G, et al. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(7):718-29. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs052>.
 29. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А.В. Влияние величины дозы основных препаратов на риск повторной госпитализации пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив (архив до 2018 г.)*. 2016;88(1):29-34. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688129-34>
 30. Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, Broms K, Erhardt LR. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart*. 1998;80(5):442-6. <https://doi.org/10.1136/hrt.80.5.442>.
 31. Hanumanthu S, Butler J, Chomsky D, Davis S, Wilson JR. Effect of a heart failure program on hospitalization frequency and exercise tolerance. *Circulation*. 1997;96(9):2842-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.9.2842>. PMID: 9386147.
 32. Fonarow GC, Stevenson LW, Walden JA, Livingston NA, Steimle AE, Hamilton MA, et al. Impact of a comprehensive heart failure management program on hospital readmission and functional status of patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):725-32. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00208-8).
 33. Cintron G, Bigas C, Linares E, Aranda JM, Hernandez E. Nurse practitioner role in a chronic congestive heart failure clinic: in-hospital time, costs, and patient satisfaction. *Heart Lung*. 1983;12(3):237-40. PMID: 6551370.
 34. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

Информация об авторах

Фомин Игорь Владимирович, д.м.н., доц., заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0003-0258-5279. E-mail: fomin-i@yandex.ru.

Виноградова Надежда Георгиевна, д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия, кардиолог, руководитель Городского центра лечения ХСН. Городской центр лечения ХСН ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода, Россия. ORCID: 0000-0002-3391-7937, e-mail: vinogradovang@yandex.ru.

Information about the authors

Igor V. Fomin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the V.G. Vogralika Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, ORCID: 0000-0003-0258-5279. E-mail: fomin-i@yandex.ru.

Nadezhda G. Vinogradova, Dr. Sci. (Med.), Department of Therapy and Cardiology, Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; Cardiologist, Head of the City Center for the Treatment of Heart Failure, City Clinical Hospital No. 38 Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-3391-7937, e-mail: vinogradovang@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-54-62

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ: РОЛЬ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА

М.Е. Стаценко, С.В. Фабрицкая, Ю.А. Рындина

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,
Волгоград, Россия

Цель: оценка функционального состояния почек и кардио-васкулярного риска во взаимосвязи с уровнем лептина и адипонектина у больных хронической сердечной недостаточностью и ожирением. **Материалы и методы:** обследованы 116 больных с хронической сердечной недостаточностью I – III функциональных классов 45 – 65 лет, которые разделены на три сопоставимые группы в зависимости от индекса массы тела. **Результаты:** выявлено статистически значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, достоверное увеличение уровня альбуминурии и β 2-микроглобулинов среди больных с хронической сердечной недостаточностью и ожирением. Уровень лептина достоверно увеличивался от I к III группе, концентрация адипонектина уменьшалась от I к III группе. Установлены значимые корреляции между концентрациями адипокинов, HOMA-IR и скоростью клубочковой фильтрации, уровнем альбуминурии, β 2-микроглобулинов в группе лиц с хронической сердечной недостаточностью и ожирением. **Заключение:** установлены достоверное ухудшение функциональных параметров почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, статистически значимые взаимосвязи скорости клубочковой фильтрации, уровня альбуминурии, β 2-микроглобулинов с адипокинами, HOMA-IR по мере нарастания массы тела, а также увеличение комбинированного риска прогрессирования хронической болезни почек и развития сердечно-сосудистых осложнений при сопоставимом функциональном классе сердечной недостаточности.

Ключевые слова: функция почек; хроническая болезнь почек; хроническая сердечная недостаточность; ожирение; сердечно-сосудистый риск; лептин; адипонектин; инсулинорезистентность.

Для цитирования: Стаценко М. Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Поражение почек у больных хронической сердечной недостаточностью и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):54-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-54-62.

Контактное лицо: Михаил Евгеньевич Стаценко; mestatsenko@rambler.ru.

KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND OBESITY: THE ROLE OF LEPTIN AND ADIPONECTIN

M.E. Statsenko, S.V. Fabritskaya, Y.A. Ryndina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia Federation

Objectives: to assess the functional state of the kidneys and cardiovascular risk in relation to the level of leptin and adiponectin in patients with chronic heart failure (CHF) and obesity. **Materials and methods:** a total of 116 patients with CHF of I-III functional class (FC) 45-65 years old were examined, which were divided into three comparable groups depending on body mass index (BMI). **Results:** a statistically significant decrease in glomerular filtration rate (GFR), a significant increase in the level of albuminuria (AC) and β 2-microglobulins (β 2-MG) among patients with chronic heart failure and obesity were revealed. The leptin level significantly increased from the 1st to the 3rd group, the adiponectin concentration decreased from the 1st to the 3rd group. Significant correlations were established between the concentrations of adipokines, HOMA-IR and GFR, AC, β 2-MG in the group of individuals with heart failure and obesity. **Conclusions:** reliable deterioration of renal functional parameters in patients with CHF, statistically significant relationships between GFR, AC, β 2-MG and adipokines, HOMA-IR with increasing body weight, as well as an increase in the combined risk of CKD progression and the development of cardiovascular complications with comparable FC were established.

Keywords: renal function; chronic kidney disease; chronic heart failure; obesity; cardiovascular risk; leptin, adiponectin; insulin resistance.

For citation: Statsenko M.E., Fabritskaya S.V., Ryndina Y.A. Kidney damage in patients with chronic heart failure and obesity: the role of leptin and adiponectin. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):54-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-54-62.

Corresponding author: Mikhail E. Statsenko; mestatsenko@rambler.ru.

Введение

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) продолжает увеличиваться, несмотря на значительный прогресс в лечении данного заболевания. По данным исследования ЭПОХА, в РФ сердечная недостаточность (СН) диагностируется в 7 – 10 % случаев [1]. Существенный вклад в рост заболеваемости и прогрессирование ХСН вносит ожирение, частота встречаемости которого растет стремительными темпами, в том числе и в РФ. Существует прямая взаимосвязь между ожирением и развитием ХСН [2]. У больных с СН частота встречаемости ожирения составляет 32 – 49 %. [3]. Наличие ХСН и ожирения ассоциировано с развитием почечной дисфункции. Снижение функционального состояния почек у больных СН значительно ухудшает прогноз выживаемости пациентов и является предиктором неблагоприятного клинического исхода [4]. В свою очередь ожирение представляет собой независимый фактор риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В исследованиях последних лет доказана тесная взаимосвязь между показателями ожирения и развитием/прогрессированием ХБП [5, 6, 6, 8, 9].

Высокая частота встречаемости ХБП у больных с ХСН и ожирением позволяет предполагать единство механизмов развития почечной дисфункции при данной коморбидной патологии. Среди этих механизмов особое место занимают адипокины, продуцируемые клетками жировой ткани.

Цель исследования — оценка функционального состояния почек и кардио-васкулярного риска во взаимосвязи с уровнем лептина и адипонектина у больных ХСН и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включено 116 пациентов с ХСН ишемического генеза I – III функциональных классов (ФК) в возрасте 45 – 65 лет с перенесенным в анамнезе (давностью от 6 до 12 месяцев) инфарктом миокарда. В зависимости от ИМТ пациенты были разделены на три группы, сопоставимые по функциональному классу (ФК) ХСН, возрасту, полу, частоте встречаемости курения, стажу АГ, уровню офисного АД и ЧСС: I группа (n = 34) представлена лицами с нормальной массой тела (ИМТ = 18,5 – 24,9 кг/м²), II группа (n = 40) — пациентами с ХСН и избыточным весом (ИМТ = 25 – 29,9 кг/м²), III группа (n = 42) — больными с ХСН в сочетании с ожирением 1 – 2 степени (ИМТ = 30 – 39,9 кг/м²). Большинство пациентов имели сохраненную или промежуточную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка [1]. ХБП определяли при наличии любых маркеров повреждения почек, персистирующих в течение 3-х месяцев и более [10].

В исследование не включались пациенты с первичной патологией почек и мочевыводящих путей, острым коронарным синдром и острым нарушением мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, гемодинамически значимыми пороками сердца и нарушениями ритма, эндокринной, аутоиммунной, онкологической патологиями, острыми воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 1 и 2 типов, ожирением III степени, хронической болезнью почек выше 3б стадии, любыми другими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты исследования. Все пациенты получали базисную терапию сердечной недостаточности, средние дозировки препаратов достоверно не различались.

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Обследование включало в себя оценку общего состояния, определение ФК ХСН по тесту с 6-минутной ходьбой, измерение АД на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, для диагностики и объективизации тяжести ХСН определялся уровень N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) иммуноферментным методом. Всем обследуемым производилась антропометрия с измерением роста, веса, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) с последующим расчетом соотношения ОТ / ОБ и ИМТ. Изучался состав тела методом биоэлектрического импеданса на мониторе Omron BF-508 — анализировали процент содержания в организме подкожного и висцерального жира. Под абдоминальным ожирением подразумевали ОТ ≥ 102 см у мужчин и ОТ ≥ 88 см у женщин, под висцеральным — превышение висцерального жира в организме ≥ 9 % [3]. Рассчитывали индекс висцерального жира (VAI) [3].

Функциональное состояние почек оценивали путем определения экскреции альбумина с мочой — альбуминурии (АУ) по соотношению альбумин / креатинин в утренней порции мочи, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Стадию ХБП определяли согласно Национальным рекомендациям по уровню СКФ и альбуминурии [10]. О функции проксимального отдела почечных канальцев судили по концентрации β2-микроглобулинов в моче, определяемой методом иммуноферментного анализа (ИФА). Референсными значениями считали уровень β2-микроглобулинов в спонтанной дневной порции мочи < 0,3 мг/л.

У всех больных анализировали комбинированный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования ХБП в зависимости от СКФ и АУ [4].

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование больных
(Me [Q1;Q2])**

Показатель	I группа ХСН + нормальная масса тела	II группа ХСН + избыточная масса тела	III группа ХСН + ожирение
Количество больных, n	34	40	42
Мужчины/женщины, (%)	65 / 35	60 / 40	62 / 38
Возраст, лет	58,0 [52,0; 64,0]	58,0 [53,0; 65,0]	57,0 [52,0; 63,0]
Наличие АГ, %	85,3	95	97,6
Длительность АГ, лет	14 [7; 16]	15 [9; 17]	16 [8; 21]
ИМТ, кг/м ²	24,7 [21,3; 24,9]	27,5* [25,7; 29,3]	34,6* [31,9; 38,2]
ОТ, см	86,0 [75; 86]	96,0* [84; 101]	106,0* [99; 111]
ОТ/ОБ, у.е.	0,82 [0,77; 0,86]	0,92 [0,86; 0,97]	0,96 [0,85; 0,99]
ФК I ХСН, %	29	25	9
ФК II ХСН, %	53	57	67
ФК III ХСН, %	18	18	24
ФВ, %	49,6 [44; 55]	49,7 [44; 56]	48,6 [43; 54]
ТШХ, м	362,3 [345; 378]	360,5 [336; 384]	358,3 [337; 380]
NT-proBNP, пг/ мл	1337,2 [1234,5; 1432,6]	1340,7 [1245,3; 1428,7]	1351,3 [1249,5; 1434,1]
Количество больных с абдоминаль- ным ожирением, %	0	70*	78,6*
Подкожный жир, %	25,8 [24,2; 29,5]	36,7* [27,5; 43,7]	42,4* [39,3; 51,4]
Висцеральный жир, %	8,9 [6,0; 12,0]	12,0* [8,0; 18,0]	22,0* [12,0; 26,0]
VAI индекс, у. ед.	2,8 [1,92; 3,14]	3,38 [1,89; 3,16]*, #	3,93 [2,21; 4,15]*

Примечание: * — достоверность различий в сравнении с I группой при $p < 0,05$; # — достоверность различий между II и III группой при $p < 0,05$. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — соотношение окружности талии к окружности бедер.

Уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови определяли методом ИФА (наборы Leptin, Diagnostics Biochem, Канада и Adiponectin, Mediasign, GmbH, Германия). Референсными значениями для лептина считали цифры 3,7 – 11,1 нг/мл (для женщин — $\leq 27,6$ нг/мл, для мужчин — $\leq 13,8$ нг/мл), для адипонектина — 8,2 – 19,1 нг/мл. Для оценки инсулинорезистентности измеряли концентрацию базального инсулина и применяли расчетный индекс HOMA-IR. Инсулинорезистентностью считали индекс HOMA равный или более 2,27.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы “Microsoft Excel 2010” и программы “STATISTICA 12.0” (StatSoft, Inc.). Данные представлены в виде Me [Q1;Q2], где Me — медиана, [Q1;Q2] — 25 и 75 процентиля, соответственно, для качественных величин — частоты встречаемости (%). Достоверными считались различия средних величин и корреляционных связей при уровне значимости $p < 0,05$. Независимые выборки сравнивали с помощью критерия Краскела–Уоллиса. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием

точного метода Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2008), трехсторонним соглашением по Надлежащей Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным Этическим комитетом. Информированное согласие было получено у участников исследования до начала выполнения любых процедур исследования.

Результаты

Среди обследованных пациенты ИМТ закономерно нарастал от I к III группе. Абдоминальное ожирение достоверно чаще встречалось среди больных, имеющих избыточную массу и ожирение по сравнению с лицами с нормальной массой тела (78,6, 70 и 0 %). Выявлен высокий процент

висцерального ожирения среди лиц с сопутствующим ожирением/избыточной массой тела, а также у пациентов с нормальной массой тела: 17,6 % среди лиц с нормальным ИМТ, 70 % среди лиц с избыточной массой тела и 100 % среди лиц с ожирением (различия между I и II, I и III, II и III группами достоверны). Дисфункция жировой ткани, оцениваемая по показателю VAI, была достоверно более выражена среди больных с ХСН и ожирением, избыточной массой тела в сравнении с лицами с «изолированной» ХСН (табл. 1).

При анализе функционального состояния почек обращает на себя внимание, что с увеличением ИМТ частота выявления лиц с более тяжелыми стадиями ХБП достоверно увеличивалась (табл. 2).

По мере присоединения к ХСН ожирения выявлен выраженный рост АУ (рис. 1). Различия по этому показателю достигли уровня статистической значимости между I и III группами. Следует отметить высокий процент лиц с АУ/Кр. > 30 мг/г во всех исследуемых группах. Однако он был достоверно ниже в I группе в сравнении со II и III группами (71 vs 92,5 и 98 % соответственно).

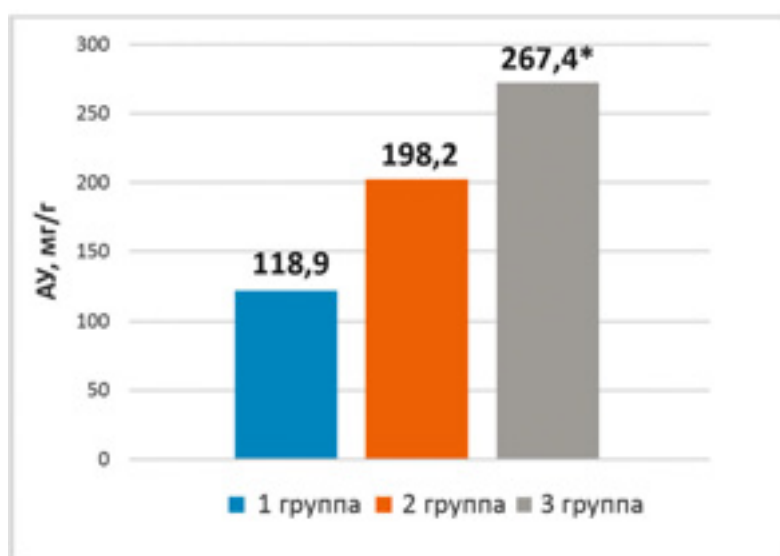
Выявлены достоверные корреляции между степенью выраженности висцерального ожирения и АУ ($r = 0,58$ и $r = 0,42$), СКФ ($r = -0,42$ и $r = -0,38$), а также VAI с уровнем АУ ($r = 0,42$ и $r = 0,40$), СКФ ($r = -0,38$ и $r = -0,37$) у больных ХСН в сочетании с ожирением и избыточной массой тела соответственно.

Таблица 2

Функциональное состояние почек у включенных в исследование больных (Ме [Q1;Q2])

Показатель	I группа ХСН + нормальная масса тела (n = 34)	II группа ХСН + избыточная масса тела (n = 40)	III группа ХСН + ожирение (n = 42)
СКФ, мл/ мин/1,73 м ²	73,2 [62,1; 86,3]	68,5 [54,9; 79,2]	61,3*[46,2; 67,1]
ХБП С1, %	23,5	12,5	4,7*
ХБП С2, %	41,2	55	35,7
ХБП С3а, %	23,5	25	42,9*
ХБП С3б, %	0	7,5*	16,7*
β2-микроглобулины, мкг/мл	0,29 [0,12; 0,50]	0,68 [0,27; 0,98]	1,12 * [0,84; 1,32]

Примечание: * Достоверность различий в сравнении с I группой при $p < 0,05$.



Примечание: * Достоверность различий между I и III группами при $p < 0,05$.

Рисунок 1. Уровень альбуминурии у больных, включенных в исследование

Отмечен достоверный рост уровня $\beta 2$ -микроглобулинов в моче по мере присоединения к ХСН ожирения. При этом установлены достоверные взаимосвязи между концентрацией $\beta 2$ -микроглобулинов в моче и уровнем лептина ($r = 0,62$) и адипонектина ($r = -0,88$), НОМА-IR ($r = 0,66$) в группе больных с ХСН и ожирением.

При оценке комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии отмечен значимый рост высокого и очень высокого риска среди пациентов с ХСН и ожирением (рис. 2).

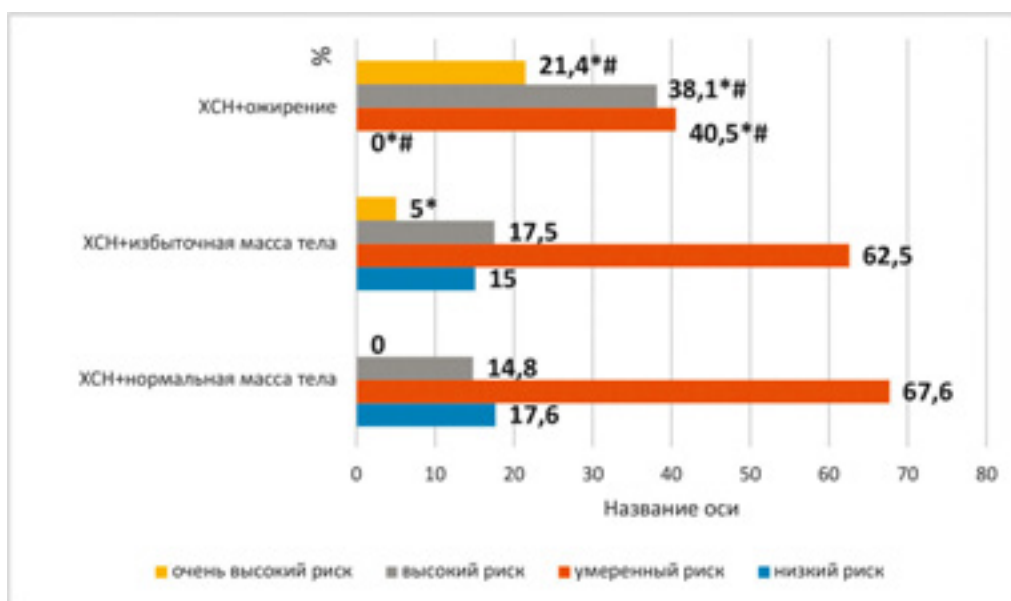
Кроме того, обращает на себя внимание наличие достоверных различий не только у больных с изолированной ХСН, но и между пациентами с ХСН и избыточной массой тела и ХСН в сочетании с ожирением по частоте встречаемости прогностически неблагоприятных категорий сочетанного риска (рис. 2).

При изучении концентрации лабораторных маркеров висцерального ожирения установлено достоверное снижение концентрации адипонектина и рост уровня лептина от I к III группе (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых связей между величиной концентрации лептина и СКФ ($r = -0,52$), АУ ($r = 0,36$), концентрацией адипонектина и СКФ ($r = 0,38$), адипонектина и АУ ($r = -0,32$) среди лиц с ХСН и ожирением. Аналогичные ассоциации прослеживаются и у пациентов с ХСН и избыточной массой тела.

Увеличение массы тела от I к III группе приводит к негативным изменениям показателей, характеризующих степень выраженности инсулинорезистентности (табл. 4).

Отмечено статистически значимое увеличение степени и частоты встречаемости инсулинорезистентности в группе больных ХСН с избыточной массой тела и с ожирением (табл. 4). При



Примечание: * Достоверность различий между I и III группами, # — достоверность различий между II и III группами.

Рисунок 2. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности АУ у включенных в исследование больных

Таблица 3

Концентрация адипокинов крови у включенных в исследование больных (Me [Q1;Q2])

Показатель	I группа ХСН + нормальная масса тела	II группа ХСН + избыточная масса тела	III группа ХСН + ожирение
Лептин, нг/мл	8,7 [4,0; 14,8]	24,5* [8,9; 36,7]	36,4* [28,5; 52,8]
Адипонектин, нг/мл	36,9 [27,3; 58,4]	18,6* [13,5; 23,1]	17,3* [13,2; 21,7]

Примечание: * Достоверность различий с I группой, при $p < 0,05$.

Таблица 4

**Оценка инсулинорезистентности у включенных в исследование больных
(Me [Q1;Q2])**

Показатель	I группа ХСН + нормальная масса тела (n = 34)	II группа ХСН + избыточная масса тела (n = 40)	III группа ХСН + ожирение (n = 42)
НОМА-IR, ед	2,8 [2,2; 3,4]	3,4 [2,9; 3,8]*	4,2 [3,6; 4,5]*, #
НОМА-IR > 2,27 ед%	17,6	95*	100*

Примечание: * Достоверность различий с I группой, # — достоверность различий между II и III группами, при $p < 0,05$.

этом обращает на себя внимание повышение индекса НОМА и распространенность ИР до 17,6 % в группе пациентов с ХСН и нормальной массой тела.

Прогрессирование ИР по мере нарастания ИМТ находит отражение и в статистически значимых корреляционных связях между уровнем висцерального жира в организме и НОМА-IR у больных с ХСН и ожирением и избыточной массой тела ($r = 0,76$ и $r = 0,72$ соответственно). Кроме того, среди больных с избыточной массой тела и ожирением отмечены достоверные ассоциации между выраженностью АУ и НОМА-IR ($r = 0,28$ и $r = 0,34$ соответственно), СКФ и НОМА-IR ($r = -0,30$ и $r = -0,29$ соответственно).

Обсуждение

Выявление высокого процента больных с абдоминальным и висцеральным ожирением в группах лиц с нормальным и избыточным ИМТ диктует необходимость оценки не только ИМТ при диагностике ожирения, но и значений ОТ, соотношения ОТ / ОБ, а также содержания висцерального жира в организме.

Результаты исследования подтверждают важную патогенетическую роль ожирения в развитии и прогрессировании дисфункции почек у больных ХСН. Присоединение ожирения к ХСН ведёт к достоверному снижению уровня СКФ при сравнении с группой пациентов с ХСН без сопутствующей патологии. Полученные данные согласуются со многими исследованиями, в которых показано, что наличие ожирения сопряжено с увеличением вероятности снижения расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на 30 % [11, 12]. По мере увеличения ИМТ статистически значимо растёт уровень АУ (более чем двукратно при сравнении больных «изолированной» ХСН и больных с ХСН и ожирением). Достоверный рост количества больных с клинически значимым снижением СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) и нарастанием АУ свидетельствует о прогрессивном ухудшении функционального состояния почек при сочетании ХСН с ожирением. В ряде иссле-

дований отмечено, что частота встречаемости альбуминурии у пациентов с ХСН значительно превышает ее распространенность в общей популяции, у больных с СД и АГ, составляющую 6,6 – 8,3 %, 16 – 32 % и 11 – 40 % соответственно [13]. Повышение АУ является ранним высокочувствительным маркером неблагоприятного поражения почек и может быть следствием дисфункции клубочкового фильтра, развития внутриклубочковой гипертензии, а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции [13, 14]. Вероятно, с этим связан высокий процент встречаемости лиц с уровнем АУ более 30 мг/г уже среди больных с «изолированной» ХСН, который закономерно возрастал при присоединении к ХСН ожирения. Снижение СКФ по мере присоединения ожирения обусловлено повреждением почек висцеральным жиром и потерей нефронов [14].

Результаты исследования показывают, что рост альбуминурии и снижение СКФ по мере нарастания ИМТ у больных с ХСН значимо ухудшают прогноз, что находит отражение в возрастании комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития кардио-васкулярных осложнений.

Присоединение ожирения к ХСН ведёт к достоверному повышению уровня $\beta 2$ -микроглобулина мочи у больных с ХСН при сравнении с группой пациентов с ХСН без коморбидной патологии. Это свидетельствует о наличии канальцевой дисфункции у данной категории пациентов. $\beta 2$ -микроглобулин является низкомолекулярным белком, который свободно проходит через мембрану почечных клубочков, затем 99,8 % его реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Нарушение функции почечных канальцев приводит к увеличению мочевого экскреции $\beta 2$ -микроглобулина, поэтому определение этого показателя в моче в первую очередь отражает тубулярную дисфункцию. Кроме того, $\beta 2$ -микроглобулин является также белком воспалительных реакций [16]. У больных с ХСН и ожирением установлены достоверные ассоциации между уровнем $\beta 2$ -микроглобулина и леп-

тина, адипонектина. Известно, что в клетках канальцевого эпителия расположены рецепторы к лептину, чем, вероятно, обусловлено увеличение концентрации β 2-микроглобулинов в условиях лептинорезистентности при ожирении.

Негативные последствия влияния ожирения на почки могут являться как следствием развивающихся коморбидных состояний, таких как СД, артериальная гипертензия, так и результатом прямого воздействия жировой ткани на почки, связанное с эндокринной активностью продуцируемых адипоцитами веществ (адипонектином, лептином [17, 18] и др.). Полученные в настоящем исследовании результаты отражают рост концентрации лептина и уменьшение концентрации адипонектина сыворотки при присоединении к ХСН ожирения. Исследования последних лет подтверждают наличие тесной взаимосвязи между адипокинами и ХБП, особенно при наличии метаболических нарушений [19, 20]. Уровень лептина повышается в зависимости от степени выраженности почечной дисфункции в 4 – 7,5 раза, а снижение уровня адипонектина считается независимым предиктором ухудшения функции почек на начальных стадиях ХБП [21]. Гиперлептинемия также активирует пролиферацию мезангиоцитов, что увеличивает продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антинатрийуритическим действием и усиливает инсулинорезистентность [21]. Кроме того, показано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [23].

С другой стороны, ожирение ассоциируется с низкой концентрацией адипонектина. Адипонектин стимулирует ряд ферментных реакций, ответственных за выработку NO и поддержание нормальной функции эндотелия [23]. Проведенные ранее исследования демонстрируют наличие обратной взаимосвязи между альбуминурией и уровнем адипонектина в крови у лиц с ожирением. Результаты настоящего исследования показывают наличие тесных корреляционных связей между концентрацией адипонектина и параметрами, отражающими функциональное состояние почек. Нефропротективное влияние адипонектина можно объяснить способностью его сни-

жать уровень экспрессии TNF- α , подавлять его провоспалительное действие, увеличивать эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию и улучшать эндотелиальную функцию, ингибировать гиперпролиферацию эндотелиальных клеток [26]. Имеются работы, в которых показано, что увеличение уровня адипонектина приводит к уменьшению альбуминурии, гломерулярной гипертрофии и снижению воспалительной реакции в ткани почек [26]. Снижение уровня АУ приводит не только к замедлению прогрессирования ХБП, но и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ХСН и ожирением.

Еще одним из основных патогенетических звеньев прогрессирования ХБП является инсулинорезистентность. Известно, что инсулинорезистентность приводит к развитию системных и местных (органных и тканевых вазоконстрикторных) реакций, эндотелиальной дисфункции и к дефициту основного вазодилатора – оксида азота NO. Для почек это означает спазмы артериол клубочков, нарушения трофики почки, почечного кровотока, микроциркуляции и клубочковой фильтрации, гипоксию и ишемию почечной паренхимы [14]. Полученные данные подтверждают важный патогенетический вклад ИР в формирование почечной дисфункции, о чем свидетельствует наличие значимой корреляционной связи между ИР и альбуминурией, β -2-микроглобулином.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что сочетание ХСН с ожирением сопровождается достоверным ухудшением функционального состояния почек, увеличением комбинированного риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Достоверные взаимосвязи между параметрами, характеризующими функцию почек и адипокинами, НОМА-IR отражают важный патогенетический вклад гормональной активности висцеральной жировой ткани и инсулинорезистентности в развитие и прогрессирование почечной дисфункции у больных с ХСН и ожирением.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграббекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность:

хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

2. Kencanaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W.F., Benjamin E.J., Larson M.G., et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347 (5):305–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020245>
3. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. *Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний»*. СПб., 2017;1-164.
4. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., и др. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7-37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>.
5. Tsujimoto T., Sairenchi T., Iso H., Irie F., Yamagishi K., Watanabe H., et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage >3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). *J Epidemiol*. 2014; 24:444-451. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140028>
6. Chang A., Van H.L., Jacobs D.R., Liu K., Muntner P., Newsome B., et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:267-275. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.363>
7. Thoenes M., Reil J.C., Khan B.V., Bramlage P., Volpe M., Kirch W., et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:577-585. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5207>
8. Foster M.C., Hwang S.J., Massaro J.M., Hoffmann U., Iqbal H., DeBoer I.H., Sander J. Robins S.J., et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1284-1289. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.308>
9. Postorino M., Marino C., Tripepi G., Zoccali C., CREDiT (Calabria Registry of Dialysis and Transplantation) Working Group. Abdominal obesity and all-cause and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1265-1272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.040>
10. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению 2019* http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf
11. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., Lichtman J.H., Parikh N.I., Vasan R.S. et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1): 39-48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003>
12. Попова И.Р., Торчинский Н.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. *Клиническая нефрология*. 2012;6(2):36-40. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-6-2-36-40>.
13. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
14. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Афонина С.Н., Чеснокова С.А., Куценко Л.В., Лукерина Е.В. Заболевания почек и ожирение: молекулярные взаимосвязи и новые подходы к диагностике (обзор литературы). *Нефрология*. 2017;21(3):25-38. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-25-38>
15. Hall J.E, Carmo J.M., Silva A.A., Wang Z., Hall M.E. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation Research*. 2015;116:991–1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305697>
16. Беловол А.Н., Михайлова Ю.А., Петюнина О.В., Лапшина Л.А. Влияние кверцетина на маркеры функции почек и цитокины при лечении хронической сердечной недостаточности и ее сочетания с хронической болезнью почек. *Научные ведомости Белгородского государственного университета*. 2012; 22(141):54-60.
17. Kuo IC, Wu PH, Lin HY, Niu SW, Huang JC, Hung CC, et al. The association of adiponectin with metabolic syndrome and clinical outcome in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *PLoS One*. 2019;14(7):e0220158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220158>
18. Yu J.Z., Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M. Adiponectin and Leptin in Kidney Disease Patients: Diagnosis and Treatment *Endocrine Disorders in Kidney Disease*, 2019:277-290. https://doi.org/10.1007/978-3-319-97765-2_20
19. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;305(12):F1629–F1636. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00263.2013>
20. Raikou VD, Gavril S. Metabolic syndrome and chronic renal disease. *Diseases*. 2018;6(1):12. <https://doi.org/10.3390/diseases6010012>
21. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. и др. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):369–377. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-377>
22. Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Каракова Л.М. Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;2(73):9-15
23. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Зорин И.В., Кулагина Е.П., Николаева С.Н. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). *Нефрология*. 2014;3(18):24-33. eLIBRARY ID: 21578810
24. Kacso I.M., Bondor C.I., Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(4):333-339. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.668928>
25. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1619-22. <https://doi.org/10.1172/JCI35655>.
26. Бабенко А.Ю., Байрашева В.К. Диабетическая нефропатия: зависит ли ренопротекция от выбора сахароснижающей терапии? *Медицинский совет*. 2015;7:32-43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-7-32-43>
27. Zha D., Wu X., Gao P. Adiponectin and Its Receptors in Diabetic Kidney Disease: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Endocrinology*. 2017 158(7):2022-2034. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1765>.
28. Christou GA, Kiortsis DN. The role of adiponectin in renal physiology and development of albuminuria. *J Endocrinol*. 2014;221(2):R49-61. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0578>.

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., проф., проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID:0000-0002-3306-0312. e-mail: mestatsenko@rambler.ru.

Фабрицкая Светлана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-5736-2235. e-mail: lanabelenkova@mail.ru.

Рындина Юлия Андреевна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-9351-3002. e-mail: rindina91@yandex.ru.

Information about the authors

Mikhail E. Statsenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice-Rector for Research, Head of the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/ Dental of Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia. ORCID:0000-0002-3306-0312 e-mail: mestatsenko@rambler.ru.

Svetlana V. Fabritskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/ Dental of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-5736-2235. e-mail: lanabelenkova@mail.ru.

Yuliya A. Rindina. PhD student at the Department of Internal Medicine: Pediatric faculty/ Dental of Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-9351-3002 e-mail: rindina91@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-63-67

ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЯ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ ИБС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

К.С. Колосова¹, Н.Ю. Григорьева², Ю.И. Косюга¹

¹ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России; Нижний Новгород, Россия

²ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Нижний Новгород, Россия

Цель: выявить взаимосвязь между показателями высокочастотной электрокардиографии (ЭКГ) и данными селективной коронарографии у больных ИБС различного возраста. **Материалы и методы:** исследование проводилось на 125 пациентах с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), направленных на селективную коронарографию. Пациенты были разделены на группы: I группа — молодой возраст, II группа — средний возраст, III группа — пожилой и старческий возраст. Всем пациентам регистрировали высокочастотную ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях с помощью компьютерного электрокардиографа, полученные данные анализировали специальным программным обеспечением. **Результаты:** по данным селективной коронарографии, гемодинамически незначимые поражения коронарных артерий присутствовали у 34 (27,2 %) человек, гемодинамически значимые поражения коронарных артерий — у 49 (39,2 %) человек. Гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий чаще определялись у пациентов пожилого и старческого возраста ($p = 0,002$). По данным анализа высокочастотной ЭКГ, выявлено значимое различие суммы RAZ между пожилыми и пациентами старческого возраста по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста ($p_{1-2} = 0,373$; $p_{1-3} = 0,006$; $p_{2-3} = 0,008$). Выявлено, что параметр RAZ высокочастотной ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях имеет взаимосвязь с возрастом пациентов, количеством коронарных артерий со стенозирующим поражением, а также с количеством гемодинамически значимых стенозов. **Заключение:** высокочастотная ЭКГ у больных ИБС, особенно пожилого и старческого возраста, может служить дополнительным методом диагностики ишемии миокарда, ввиду выявленных взаимосвязей между её показателями и данными СКГ, свидетельствующими о стенозах в коронарных артериях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; ишемия миокарда; высокочастотная ЭКГ.

Для цитирования: Колосова К.С., Григорьева Н.Ю., Косюга Ю.И. Высокочастотная электрокардиография как дополнительный метод диагностики ишемии миокарда у пациентов ИБС различного возраста. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):63-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-63-67.

Контактное лицо: Ксения Сергеевна Колосова, ksunay@yandex.ru.

HIGH-FREQUENCY ELECTROCARDIOGRAPHY AS AN ADDITIONAL METHOD FOR DIAGNOSING MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH CHD OF VARIOUS AGES

K.S. Kolosova¹, N.Y. Grigoreva², Y.I. Kosuga¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

Objectives: to study the relationship between high-frequency electrocardiography (ECG) and selective coronary angiography data. **Materials and methods:** the study was conducted on 125 patients with a diagnosis of coronary heart disease (CHD), who were sent for selective coronary angiography. Patients were divided into groups: I group — young age, II group — middle age, III group — senile and elderly age. All patients were recorded high-frequency ECG in 12 common leads using a computer electrocardiograph, the data obtained were analyzed by special software. **Results:** according to the selective coronary angiography data, hemodynamically insignificant lesions of the coronary arteries were present in 34 (27.2%) people, and in 49 (39.2 %) people — hemodynamically significant lesions of the coronary arteries. Hemodynamically significant coronary artery stenoses are more often detected in elderly and senile patients. Stenotic lesions of the coronary arteries were more common in group 3 as opposed to group 2 ($p = 0.002$). High-frequency ECG analysis revealed a significant difference in the amount of RAZ between elderly and senile patients compared to young and middle-aged patients ($p_{1-2} =$

0.373; $p_{1-3} = 0.006$; $p_{2-3} = 0.008$). The RAZ parameter of a high-frequency ECG in 12 common leads has a relationship with the age of patients, the number of coronary arteries with stenotic lesions, and the number of hemodynamically significant stenoses. **Conclusion:** the results of the study show that high-frequency ECG can be further developed as an additional method for diagnosing myocardial ischemia.

Key words: ischemic heart disease; myocardial ischemia; high-frequency ECG.

For citation: Kkolosova K.S., Grigoreva N.Y., Kosuga Y.I. High-frequency electrocardiography as an additional method for diagnosing myocardial ischemia in patients with CHD of various ages. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):63-67. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-63-67.

Corresponding author: Kseniya S. Kolosova; ksunay@yandex.ru.

Введение

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) общепринятым диагностическим критерием ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной в условиях покоя, являются подъём или депрессия ST-сегмента относительно уровня изолинии более 1 мм [1]. Этот критерий имеет высокую специфичность (90 %) и достаточно низкую чувствительность (не более 20 %) [2]. Существует большое количество методов диагностики ишемии миокарда: пробы с физической нагрузкой, суточное ЭКГ-мониторирование, селективная коронарография (СКГ). Несмотря на неоспоримую информативность данных методов, они имеют ряд недостатков. Нагрузочные пробы имеют строгие противопоказания, такие как ранние сроки инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, расслаивающаяся аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии и другие [3, 4]. Суточное ЭКГ-мониторирование определяет безболевою ишемию миокарда у малого процента обследуемых [5]. СКГ является инвазивным методом диагностики, который также имеет свои ограничения. Следовательно, разработка новых методов диагностики ишемии миокарда имеет важное значение. Некоторые исследователи склоняются к тому, что метод высокочастотной ЭКГ имеет большую диагностическую способность, чем стандартная ЭКГ [5, 6]. Чувствительность высокочастотной ЭКГ к выявлению латентной ИБС составляет, по мнению ряда авторов, 80 % [6], по мнению других авторов — 75 % [7] и 68,8 % [8]. Вполне вероятно, что высокочастотная ЭКГ в качестве дополнительного метода может улучшить неинвазивную диагностику ИБС [9]. Такой подход к диагностике может быть особенно важен для пациентов пожилого и старческого возраста, когда риск осложнений при инвазивных вмешательствах, в частности при проведении СКГ, может быть высок [10]. К настоящему времени описаны различные методики выделения высокочастотных компонентов электрокардиограммы. Исследовались ЭКГ-сигналы в различных частотных диапазонах, выделяемые с по-

мощью фильтров различных типов и различных методик усреднения для подавления шумов. Тем не менее, до настоящего времени нет общепринятого метода для количественного описания высокочастотной ЭКГ [11, 12].

Цель исследования — выявить взаимосвязь между показателями высокочастотной электрокардиографии и данными селективной коронарографии у больных ИБС различного возраста.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 125 пациентов кардиологического отделения (52 (41,6 %) женщины и 73 (58,4 %) мужчины), направленные на селективную коронарографию. Все пациенты имели диагноз ИБС. Изучаемые пациенты были разделены на три группы: I группа (15 человек) — молодой возраст (18–44 года), II группа (38 человек) — средний возраст (45–59 лет), III группа (72 человека) — пожилой и старческий возраст (60–90 лет).

Гемодинамическую значимость стеноза коронарных артерий определяли по шкале Coronary Artery Surgery Study (CASS). Следовательно, гемодинамически значимым стенозом считалось сужение правой коронарной артерии, передней нисходящей артерии или огибающей артерии ≥ 70 % [13]. Электрокардиограмму регистрировали посредством 12-канального компьютерного электрокардиографа, способного обеспечивать регистрацию электрокардиосигналов в частотном диапазоне от 0,05 до 300 Гц. Электрокардиограммы регистрировались в общепринятых 12-ти отведениях до проведения селективной коронарографии. Полученные данные обрабатывались компьютерным программным обеспечением ArMaSoft-12-Cardio. Зоны сниженной амплитуды QRS — комплекса (RAZ) — определялись программным обеспечением во всех отведениях, они были разделены на следующие категории: Abboud RAZ (RAZ A), Abboud Percent RAZ (RAZ AP), NASA RAZ (RAZ N). Производился автоматический расчёт корня квадратного из среднеквадратического напряжения (RMS), определялся Kurtosis. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компью-

терных программ IBM SPSS Statistics 24 («IBM»), STATISTICA 10.0 для Windows («StatSoft»). Нормальность распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, результаты представлялись в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]). Применялись критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни. Корреляция определялась критерием Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Значения показателя p менее 0,001 указаны как $p < 0,001$.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Все пациенты дали информированное согласие.

Результаты

По данным СКГ, гемодинамически незначимые поражения коронарных артерий (КА) присутствовали у 34 (27,2 %) человек, а гемодинамически значимые поражения коронарных артерий — у 49 (39,2 %) человек. Пациенты I группы, по данным селективной коронарографии, имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий в 13,3 % случаев, II группы — 23,7 %, III группы — 52,8 %. Следовательно, чаще гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий определяются у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с более молодыми возрастными группами (p 1–3 = 0,005, p 2–3 = 0,003).

Сравнительный анализ количества пораженных коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами по одно-, двух- и трехсосудистым поражениям показал отсутствие

статистически значимых различий. Стенозирующие поражения коронарных артерий чаще встречались в III группе в отличие от II группы ($p = 0,002$). Трехсосудистые стенозирующие поражения коронарного русла чаще встречались у лиц пожилого и старческого возраста в отличие от молодой возрастной группы (p 1–3 = 0,004). Данные представлены в табл. 1.

По данным анализа высокочастотной ЭКГ, выявлено значимое различие суммы RAZ между пожилыми и старческими пациентами по сравнению с пациентами молодого и среднего возрастов (p 1–2 = 0,373; p 1–3 = 0,006; p 2–3 = 0,008). Значения показателя Kurtosis были выше в III группе по сравнению со II группой (p 2–3 = 0,003). Показатель RMS не имел значимых различий. Результаты представлены в табл. 2.

Возраст пациентов имел значимую взаимосвязь средней силы с параметром RAZ высокочастотной ЭКГ ($r = 0,332$, $p < 0,001$). Параметр Kurtosis имел прямую слабую взаимосвязь с возрастом пациентов ($r = 0,256$, $p = 0,004$). Параметр RMS имел обратную слабую взаимосвязь с возрастом пациентов ($r = -0,194$, $p = 0,03$).

Параметр RAZ высокочастотной ЭКГ имел прямую взаимосвязь средней силы с количеством сосудов коронарных артерий со стенозирующим поражением ($r = 0,557$, $p < 0,001$), а также с количеством гемодинамически значимых стенозов ($r = 0,656$, $p < 0,001$). Параметр Kurtosis высокочастотной ЭКГ имел прямую слабую корреляционную взаимосвязь с количеством гемодинамически значимых стенозов ($r = 0,27$, $p = 0,002$), но с количеством коронарных сосудов со стенозирующим поражением статистически значимой связи не имел ($r = 0,161$, $p = 0,073$). RMS не показал статистически значимой корреляции с количеством гемодинамически значимых сте-

Таблица 1

Данные СКГ по наличию стенозирующих поражений коронарных артерий у пациентов молодого, среднего, старческого и пожилого возрастов

Показатель	Группа I (молодой возраст) n=15	Группа II (средний возраст) n=38	Группа III (пожилой и старче- ский возраст) n=72	p
Однососудистое стенозирующее поражение КА, абс. (%).	5 (33,3%)	8 (21,1%)	18 (25,0%)	p mg = 0,646
Двухсосудистое стенозирующее поражение КА, абс. (%).	2 (13,3%)	5 (13,2%)	13 (18,1%)	p mg = 0,766
Трехсосудистое стенозирующее поражение КА, абс. (%).	0 (0%)	6 (15,8%)	26 (36,1%)	p mg = 0,004 p 1–2 = 0,167 p 1–3 = 0,004 p 2–3 = 0,026
Стенозирующее поражение КА, абс. (%).	7 (46,7%)	19 (50,0%)	57 (79,2%)	p mg = 0,002 p 1–2 = 0,827 p 1–3 = 0,02 p 2–3 = 0,002

Таблица 2

Показатели высокочастотной ЭКГ у пациентов молодого, среднего, старческого и пожилого возрастов

Показатель	Группа I (молодой возраст) n=15	Группа II (средний возраст) n=38	Группа III (пожилой и старческий возраст) n=72	p
Сумма RAZ [-]	3 [3,0; 12,0]	6 [3,0; 9,0]	9 [6,0; 18,0]	p mg = 0,003 p 1-2 = 0,373 p 1-3 = 0,006 p 2-3 = 0,008
RMS [-]	4,62 [4,4; 6,01]	4,49 [3,6; 5,2]	4,15 [3,1; 5,2]	p mg = 0,143
Kurtosis [-]	0,69[0,67;0,85]	0,7 [0,61;0,86]	0,84[0,68;1,1]	p mg = 0,01 p 1-2 = 0,578 p 1-3 = 0,178 p 2-3 = 0,003

нозов ($r = -0,174$, $p = 0,052$) и с количеством коронарных сосудов со стенозирующим поражением ($r = -0,11$, $p = 0,223$).

му количеству гемодинамически значимых стенозов по данным селективной коронарографии в этой возрастной группе.

Обсуждение

В диагностике ИБС селективная коронарография является «золотым стандартом». Данный метод определяет локализацию, распространённость и проходимость коронарных сосудов [14]. Наши данные показали, что высокочастотная ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях может давать дополнительную информацию и в связи с этим может быть использована как метод неинвазивной диагностики ишемии миокарда.

Исходя из результатов исследования, параметры RAZ и Kurtosis имеют корреляционные взаимосвязи с количеством гемодинамически значимых стенозов. Подобные результаты могут говорить о взаимосвязи высокочастотных показателей QRS – комплекса и степени атеросклеротического поражения коронарного русла.

Лица пожилого и старческого возраста имеют значимо более высокие значения параметров суммы RAZ и Kurtosis, что соответствует больше-

Заключение

Параметр RAZ высокочастотной ЭКГ в 12-ти общепринятых отведениях имеет взаимосвязь с возрастом пациентов, количеством коронарных артерий со стенозирующим поражением, а также с количеством гемодинамически значимых стенозов.

Высокочастотная ЭКГ у больных ИБС, особенно пожилого и старческого возраста, может служить дополнительным методом диагностики ишемии миокарда ввиду выявленных нами взаимосвязей между её показателями и данными СКГ, свидетельствующих о стенозах в коронарных артериях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б., Сайфуллина Г.Б. Безболевая ишемия миокарда (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2015;8(6):103-115. eLIBRARY ID: 25007480
- Литвинова М.А. Анализ информативности различных методов диагностики ишемической болезни сердца. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2016;18(1):241 – 245. eLIBRARY ID: 25672067
- Школьник Е.Л. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2017;1(12):55–59. eLIBRARY ID: 28794605
- de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1):104-14. DOI: 10.1016/j.arr.2010.09.001
- Бенедиктова С.В., Жуков К.Н. Метод высокочастотной QRS электрокардиографии для улучшенной диагностики ишемической болезни сердца. *Аллея науки*. 2017;2(9):255-262. eLIBRARY ID: 29448636
- Amit G, Granot Y, Abboud S. Quantifying QRS changes during myocardial ischemia: Insights from high frequency electrocardiography. *J Electrocardiol*. 2014;47(4):505-11. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.03.006. Epub 2014 Mar 29. PMID: 24795285.
- Baroja, A. Torrubia, J. Octavio. *Detección precoz de la cardiopatía isquémica [Электронный ресурс]*. D - Universidad de Zaragoza,

- Facultad de Medicina, 2015. Режим доступа: <https://zaguan.unizar.es/record/47850/files/TAZ-TFG-2015-1028.pdf>. - Дата обращения 12.10.19г.
8. Choi JO, Chang SA, Park SJ, Lee SC, Park SW. Improved detection of ischemic heart disease by combining high-frequency electrocardiogram analysis with exercise stress echocardiography. *Korean Circ J*. 2013;43(10):674-80. doi: 10.4070/kcj.2013.43.10.674.
 9. Rosenmann D, Mogilevski Y, Amit G., Davrath L. R., Tzivoni D. High-frequency QRS analysis improves the specificity of exercise ECG testing in women referred for angiography. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(1):19-26. Doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.08.007
 10. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Воробьева Н.М., и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». *Российский журнал герiatricкой медицины*. 2020;(1):11-46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46
 11. Toledo E., Beker A., Bregman-Amitai O.; Assignee BSP Biological Signal Processing Ltd. Apparatus and method for identifying myocardial ischemia using analysis of high frequency QRS potentials: patent № US 8538510B2 A61B5/04; № 12/375,544: filed 02.08.2007: published 17.09.2013.
 12. / Beker A., Bregman-Amitai O., Zeltser A.; Assignee BSP Biological Signal Processing Ltd. Apparatus and method for analysis of high frequency QRS complexes: patent № US 8706201B2 A61B5; № 11/579,273: filed 01.05.2005: published 22.04.2014.
 13. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. 1983;71(6):1854-66. doi: 10.1172/jci110941.
 14. Зябллова Е.И., Порханов В.А. Мультиспиральная компьютерная коронарография в диагностике коронарного атеросклероза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015;(6):53-58. eLIBRARY ID: 25054089

Информация об авторах

Колосова Ксения Сергеевна, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" МЗ РФ; Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0003-2586-0982. E-mail: ksunay@yandex.ru.

Григорьева Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической медицины, ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0001-6795-7884. E-mail: grigoreva28@mail.ru.

Косюга Юрий Иванович, к.м.н., доц., доцент кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-2148-3342. E-mail: kosuga@yandex.ru.

Information about the authors

Ksenia S. Kolosova, Post-graduate student of the Department of faculty and polyclinic therapy, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-2586-0982. E-mail: ksunay@yandex.ru.

Natalia Yu. Grigoryeva, Dr. Sci. (Med.), associated professor, Head of the Department of clinical medicine, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-6795-7884. E-mail: grigoreva28@mail.ru.

Yuri I. Kosuga, Cand. Sci. (Med.), associated professor, associated professor of the Department of pathological physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-2148-3342. E-mail: kosuga@yandex.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-68-74

ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ХОДЬБЫ НА ТЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

О.Н. Крючкова¹, М.А. Бубнова¹, С.Е. Бубнов²

¹ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

²ГБУЗ Республики Крым «Крымский республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», Симферополь, Россия

Цель: изучить влияние дозированной ходьбы на течение артериальной гипертензии и показатели качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. **Материалы и методы:** обследовано 85 пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких, средний возраст — $60,9 \pm 1,06$ лет. Больным группы А в дополнение к медикаментозной терапии была назначена дозированная ходьба, пациенты группы В получали только антигипертензивные препараты, статины и базисное лечение хронической обструктивной болезни легких. Эффективность лечения определяли через 6 недель на основании стандартного обследования, суточного мониторирования артериального давления и ЭКГ, показателей качества жизни. Отдаленные результаты оценивали спустя 6 месяцев. **Результаты:** пациенты, в план лечения которых были включены физические тренировки, в отличие от больных, получающих только медикаментозную терапию, отмечали снижение жалоб на головную боль ($p=0,034$), головокружение ($p=0,041$), тахикардию ($p=0,029$), общую слабость ($p=0,003$), шум в голове и звон в ушах ($p=0,018$), нарушение сна ($p=0,010$) и одышку ($p=0,004$). У них наблюдалась нормализация всех показателей качества жизни по опроснику SF-36 (шкал физическое функционирование ($p<0,001$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p<0,001$), интенсивность боли ($p<0,001$), общее состояние здоровья ($p=0,002$), жизненная активность ($p=0,001$), социальное функционирование ($p=0,013$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p<0,001$), психическое здоровье ($p=0,008$), физический компонент здоровья в целом ($p<0,001$) и психический компонент здоровья ($p=0,002$)). Улучшение самочувствия сопровождалось нормализацией показателей липидограммы, суточных значений ЧСС и артериального давления (уменьшением среднесуточных показателей артериального давления ($p<0,001$), индекса нагрузки давлением ($p<0,001$), вариабельности артериального давления ($p<0,05$), пульсового давления ($p<0,001$) и скорости утреннего подъема артериального давления ($p<0,001$)). **Вывод:** дополнение к стандартной медикаментозной терапии дозированной ходьбы благоприятно влияет на течение артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ХОБЛ; артериальное давление; ходьба; суточное мониторирование; жалобы; качество жизни.

Для цитирования: Крючкова О.Н., Бубнова М.А., Бубнов С.Е. Влияние дозированной ходьбы на течение артериальной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):68-74. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-68-74.

Контактное лицо: Марина Андреевна Бубнова; marina.ganzena@mail.ru.

INFLUENCE OF DOSED WALKING ON THE COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.N. Kryuchkova¹, M.A. Bubnova¹, S.E. Bubnov²

¹V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

²Crimean Republican Clinical Hospital for War Veterans, Simferopol, Russia

Objective: to study the influence of dosed walking on the course of hypertension and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods:** the study included 85 patients with a combination of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease, with an average age of 60.9 ± 1.06 years. Group A patients were prescribed dosed walking in addition to medication, while group B patients received only antihypertensive medications, statins, and basic treatment for chronic obstructive pulmonary disease. The effectiveness of treatment was

determined after 6 weeks based on a standard examination, daily monitoring of blood pressure and ECG, and quality of life indicators. Long-term results were evaluated after 6 months. **Results:** patients whose treatment plan included physical training, in contrast to patients receiving only medication, noted a decrease in complaints of headache ($p=0.034$), dizziness ($p=0.041$), tachycardia ($p=0.029$), general weakness ($p=0.003$), head noise and tinnitus ($p=0.018$), sleep disturbance ($p=0.010$) and shortness of breath ($p=0.004$). They had normalization of all indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire: scales physical functioning ($p<0.001$), role functioning due to physical condition ($p<0.001$), pain intensity ($p<0.001$), general health ($p=0.002$), vital activity ($p=0.001$), social functioning ($p=0.013$), role functioning due to emotional state ($p<0.001$), mental health ($p=0.008$), physical component of health in general ($p<0.001$) and the mental health component ($p=0.002$). Improvement of well-being was accompanied by normalization of lipidogram indicators, daily heart rate and blood pressure: reduction of average daily indicators of blood pressure ($p<0.001$), pressure load index ($p<0.001$), blood pressure variability ($p<0.05$), pulse pressure ($p<0.001$) and the rate of morning rise in blood pressure ($p<0.001$). **Conclusion:** addition to standard medical therapy of dosed walking has a positive effect on the course of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: arterial hypertension; COPD; blood pressure; walking; daily monitoring; complaints; quality of life.

For citation: Kryuchkova O.N., Bubnova M.A., Bubnov S.E. Influence of dosed walking on the course of arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):68-74. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-68-74.

Corresponding author: Marina A. Bubnova; marina.ganzena@mail.ru.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности артериальная гипертензия (АГ), являясь наиболее частой коморбидной патологией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что обусловлено общими этиопатогенетическими механизмами этих нозологий, а также увеличением гериатрической популяции больных [1]. Коморбидность приводит к взаимному отрицательному воздействию на течение заболеваний, характер и тяжесть осложнений, зачастую затрудняет диагностику и выбор антигипертензивных средств [2]. АГ у больных ХОБЛ характеризуется ранним поражением органов-мишеней, более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными АГ без ХОБЛ при той же величине артериального давления (АД) и, соответственно, неблагоприятным прогнозом [3-5]. Также установлено, что у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ значительно снижаются показатели качества жизни. Ограничение физической и психологической жизнедеятельности способствует взаимному отягощающему влиянию на состояние гемодинамики [6].

Лечение АГ и ХОБЛ вызывает сложности, так как применяемые бронхолитические препараты могут оказывать отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему, а антигипертензивные средства — способствовать возникновению нежелательных побочных явлений со стороны бронхолегочной системы [2]. Потому наряду с тщательным выбором эффективной и безопасной стратегии медикаментозной антигипертензивной терапии целесообразно назначать немедикаментозные методы лечения.

Перспективным и доступным компонентом в программах комплексной реабилитации у данного контингента больных может быть применение систематических физических тренировок, в частности, дозированной ходьбы.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов «2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease» подчеркивается, что регулярная физическая активность, включающая систематические физические тренировки, является важным компонентом лечения большинства сердечно-сосудистых заболеваний, способствует снижению кардиоваскулярной и общей смертности [7]. Пациентам с АГ рекомендуются динамические аэробные нагрузки умеренной интенсивности (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание) на протяжении минимум 30 минут в день, 5–7 дней в неделю [7].

Также существует ряд исследований, демонстрирующих улучшение клинического и общего состояния больных ХОБЛ при применении методов физической реабилитации респираторной направленности [8-12].

Таким образом, в литературе имеются данные по вопросам распространенности, патогенеза данной коморбидной патологии, а также немногочисленные исследования, посвященные методам медикаментозного лечения пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ, но возможные методы физической реабилитации и влияние физических тренировок на течение АГ у таких коморбидных пациентов не изучены.

Цель исследования — изучить влияние дозированной ходьбы на течение артериальной гипертензии и показатели качества жизни у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Материалы и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7», ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Симферополь, и ФГКУ «Клинический санаторий «Пограничник», г. Ялта с 2015 по 2019 гг. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», проведено в соответствии со стандартами клинической практики и с учётом принципов Хельсинкской Декларации. Дизайн — проспективное когортное рандомизированное исследование. Обследовано 85 больных с верифицированным диагнозом АГ и ХОБЛ, средний возраст пациентов — $60,9 \pm 1,06$ лет; гендерное соотношение — 54% мужчин и 46% женщин. Критерии включения в исследование — АГ 2 стадии 1–2 степени, риск III (высокий) по шкале стратификации общего сердечно-сосудистого риска в зависимости от артериального давления, наличия факторов риска, поражения органов-мишеней, диабета или клинически манифестных сердечно-сосудистых заболеваний; ХОБЛ со спирометрическим классом 2 по GOLD, группа В. От всех пациентов получено информированное добровольное согласие на исследование в соответствии с международными конвенциями. Критерии исключения: возраст старше 80 и моложе 40 лет, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и мозговой инсульт в анамнезе, тяжелые нарушения ритма и проводимости, аневризма левого желудочка, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по NYHA, АГ 3 степени, ХОБЛ со спирометрическими классами 3 и 4 по GOLD, группы С и D, тяжелые сопутствующая патология внутренних органов. Все пациенты разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, длительности заболеваний и исходным показателям АД и ЧСС. Рандомизация пациентов осуществлялась с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в STATISTICA. Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию (блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и дигидропиридиновый антагонист кальция), базисное лечение ХОБЛ (М-холиноблокатор длительного действия) и гиполипидемическую терапию на основании показателей липидограммы (статин). Больным группы А ($n=45$) дополнительно была назначена дозированная физическая нагрузка (ходьба) с учетом индивидуального расчета темпа и безопасных показателей ЧСС по общеизвестной методике М.Г. Бубновой и Д.М. Аронова [13]. Дозу нагрузки и продолжительность упражнений со временем постепенно увеличивали, исходя из общей переносимости, данных шкалы Борга и

ЧСС во время ходьбы. Больные группы В ($n=40$) получали только медикаментозную терапию. Через 3 недели проводили коррекцию дозы антигипертензивных препаратов в случае необходимости. Всем пациентам в начале исследования и через 6 недель осуществляли осмотр, клиническое обследование в соответствии с действующими стандартами, лабораторные и инструментальные методы исследования, оценку качества жизни по опроснику SF-36. Суточное мониторирование АД проводили на аппарате типа ABPM-04 «Cardiospy» фирмы Labtech (Венгрия). Через 6 месяцев в телефонном режиме связывались с пациентами, изучали отдаленные результаты (количество госпитализаций по поводу ХОБЛ, АГ, частоту гипертонических кризов, факт сохранения антигипертензивной терапии в назначенных схемах и дозировках). Конечные точки исследования — улучшение клинического течения заболевания, достижение целевого уровня АД на фоне проводимой терапии, процент пациентов, принимающих рекомендованное лечение через полгода, количество госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ и гипертонических кризов. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica 10. Соответствие признаков нормальному закону распределения определяли с помощью критериев Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака количественные данные выражали в виде средней величины (M) и ошибки средней величины (m). Если распределение отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Me) и 25–75% квартили. Оценку статистической значимости различий в зависимых выборках при нормальном распределении проводили с использованием Т-критерия Стьюдента, при распределении признака, отличного от нормального, — с помощью Т-критерия Вилкоксона. При сравнении данных, представленных в абсолютных частотах, для зависимых выборок применяли критерий Мак-Немара. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проводимого лечения отмечали следующую динамику жалоб: в группе А уже спустя 6 недель от начала занятий дозированной ходьбой пациенты реже жаловались на головную боль (на 43,9% по сравнению с исходными данными; $p=0,034$), головокружение (на 48,4%; $p=0,041$), тахикардию (на 68,8%; $p=0,029$), общую слабость (на 57,1%; $p=0,003$), шум в голове и звон в ушах (на 60,0%; $p=0,018$), нарушение сна (на 58,0%; $p=0,010$). Также в 53,3% случаев больные отмечали уменьшение выраженности одышки ($p=0,004$). В группе В, где пациенты по-

лучали стандартную терапию без физических нагрузок, результаты были иные: статистически значимое снижение частоты жалоб через 6 недель наблюдали лишь в случае с жалобами на шум в голове и звон в ушах ($p=0,045$). Также применение физической нагрузки на фоне антигипертензивной терапии способствовало более интенсивному снижению баллов шкалы САТ ($p<0,001$) и MRC ($p=0,005$) по сравнению с применением только медикаментозного лечения.

Анализ офисных показателей АД позволил выявить положительную динамику в обеих группах. Так, в группе А через 6 недель систолическое АД (САД) снизилось со 160 (155;165) мм рт. ст. до 130 (120;130) мм рт. ст. ($p<0,001$), диастолическое АД (ДАД) — с 90 (90;95) мм рт. ст. до 80 (80;85) мм рт. ст. ($p<0,001$). В группе В наблюдалось снижение САД с 155 (147,5;160) мм рт. ст. до 135 (130;137,5) мм рт. ст. ($p<0,001$); ДАД — с 90 (90;92,5) мм рт. ст. до 82,5 (80;85) мм рт. ст. ($p<0,001$). Но при сравнении эффективности

двух стратегий терапии выявлено, что в случае применения дозированной ходьбы снижение показателей АД было более значимым, чем у пациентов, принимающих только антигипертензивную терапию ($p_1<0,001$ как для САД, так и для ДАД).

При сравнении влияния двух стратегий терапии на липидограмму было выявлено, что добавление к стандартному медикаментозному лечению физических упражнений способствует статистически значимому снижению холестерина ($p_1<0,001$), триглицеридов ($p_1=0,015$), липопротеидов низкой плотности ($p_1<0,001$) и повышению липопротеидов высокой плотности ($p_1=0,002$).

При анализе показателей ЧСС, по данным суточного мониторингирования ЭКГ, у пациентов группы А было выявлено статистически значимое снижение среднесуточной, среднедневной и средненочной ЧСС. У больных группы В изменения ЧСС не наблюдалось (рис. 1).

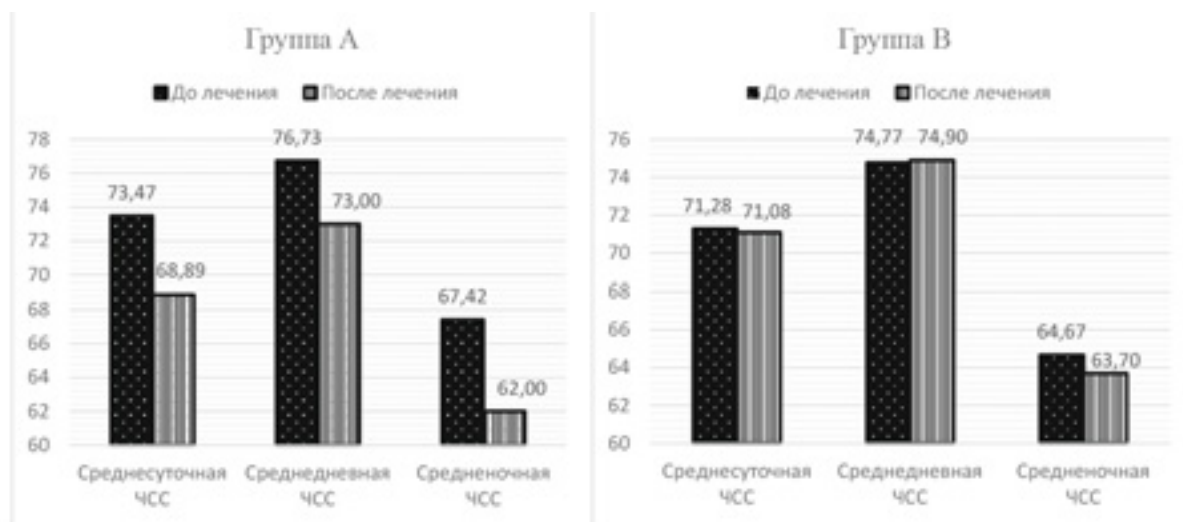


Рисунок 1. Динамика показателей ЧСС у коморбидных пациентов (до лечения и на фоне терапии), уд/мин.

При анализе основных показателей суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) получены данные, свидетельствующие о большей эффективности комбинации медикаментозной антигипертензивной терапии и физических методов реабилитации (табл. 1).

Также применение физической нагрузки сопровождалось снижением показателей индекса нагрузки давлением ($p<0,001$), вариабельности АД в различное время суток ($p<0,001$).

При анализе данных опросника SF-36 до лечения и на фоне проводимой терапии выявлено, что у пациентов группы А произошло значительное увеличение показателей всех шкал ($p<0,001$). В группе пациентов В, где пациенты не использовали физические методы реабили-

тации, отмечалась менее статистически значимая положительная динамика показателей шкал: физическое функционирование ($p<0,001$), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p<0,001$), интенсивность боли ($p<0,001$), общее состояние здоровья ($p=0,002$), жизненная активность ($p=0,001$), социальное функционирование ($p=0,013$), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ($p<0,001$), психическое здоровье ($p=0,008$), физический компонент здоровья в целом ($p<0,001$) и психический компонент здоровья ($p=0,002$).

Отдаленные результаты позволили выявить факт достижения целевых значений АД и продолжения терапии в полном объеме у 91,1% па-

Таблица 1

**Динамика показателей СМАД у коморбидных пациентов
(до лечения и на фоне терапии), мм рт. ст.**

Показатели СМАД, мм рт. ст.	Группа С, физическая нагрузка (n=45), Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹			Группа D, без физической нагрузки (n=40), Me (Q ₁ ; Q ₃) или M±m ¹		
	Исходно	Через 6 недель	Δ ₁	Исходно	Через 6 недель	Δ ₂
САД за сутки	139,80± 1,76	120,42± 1,54*** p<0,001	-13,38± 1,42	130,68± 1,45	123,80± 1,37*** p<0,001	-6,88± 1,24*** p ₁ <0,001
САД днем	141,49± 1,77	123,13±1,49*** p<0,001	-18,36± 1,57	132,55± 1,65	125,73± 1,54*** p<0,001	-6,83± 1,18*** p ₁ <0,001
САД ночью	137,31± 2,4	115,56± 1,99*** p<0,001	-21,76± 2,11	126,65± 1,91	118,75± 1,73** p=0,002	-7,90± 2,37*** p ₁ <0,001
ДАД за сутки	83,89± 1,16	72,42±0,87*** p<0,001	-11,47± 1,04	78,08± 1,26	74,95± 1,05* p=0,032	-3,13± 1,40*** p ₁ <0,001
ДАД днем	86,11± 1,24	74,96±0,99*** p<0,001	-11,16± 1,03	80,63± 1,42	76,65±1,23*** p<0,001	-3,98± 1,51*** p ₁ <0,001
ДАД ночью	79,78± 1,50	67,73±0,90*** p<0,001	-12,04± 1,47	73,08± 1,41	70,73±1,09 p=0,161	-2,35± 1,65*** p ₁ <0,001
СрАД за сутки	102,71± 1,22	88,78±1,20*** p<0,001	-13,93± 1,14	95,85± 1,24	91,35±1,14*** p<0,001	-4,50± 1,20*** p ₁ <0,001
СрАД днем	104,62± 1,30	91,47±1,22*** p<0,001	-13,16± 1,13	98,15± 1,43	93,15±1,31*** p<0,001	-5,00± 1,31*** p ₁ <0,001
СрАД ночью	99,00± 1,69	84,38±1,40*** p<0,001	-14,62± 1,78	91,28± 1,41	87,03±1,27* p=0,014	-4,25± 1,66*** p ₁ <0,001
Пульсовое АД за сутки	55,73±1,49	47,80±1,23*** p<0,001	-7,93± 1,04	52,13±1,29	48,48±1,11* p=0,011	-3,65± 1,36* p ₁ =0,013
Пульсовое АД днем	55 (46;51)	48 (42;52)*** p<0,001	-7 (-12;-1)	53 (46;56,5)	49,5 (42,5;54)* p=0,020	-2 (-6;1)* p ₁ =0,023
Пульсовое АД ночью	57,18±1,83	47,60±1,55*** p<0,001	-9,58± 1,33	53,13±1,69	47,45±0,39** p=0,008	-5,68± 2,03* p ₁ =0,013
СУП САД, мм рт. ст./час	27 (16,7;36,6)	10,6 (8,3; 17,2)*** p<0,001	-9,8 (-20,1; -4,7)	17,1 (14,2;32,9)	15,3 (10,4;31,8)* p=0,022	-2,1(-7,4; 1,13) p ₁ <0,001
СУП ДАД, мм рт. ст./час	14,6 (10,3; 24,1)	6,1 (4,2;10,4) *** p<0,001	-7,9 (-12; -2,7)	13,3 (5,9;21,5)	10,8 (5,7;19,5) ** p=0,002	-2 (-6,2; -0,6) p ₁ =0,002

Примечания: 1 — ¹ — в случае нормального распределения данные указаны в виде M±m, в случае распределения, отличного от нормального, — в виде Me (Q₁, Q₃); 2 — * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 по отношению к исходным данным; 3 — Δ₁, Δ₂ — разница показателей до и после лечения в группах С и D; 4 — p₁ — уровень статистической значимости различий Δ₁ и Δ₂; 5 — СУП (скорость утреннего подъема); 6 — СрАД (среднее артериальное давление).

циентов группы А и у 82,5% пациентов группы В. За 6 месяцев в группе пациентов, занимающихся

физическими нагрузками, 2,2% больных было госпитализировано по поводу обострения ХОБЛ,

а гипертонических кризов, требующих госпитализации, не было. Из группы В в пульмонологическом отделении пролечились 12,5% больных, в отделении кардиологии — 1%. Физические тренировки продолжали выполнять 93,3% пациентов.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о положительной динамике в течении АГ у пациентов с ХОБЛ на фоне применения физических методов реабилитации (дозированной ходьбы). Данный метод практически не имеет противопоказаний, прост в применении и не требует дополнительного оснащения, что значительно увеличивает приверженность пациентов к лечению. Улучшение самочувствия на фоне применяемой систематической физической нагрузки тесно взаимосвязано с улучшением показателей качества жизни. Имеющиеся исследования также подтверждают положительное влияние физических нагрузок на состояние пациентов. Рекомендации «The Physical Activity Guidelines for Americans 2018» подчеркивают роль использования физических методов реабилитации в нормализации сна пациентов, снижении тревожно-депрессивных расстройств, улучшении когнитивных функций и уменьшении вероятности развития деменции [14]. Исследование Мещерякова Н.Н. демонстрируют увеличение толерантности к нагрузке, уменьшение жалоб на одышку у больных ХОБЛ при применении физических упражнений [15].

Нормализация показателей липидограммы на фоне применения физических тренировок также продемонстрирована в исследовании Агранович Н.В., Анопченко А.С. и др. (2014 г.), в котором у пациентов пожилого возраста с АГ наблюдалось уменьшение концентрации холестерина, ЛПНП, триглицеридов и увеличение концентрации ЛПВП на фоне применения комплексных программ физической реабилитации [16].

Важно отметить, что включение физических методов реабилитации в план стандартной медикаментозной терапии приводит не только к субъективному улучшению состояния, но и способствует нормализации показателей, влияющих на прогноз. Так, значению ЧСС при АГ в последнее время уделяется большое внимание,

более того, в современных рекомендациях оно вынесено как самостоятельный фактор риска. Поэтому снижение ЧСС на фоне лечения с применением физических тренировок позволяет предположить не только возрастание толерантности к физическим нагрузкам у данных пациентов, но и снижение риска сердечно-сосудистых событий, что является перспективным направлением для дальнейших исследований отдаленных результатов лечения. Анализ динамики показателей СМАД показал, что по сравнению с категорией пациентов, получающих только антигипертензивную терапию, использование физической реабилитации сопровождается: снижением всех среднесуточных показателей АД ($p < 0,001$), индекса нагрузки давлением ($p < 0,001$), показателей пульсового АД ($p < 0,001$) и его вариабельности ($p < 0,05$), скорости утреннего подъема АД ($p < 0,001$) и вариабельности АД в различное время суток ($p < 0,001$), данные показатели оказывают немаловажное влияние на прогноз. Исследование демонстрирует, что добавление к стандартной антигипертензивной терапии у коморбидных пациентов физических методов реабилитации способствует более быстрой и эффективной нормализации значений СМАД и показателей качества жизни пациентов.

Заключение

Таким образом, добавление к стандартной медикаментозной антигипертензивной терапии дозированной ходьбы у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ способствует улучшению самочувствия пациентов, уменьшению частоты жалоб на головную боль, головокружение, тахикардию, общую слабость, шум в голове и звон в ушах, нарушение сна и одышку; улучшению показателей липидограммы, нормализации суточных значений ЧСС и АД (среднесуточных показателей САД, ДАД, СрАД, пульсового АД, индекса нагрузки АД, вариабельности АД и скорости утреннего подъема АД), а также улучшением всех показателей качества жизни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева Н.Ю., Королева М.Е., Кузякина Е.С. Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Русский медицинский журнал*. 2020;28(3):14-17. eLIBRARY ID: 42666136.
2. Чесникова А. И., Батушин М. М., Терентьев В. П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5): 432–440. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440.
3. Овчаренко С. И. Сердечно-сосудистая патология у больных хронической обструктивной болезнью легких: как мы лечим? *Русский медицинский журнал*. 2018;26(10-1):36-39. eLIBRARY ID: 36152068.

4. Лапицкий Д.В. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2(2):364-372. eLIBRARY ID: 36776488.
5. Trinkmann F, Saur J, Borggreffe M, Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)-Current Considerations for Clinical Practice. *J Clin Med*. 2019;8(1):69. doi: 10.3390/jcm8010069
6. Буртняк Т.З., Потабашний В.А., Фесенко В.И. Артеріальна гіпертензія і коморбідне хронічне обструктивне захворювання легень: якість життя та структурно-функціональний стан серця. *Сімейна медицина*. 2019;5-6:82-86. (In Ukr.) DOI: 10.30841/2307-5112.5-6.2019.194127.
7. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Björjesson M., Caselli et al. ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European heart journal*. 2020;00:1-80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605
8. Рассулова М.А. Немедикаментозные методы восстановительного лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2020; 3: 54-58. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-3-54-58.
9. Овсянников Е. С., Будневский А. В., Шкатова Я. С. Оценка эффективности программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(3):65-72. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-3-63-70.
10. Maddocks M., Kon S.S., Canavan J.L., Jones S.E., Nolan C.M., Labey A. et al. Physical frailty and pulmonary rehabilitation in COPD: a prospective cohort study. *Thorax*. 2016;71(11):988-995. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208460
11. Tse G., Gong M., Nunez J., Sanchis J., Li G., Ali-Hasan-Al-Saegh S. et al. Responsiveness and MCID estimates for CAT, CCQ, and HADS in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation: a prospective analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(1):53-58. DOI:10.1016/j.jamda.2017.09.002
12. Vorrink S.N., Kort H.S., Troosters T., Zanen P., Lammers J.W.J. Efficacy of an mHealth intervention to stimulate physical activity in COPD patients after pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal*. 2016;48(4):1019-1029. DOI: 10.1183/13993003.00083-2016.
13. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: методические рекомендации. *Кардиосоматика*. 2016;7(1):5-50. eLIBRARY ID: 26006987
14. Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M., Carlson S.A., Fulton J.E., Galuska D. et al. The physical activity guidelines for Americans. *Jama*. 2018;320(19):2020-2028. DOI: 10.1001/jama.2018.14854
15. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2013;2:27-31. eLIBRARY ID: 20307201.
16. Агранович Н.В., Анопоченко А.С., Пилипович Л.А., Алботова Л.В., Мацукатова В.С. Динамика профиля биохимических маркеров артериальной гипертензии у пожилых пациентов при воздействии физической нагрузки. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019;96(1):4-10. DOI: 10.17116/kurort2019960114.

Информация об авторах

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

Бубнова Марина Андреевна, аспирант кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID 0000-0002-6581-4510. E-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Бубнов Сергей Евгеньевич, заведующий отделением кардиологии, врач-кардиолог ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический госпиталь для ветеранов войн», г. Симферополь, Россия. ORCID 0000-0003-1062-8523. E-mail: bubnov.sergey2013@mail.ru.

Information about the authors

Olga N. Kryuchkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine) S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0003-0350-6843. E-mail: kryuchkova62@yandex.ru.

Marina A. Bubnova, Graduate Student, Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0002-6581-4510. E-mail: marina.ganzena@mail.ru.

Sergey E. Bubnov, head of the cardiology department, cardiologist, Crimean Republican Clinical Hospital for War Veterans, Simferopol, Russia. ORCID 0000-0003-1062-8523. E-mail: bubnov.sergey2013@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83

ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ЧТО МОЖЕТ ПОВЫШАТЬ РИСК РАЗВИТИЯ ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

Л.С. Головки, А.В. Сафроненко, Е.В. Ганцгорн

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

Цель: оценка влияния исходных показателей гемостазиограммы и коморбидного фона на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получающих сочетанную гемостатическую и антикоагулянтную фармакопрофилактику после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов. **Материалы и методы:** Ретроспективный анализ 253 историй болезни пациентов с выполненным эндопротезированием тазобедренного или коленного сустава. Пациенты получали комбинированную фармакопрофилактику гемостатиками и антикоагулянтами. Были выделены две группы по временному интервалу (ВИ) между назначением гемостатических и антикоагулянтных лекарственных средств. Первая группа (I гр.) (57,31%) — $n=145$ (112 женщин и 33 мужчины), $\text{ВИ} \leq 17$ ч, вторая группа (II гр.) (42,68%) — $n=108$ (78 женщин и 30 мужчин), $\text{ВИ} 18 - 24$ ч. У пациентов анализировали влияние сопутствующей патологии и исходных показателей коагулограммы на риск развития тромбозов или кровотечений в раннем послеоперационном периоде. **Результаты:** тромбогеморрагические осложнения зарегистрированы у 27 (10,67%) пациентов, из них 22 (81,48%) — в I гр. Тромбозы в I гр. развились в схемах с транексамовой кислотой ($p=0,038$), и их частота была в 2,2 раза выше, чем во II гр. ($p=0,023$). В I гр. у женщин исходно низкий уровень международного нормализованного отношения ассоциировался с повышенным риском тромбозов в 13,33 раза (относительный риск (ОР)=13,333, $p=0,00032$), а активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) — в 5,8 раз (ОР=5,8, $p=0,037$). Риск кровотечений в I гр. среди мужчин и женщин соотносился с повышенным дооперационным уровнем АЧТВ (ОР=18, $p=0,0012$ и ОР=28, $p=0,00022$ соответственно), а отдельно для женщин — со сниженным содержанием фибриногена (ОР=23,25, $p=0,00065$) и тромбоцитов (ОР=10,2, $p=0,038$). Возраст старше 75 лет сопровождался увеличением риска развития кровотечений в 12 раз (ОР=12, $p=0,015$). Развитие тромбозов сочеталось с ожирением 2 степени (ОР=8,75, $p=0,037$), сахарным диабетом 2 типа (ОР=21, $p=0,00001$), инфарктом миокарда (ОР=16,875, $p=0,00002$), патологией вен (ОР=8,1, $p=0,045$), умеренным снижением почечной функции (ОР=6,231, $p=0,0465$) и возрастом старше 75 лет (ОР=6,8, $p=0,029$). **Выводы:** для минимизации риска тромбозов и кровотечений после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, особенно у пациентов с вышеуказанными факторами риска, в частности, при использовании транексамовой кислоты, рекомендовано соблюдать ВИ между гемостатической и антикоагулянтной фармакопрофилактикой не менее 18 ч.

Ключевые слова: тромбоз; кровотечение; эндопротезирование; коагулограмма; коморбидность; временной интервал; антикоагулянты; гемостатики.

Для цитирования: Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В. Тромбозы и кровотечения после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей: что может повышать риски развития тромбогеморрагических осложнений? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):75-83. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83.

Контактное лицо: Елена Владимировна Ганцгорн; gantsgorn@inbox.ru.

THROMBOSIS AND BLEEDING AFTER ENDOPROSTHETICS OF LARGE JOINTS OF THE LOWER EXTREMITIES: WHAT CAN INCREASE THE RISK OF THROMBOHEMORRHAGIC COMPLICATIONS?

L.S. Golovko, A.V. Safronenko, E.V. Gantsgorn

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

Objective: to assess the effect of the baseline hemostasiogram and comorbid background on the development of thrombosis and bleeding in the early postoperative period in patients receiving combined hemostatic and anticoagulant pharmacoprophylaxis after arthroplasty of the knee and hip joints. **Materials and Methods:** A retrospective analysis of 253 case histories of patients with hip or knee arthroplasty performed. The patients received combined pharmacoprophylaxis

with hemostatics and anticoagulants. Two groups were identified according to the time interval (TI) between the appointment of hemostatic and anticoagulant drugs. The first group (57,31%) — $n=145$ (112 women and 33 men), $TI \leq 17$ h, the second group (42,68%) — $n=108$ (78 women and 30 men), TI 18–24 h. In patients, we analyzed the effect of comorbidity and baseline values of the coagulogram on the risk of thrombosis or bleeding in the early postoperative period. **Results:** Thrombohemorrhagic complications were registered in 27 (10,67%) patients, of which 22 (81,48%) were in the first group. Thrombosis in the first group developed in the regimens with tranexamic acid ($p=0,038$), and their frequency was 2,2 times higher than in the second group ($p=0,023$). In the first group, the risk of thrombosis in women was increased by the initially low level of international normalized ratio (INR) (relative risk (RR)=13,333, $p=0,00032$) and activated partial thromboplastin time (APTT) (RR=5,8, $p=0,037$). The risk of bleeding in the first group among men and women increased with an increased preoperative APTT level (RR=18, $p=0,0012$ and RR=28, $p=0,00022$, respectively), and separately for women — with a reduced content of fibrinogen (RR=23,25, $p=0,00065$) and platelets (RR=10,2, $p=0,038$). The development of thrombosis was influenced by: degree 2 obesity (RR=8,75, $p=0,037$), type 2 diabetes mellitus (RR=21, $p=0,00001$), myocardial infarction (RR=16,875, $p=0,00002$), venous pathology (RR=8,1, $p=0,045$), moderate decline in renal function (RR=6,231, $p=0,0465$) and age over 75 years (RR=6,8, $p=0,029$). Age over 75 years increased the risk of bleeding 12-fold (RR=12, $p=0,015$). **Conclusions:** to minimize the risk of thrombosis and bleeding after endoprosthetics of large joints of the lower extremities, especially in patients with the above risk factors, in particular, when using tranexamic acid as a hemostatic, it is recommended to observe the TI between hemostatic and anticoagulant pharmacoprophylaxis of at least 18 hours.

Key words: thrombosis; bleeding; endoprosthetics; coagulogram; comorbidity; time interval; anticoagulants; hemostatics.

For citation: Golovko L.S., Safronenko A.V., Gantsgorn E.V. Thrombosis and bleeding after endoprosthetics of large joints of the lower extremities: what can increase the risk of thrombohemorrhagic complications? *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):75–83 DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-75-83.

Corresponding author: Elena V. Gantsgorn, gantsgorn@inbox.ru.

Введение

В настоящий момент, по мнению ревматологов, наблюдается «эпидемия» остеоартроза (ОА), являющегося хроническим заболеванием дегенеративно-воспалительного характера с поражением всех компонентов сустава [1]. По данным медицинской статистики, в мире распространенность ОА составляет около 9% [1], хотя в некоторых источниках указывается, что частота встречаемости данной нозологической единицы в популяции доходит до 13–15% [2]. Чаще всего ОА развивается у пациентов старше 40–45 лет [3]. Несмотря на разнообразные консервативные методики терапии наиболее эффективным методом лечения тяжелого ОА, позволяющим купировать болевой синдром и расширить двигательный режим пациентов, является тотальное эндопротезирование суставов [2]. Наблюдается общемировая тенденция роста числа операций по артропластике крупных суставов нижних конечностей [4, 5]. Как и во всех случаях хирургической коррекции развившейся патологии, при эндопротезировании возможны различные осложнения. Особое внимание привлекают к себе осложнения тромботического характера, так как у 4,3–60% пациентов в послеоперационном периоде может развиваться тромбоз глубоких вен, а у 18–36% больных может регистрироваться проксимальный тромбоз.

Такое грозное осложнение, как тромбоэмболия легочной артерии, может развиваться у 0,9–28% пациентов, причем в 0,1–2% случаев она может завершиться летальным исходом [6, 7]. Также стоит отметить, что эндопротезирование может осложниться кровотечениями различной степени тяжести и объем кровопотери может составлять 20–40% от объема циркулирующей крови [8]. При эндопротезировании коленного сустава кровопотеря может составить 570–2500 мл [9], а при подобных операциях на тазобедренном суставе — около 670–1040 мл [10]. В качестве фармакопрофилактики тромботических и геморрагических осложнений наиболее часто применяют антикоагулянтные и гемостатические лекарственные средства (ЛС) [5, 6]. Тем не менее, несмотря на обширный пул накопленных знаний по применению антикоагулянтов и гемостатиков по отдельности подходы к их сочетанному использованию до сих пор не унифицированы, но при этом по своим фармакологическим свойствам ЛС данного профиля являются прямыми антагонистами. В российских клинических рекомендациях нет конкретных указаний по ведению пациентов, нуждающихся и в антикоагулянтной, и в гемостатической профилактике [11, 12]. В регистре лекарственных средств¹ имеется указание только на то, что вести таких пациентов должен опытный врач, так как отсутствуют официальные рекомендации. Что

¹ Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_34343.htm. (дата обращения 17.10.2020).

касается конкретных исследований, то, опираясь на полученные в них результаты, также нельзя сформулировать единых выводов. В частности, в одних работах рассматривается только эффективность применяемой профилактики, но не демонстрируется её безопасность [13]. Некоторые исследователи сообщают, что совместная профилактика не несёт в себе повышенных рисков развития тромбозов и кровотечений [14, 15], однако в другом исследовании отмечается более высокая частота послеоперационных осложнений у пациентов, получавших транексамовую кислоту [16].

Важным аспектом предоперационной подготовки пациентов в аспекте минимизации рисков развития осложнений является выявление сопутствующих заболеваний и степени их выраженности. У пациентов с ОА достаточно часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (49%) ожирение (31%), сахарный диабет (СД) 2 типа (47%)¹, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (67%) [17]. Отягощенный коморбидный фон имеет большое значение в повышении рисков развития осложнений в послеоперационном периоде [18, 19, 20]. Наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза из-за повышения адгезии и агрегации тромбоцитов могут вызывать гиперкоагуляцию и провоцировать развитие тромбозов [18]. Кроме этого, само проведение эндопротезирования усугубляет гиперкоагуляционную реакцию, наблюдающуюся у пациентов данного профиля [7], что подчеркивает значимость исходных показателей гемостазиограммы на развитие осложнений в послеоперационном периоде. Артериальная гипертензия (АГ), как и ожирение, увеличивает риск развития кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде [19, 20]. Патология почек также является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде [20].

Таким образом, отсутствие официальных рекомендаций и недостаточное раскрытие проблемы в медицинском сообществе по назначению сочетанной гемостатической и антикоагулянтной профилактики, особенно у коморбидных пациентов, определяют потребность в проведении настоящего исследования.

Цель исследования — оценка влияния исходных показателей гемостазиограммы и коморбидного фона на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у пациентов, получающих сочетанную гемостатическую и антикоагулянтную фармакопрофилактику после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов.

Материалы и методы

В течение 2017–2019 гг. было проанализировано 253 истории болезни пациентов, которым было проведено тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава. На основании этого был проведен ретроспективный анализ. Базой исследования явилось травматолого-ортопедическое отделение клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Критерием включения пациентов в исследование являлось сочетанное применение гемостатических и антикоагулянтных ЛС, а также проведение артропластики коленного или тазобедренного сустава. Гемостатик большинству пациентов вводили однократно, однако в случае применения двух ЛС первый применяли во время операции, а второй назначали в первые послеоперационные сутки. Медикаментозную профилактику тромбозов антикоагулянтами начинали на следующее утро после операции и продолжали в течение всего нахождения пациента в стационаре. В процессе проведения исследования было выделено две группы пациентов по временному интервалу (ВИ) между применением гемостатических и антикоагулянтных ЛС. В первую группу (I гр.) были включены 145 пациентов с ВИ ≤ 17 ч., из них 112 женщин (77,24%), средний возраст — $64,32 \pm 10,22$ лет, 33 мужчины (22,76%), средний возраст — $63,35 \pm 9,21$ лет. Во вторую группу (II гр.) составили 108 больных с ВИ 18–24 ч., из которых 78 (72,22%) женщин, средний возраст — $66,36 \pm 10,43$ лет и 30 (27,78%) мужчин, средний возраст — $62 \pm 13,34$ лет. Сравнимые группы были однородны по гендерному составу и возрасту ($p > 0,05$). Длительность нахождения пациентов I гр. мужского пола в стационаре составила $11,87 \pm 4,13$ сут., женского — $11,37 \pm 3,88$ сут. Срок госпитализации во II гр. у мужчин составил $11,63 \pm 2,71$ сут., у женщин — $11,55 \pm 3,1$ сут. Исследование коагуляционного гемостаза включало анализ следующих параметров: 1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); 2) протромбиновое время (ПВ); 3) концентрация фибриногена (Фг); 4) международное нормализованное отношение (МНО); 5) количество тромбоцитов (Тц). Референсные значения (норма): АЧТВ 22,5–35,5 с, ПВ 11–15 с, Фг — 2,7–4,013 г/л, МНО 0,82–1,11 усл. ед., Тц $180\text{--}320 \times 10^9$. У пациентов также оценивалось наличие или отсутствие сопутствующей патологии. Оценку почечной функции проводили, рассчитывая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м²) по формуле СКД-ЕРІ. При этом СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² свидетельствовала о незначительном снижении почечной

¹ Comorbidities, Data and Statistics, Arthritis / Centers for Disease Control and Prevention. 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/comorbidities.htm. (accessed 16.10.20).

функции, 45–59 мл/мин/1,73 м² – об умеренном снижении, 30–44 мл/мин/1,73 м² – о существенном снижении, 15–29 мл/мин/1,73 м² – о резком снижении фильтрационной способности почек. Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программы MS Office (Excel 2010), а также Statistica 10.0 (StatSoft, USA). На первом этапе статистической обработки результатов все показатели проверяли на нормальность распределения по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения непараметрических количественных показателей между группами и оценки их влияния на развитие тромбгеморрагических осложнений использовали U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения показателей, подчинявшихся нормальному закону распределения, применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении качественных показателей применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для качественных показателей, продемонстриро-

вавших своё влияние на развитие тромбозов и кровотечений, рассчитывались относительный риск (ОР) и границы 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ влияния факторов риска производился отдельно для тромбозов и кровотечений в I и II гр. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Данные, отражающие фоновые (дооперационные) показатели коагулограммы пациентов I и II гр. мужского и женского пола, представлены в табл. 1.

Результаты, полученные при оценке наличия или отсутствия сопутствующей патологии у больных I и II гр. мужского и женского пола, представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 1–2 данных, сравниваемые группы были однородны по исходным показателям коагулограммы и

Таблица 1

Дооперационные показатели коагулограммы у мужчин и женщин I и II групп

			N	<N	>N	M±σ	Me (Q25–Q75)
I группа (n=145)	Женщины (n=112)	Тц	88 (78,57)	10 (8,93)	14 (12,5)	245,33±55,06	232 (210–267)
		МНО	90 (80,36)	0	22 (19,64)	1,08±0,11	1,05 (1–1,18)
		АЧТВ	95 (84,82)	13 (11,61)	4 (3,57)	26,12±4,21	25,5 (23–29,2)
		ПВ	72 (64,29)	7 (6,25)	33 (29,46)	14,55±1,88	14 (12,7–15,49)
		Фг	52 (46,43)	4 (3,57)	56 (50)	4,28±1,19	4,2 (3,5–5,3)
	Мужчины (n=33)	Тц	26 (78,79)	7 (21,21)	0	234,45±48,03	246 (205–260,5)
		МНО	26 (78,79)	0	7 (21,21)	1,09±0,12	1,13 (1,01–1,2)
		АЧТВ	32 (96,97)	1 (3,03)	0	27,76±4,02	27,45 (26–32)
		ПВ	20 (60,61)	3 (9,09)	10 (30,3)	14,53±2,19	14 (13–16)
		Фг	17 (51,52)	2 (6,06)	14 (42,42)	4,24±1,46	3,8 (3,1–4,77)
II группа (n=108)	Женщины (n=78)	Тц	56 (71,79)	9 (11,54)	13 (16,67)	245,21±58,21	240 (210–276)
		МНО	63 (80,77)	0	15 (19,23)	1,11±0,19	1,08 (1–1,18)
		АЧТВ	58 (74,36)	11 (14,1)	9 (11,54)	28,83±6,59	27,9 (24–31,8)
		ПВ	48 (61,54)	7 (8,97)	23 (29,49)	14,83±3,3	13,6 (12–15,3)
		Фг	24 (30,77)	11 (14,1)	43 (55,13)	4,06±1,01	4,2 (3,55–5,1)
	Мужчины (n=30)	Тц	28 (93,33)	2 (6,67)	0	238,23±33,25	241 (223–262)
		МНО	24 (80)	0	6 (20)	1,08±0,13	1,01 (0,97–1,1)
		АЧТВ	28 (93,33)	0	2 (6,67)	28,68±4,89	26 (24–31)
		ПВ	23 (76,67)	0	7 (23,33)	14,49±2,31	13,4 (12,15–15,4)
		Фг	15 (50)	0	15 (15)	4,36±1,02	4,45 (3,63–5,01)

Примечание: Тц — количество тромбоцитов; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; Фг — концентрация фибриногена. Данные в таблице представлены в виде: n (%) — абсолютное число, а % — относительное число больных с соответствующими показателями коагулограммы в пределах нормы (N), ниже нормы (<N) и выше нормы (>N); M±σ, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение; Me (Q25–Q75), где Me — медиана, Q25–Q75 — межквартильный интервал (от 25-го до 75-го квартиля).

Таблица 2

Наличие сопутствующей патологии у мужчин и женщин I и II групп

I группа (n=145)			II группа (n=108)	
	Женщины n=112	Мужчины n=33	Женщины n=78	Мужчины n=30
АГ	93 (83,04%)	27 (81,82%)	63 (80,77%)	23 (76,67%)
Инфаркт миокарда (ИМ)	4 (3,57%)	2 (6,06%)	0	4 (13,33%)
Аритмия	22 (19,64%)	11 (33,33%)	13 (16,67%)	13 (43,33%)
Патология клапанов сердца	83 (74,11%)	17 (51,52%)	54 (69,23%)	15 (50%)
Стенокардия напряжения	17 (15,18%)	3 (9,09%)	11 (14,1%)	9 (30%)
Хроническая сердечная недостаточность	58 (51,79%)	16 (48,48%)	45 (57,69%)	12 (46,67%)
СД 2 типа	11 (9,82%)	3 (9,09%)	7 (8,87%)	8 (26,67%)
Заболевания ЖКТ	103 (91,96%)	32 (96,97%)	71 (91,03%)	30 (100%)
Заболевания вен	50 (44,64%)	9 (27,27%)	35 (44,87%)	8 (26,67%)
Избыточная масса тела	39 (34,82%)	12 (36,36%)	24 (30,77%)	11 (36,67%)
Ожирение 1 степени	24 (21,43%)	6 (18,18%)	30 (38,46%)	8 (26,67%)
Ожирение 2 степени	33 (29,46%)	4 (12,12%)	9 (11,54%)	8 (26,67%)
Ожирение 3 степени	0	1 (3,03%)	4 (5,13%)	0
СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м ²	66 (58,93)	19 (57,58)	39 (50)	17 (56,67)
СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м ²	14 (12,5)	4 (12,12)	16 (20,51)	4 (13,33)
СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ²	4 (3,57)	-	6 (7,69)	2 (6,67)
СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ²	-	-	2 (2,56)	-

Примечание: данные в таблице представлены в виде: n (%), где n — абсолютное число, а % — относительное число больных с наличием соответствующих показателей по сопутствующей патологии.

по характеристике сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде у пациентов I и II гр. всего развилось 27 осложнений тромботического и геморрагического характера. Среди пациентов I гр. было выявлено 22 (14,48%) осложнения, из них 6 (27,27%) — у мужчин и 16 (72,73%) — у женщин. При этом у 11 (50%) пациентов были выявлены тромбозы, а у других 11 (50%) больных — кровотечения. Во II гр. было выявлено в 4,5 раза меньше ($p = 0,0098$) осложнений, чем в I гр. ($n = 5$; 4,63%) и все случаи представлены тромбозами. Также стоит отметить, что частота встречаемости тромбозов в I гр. была в 2,2 раза выше ($p = 0,023$), чем во II гр. и все тромбозы I гр. ($n = 11$) были зарегистрированы на фоне применения транексамовой кислоты.

Был проведён анализ схем сочетанной гемостатической и антикоагулянтной профилактики, на которых развились осложнения в раннем послеоперационном периоде. Среди пациентов I гр. ($n = 145$) тромбозы развивались при приме-

нении «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + гепарина» ($n = 1$; 0,69%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + дабигатрана» ($n = 2$; 1,38%), «транексамовой кислоты + надропарина кальция + гепарина» ($n = 2$; 1,38%), «транексамовая кислота + аprotинин + эноксапарин натрия + ривароксабан» ($n = 2$; 1,38%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия + ривароксабана» ($n = 2$; 1,38%), «транексамовой кислоты + эноксапарина натрия» ($n = 2$; 1,38%). У пациентов II гр. ($n = 108$) тромбозы наблюдались при использовании таких схем фармакопрофилактики, как «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран» ($n = 1$; 0,93%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n = 1$; 0,93%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n = 1$; 0,93%), «аprotинин + эноксапарин натрия + гепарин» ($n = 2$; 1,85%). Геморрагические осложнения в I гр. ($n = 145$) развивались при назначении следующих сочетаний гемостатиков и антикоагулянтов: «транексамовая кислота + эноксапарин натрия + гепарин» ($n = 2$; 1,38%),

«транексамовая кислота + эноксапарин натрия + дабигатран» ($n=2$; 1,38%), «транексамовая кислота + надропарин кальция + гепарин» ($n=1$; 0,69%), «аминометилбензойная кислота + эноксапарин натрия» ($n=2$; 1,38%). Стоит отметить, что 18 (66,67%) осложнений развились именно на фоне применения транексамовой кислоты, причем 16 (88,89%) из них относились к I гр., то есть возникали при величине ВИ между применением данного гемостатика и антикоагулянта менее 18 ч., что свидетельствует о значимости величины ВИ между гемостатическими и антикоагулянтными ЛС для развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде. При применении транексамовой кислоты, особенно в сочетании с антикоагулянтами, необходимо помнить, что антифибринолитическая активность данного гемостатика может сохраняться в разных тканях до 17 ч¹.

Общее число комбинаций ЛС гемостатического и антикоагуляционного профилей активности, выявленных в процессе нашего исследования, составило 29. Более подробно этот аспект изложен в статье «Тромбогеморрагические осложнения у пациентов после эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов на фоне совместной терапии гемостатиками и антикоагулянтами» [21].

После анализа развившихся осложнений была проведена оценка отношения и разности риска развития тромбозов и кровотечений в зависимости от исходного (дооперационного) уровня гемостазиологических показателей, пола и группы пациентов по ВИ между гемостатической и антикоагулянтной терапией.

У мужчин I гр. с тромбозом в послеоперационном периоде статистически достоверных отличий между исходными гемостазиологическими показателями и тромботическими осложнениями выявлено не было. У женщин I гр. с состоявшимся тромбозом после операции статистически значимые различия выявлены по следующим фоновым показателям гемостазиограммы:

МНО: между больными со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,00032$) и между пациентами с показателями ниже и выше нормы ($p=0,00001$);

АЧТВ: между больными со значениями ниже нормы и без отклонений от референсных значений ($p=0,0037$);

Фг: между больными со значениями ниже нормы и в норме ($p=0,0062$).

Во II гр. у пациентов (как у мужчин, так и у женщин), у которых развился тромбоз в раннем послеоперационном периоде, не было выявлено

статистически значимой разницы между дооперационными показателями коагулограммы и случаями тромбоза.

В I гр. у мужчин с кровотечением в раннем послеоперационном периоде были отмечены различия по исходным значениям таких гемостазиологических показателей:

АЧТВ: ниже нормы и в норме ($p=0,039$), выше нормы и в норме ($p=0,012$);

ПВ: выше нормы и в норме ($p=0,042$).

Среди женщин I гр. с геморрагическими осложнениями были выявлены статистически достоверные различия по следующим исходным параметрам:

АЧТВ: выше нормы и в норме ($p=0,00022$);

Фг: ниже нормы и в норме ($p=0,00065$) и ниже и выше нормы ($p=0,00001$);

Тц: ниже референсных значений и в норме ($p=0,038$).

Во II гр. у пациентов обоего пола случаев геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде выявлено не было.

При анализе других исходных показателей коагулограммы статистически достоверных отличий у пациентов с тромбогеморрагическими осложнениями в I и II гр. как среди мужского, так и женского пола не было выявлено ($p>0,05$).

Для факторов, у которых было выявлено статистически значимое влияние на развитие тромбоза или кровотечения в раннем послеоперационном периоде, с наличием вариации был проведен анализ отношения и разности рисков.

При анализе уровня влияния показателей гемостазиограммы до операции на развитие тромбозов в I гр. у женщин, было установлено, что исходно низкий уровень МНО ассоциировался с повышенным риском тромбозов в 13,33 раза ($OR=13,333$, $ДИ=4,49-39,591$), а АЧТВ — в 5,8 раз ($OR=5,8$, $ДИ=1,357-24,796$). В I гр. у женщин дооперационный уровень АЧТВ выше нормы сочетался с повышенным риском развития кровотечения в 28 раз ($OR=28$, $ДИ=3,426-228,831$), а низкий уровень Фг и Тц в дооперационном периоде сопровождался повышенным риском развития геморрагий в 23,25 раза ($OR=23,25$, $ДИ=3,117-173,423$) и 10,2 раза ($OR=10,2$, $ДИ=1,805-57,619$) соответственно.

У мужчин I гр. было выявлено, что исходный уровень АЧТВ выше нормы значений статистически достоверно был сопряжен с более высоким риском развития геморрагических осложнений в 18 раз ($OR=18$, $ДИ=2,679-120,922$).

На последующем этапе исследования проводилась оценка возможного влияния коморбидной патологии, приведенной в табл. 2, на развитие тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

¹ Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id1290.htm. (дата обращения 17.10.2020).

Среди пациентов I гр. с развившимся тромбозом статистически значимые отличия были выявлены по таким показателям, как индекс массы тела — между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p=0,037$); возраст — между пациентами молодого (18–43 лет) и среднего возраста (44–59 лет) ($p=0,011$), молодого и пожилого возраста (60–74 лет) ($p=0,015$), и пожилого и старческого возраста (75–90 лет) ($p=0,029$); ИМ в анамнезе ($p=0,00002$), СД 2 типа ($p=0,00001$) и патология вен ($p=0,045$), нарушение функции почек — между пациентами с незначительным и умеренным снижением почечной функции ($p=0,046$).

У пациентов II гр., у которых ранний послеоперационный период осложнился тромбозом, достоверные различия регистрировались между пациентами с ожирением 2 степени и избыточной массой тела ($p=0,044$), а также ожирением 2 и 1 степеней ($p=0,039$) и между пациентами пожилого и старческого возраста ($p=0,037$).

Стоит отметить, что у пациентов I гр. и II гр. с состоявшимся тромбозом была выявлена статистически достоверная разница по ВИ ($p=0,023$).

Среди пациентов I гр. с кровотечениями в раннем послеоперационном периоде статистически значимые различия наблюдались между пациентами пожилого и старческого возраста ($p=0,015$).

Во II гр. не был проведен анализ факторов риска развития кровотечений, так как геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано не было.

Анализ других факторов риска среди пациентов I и II гр. с тромбозами и кровотечениями в раннем послеоперационном периоде не выявил статистически достоверных различий ($p>0,05$).

Для факторов, продемонстрировавших статистически достоверную значимость на развитие тромбоза или кровотечения, был проведен анализ отношения и разности рисков.

В результате, было выявлено, что у пациентов I гр. наличие ожирения 2 степени было ассоциировано с повышенным риском развития тромбозов в 8,75 раз (ОР=8,75, ДИ=1,089–69,731), СД 2 типа — в 21 раз (ОР=21, ДИ=4,671–94,405), ИМ в анамнезе — в 16,875 раз (ОР=16,875, ДИ=5,507–51,337), патология вен — в 8,1 раза (ОР=8,1, ДИ=1,015–64,654), возраст пациентов старше 75 лет — в 6,8 раза (ОР=6,8, ДИ=1,377–33,573), а умеренное снижение почечной функции — в 6,231 раз (ОР=6,231, ДИ=1,157–33,554).

Однако у пациентов II гр. с тромбозом в раннем послеоперационном периоде отсутствовала вариация значимых факторов, то есть все пациенты с развившимся тромбозом имели ожирение 2 степени и были старческого возраста, поэтому не была проведена оценка отношения и разности рисков.

У пациентов I гр. возраст старше 75 лет сопровождался увеличением риска развития геморрагических осложнений в 12 раз (ОР=12, ДИ=1,445–99,678).

Обсуждение

Таким образом, общая частота развития тромбозов и кровотечений в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов, которые были включены в исследование, составила 6,32% и 4,35% соответственно. В других исследованиях, посвященных анализу частоты развития тромбозов и кровотечений после артропластики крупных суставов, приводятся сходные данные [6, 7]. На более высокую частоту развития осложнений тромботического характера может, во-первых, влиять наличие ИБС и АГ. Как уже отмечалось во введении, наличие данных патологий «смещает» систему гемостаза в сторону гиперкоагуляции [18]. Во-вторых, стоит помнить, что условия развития тромбозов — это гиперкоагуляционный синдром и эндотелиальная дисфункция, что для пациентов с остеоартрозом является характерными состояниями [22]. В результате нашего исследования было показано, что использование транексамовой кислоты при величине ВИ между гемостатическим и антикоагулянтным ЛС менее 18 ч. статистически значимо связано с большим риском развития тромбозов в раннем послеоперационном периоде. В работе Kim Y.T. с колл. (2018 г.) приводятся сходные данные, однако в этом исследовании, в отличие от нашей работы, выявленное различие не достигало статистической значимости [23].

В процессе проведения ретроспективного исследования нами была продемонстрирована важность соблюдения ВИ между назначениями ЛС гемостатического и антикоагулянтного профилей активности не менее 18 часов, поскольку частота всех осложнений, особенно тромботических, была выше среди пациентов I гр.

В разных исследованиях рассматриваются патологии, чаще всего ассоциированные с остеоартрозом [18], а также оценивается их влияние на риск развития тромбозов и кровотечений [24, 25, 26]. Важно не только оценивать коморбидную отягощенность пациентов, но и обращать особое внимание на те факторы риска, которые могут провоцировать наступление осложнений в послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного сустава.

Заключение

Таким образом, суммируя результаты нашего исследования, можно резюмировать, что среди пациентов I гр. (то есть при ВИ менее 18 ч.), наличие ожирения 2 степени, СД 2 типа, ИМ в

анамнезе, патологии вен, умеренного снижения функции почек и возраста >75 лет ассоциировалось с повышенным риском развития тромбозов. Возраст более 75 лет сопровождался более высоким риском развития геморрагических осложнений у пациентов I гр.

В I гр. у женщин риск тромбозов сочетался с дооперационно сниженным уровнем АЧТВ и МНО, а кровотечений — с исходно повышенным показателем АЧТВ и сниженным значением Фг и Тр. У мужчин I гр. риск кровотечений был ассоциирован с изначально повышенным уровнем АЧТВ.

Таким образом, для профилактики тромбогеморрагических осложнений после эндопротези-

рования коленного или тазобедренных суставов следует принимать во внимание соматический статус пациентов и исходные показатели коагулограммы. При наличии у пациентов выше указанных факторов риска стоит ограничить применение транексамовой кислоты в схемах с антикоагулянтами, а при невозможности назначения иных ЛС следует соблюдать ВИ между использованием гемостатиков и антикоагулянтов не менее 18 ч.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Молекулярные механизмы развития остеоартроза. *Лечебное дело*. 2015;3:86-92. eLIBRARY ID: 25518823
2. Хело М.Д., Ахтямов И.Ф., Абдуллах А.М., Саид Ф.М. Лечение гонартроза - современные тенденции и проблемные вопросы. *Практическая медицина*. 2018;16(7-1):48-53. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-7-48-53.
3. Урясьев О.М., Заигрова Н.К. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение. *Земский врач*. 2016;1-2(29-30):27-35. eLIBRARY ID: 25968106
4. Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Богопольская А.С., Безгодков Ю.А. Маршрутизация взрослых пациентов с патологией тазобедренного и коленного суставов. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;2:94. eLIBRARY ID: 29036161
5. Oremus K. Tranexamic acid for the reduction of blood loss in total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2015;3(Suppl 1):S40. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.35
6. Божкова С.А., Касимова А.Р., Накопия В.Б., Корнилов Н.Н. Все ли мы знаем о профилактике венозных тромбозов после операций? *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):129-143. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-129-143.
7. Ершов Д.С., Копёнкин С.С., Скороглядов А.В. Профилактика и лечение тромбозов глубоких вен нижних конечностей при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы). *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015;3:14-19. eLIBRARY ID: 24503303
8. Накопия В.Б., Корнилов Н.Н., Божкова С.А., Каземирский А.В., Гончаров М.Ю. Скрытая кровопотеря после тотального эндопротезирования коленного сустава на фоне комплексной антикоагулянтной тромбопрофилактики. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;6. DOI: 10.17513/spno.27272.
9. Чугаев Д.В., Корнилов Н.Н., Сорокин Е.П., Стафеев Д.В. Современные хирургические аспекты кровосбережения в тотальном эндопротезировании коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2):273-279. eLIBRARY ID: 30724087
10. Каплунов О.А., Михин И.В., Бирюков С.Н. Баланс методов гемостаза и антикоагулянтной терапии при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2016;6:77-82. DOI: 10.17116/hirurgia2016677-82
11. Российские клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии». *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(63):2-24.
12. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО. *Флебология*. 2015;9(4-2):2-52.
13. Fraval A, Duncan S, Murray T, Duggan J, Tirosh O, Tran P. OBTAIN E: outcome benefits of tranexamic acid in hip arthroplasty with enoxaparin: a randomised double-blinded controlled trial. *Hip Int*. 2019;29(3):239-244. doi: 10.1177/1120700018780125
14. Wang JW, Chen B, Lin PC, Yen SH, Huang CC, Kuo FC. The Efficacy of Combined Use of Rivaroxaban and Tranexamic Acid on Blood Conservation in Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty a Double-Blind Randomized, Controlled Trial. *J Arthroplasty*. 2017;32(3):801-806. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.020
15. Karampinas PK, Megaloikonomos PD, Lampropoulou-Adamidou K, Papadelis EG, Mavrogenis AF, Vlamis JA, et al. Similar thromboprophylaxis with rivaroxaban and low molecular weight heparin but fewer hemorrhagic complications with combined intra-articular and intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(2):455-460. doi: 10.1007/s00590-018-2307-7
16. Hourlier H, Fennema P. Tranexamic acid use and risk of thrombosis in regular users of antithrombotics undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *Blood Transfus*. 2018;16(1):44-52. doi: 10.2450/2016.0160-16
17. Алабут А.В., Сикилинда В.Д. Влияние коморбидности на выбор тактики лечения пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата. *Главный врач Юга России*. 2016;2(49):35-40. eLIBRARY ID: 26486839
18. Краснова Н.М., Венгеровский А.И., Александрова Т.Н. Коморбидные состояния у пожилых пациентов травматолого-ортопедического профиля. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки*. 2019;2(15):48-56. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31312
19. Краснова Н.М., Сычев Д.А., Александрова Т.Н., Венгеровский А.И. Риск развития послеоперационных венозных тромбозов и тромбоэмболий у пожилых больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(1):85-93. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-85-93
20. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014 / Рабочая

- группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA). *Российский кардиологический журнал*. 2015;8:7-66. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-8-7-66.
21. Головки Л.С., Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сухорукова Н.В., Макляков Ю.С. Комплексный анализ показателей гемостазиограммы на фоне сочетанной гемостатической и антитромботической терапии после эндопротезирования крупных суставов. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(4):489–500. DOI: 10.17816/KMJ2020-489.
 22. Suzuki H., Matsuzawa Y., Konishi M., Akiyama E., Takano K., Nakayama N. et al. Utility of noninvasive endothelial function test for prediction of deep vein thrombosis after total hip or knee arthroplasty. *Circ J*. 2014;78(7):1723–32. DOI: 10.1253/circj.cj-13-1325.
 23. Kim Y.T., Kang M.W., Lee J.K., Lee Y.M., Kim J.I. Combined use of topical intraarticular tranexamic acid and rivaroxaban in total knee arthroplasty safely reduces blood loss, transfusion rates, and wound complications without increasing the risk of thrombosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):227. DOI: 10.1186/s12891-018-2151-2.
 24. Boutsiadis A., Reynolds R.J., Saffarini M., Panisset J.C. Factors that influence blood loss and need for transfusion following total knee arthroplasty. *Annals of translational medicine*. 2017;5(21):418. DOI: 10.21037/atm.2017.08.11.
 25. Gronbeck C., Cote M.P., Lieberman J.R., Halawi M.J. Risk stratification in primary total joint arthroplasty: the current state of knowledge. *Arthroplasty today*. 2019;5(1):126–131. DOI: 10.1016/j.artd.2018.10.002.
 26. Sloan M., Sheth N., Lee G.C. Is Obesity Associated With Increased Risk of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism After Hip and Knee Arthroplasty? A Large Database Study. *Clinical orthopaedics and related research*. 2019;477(3):523–532. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000615.

Информация об авторах

Головки Лилия Сергеевна, старший лаборант кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6883-7155. e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru.

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н.; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.

Information about the authors

Liliya S. Golovko, senior laboratory assistant of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6883-7155. e-mail: liliya_s_golovko@mail.ru.

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. ORCID: 0000-0003-4625-6186. e-mail: andrejsaf@mail.ru.

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of the Department of pharmacology and clinical pharmacology; Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-0627-8372. e-mail: gantsgorn@inbox.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90

ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, А.Н. Зельцер, С.В. Морданов, Е.В. Бурнашева,
Л.П. Сизякина, М.В. Харитоновна, Е.В. Рябикина, О.В. Герасимова, Г.Ю. Нагорная,
А.А. Мацуга, Л.И. Дятчина

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

Цель: определение оптимальных схем терапии у больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от возраста, коморбидности, прогностических (генетических) факторов, клинической картины. **Материалы и методы:** анализ историй болезни 400 пациентов с хроническим лимфолейкозом, наблюдавшихся в ФГБОУ ВО «РостГМУ» МЗ РФ с 2010 по 2020 гг. **Результаты:** иммунохимиотерапия по схемам FCR и FCR-Lite показала высокую эффективность у первичных и предлеченных пациентов по частоте достижения полных и частичных ремиссий и безрегрессивной выживаемости: у нелеченых пациентов полная клинико-гематологическая ремиссия получена у 61 (71,7%), частичная ремиссия — у 14 (16,4%); у предлеченных соответственно полная ремиссия — у 40 (20,5%), частичная — у 65 (33,8%). **Заключение:** комбинированная терапия по схемам FCR и FCR-Lite — доступный и эффективный метод лечения большинства пациентов с хроническим лимфолейкозом. При уровне лейкозных клеток крови с делецией 17p13 менее 15 % в первой линии иммунохимиотерапии показан ритуксимаб, более 15 % — ибрутиниб (имбрувика). В монорежиме ритуксимаб эффективен в поддерживающей противорецидивной терапии и в лечении аутоиммунных осложнений.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз; иммунохимиотерапия; индивидуализация терапии.

Для цитирования: Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Зельцер А.Н., Морданов С.В., Бурнашева Е.В., Сизякина Л.П., Харитоновна М.В., Рябикина Е.В., Герасимова О.В., Нагорная Г.Ю., Мацуга А.А., Дятчина Л.И. Возможности эффективной противоопухолевой терапии больных хроническим лимфолейкозом в зависимости от клинико-лабораторной характеристики заболевания. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2020;1(3):84-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90.

Контактное лицо: Ирина Викторовна Снежко, i.snezhko@mail.ru.

POSSIBILITIES OF EFFECTIVE ANTITUMOR THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DEPENDING ON THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE DISEASE

Yu.V. Shatokhin, I.V. Snezhko, A.N. Zeltser, S.V. Mordanov, E.V. Burnasheva, L.P. Sizyagina,
M.V. Kharitonova, E.V. Ryabikina, O.V. Gerasimova, G.Yu. Nagornaya, A.A. Matsuga,
L.I. Dyatchina

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

Purpose: to determine the optimal therapy regimens in patients with CLL, depending on age, comorbidity, prognostic (genetic) factors, clinical picture. **Materials and methods:** analysis of case histories of 400 patients with CLL observed at the Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation from 2010 to 2020. **Results:** Immunochemotherapy according to the FCR and FCR-Lite regimens has shown high efficiency in primary and pre-treated patients in terms of the frequency of achieving complete and partial remissions and achieving progression-free survival. In untreated patients, complete remissions were obtained in 61 (71.7%), partial remissions — in 14 (16.4%); among pre-treated patients, respectively — 40 (20.5%) and 65 (33.8%). **Conclusion:** combination therapy according to the FCR and FCR-Lite regimens is an affordable and effective method of treatment for most patients with CLL. When the level of leukemic blood cells with 17p13 deletion is less than 15%, rituximab should be used in the first line of immunochemotherapy, and ibrutinib (imbruvica) in case of more than 15%. In mono-regimen, rituximab is effective in supportive — anti-relapse therapy and in the treatment of autoimmune complications.

Key words: chronic lymphocytic leukemia; immunochemotherapy; individualization of therapy.

For citation: Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Zeltser A.N., Mordanov S.V., Burnasheva E.V., Sizyakina L.P., Kharitonova M.V., Ryabikina E.V., Gerasimova O.V., Nagornaya G.Yu., Matsuga A.A., Dyatchina L.I. Possibilities of effective antitumor therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the clinical and laboratory characteristics of the disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):84-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-84-90.

Corresponding author: Irina V. Snezhko, i.snezhko@mail.ru.

Введение

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — это распространенное опухолевое лимфопролиферативное заболевание, удельный вес которого составляет 22–30% среди всех гемобластозов у взрослых. Рост числа больных ХЛЛ во всем мире и в нашей стране в последние годы обусловлен увеличением темпов заболеваемости, старением населения, увеличением продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ на фоне эффективной терапии. В лечении пациентов общепринятыми являются схемы с включением хлорамбуцила (лейкерана), циклофосфида (эндоксана), винкристина, митоксантина, флударабина, ритуксимаба (ацеллбия), бендамустина (рибомустина); высокоэффективны, но не всегда доступны обинутузумаб, ибрутиниб, венетоклакс, акалабрутиниб^{1,2}[1;2;3].

В первой линии терапии ХЛЛ доказана высокая эффективность иммунополихимиотерапии (ИХТ) по схеме RFC (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид)^{1,2} [1;2;3]. В то же время RFC приводит к развитию инфекционных осложнений (ИО) и аутоиммунных осложнений (АИО), среди последних наиболее часто встречается гемолитическая анемия (АИГА) (10–25% больных), аутоиммунная тромбоцитопения (АИТ) (2–3% пациентов)¹. В 9–15% случаев отмечается отсутствие эффекта от ИХТ, возможно развитие резистентности к ИХТ, которая проявляется прогрессирующими на фоне циторедуктивной терапии клинико-лабораторными симптомами, такими как абсолютный лимфоцитоз в периферической крови, тромбоцитопения или анемия (в результате лейкозной лимфоцитарной метаплазии костного мозга), прогрессирующей лимфаденопатией, гепатомегалией, спленомегалией. Предполагаемыми причинами развития резистентности к R (ритуксимаб — это моноклональные антитела к CD20- антигенам) являются следующие: выработка антител к R, утеря поверхностных CD20 (антигенов на поверхности лейкозных клеток), приобретённые дефекты иммунной реактивности, активация вирусных инфекций, гендерные различия (разное время циркуляции в кровотоке у мужчин и женщин), исходная опухолевая масса

и так далее. У половины больных с неблагоприятным течением заболевания в лейкозных клетках отмечаются мутации гена TP53. Наиболее неблагоприятной среди этих генетических аномалий является делеция 17p13. При ХЛЛ делеция 17p13 встречается в среднем в 3–10% случаев: содержание клеток с делецией 17p13, превышающее 15%, определяет неблагоприятный прогноз заболевания [2]. Описано появление делеции хромосомы 17p13 при прогрессировании заболевания, иногда в сочетании с другими неблагоприятными хромосомными абберациями, связанными с хромосомами 6q21 и 11q23 [4]. В последние годы ряд исследователей доказывают наличие эпигенетических механизмов формирования резистентности ХЛЛ, обусловленных не структурными перестройками гена TP53, а уровнем активности белка p53 [5]. Случаи ХЛЛ с гиперэкспрессией гена p53 характеризуются более агрессивным течением, как правило, плохим ответом на ИХТ, развитием множественной лекарственной устойчивости, снижением апоптотической гибели клеток при воздействии проапоптотических агентов (большинства цитостатических лекарственных средств) [5;6;7].

Таким образом, пациенты с ХЛЛ крайне разнородны в зависимости от возраста, коморбидности, прогностических факторов, клинической картины. В связи с этим они требуют индивидуализации прогнозирования заболевания и определения оптимальных схем терапии, что послужило **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы

Материалом исследования явился проспективный и ретроспективный анализ историй болезни 400 пациентов с ХЛЛ (250 мужчин и 150 женщин, медиана возраста — ~ 58 лет), наблюдаемых амбулаторно и стационарно в период с 2010 по 2020 гг. в гематологическом и амбулаторно-поликлиническом отделениях клиники ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» МЗ РФ.

При первичном обращении пациентов в клинику и госпитализации в стационар проводили

¹ Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, 2018. <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/>.

² Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.21 / Никитин Евгений Александрович. Москва, 2014. – 202 с. eLIBRARY ID: 27225529

подробное изучение жалоб, анамнеза, объективный осмотр, комплексное клиническое и лабораторное обследование для оценки функционального состояния органов и систем, выявления степени распространенности процесса и сопутствующей патологии. Исходно и в динамике лечения оценивались степень активности по шкале Карновского, общесоматический статус по ВОЗ¹. Диагноз ХЛЛ устанавливался на основании иммунофенотипирования (ИФТ) лимфоцитов периферической крови и костного мозга (CD19+, CD20+, CD23+, CD5+, CD95+). Стадия лейкоза определялась по классификации Binet³ [1]. Учитывались следующие критерии: возраст (возраст старше 75 лет при ХЛЛ является неблагоприятным прогностическим фактором), стадия заболевания, степень распространённости опухолевого процесса (продвинутые стадии и распространённый процесс коррелируют с неблагоприятным прогнозом), наличие симптомов опухолевой интоксикации (необъяснимая потеря веса более чем на 10% за последние 6 месяцев; необъяснимые подъемы температуры выше 38°C; профузные ночные поты), сопутствующие заболевания, клинические и лабораторные признаки^{1,2} [1]. Уровень β_2 – микроглобулина в крови определялся иммунохемилюминесцентным анализом. Выявление делеции 17p13 в клетках периферической крови осуществлялось методом флуоресцентной гибридизации in situ (Fluorescence In Situ Hybridization — FISH) с использованием гибридизационной пробы Vysis LSI p53 (17p13.1) Spectrum Orange («Abbott»). Срок наблюдения за пациентами составил 120±60 месяцев от момента постановки диагноза. В оценке результатов терапии использованы рекомендации NCL и ВОЗ^{1,2} [1]. Оценка ответа на терапию ограниченной длительности (при применении ИХТ) проводилась не менее, чем через 2 месяца после окончания терапии. При непрерывном лечении или на фоне поддерживающей противорецидивной терапии (ППТ) оценка ответа проводилась не менее чем через 2 месяца после достижения максимального ответа¹. Оценка различий между показателями групп наблюдения проводилась по критерию t Стьюдента, при сравнении альтернативных показателей — с помощью «дифференцировочного теста» в модуле «Основные статистики» программы Statistica 6.0. Для выявления взаимосвязей между различными клиническими и анамнестическими характеристиками применялся корреляционный анализ (по методу моментов Пирсона), обсуждались только достоверные коэффициенты корреляции (r). Во всех случаях результаты считались статистически достоверными, если вероятность ошибки была менее 5% (p≤0,05).

Результаты

Исходно из 400 пациентов (250 мужчин и 150 женщин) с ХЛЛ длительность заболевания, манифестированную лабораторно и клинически до 6 месяцев, имели 132 человека, от 6 до 36 месяцев — 268 человек. При обследовании А стадия заболевания по Binet выявлялась у 80 человек (20%), В-стадия — у 200 (50%), С-стадия — у 120 пациентов (30%). Симптомы опухолевой интоксикации были выявлены у 220 пациентов (55%), из них у 120 (30%) — с В-стадией, у 100 человек (25%) — с С-стадией; у 180 (45%) они отсутствовали. Количество лейкоцитов в периферической крови варьировалось от $4,5 \times 10^9$ до $486,3 \times 10^9$ /л (в среднем, $85,7 \pm 22,15 \times 10^9$ /л); относительное содержание пролимфоцитов составило $1,8 \pm 0,28\%$, лимфоцитов — $86,4 \pm 2,37\%$. У пациентов с В- и С-стадиями ХЛЛ концентрация гемоглобина составила $96,2 \pm 13,5$ г/л, количество эритроцитов, в среднем, составило $3,5 \pm 0,83 \times 10^{12}$ /л, количество тромбоцитов — $102,2 \pm 16,9 \times 10^9$ /л.

Было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов аспирата костного мозга пациентов с В (первая группа из 200 человек) и С (вторая группа из 120 человек) стадиями ХЛЛ по Binet. Высокий уровень экспрессии дифференцировочных клеточных маркеров был выявлен: соответственно в I и II группах CD19+ ($60,0 \pm 3,2\%$ и $85,3 \pm 3,8\%$), CD20+ ($34,0 \pm 4,0$ и $62,0 \pm 3,2\%$), CD23+ ($32,0 \pm 2,4\%$ и $56,0 \pm 2,5\%$). Низкий уровень маркера, определяющего готовность к апоптозу (CD95+), в $25,3 \pm 2,0\%$ и $5,8 \pm 1,3\%$ случаях (p<0,05) свидетельствует об уменьшении возможного восприятия костномозговыми опухолевыми клетками проапоптотических сигналов, что оказалось более выраженным у пациентов II группы (p<0,05). Достоверная обратная корреляция этого показателя с уровнем ЛДГ также свидетельствовала об усугублении иммунных нарушений при увеличении опухолевой массы. Характерное для ХЛЛ снижение содержания иммуноглобулинов G во II группе — до $7,7 \pm 0,4$ г/л у 95% (при норме $11,0 \pm 0,15$ г/л (p<0,001) в сравнении со снижением G ($9,6 \pm 0,39$ г/л) в I группе у 50% больных — нашло выражение в более высокой частоте инфекционных осложнений (ИО) во II группе. Полученные данные доказывают, что по мере нарастания опухолевой лейкозной массы при ХЛЛ происходит прогрессирование иммунных нарушений, наиболее выраженное при С-стадии заболевания, что приводит к повышению числа ИО.

Среди обследуемых лица старше 65 лет составили 60% — 240 человек (старше 75% — 70 человек (17,5%)), у которых выявлялось различное сочетание сопутствующей общесомати-

¹ Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко, 2018. <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/>.

² Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.21 / Никитин Евгений Александрович. Москва, 2014. – 202 с. eLIBRARY ID: 27225529

ческой патологии, оказывающей влияние на тяжесть общего состояния и качество их жизни. Так, патология сердца и сосудов отмечалась у 100%, заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастродуоденит — у 82%, хронический панкреатит — у 76%, жировой гепатоз — у 84%, дисбактериоз кишечника — у 97%, заболевания мочеполовой системы — у 78%, деформирующие заболевания суставов — у 57%, эндокринопатии — у 45%. Среднее число сопутствующих заболеваний на одного больного составило $10,4 \pm 0,4$. Для назначения преднизолона имели ограничения пациенты с язвенной болезнью в стадии обострения, сахарным диабетом, ожирением II – III ст.; для назначения антрациклиновых антибиотиков — больные с ИБС, стенокардией напряжения, гипертонической болезнью, недостаточностью кровообращения I – II ст, тяжелыми заболеваниями печени; для назначения флударабина (риск развития tumor-лизис-синдрома) — с распространённым опухолевым процессом в сочетании с почечной патологией, подагрой, с высоким содержанием мочевой кислоты в крови. ХЛЛ как проявление иммунной недостаточности сочетается с доброкачественными и злокачественными опухолевыми заболеваниями. У обследуемых пациентов были выявлены кисты щитовидной, поджелудочной желёз, яичников, фиброзно-кистозные мастопатии, полипоз желудочно-кишечного тракта, в анамнезе — рак кожи, желудка, опухолей гениталий и т.д.: на 1 больного приходилось 0,48 случаев опухолевых заболеваний. Имевшие место эпизоды ИО составили $5,5 \pm 0,11$ случаев на одного больного.

Комбинированная терапия 230 первичным и предлеченным пациентам с минимальным числом и тяжестью сопутствующих заболеваний, с адекватной функцией почек и без гериатрических проблем была проведена по схеме RFC (R — каждый первый день цикла в дозе 375 мг/м^2 , F — 25 мг/м^2 поверхности тела и C — 250 мг/м^2 во 2-й, 3-й и 4-й день) (130 человек) и RFC-Lite пациентам старше 65 лет (R в 1-й и 15-й дни каждого цикла, F — 20 мг/м^2 , C — 150 мг/м^2) (100 человек). Возраст пациентов составил от 38 до 76 лет (медиана — 59 лет), срок наблюдения, начиная с 1-го дня ИХТ, — от 12 до 67 месяцев. Из 85 ранее нелеченных больных все имели признаки прогрессирования заболевания, у 80% (68 больных) выявлялся высокий уровень β_2 -микроглобулина. У 75 больных (88,2%) был получен общий ответ (ОО), из них у 61 (71,7%) — полная клинико-гематологическая ремиссия (ПР), у 14 больных (16,5%) — частичная ремиссия (ЧР). У 5 пациентов (5,99%) — стабилизация состояния, у 5 (5,99%) — прогрессирование заболевания. Четырёхлетняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) была зафиксирована у 65% пациентов. Время до прогрессирования при ПР составило 60 ± 2 мес., при ЧР — до 24 ± 2 месяцев.

При лечении 145 пациентов, в том числе 95 человек, предлеченных разными схемами терапии

и препаратами (лейкераном, СНОР, монотерапия флударабином, флударабином с циклофосфамидом), и 50 больных с рецидивами ХЛЛ и резистентных к терапии, общий ответ на циторедуктивную терапию был получен у 105 пациентов (53,9%): из них у 40 (20,5%) получены ПР, у 65 (33,8%) — ЧР. Стабилизация достигнута у 60 (30,7%), отсутствие ответа — у 30 (15,4%).

Однако наряду с высокой эффективностью для применяемых схем характерна миелотоксичность. Было показано, что использование цитостатической терапии по схемам СНОР, FC, RFC приводит к миелосупрессии, что сопровождается ИО, чаще всего пневмониями. Этому же в значительной степени способствует вызываемое флударабином (F) снижение числа Т-лимфоцитов, особенно фракции $CD4^+$ (Т-хелперы). Пневмонии развиваются у 15–20% больных и учащаются вдвое при сочетании F с кортикостероидными гормонами, что требует редуцирования дозы флударабина при использовании в старших возрастных группах. При использовании схем ПХТ СНОР, FC, RFC общее число инфекционных осложнений и пневмоний на 100 курсов при В-стадии по Binet соответственно составило $36,4 \pm 5,7$ и $5,5 \pm 2,2$; $46,4 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 2,4$; $35,2 \pm 2,8$ и $8,6 \pm 1,4$ ($p < 0,05$). При С-стадии по Binet соответственно составило $70,0 \pm 8,0$ и $10,0 \pm 3,0$; $85,2 \pm 7,9$ и $13,3 \pm 3,1$; $63,1 \pm 4,2$ и $13,1 \pm 1,9$ ($p < 0,05$), что требовало назначения антибактериальных, противогрибковых, противовирусных препаратов и иммунокорректирующих средств. С целью купирования воспалительного процесса и нормализации иммунного статуса были использованы внутривенные иммуноглобулины, такие как иммуноивин, габриоглобин, пентаглобин, привиджен в стандартных дозах у 80% пациентов, что позволило уменьшить продолжительность антибактериальной терапии и сократить длительность пребывания в стационаре.

Тактика проведения поддерживающей противорецидивной терапии (ППТ) ритуксимабом является актуальной у пожилых больных ХЛЛ. Известно, что R не обладает поздней кумулятивной токсичностью. Кроме того, антиген CD20 персистирует на клетках при резидуальной болезни. Наконец, эффективность повторного лечения R составляет не менее 50%. Была проведена оценка эффективности R (в виде однократных введений 1 раз в 3 месяца) после индукционной химиотерапии и ИХТ у 54 больных ХЛЛ в стадии ремиссии (срок наблюдения 24 ± 5 месяцев).

Анализ показал, что частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения как курсовой терапии по схеме RFC, так и FC с последующей ППТ ритуксимабом оказалась достоверно ниже по сравнению с пациентами, которых наблюдали без ППТ (табл. 1, 2).

Анализ БПВ у больных, завершивших программу RFC с ППТ R показал, что медиана БПВ не была достигнута, у больных без ППТ составила

42 месяца ($p=0,0032$). У больных, получавших комбинацию FC с ППТ ритуксимабом, медиана БПВ не достигнута, у больных без ППТ БПВ составила 24 месяца ($p=0,003$).

Высокоэффективным и менее токсичным при лечении 20 пожилых пациентов с рецидивами ХЛЛ после ИХТ показал себя режим BR (до 6 курсов комбинации бендамустина и ритуксимаба): было достигнуто увеличение БПВ до 36,6 месяца.

У 12% (48 человек) из 400 обследуемых пациентов отмечались эпизоды АИГА и (или) АИТ, что приводило к необходимости назначения глюкокортикостероидов. Среднее число эпизодов АИО на одного больного составило $0,7 \pm 0,11$. При АИГА пациенты были предлечены хлорамбуцилом, флударабином, циклофосфамидом. Средний возраст составил $58,2 \pm 6,2$ года. В условиях стационара 38 человек с ХЛЛ с АИО получили лечение R (300 мг на введение с кратностью 1 раз в неделю № 3-4): 23 — с АИГА, 12 — с АИТ, 3 — с аутоиммунным васкулитом. После проведенной терапии у всех пациентов была достигнута стабилизация состояния.

Из 400 пациентов 190 больным (средний возраст — $57,4 \pm 23,7$ лет, 87 мужчин и 103 женщины) было проведено цитогенетическое обследование, которое у 52% выявило единичные хромосомные нарушения, у 25% — две хромосомные aberrации, в остальных случаях — комплексные хромосомные нарушения (23%). У первичных больных в течение $11,8 \pm 7,2$ месяцев от момента постановки диагноза ХЛЛ делеция 17p13 с количеством интерфазных клеток от 2 до 98% была обнаружена у 85 человек (44,7%), причем у 12,6% из них (у 24 пациентов) содержание клеток с делецией 17p13 превышало 15%, что опре-

деляло неблагоприятный прогноз заболевания. Уровень клеток с делецией 17p13 в большом проценте (21–98%) составил $55,4 \pm 23,7\%$. Между процентом выявления лейкозных клеток с делецией 17p13 и стадией лейкоза, полом и возрастом больных значимой корреляции обнаружено не было ($p>0,15$) [8].

Контрольное исследование через 12 месяцев у 44 пациентов с незначимым уровнем клеток, имеющих делецию 17p13, показало нарастание уровня у 12 пациентов (37,5%) до 22,5%, что коррелировало ($p<0,1$) с ранними рецидивами заболевания и формированием вторичной резистентности к цитостатическому лечению. В то же время у 20 пациентов увеличение числа клеток, содержащих делецию 17p13, не имело статистически значимых различий. Их не было выявлено у 12 больных с достижением полной клинико-гематологической ремиссии заболевания после проведения ПХТ.

Динамическое обследование 24 пациентов с благоприятным течением ХЛЛ к третьему году наблюдения позволило выявить прогрессию клона клеток с делецией 17p13 ($22 \pm 7\%$) у 16 пациентов, что сочеталось с рецидивом заболевания и формированием вторичной резистентности к курсам ИХТ по схеме R-FC. Восемь пациентов, у которых через год лечения не выявлялись мутированные лейкозные клетки, к третьему году наблюдения сохраняли ремиссию заболевания и по-прежнему оставались негативными по клону клеток с делецией 17p13[8].

При высоком исходном уровне опухолевого клона клеток с делецией 17p13 у 10 пациентов с I стадией и 6 пациентов со II стадией ХЛЛ наблюдалось прогрессирование заболевания, несмотря на противорецидивное введение ритук-

Таблица 1

Частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения курсовой терапии по схеме RFC с последующей ППТ ритуксимабом

Событие	Больные, абс (%)		Р
	группа с ППТ, n= 28	группа без ППТ, n= 65	
Ранний рецидив	0(0)	2(3%)	0,563
Поздний рецидив	0(0)	20 (30,7%)	0,001
Летальный исход	0(0)	10(15,4%)	0,015

Таблица 2

Частота рецидивов и летальных исходов у больных ХЛЛ после проведения курсовой терапии по схеме FC с последующей ППТ ритуксимабом

Событие	Больные, абс (%)		Р
	группа с ППТ, n=26	группа без ППТ, n= 60	
Ранний рецидив	0(0)	14(23,3%)	0,001
Поздний рецидив	4(15,4%)	36(60%)	0,0001
Летальный исход	15(10,3%)	22 (36,7%)	0,002

симаба, и спустя 3 года они имели III стадию ХЛЛ по Binet. Ремиссия заболевания не была достигнута у 12 больных с высоким содержанием в крови клеток, имеющих делецию 17p13, без статистически значимого увеличения данных клеток через 12±3 месяца ($p>0,15$).

Основываясь на высокой эффективности у больных ХЛЛ с нарушениями в гене TP53 (делецией и мутацией) [9; 10] зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ибрутиниба и венетоклакса, 8-ми из указанных пациентов, резистентных к ИХТ, был назначен препарат ибрутиниба в дозе 420 мг в сутки. Длительность приема препарата составила от 6 месяцев до 2 лет. Тяжелые инфекции в первые месяцы приема препарата (пневмония, синусит) отмечались у 4-х пациентов, в дальнейшем по мере регрессии опухолевой симптоматики число инфекционных эпизодов уменьшилось. У 4-х пациентов достигнута ПР, у 3-х — ЧР, у 1-го — стабилизация состояния. Небольшое количество пациентов и малый срок наблюдения не позволяют сделать собственные заключения.

Обсуждение

Полученные данные показывают, что ИХТ по схемам FCR и FCR-Lite показала высокую эффективность у первичных и предлеченных наших пациентов по частоте достижения ПР и ЧР и достижения БПВ: у нелеченых пациентов ПР достигнута у 61 (71,7%), ЧР — у 14 (16,4%); соответственно у предлеченных ПР — у 40 (20,5%), ЧР — у 65 (33,8%). Однако пациенты с В-ХЛЛ исходно имеют дефекты иммунной системы, которые прогрессируют по мере нарастания опухолевой лейкозной массы и наиболее выражены при С-стадии заболевания. В сочетании с миелотоксичностью используемых схем это обуславливает большое число ИО. Проведенный анализ показал эффективность применения схем с использованием ритуксимаба как в первой линии

химиотерапии, так и в случаях лечения резистентных форм, рецидивов заболевания, АИО, поддерживающей терапии.

Заключение

Проведенные исследования показали, что схемы FCR и FCR-Lite с включением ритуксимаба, флударабина, циклофосфана широко используются при В-ХЛЛ и являются эффективными у большинства первичных и предлеченных пациентов по частоте достижения ПР и ЧР и достижению БПВ. Однако в целях уменьшения инфекционных осложнений, особенно у лиц старших возрастных групп, необходимо стремиться к использованию более безопасных схем ХТ. В монорежиме ритуксимаб эффективен в ППТ и в лечении АИО.

Уровень клеток крови с делецией 17p13 менее 15% у больных ХЛЛ не определяет тяжесть заболевания и чувствительность к цитостатическому лечению. Этим пациентам в первой линии ИХТ показан ритуксимаб, который, как правило, не вызывает необратимой элиминации клеток с делецией 17p13, но замедляет рост опухолевого клона. Это может определять достижение более продолжительной клинико-гематологической ремиссии заболевания и приводить к значительному улучшению отдаленного прогноза заболевания.

Обнаружение среди опухолевых лейкозных клеток форм с делецией 17p13 в количестве более 15% позволяет выделить группу больных для назначения препарата ибрутиниба.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Всем сотрудникам подразделений РостГМУ за содействие в выполнении работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гематология: национальное руководство. Под ред. проф. О.А. Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. ISBN 978-5-9704-3327-0
2. Hallek M., Fisher K., Fingerle-Rowson G. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase III trial. *Lancet*. 2010;(376):1164-1174. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
3. Rosenquist R., Cortese D., Bhoi S., Mansouri L., Gunnarson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(11):2351-2364. doi: 10.3109/10428194.2013.783913.
4. Kaur P. *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Springer International Publishing AG. 2018. Doi: 10.1007/978-3-319-70603-0, ISBN 978-3-319-70603-0.
5. Кондраковский П.М., Дубиков А.И., Дорошевская А.Ю. Нарушения в системе белка p53 и их влияние на патогенез хронических лимфопролиферативных заболеваний. *Онкогематология*. 2011;(3):65-75. Doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-3-65-75
6. Rafei H., Kharfan-Dabaja M.A. Treatment of Del17p and/or aberrant TP53 chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2018;(11):1-12. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.04.002.
7. Никитин Е.А., Северина Н.А., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Кисиличина Д.Г., Наумова Е.В. и др. Нарушения гена TP53 у больных хроническим лимфолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2012;5(4):316-322. eLIBRARY ID: 22483449.
8. Шатохин Ю.В., Зельцер А.Н., Снежко И.В., Сизякина Л.П., Шатохина О.Н. Хронический лимфолейкоз: причины резистентности к циторедукторной терапии. *Цитокины и воспаление*. 2018;17(1-4):31-37. eLIBRARY ID: 416727019.
9. Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза

у пациентов с делецией 17p. *Качественная клиническая практика*. 2015;(1):32-43. eLIBRARY ID: 23597169

10. Moreno C., Byrd J.C., Hillmen P., O'Brien S., Barrientos J.C., Reddy N.M., et al. Ibrutinib in previously treated chronic

lymphocytic leukemia: updated efficacy and safety of the RESONATE study with up to four years of follow-up. *EHA* 2017, Abstract S769. *EHA Library*. 06/25/17;182056;S769.

Информация об авторах

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой гематологии и трансфузиологии (с курсом клинической лабораторной диагностики, генетики и лабораторной генетики), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

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

Морданов Сергей Викторович, к.м.н., заведующий лабораторным отделом медико-генетического центра, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7924-4945; e-mail: labmed@mail.ru.

Зельцер Анастасия Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-2680-6518. e-mail: azelcer@yandex.ru.

Бурнашева Ева Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7818-4776. e-mail: burnash-eva@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-5716-4397. e-mail: mzisakina@mail.ru.

Харитонов Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

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

Герасимова Ольга Викторовна, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-78302015. e-mail: olga0921g@gmail.com.

Нагорная Галина Юрьевна, к.м.н., заведующая КДЛ, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-2074-777X. e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Мацуга Андрей Александрович, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-3557-3373. e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Дятчина Людмила Ивановна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-6824-6141. e-mail: ldyatchina@bk.ru.

Information about the authors

Yuri V. Shatokhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, head Department of Hematology and Transfusiology (with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics) Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2246-2858; e-mail: shatokhin-yv@yandex.ru.

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

Sergey V. Mordanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory Department of the Medical Genetic Center, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7924-4945. e-mail: labmed@mail.ru.

Anastasia N. Zeltser, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Scientific Research Laboratory of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-2680-6518. e-mail: azelcer@yandex.ru.

Eva V. Burnasheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Internal Medicine No. 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7818-4776. e-mail: burnash-eva@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-5716-4397. e-mail: mzisakina@mail.ru.

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. e-mail: mari.kharitonova.80@mail.ru.

Elena V. Ryabikina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-7382-8827. e-mail: ryabikel@mail.ru.

Olga V. Gerasimova, Assistant Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-78302015. e-mail: olga0921g@gmail.com.

Galina Yu. Nagornaya, Cand. Sci. (Med.), Head of CDL, Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0003-2074-777X. e-mail: g.nagornaya@inbox.ru.

Andrey A. Matsuga, Assistant of the Department of Hematology and Transfusiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-3557-3373. e-mail: andrey.matsuga@yandex.ru.

Lyudmila I. Dyatchina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6824-6141. e-mail: ldyatchina@bk.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ МЕМБРАНОЗНОЙ НЕФРОПАТИИ

М.М. Батюшин, Н.А. Бронуицкая, Е.А. Синельник, Н.Б. Бондаренко, А.В. Разина, К.Р. Богомолова

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

В качестве введения представлен в статье небольшой обзор, посвященный проблеме мембранозной нефропатии. В качестве клинического случая был выбран пациент, страдающий мембранозной нефропатией, резистентной к традиционной терапии глюкокортикоидами и циклофосфаном, а также циклоспорином. Применение ритуксимаба в дозе 375 мг/м² двукратно с разницей в одну неделю привело к развитию у пациента ремиссии, нормализации клинических и лабораторных показателей. Не было выявлено побочных эффектов ритуксимаба.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия; ритуксимаб; резистентный нефротический синдром.

Для цитирования: Батюшин М.М., Бронуицкая Н.А., Синельник Е.А., Бондаренко Н.Б., Разина А.В., Богомолова К.Р. Опыт успешного применения ритуксимаба при резистентной к терапии мембранозной нефропатии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):91-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94.

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

EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF RITUXIMAB IN TREATMENT-RESISTANT MEMBRANOUS NEPHROPATHY

M.M. Batiushin, N.A. Bronovitskaya, E.A. Sinelnik, N.B. Bondarenko, A. V. Razina, K.R. Bogomolova

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

The article presents as an introduction a short review on the problem of membranous nephropathy. A patient suffering from membranous nephropathy that is resistant to traditional therapy with glucocorticoids and cyclophosphane, as well as cyclosporine, was selected as a clinical case. The use of rituximab at a dose of 375 mg/m² twice with a difference of one week led to the development of remission in the patient, normalization of clinical and laboratory parameters. No side effects of rituximab were detected.

Key words: membranous nephropathy; rituximab; resistant nephrotic syndrome.

For citation: Batiushin M.M., Bronovitskaya N.A., Sinelnik E.A., Bondarenko N.B., Razina A.V., Bogomolova K.R. Experience of successful use of rituximab in treatment-resistant membranous nephropathy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):91-94. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-91-94.

Corresponding author: Mikhail M. Batiushin, batjushin-m@rambler.ru.

Введение

Мембранозная нефропатия является одной из форм хронического гломерулонефрита и характеризуется в клиническом течении преимущественно нефротическим синдромом и гораздо реже — гипертензионным синдромом, нефритическим синдромом или изолированным мочевым синдромом [1]. Мембранозная нефропатия относится к тем формам нефрита, которые, дебютируя в зрелом и пожилом возрасте, требуют исключения вторичных причин своего

развития, в частности, малигнизации. При первичных формах часто положительным оказывается титр антител к фосфолипазе А₂, а в ряде случаев — к тромбоспондину, что в последнее время широко используется при проведении дифференциальной диагностики заболевания [2;3]. Морфологические проявления, свойственные для мембранозной нефропатии, можно оценить преимущественно с помощью электронной микроскопии, и касаются они отложений депозитов иммунных комплексов субэпителиально, субэндотелиально и интрамембранозно [4].

В лечении мембранозной нефропатии используют традиционно глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты типа циклофосфида, циклоспорина, реже — такролимус. Однако в ряде случаев возникают резистентные к традиционной терапии формы нефрита, характеризующиеся длительной персистенцией нефротического синдрома продолжительностью более 12 мес. [5]. В такой ситуации обычно прибегают к переводу больного на симптоматическую терапию с пониманием того, что галопирующими темпами будет происходить прогрессирование почечной дисфункции. В качестве альтернативы в последние годы предлагается терапия ритуксимабом, позволяющая достичь ремиссии у части больных с резистентным нефротическим синдромом.

В настоящее время ритуксимаб рассматривается как первая линия терапии или терапия второй линии при резистентности нефротического синдрома при мембранозной нефропатии к препаратам первой линии. Возможности применения ритуксимаба на старте лечения продемонстрированы в исследовании MENTOR [6]. Было показано, что по частоте наступления ремиссии на терапии ритуксимаб не уступал циклоспорину, а по способности поддержания ремиссии в течение 24 мес. наблюдения превосходил его. В качестве аргумента использования ритуксимаба при резистентных формах в качестве второй линии следует привести результаты мета-анализа пяти клинических исследований, продемонстрировавшего эффективность и безопасность ритуксимаба [7].

Ритуксимаб обычно назначается в дозе 375 мг/м² площади поверхности тела внутривенно капельно в первый и восьмой дни терапии,

возможно также применение его в дозе 1 г также двухкратно или в дозе 375 мг/м² один раз в четыре недели в рамках четырех курсов. Препятствием к назначению ритуксимаба в РФ является отсутствие указания на возможность его применения при гломерулонефрите в инструкции к препарату, хотя в Европе он применяется при лечении не только мембранозной нефропатии, но и болезни минимальных изменений, некоторых вторичных форм гломерулонефрита. Соответственно, проведение данной терапии предполагает обоснованное получение разрешения врачебной комиссии на использование ритуксимаба офлэйбл. Ниже представлен клинический случай применения терапии ритуксимабом при ведении больного с резистентным нефротическим синдромом вследствие мембранозной нефропатии.

Описание клинического случая

Пациент Н. в 2017 г. впервые обратился с жалобами на выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей до верхней трети бедра, пастозность лица, повышение артериального давления в поликлинику по месту жительства. Пациенту была диагностирована патология почек и назначена симптоматическая терапия, включающая диуретические препараты (торасемид, фуросемид), ингибитор ангиотензин превращающего фермента (лизиноприл), блокатор медленных кальцевых каналов (амлодипин), с незначительным положительным эффектом. В октябре пациент отметил нарастание отеков, учащение гипертонических кризов. Пациент вновь обратился за медицинской помощью, был

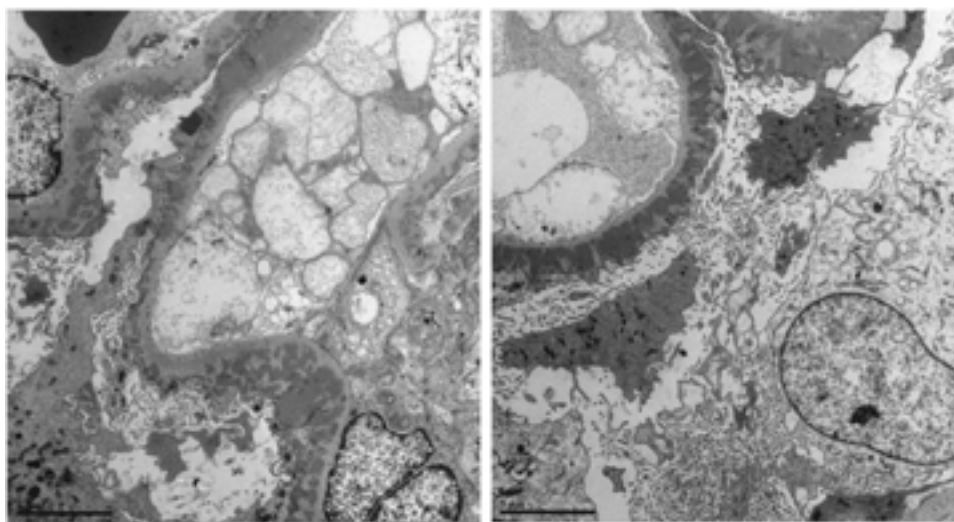


Рисунок 1. Электронная микроскопия клубочка почки. Субэндотелиально и интрамембранозно расположено большое количество электронно-плотных депозитов с деформацией и неравномерным утолщением базальной мембраны.

госпитализирован в нефрологическое отделение РостГМУ, где была выполнена пункционная нефробиопсия (21.11.2017), по результатам которой верифицирован хронический гломерулонефрит, мембранозная нефропатия 2 стадии (рисунки 1–2).

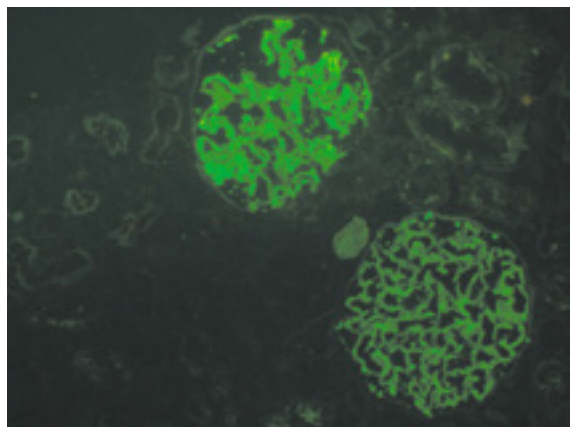


Рисунок 2. Иммунофлюоресцентная микроскопия клубочков почки (свечение антиIgG). Отмечено яркое свечение депозитов из IgG, окаймляющее базальные мембраны клубочков, виды участки двуконтурности мембран (отложение депозитов как субэндотелиально, так и субэпителиально), а также в виде зерен интрамембранные депозиты.

Пациенту была подобрана антигипертензивная терапия (ирбесартан, бисопролол, нифедипин-ХЛ), лечебное питание (полипротен нефро, кетокислоты) с положительным эффектом, в виде уменьшения отеков, купирования гипертонических кризов, повышения уровня альбумина крови. Первые месяцы наблюдения пациент отказывался от проведения патогенетической терапии и в апреле 2018 г. вновь обратился к нефрологу. Данное обращение было обусловле-

но ухудшением состояния больного, проявляющимся нарастанием отеков, высокими значениями протеинурии, постепенным снижением почечной функции (по лабораторным данным уровень суточной протеинурии за прошедший период составлял от 9 до 16 г/сут, креатинин — 109 мкмоль/л, мочевины — 5,0 ммоль/л). Была начата патогенетическая терапия по схеме Понтичелли (пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в сутки в течение 3 дней, затем на протяжении 27 дней по преднизолон давался в дозе 30 мг в сутки, далее пациент переводился на циклофосфамид в дозе 300 мг/нед в течение 27 дней, далее цикл терапии повторялся). Патогенетическая терапия по данной схеме проводилась до апреля 2019 г, уровень протеинурии колебался в пределах 16,5–4,35 г/сут. По лабораторным данным отмечалась значительная положительная динамика в виде снижения протеинурии более чем в два раза, однако добиться хотя бы частичной ремиссии заболевания не удалось, что потребовало поиска альтернативных схем терапии. Принимая во внимание неэффективность проводимой патогенетической терапии (схема Понтичелли в объеме 13 курсов), сохранение высоких цифр суточной протеинурии (16,5–4,35 г/сут), без снижения почечной функции (креатинин — 103 мкмоль/л, мочевины — 8,3 ммоль/л), было принято решение о проведении курса патогенетической терапии препаратом второй линии — ритуксимабом. С мая до сентября 2019 г. пациент получал ритуксимаб по 750 мг 1 раз в 4 недели, было проведено 4 курса. Положительный эффект отмечался в виде снижения протеинурии до 0,23 г/сут, креатина до 84 мкмоль/л, мочевины — до 5,5 ммоль/л. Таким образом, наблюдалась развитие частичной ремиссии нефрита с купированием явлений нефротического синдрома. Лабораторные данные пациенты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Лабораторные данные Пациента Н.

Дата	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Суточная протеинурия, г/сут	Альбумин крови, г/л
апрель 2018 г.	Старт схемы Понтичелли				
апрель 2018 г.	109	5,0	-	16,5	18,5
июнь 2018 г.	84	4,8	-	-	20,0
август 2018 г.	89	5,4	-	5,808	24,3
декабрь 2018 г.	77	4,7	308	7,42	-
февраль 2019 г.	103	8,3	343	4,35	27,8
май 2019 г.	Старт терапии ритуксимабом				
июнь 2019 г.	103	-	-	2,97	30,0
июль 2019 г.	113	7,0	-	1,84	33,3
октябрь 2019 г.	84	5,5	-	1,32	35,1
ноябрь 2019 г.	80	6,1	280	0,23	36,2

Таким образом, действие ритуксимаба в качестве патогенетической терапии второй линии привело к преодолению медикаментозной резистентности гломерулонефрита. Следует отметить, что после наступления ремиссии пациент прекратил обследование в условиях нефрологического отделения, мотивируя это хорошим самочувствием, однако, со слов пациента, уровень протеинурии у него колеблется от 0,2 до 0,5 г/сут, отмечаются нормальные креатинина и альбумина крови, из чего можно сделать вывод о сохранении частичной ремиссии на протяжении одного года.

В заключение следует отметить, что терапия ритуксимабом при мембранозной нефропатии является перспективным направлением терапии как резистентных форм в качестве второй линии, так и нефротических форм в качестве первой линии терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В. Идиопатическая мембранозная нефропатия: эволюция в понимании проблемы. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):89-94. DOI: 10.17116/terarkh201688689-94
2. Добронравов В.А., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Сиповский В.Г., Трофименко И.И., Кисина А.А., и др. Циркулирующие антитела к рецептору фосфолипазы A2 при первичной мембранозной нефропатии. *Нефрология*. 2012;16(4):39-44. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-4-39-44
3. Burbelo PD, Joshi M, Chaturvedi A, Little DJ, Thurlow JS, Waldman M, et al. Detection of PLA2R Autoantibodies before the Diagnosis of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):208-217. doi: 10.1681/ASN.2019050538.
4. Couser W.G. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116.
5. Bomback A.S., Fervenza F.C. Membranous Nephropathy: Approaches to Treatment. *Am J Nephrol*. 2018;47 Suppl 1:30-42. doi: 10.1159/000481635.
6. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427
7. Zhang J, Bian L, Ma FZ, Jia Y, Lin P. Efficacy and safety of rituximab therapy for membranous nephropathy: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):8021-8029. doi: 10.26355/eurrev_201811_16431

Информация об авторах

Батюшин Михаил Михайлович, д.м.н., проф., профессор кафедры внутренних болезней № 2, заведующий нефрологическим отделением ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Бронуицкая Наталья Александровна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФПКППС, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Синельник Елена Александровна, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Бондаренко Николай Борисович, врач-нефролог нефрологического отделения, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Разина Александра Владимировна, к.м.н., врач-нефролог нефрологического отделения ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

Богомолова Кристина Руслановна, студент 4 курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: bowsaw@mail.ru.

Information about the authors

Mikhail M. Batyushin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Head of the Nephrology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2733-4524. E-mail: batjushin-m@rambler.ru.

Natalya A. Bronovitskaya, Cand. Sci. (Med.), nephrologist of the nephrological department, assistant of the department of general medical practice (family medicine), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sadovnichaya@list.ru.

Elena A. Sinelnik, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Nikolay B. Bondarenko, nephrologist of the nephrology department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: n.bondarenko61@gmail.com.

Alexandra V. Razina, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of the Nephrology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: pasechnik-alexandra@mail.ru.

Kristina R. Bogomolova, 4th year student of the pediatric faculty, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: bowsaw@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-95-102

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ПАЦИЕНТА С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Е.Д. Космачева^{1,2}, М.С. Яковенко^{1,2}, К.А. Юмукян²

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

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1
имени профессора С.В.Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: привлечь внимание терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов к проблеме лечения сочетанного течения воспалительных заболеваний кишечника и хронического вирусного гепатита С. **Основные положения:** частота выявления язвенного колита у населения имеет тенденцию к увеличению. Накапливается опыт лечения пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и сопутствующими заболеваниями (онкопатологией, туберкулезом, вирусным гепатитом). Несомненную сложность вызывает реализация стандартов лечения воспалительных заболеваний кишечника в связи с наличием множества противопоказаний, продиктованных одновременным течением сопутствующего заболевания. В частности, проблемой в том числе и социального характера является сложность лечения пациентов с язвенным колитом и хроническим вирусным гепатитом С. **Заключение:** своевременное решение вопроса о адекватной противовирусной терапии у больных с сочетанием воспалительных заболеваний кишечника и хронического вирусного гепатита С улучшает прогноз заболевания, позволяет продлить ремиссию, предотвратить осложнения, оказывает влияние на работоспособность, качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника; хронический вирусный гепатит; язвенный колит.

Для цитирования: Для цитирования: Космачева Е.Д., Яковенко М.С., Юмукян К.А. Клинический случай течения язвенного колита у пациента с вирусным гепатитом С. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):95-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-95-102.

Контактное лицо: Мария Сергеевна Яковенко, g12@bk.ru.

A CLINICAL CASE OF ULCERATIVE COLITIS IN A PATIENT WITH VIRAL HEPATITIS C

E.D. Kosmachova^{1,2}, M.S. Iakovenko^{1,2}, K.A. Yumukian¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

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

Purpose: to attract the attention of therapists, gastroenterologists, and infectious disease specialists to the problem of treating the combined course of inflammatory bowel diseases (IBD) and chronic viral hepatitis. **Fundamentals:** the rate of ulcerative colitis (UC) detection in the population tends to increase. We are accumulating experience in treating patients with IBD and concomitant diseases (oncopathology, tuberculosis, and viral hepatitis). The implementation of standards of treatment for IBD is undoubtedly difficult due to the presence of many contraindications dictated by the presence of a concomitant disease. **Conclusion:** timely decision on antiviral therapy in patients with a combination of IBD and HCV improves the prognosis of the disease, allows to prolong remission, prevent complications, and has an impact on performance, quality and life expectancy.

Keywords: inflammatory bowel disease; viral hepatitis C; ulcerative colitis.

For citation: Kosmachova E.D., Iakovenko M.S., Yumukian K.A. A clinical case of ulcerative colitis in a patient with viral hepatitis C. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2020;1(3):95-102. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-95-102.

Corresponding author: Maria S.Iakovenko; eg12@bk.ru.

Лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) по-прежнему остается одной из ведущих задач современной гастроэнтерологии [1]. На протяжении последнего десятилетия эти заболевания продолжают занимать верхние позиции в структуре болезней органов пищеварения по тяжести течения, частоте осложнений и летальности. Это связано с высокой распространенностью и учащением случаев заболевания, с сохраняющимися сложностями своевременной реализации комплекса диагностических мероприятий [2]. Частота выявления ЯК у населения имеет тенденцию к увеличению, причиной этого может быть не только ухудшение питания в сторону преобладания рафинированных продуктов, повышение количества медикаментов, применяемых населением по назначению врача и без, но и повышение качества диагностики, информированности врачей и пациентов о заболевании [1]. Особую важность для качества диагностики имеет нацеленность специалистов инструментальной диагностики — врачей-эндоскопистов — на индивидуальный подход к каждому пациенту с ВЗК и взятие множественной биопсии, результаты которой в дальнейшем оказывают основополагающее влияние на тактику лечения, установление стадии заболевания, оценку динамики и прогноза [3]. Отличительной чертой язвенного колита (ЯК) является то, что заболевание возникает, как правило, в молодом возрасте, в период с 20 до 40 лет, затрагивает все сферы жизни молодого человека, что вызывает проблемы комплаенса, связанные с психологическим отрицанием самого факта своего заболевания, приводящие к нарушениям алгоритмов лечения [4].

Накапливается опыт лечения пациентов с ВЗК и сопутствующими заболеваниями (онкопатологией, туберкулезом, вирусным гепатитом). Несомненную сложность вызывает практическая реализация стандартов лечения ВЗК в ежедневной клинической практике в связи с наличием множества противопоказаний, продиктованных наличием сопутствующего заболевания. ЯК, в частности, протекает с развитием ряда внекишечных поражений, среди которых особое место отводится изменениям печени и желчевыводящих путей [5; 6]. Согласно литературным данным [6; 7], течение ЯК нередко сопровождается такими проявлениями патологии печени, как первичный склерозирующий холангит, гепатит с синдромом холестаза, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный цирроз, желчнокаменная болезнь. При этом частота и степень поражения печени коррелировали с распространенностью, тяжестью атаки и длительностью ЯК. В частности, при сочетании ЯК и первичного склерозирующего холангита един-

ственным средством, облегчающим течение этого тандема и снижающим риск малигнизации (колоректальной аденомы, холангиокарциномы), служат препараты урсодезоксихолевой кислоты [8]. В то же самое время среди населения отмечается по-прежнему высокая частота распространности инфицирования вирусным гепатитом С, при этом именно впервые выявленный хронический вирусный гепатит С входит в группу инфекционных заболеваний с наиболее значимым экономическим ущербом [9; 10].

Особый интерес представляет сочетание ВЗК и гепатита С как двух заболеваний с высокой социальной значимостью, практически в равной мере имеющих тенденцию к неуклонному прогрессированию и инвалидизирующему течению. При этом перед клиницистом встает задача непосредственного определения приоритетных направлений лечения с учетом возможных вариантов развития этих заболеваний, подбора препаратов, расчета возможных рисков и последствий, осложнений проводимого лечения.

Имеются результаты научных исследований, выявивших неблагоприятное влияние вирусного гепатита С не только на состояние печени, но и кишечника, что предполагает этиотропное значение инфекции для реализации развития клинической и гистологической картины ЯК [11]. В то же время применяемые в лечении ЯК препараты могут оказывать фармакодинамический эффект взаимовлияния как на ранее установленный у пациента на момент начала лечения хронический вирусный гепатит С (ХВГС), так и на приобретенный в ходе течения ЯК, что, в целом, может иметь непредсказуемые последствия, особенно в случае несвоевременной диагностики или отсутствия этиотропного лечения.

Результаты анализа клинических данных показывают, что у больных ЯК в сочетании с ХВГС короче периоды ремиссии, дольше сроки госпитализации, лечение чаще требует применения ГКС, внекишечные перианальные проявления встречаются чаще (29,5% по сравнению с 6%), при этом вирусный гепатит может являться как пусковым, так и отягчающим фактором при ЯК [12], например при хроническом вирусном гепатите В у больных ВЗК длительная комбинированная иммуносупрессивная терапия приводит к реактивации вирусной инфекции у HBs Ag-позитивных больных в 17 – 35% случаев [13].

Вирусные гепатиты могут стать серьезным обременением для лечения ВЗК по причине постепенного развития в цирроз, что может препятствовать назначению высокоэффективных, но гепатотоксичных препаратов [14], что чрезвычайно ограничивает прецизионный потенциал лечения ВЗК. Кроме того, пациенты с ВЗК и

хроническим вирусным гепатитом имеют повышенный риск фульминантной печеночной недостаточности [15] при использовании в лечении иммунодепрессантов. Распространенность инфекций HBV и HCV при ВЗК в популяции была высокой, начиная с результатов самых ранних эпидемиологических исследований [16]. Так, по результатам итальянского когортного исследования конца 1990-х гг., 24,7 пациентов имели хотя бы один положительный тест на ВГВ или ВГС [17]. Возможно, такой высокой распространенности способствовали инвазивные манипуляции в период, предшествовавший широкому применению скрининговых тестов. В дальнейшем, по данным зарубежных источников, распространенность вирусных гепатитов у больных ВЗК имела более низкие показатели, в частности, антитела к HCV (анти- HCV) были положительны от 0,9% до 1,8% [18], положительность по поверхностному антигену гепатита В (HbsAg) составляла от 0,3 до 0,7%, положительность антител к ядру гепатита В (anti-HBc) составила 7,5%, последние исследования у взрослых выявили схожие показатели частоты ВГВ и ВГСМ у пациентов с ВЗК с показателями в общей популяции (19; 20; 21; 22). Данных подобных исследований для популяции пациентов в РФ нет. Согласно результатам анализа количества пациентов с ВЗК и вирусным гепатитом С, госпитализированным в наше лечебное учреждение, частота соответствует данным общей популяции, это около 1% пациентов. Однако обращает на себя внимание более тяжелое и резистентное к терапии течение даже ограниченных дистальных поражений кишечника, часто рецидивирующее течение, нередко кортикостероидзависимое и кортикостероидрезистентное.

В настоящее время лечение вирусного гепатита С оптимизировано за счёт широкого применения пангенотипных препаратов, безинтерфероновых схем лечения, менее органотоксичных и высокоэффективных, что подтверждено проведенными исследованиями [23; 24].

Имеются единичные данные о применении препаратов ГИБТ (инфликсимаб) у больных с ЯК

и ХВГС, при этом течение ХВГС не осложнилось декомпенсацией [25; 26].

При сочетании ВЗК и гепатита С [13] противовирусная терапия способна вызвать обострение ВЗК, вопрос применения иммуносупрессоров и гормонов до сих пор остается спорным [27]. Противовирусное лечение может быть рекомендовано только при стабильном течении ВЗК и при условии регулярного контроля активности заболевания. Суммируя клинические данные об иммуносупрессивной терапии ВЗК, можно констатировать риск реактивации HCV-инфекции, который связан с использованием кортикостероидов и тиопуринов [28]. Их длительное применение, несмотря на снижение активности аминотрансфераз и уменьшение воспаления в печени, может сопровождаться высокой виремией и прогрессированием фиброза, может способствовать репликации вируса за счёт нарушения соотношения агрессивности вируса и иммунитета пациента на фоне иммуносупрессии [29]. Немаловажным является токсическое воздействие препаратов, применяемых для лечения ЯК, на печень у больных с ХВГС. Особую сложность при выборе терапии представляет применение препаратов генно-инженерной биологической терапии у больных ЯК при наличии у них ХВГС. Клинический подход к лечению у каждого из больных с сочетанием ЯК и ХВГС нуждается в индивидуальной оценке рисков и прогнозировании неблагоприятных явлений при реализации стандартной терапии с учетом возникающего симптомокомплекса с полиорганный вовлеченностью.

Дефиниция. Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее заболевание толстой кишки, характеризующееся тяжелым диффузным язвенно-воспалительным поражением ее слизистой оболочки [7].

Клинический случай. В нашу клинику обратился пациент А., 43 года, с жалобами на боль в животе, многократный жидкий стул с примесью крови и слизи, тенезмы, чувство дискомфорта в правом подреберье. Результаты объективного обследования с последующей динамикой приведены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика данных объективного обследования пациента А

Объективные данные	При первой госпитализации	При второй госпитализации
Общая оценка состояния	Средней степени тяжести	Удовлетворительное
Частота дефекация с кровью	До 15-ти раз в сутки	До 2-х раз в сутки
Пульс	85–90	67–75
Температура	max до 39 °С	Норма
Тенезмы	Есть	Нет
Внекишечные проявления	Нет	Нет

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациента А., 43 года

Данные лабораторного обследования	При первой госпитализации	При второй госпитализации	Референсный интервал
Гемоглобин	98 г/л	137г/л	(36.00-42.00)
Лейкоциты	11x10E9/л	5,7x10E9/л	(4.00-9.00)
Эритроциты	3,7x 10E12/л	4.48x 10E12/л	(3.90-4.70)
Тромбоциты	573x 10E9/л	253x 10E9/л	(150.00-400.00)
Гематокрит	27,60%	41.20 %	(36.00-42.00)
С-реактивный белок	45 мг/л	3 мг/л	(<8.00)
Аспаратаминотрансфераза	212 Ед/л	22.0 Ед/л	(0.0 - 35.0)
Аланинаминотрансфераза	220 Ед/л	15.0 Ед/л	(5.0 - 55.0)
Щелочная фосфатаза	370 Ед/л	248 Ед/л	(90 - 360)
Гаммаглутамилтрансфераза	35.00 Ед/л	27.00 Ед/л	(< 49.00)
Билирубин общий	70 мкмоль/л	20.00 мкмоль/л	(3.40 - 20.50)
Билирубин прямой	27 мкмоль/л	6.00 мкмоль/л	(< 8.60)
Na	132 ммоль/л	140 ммоль/л	(136 - 145)
K	3.90 ммоль/л	4.60 ммоль/л	(3.50 - 5.10)
Cl	100 ммоль/л	110 ммоль/л	(101 - 110)
ПЦР CMV	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
ПЦР TBC	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Фекальный кальпротектин	1050	35	50-120 мкг/г
p-ANCA	Положительно	Положительно	Отрицательно
c-ANCA	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
ANA антиядерные антитела	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
AMA	Отрицательно	Отрицательно	Отрицательно
Иммуноглобулин А	2,50 г/л	2,9 г/л	(0.65 - 4.80)
Иммуноглобулин G	20,04 г/л	13,7г/л	(6.50 - 16.00)
Иммуноглобулин М	2,08 г/л	2,03 г\л	(0.30 - 2.90)
Криоглобулины			(0.000 - 0.060)
ЦИК общая фракция	1,147 Ед. ОП	0.060	(0.040 - 0.100)
% фагоцитоза	52.00%		(50.00-70.00)
Спонтанный SCL	0.28		(0.02-0.18)
Спонтанный %ФПК	6.00%		(1.00-6.00)
Стимулированный SCL	0.27		
Стимулированный % ФПК	2.00%		(6.00-25.00)
Коэффициент мобилизации	0.96		(>1.50)
РНК HCV	Положительно	Отрицательно	Отрицательно
Генотип HCV	Генотип 1		
Количество копий генотипа	6,2x10 ⁴ МЕ/мл		
Железо сывороточное	3,7 мкмоль/л	11,5 мкмоль/л	(4.50 - 28.00)
Общий белок	61,3	78.20 г/л	(62.00 - 81.00)
Альбумины	39%	71.00 %	(32.00 - 52.00)
Альбумины (конц.)	33,86г/л	46,74 г/л	(35.00 - 51.00)
a1-Глобулины	3,70%	5.10 %	(2.90 - 4.90)
a1-Глобулины (конц.)	2,32 г/л	3.37 г/л	(1.90 - 4.60)
a2-Глобулины	11,40%	10.00 %	(7.00 - 11.00)
a2-Глобулины (конц.)	7,16 г/л	6.60 г/л	(4.80 - 10.50)
b-Глобулины	9,30%	11.60 %	(11.10 - 18.80)
b-Глобулины (конц.)	5,84 г/л	7.66 г/л	(4.80 - 11.00)
g-Глобулины	17,10%	22.00 %	(8.00 - 16.00)
g-Глобулины (конц.)	10,74 г/л	14.52 г/л	(6.20 - 15.10)
Коэффициент альбумин/глобулины	1.84	1.05	(1.20 - 1.80)

Из анамнеза известно, что считает себя больным с 2016 г., когда впервые стал отмечать жидкий стул с примесью крови. По месту жительства обследован, выполнена фиброколоноскопия, установлен диагноз Язвенный колит, дистальный проктосигмоидит, умеренной степени активности. В течение года было проведено три курса индукции ремиссии с помощью глюкокортикостероидов на фоне непрерывного приема месалазина в дозе 4 г в сутки. За период лечения отмечал улучшение состояния на фоне приема кортикостероидов, с возобновлением симптоматики при отмене гормональной терапии. В отделение гастроэнтерологии ГБУЗ-НИИ ККБ № 1 пациент был направлен в 2017 г. по поводу резкого ухудшения самочувствия, учащения стула. Обследован лабораторно и инструментально. Результаты данных лабораторного обследования приведены в табл. 2.

По данным проведенной во время госпитализации фиброколоноскопии, слизистая оболочка толстой кишки на всём протяжении была гиперемирована, отмечались множественные геморрагии, петехиальные изменения, поверхностные эрозии. Колоноскоп был проведён до уровня терминального отдела подвздошной кишки, осмотрена баугиниева заслонка, патологии её не выявлено. Взята множественная биопсия из нескольких отделов толстой кишки. По данным ПГИ, в слизистой оболочке толстой кишки выявлено выраженное воспаление с лимфоидной инфильтрацией, поверхностные изменения в архитектонике крипт с элементами клеточной метаплазии.

Результаты оценки по Schroeder K.W. (1987) эндоскопической активности заболевания в динамике приведены в табл. 3.

На основании совокупности результатов данных клинического, лабораторного и инструментального исследования, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению язвенного колита [1], пациенту установлен диагноз: Язвенный колит, тотальное поражение, умеренной степени активности,

средне-тяжелая атака. Назначена терапия: Месалазин 500 мг по 2 таб. 4 раза в день. Тогда же, при скрининговом обследовании у пациента выявлены маркеры вирусного гепатита С, после выполнения полимеразной цепной реакции выявлена РНК вируса гепатита С, генотип 1, количество копий $6,2 \times 10^4$ МЕ/мл. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение трансаминаз (АЛТ 220 Ед/мл, АСТ 212 Ед/мл), билирубин общий 70 мкмоль/л. Принято решение не проводить индукцию ремиссии кортикостероидами с последующим назначением цитостатика азатиоприна с целью консолидации ремиссии в связи с риском активации течения хронического вирусного гепатита С.

Пациент консультирован инфекционистом. Учитывая прогрессирующий характер течения ЯК у пациента, необходимость решения вопроса о продолжении лечения с применением гормональной терапии и цитостатиков, была рекомендована пангенотипная противовирусная терапия Велпанатом (софосбувир 400 мг, велпатасвир 100 мг) по схеме 1 таблетка в день в течение 12 недель. В последующем в состоянии пациента отмечалось улучшение. Уменьшилась кратность стула до 2-х раз в сутки, отсутствовала примесь крови и слизи в стуле. Купирован болевой синдром. После проведенного лечения у пациента результат полимеразной цепной реакции на РНК HCV был отрицательным, отмечалась положительная динамика биохимических показателей цитолиза. В последующем пациент принимал поддерживающую дозу Месалазина — 1,5 г в сутки.

При контрольном обращении в клинику в 2018 г. выполнена скрининговая фиброколоноскопия, по данным которой аппарат был проведен в купол слепой кишки, илеоцекальный канал губовидной формы, смыкается. Тонус в области физиологических сфинктеров сохранен. Слепая кишка — без особенностей, ободочная кишка — слизистая розовая, сосудистый рисунок — чёткий, складки — циркулярные. Прямая кишка: слизистая гиперемирована, разрыхле-

Таблица 3

Результаты эндоскопического исследования пациента А. в динамике

Проявления эндоскопической активности	При первой госпитализации	При второй госпитализации
Гиперемия	На всем протяжении	Отсутствует
Сосудистый рисунок	Смазан	Сохранен
Контактная ранимость	Выраженная ранимость	Норма
Изъязвления	На всем протяжении	Отсутствуют
Протяженность	Тотальное поражение	Проктит

на, с плоскими эрозиями. Складки сглажены. Взята биопсия. Микроскопическое описание: слизистая оболочка толстой кишки с деформацией отдельных единичных крипт, умеренным регенераторными изменениями эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки выявляется умеренная лимфо-макрофагальная инфильтрация с примесью большого числа эозинофильных лейкоцитов, без формирования крипт-абсцессов в биоптатах, что может соответствовать гистологической ремиссии.

На момент обращения пациента показатели маркеров воспаления (С-реактивный белок, фекальный кальпротектин) были в пределах референсных значений. При детальном обсуждении совместно с врачами-инфекционистами, иммунологами дальнейшей тактики лечения на основании анализа результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования показаний к применению иммуносупрессии не получено. Пациенту рекомендована стандартная схема терапии дистального поражения толстой кишки — 3 г месалазина в сутки с последующим выполнением контроля (биохимический, эндоскопический, морфологический скрининг) и снижением дозы до поддерживающей (2 г в сутки) при достижении эндоскопической, лабораторной и гистологической ремиссии. Назначение гормональной терапии глюкокортикостероидами с целью индукции ремиссии не потребовалось. В дальнейшем пациенту рекомендован ежегодный скрининг вирусного гепатита С (полимеразная цепная реакция на РНК вируса), наблюдение инфекциониста.

Выводы

Представленный клинический случай иллюстрирует необходимость своевременной диагностики сопутствующей патологии, индивидуального подхода к каждому пациенту, в особенности с сочетанием ЯК и ХВГС, в связи с трудностями выбора тактики лечения, воз-

никающими перед клиницистом, необходимостью оценки рисков со стороны пациента. В отечественной литературе подобные случаи освещаются редко, опыт практического клинического применения ПВТ у больных с ЯК всякий раз является результатом полимодального взаимодействия многопрофильной бригады врачей-специалистов. В данном случае избранная тактика лечения позволила исключить этап использования глюкокортикостероидов для индукции ремиссии, а также последующего применения иммуносупрессии у пациента благодаря достижению клинической ремиссии в результате снижения активности заболевания после применения противовирусной терапии по поводу гепатита С. Таким образом, оптимально избранная тактика обеспечивает благоприятный прогноз для жизни и трудоспособности пациента. Раннее распознавание сопутствующего, часто и длительно субклинически протекающего хронического вирусного гепатита С чрезвычайно важно для больных ВЗК. Это особенно актуально в связи с ростом заболеваемости ВЗК, а также большой распространенностью вирусного гепатита С среди населения. За последние 5 лет в нашей клинике число выявленных случаев сочетания хронического гепатита С и ВЗК возросло от 2–5 в год до 12–15 пациентов в год, с преобладанием среди них лиц мужского пола. Своевременно начатая противовирусная терапия повышает качество жизни, улучшает биохимические показатели, способствует снижению гистологической активности обоих процессов; позволяет продлить ремиссию, предотвратить осложнения, оказывает положительное влияние на работоспособность, качество и продолжительность жизни.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproктология*. 2019;18(4):7-36. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
2. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., и др. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54-62. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. Клинические рекоменда-
- ции по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Москва, 2017. - 31 с.
4. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А., Харитонов А.Г. Можно ли предвидеть неблагоприятное течение язвенного колита? *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2012;4(1):41-47. eLIBRARY ID: 17895722
5. Дорофеев А.Э., Дорофеева А.А. Поражения печени у больных неспецифическим язвенным колитом. *Гастроэнтерология*. 2017;51(32):115. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101701
6. 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

7. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. (ред.) *Неспецифические воспалительные заболевания кишечника*. Москва: Миклош; 2008.
8. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство. *Доктор.Ру*. 2017;12(141):24–29. eLIBRARY ID: 30601401
9. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад*. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019.
10. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск*. Под ред. А.Б.Жебруна, В.И.Покровского. СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2013.
11. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. *Российский медицинский журнал*. 2001;2:13–18.
12. Бабков А.А., Михальченко А. И., Мосендз Е.В. Клинические аспекты неспецифического язвенного колита в сочетании с вирусным гепатитом С. *Украинский медицинский журнал*. 2013;1(93):24.
13. Румянцев В.Г., Буеверов А.О., Богомолов П.О. Воспалительные заболевания кишечника и хронический гепатит С: терапевтическая стратегия. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;3:3-8. eLIBRARY ID: 23488463
14. Saubermann LJ, Deneau M, Falcone RA, Murray KF, Ali S, Kohli R, et al. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):639-652. doi: 10.1097/MPG.0000000000001492
15. Pott-Junior H, Bricks G, Grandi G, Figueiredo Senise J, Castelo Filho A. Sofosbuvir in combination with daclatasvir or simeprevir for 12 weeks in noncirrhotic subjects chronically infected with hepatitis C virus genotype 1: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(3):365-371. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.007
16. Abasov IT, Isaev EG, Iof IM. The condition of the biliary tract and cholestercion in cases of ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 1985;32(3):138-40. PMID: 4018708.
17. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, D'Incà R, Castiglione F, De Nigris F, et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(4):287-94. doi: 10.1097/00054725-200111000-00002
18. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):619-33. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04570.x.
19. Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, Armuzzi A, Covino M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Crohns Colitis*. 2013;7(2):113-9. doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.001
20. Lin MV, Blonski W, Buchner AM, Reddy KR, Lichtenstein GR. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1149-56. doi: 10.1007/s10620-012-2457-0
21. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, Mínguez M, Merino O, Gisbert JP, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):57-63. doi: 10.1038/ajg.2008.4. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):801.
22. Wisniewski A, Kirchgessner J, Seksik P, Landman C, Bourrier A, Nion-Larmurier I, et al. Increased incidence of systemic serious viral infections in patients with inflammatory bowel disease associates with active disease and use of thiopurines. *United European Gastroenterol J*. 2019;8(3):303-313. doi: 10.1177/2050640619889763
23. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Гейвандова Н.И., Зубкин М.Л. и др. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатавира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):52-62. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62.
24. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389-397. doi: 10.1002/hep.29081
25. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1700-11. doi: 10.1093/rheumatology/ker190.
26. Loras C, Gisbert JP, Saro MC, Piqueras M, Sánchez-Montes C, Barrio J, et al. Impact of surveillance of hepatitis b and hepatitis c in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF therapies: multicenter prospective observational study (REPENTINA 3). *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1529-38. doi: 10.1016/j.crohns.2014.06.009
27. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Strofollini T, Vitale R, Sansone S, et al. Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 1:S40-8. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60691-3.
28. Danese S, Banerjee R, Cummings JF, Dotan I, Kotze PG, Leong RWL, et al. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. *Intest Res*. 2018;16(4):522-528. doi: 10.5217/ir.2018.00073
29. Park SK, Choi CH, Chun J, Lee H, Kim ES, Park JJ, et al. Prevention and management of viral hepatitis in inflammatory bowel disease: a clinical practice guideline by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intest Res*. 2020;18(1):18-33. doi: 10.5217/ir.2019.09155.
30. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625-9. doi: 10.1056/NEJM198712243172603

Информация об авторах

Космачева Елена Дмитриевна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России; заместитель главного

Information about the authors

Elena D. Kosmacheva, Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Therapy No 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of Kuban State Medical University, Chief Cardiologist of the Krasnodar Territory. Deputy Chief Physician for Medical Affairs of Region Clinical Hospital No.

врача, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Яковенко Мария Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующая отделением гастроэнтерологии, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: eg12@bk.ru.

Юмукян Кнара Андраниковна, аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, врач-гастроэнтеролог; ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, Краснодар, Россия. E-mail: yumukyan_ka@mail.ru.

1– S.V. Ochapovsky Research Institute, Krasnodar, Russia. E-mail: kosmachova_h@mail.ru.

Maria S. Iakovenko, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of Therapy No 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of Kuban State Medical University, chief of gastroenterology department Region Clinical Hospital No. 1 – S.V. Ochapovsky Research Institute, Krasnodar, Russia. E-mail: eg12@bk.ru.

Knara A. Yumukyan, student of Department of Therapy No 1 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of Kuban State Medical University, gastroenterologist of gastroenterology department Region Clinical Hospital No. 1 – S.V. Ochapovsky Research Institute, Krasnodar, Russia. E-mail: yumukyan_ka@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-103-115

РОСТОВСКОЕ ОБЛАСТНОЕ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ (90-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ПОСВЯЩАЕТСЯ)



В.П. Терентьев, А.И. Чесникова, В.А. Сафроненко, М.З. Гасанов

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

В статье представлен исторический материал, раскрывающий деятельность Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов от истоков его зарождения до настоящих дней. Летопись научной терапевтической школы неразрывно связана с историей развития Донской медицины, у истоков которой стояли выдающиеся ученые и интернисты Юга России. В октябре 2020 г. Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов отметило свой 90-летний юбилей.

Ключевые слова: Общество донских врачей; Завадский И.В.; Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов.

Для цитирования: Терентьев В.П., Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Гасанов М.З. Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов: история и современность (90-летнему юбилею посвящается). *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):103-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-103-115.

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

ROSTOV REGIONAL SCIENTIFIC MEDICAL SOCIETY OF THERAPISTS: HISTORY AND PRESENCE (DEDICATED TO THE 90TH ANNIVERSARY)

V.P. Terentyev, A.I. Chesnikova, V.A. Safronenko, M.Z. Gasanov

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

The article presents historical material revealing the activities of the Rostov Regional Scientific Medical Society of Therapists from its origins to the present day. The chronicle of the scientific therapeutic school is inextricably linked with the history of the development of Don medicine, at the origins of which were outstanding scientists and internists of the South of Russia. In October 2020, the Rostov Regional Scientific Medical Society of Therapists celebrated its 90th anniversary.

Key words: Society of Don doctors; Zavadsky Igor Vladimirovich; Rostov Regional Scientific Medical Society of Therapists.

For citation: Terentyev V.P., Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Gasanov M.Z. Rostov Regional Scientific Medical Society of Therapists: History and Present (dedicated to the 90th anniversary). *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):103-115. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-103-115.

Corresponding author: Safronenko Victoria, v.chugunova@mail.ru.

Профессиональные медицинские сообщества врачей в России стали создаваться с начала XIX столетия. Первые врачебные сообщества появились в Москве и Петербурге, затем в Одессе, Казани, Новочеркасске и других городах. Общества создавались по инициативе прогрессивных ученых и врачей, а не государствен-

ной властью. Общество донских врачей одним из первых на Юге России было организовано в г. Новочеркасске, столице Донского казачества, 18 декабря 1871 г. Это общество сыграло значительную роль в развитии медицинской науки и здравоохранения не только на Дону, но и на всём Северном Кавказе.

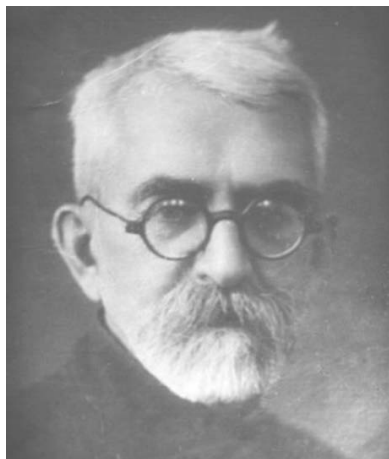


Фото 1. Завадский И.В.
(1875–1944 гг.)

Сегодня Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов (РОНМОТ), старейшее на Юге России, отмечает 90 лет! Оно было образовано в 1930 г. по инициативе профессора **Завадского Игоря Владимировича** (1875–1944 гг.) (фото 1). К моменту организации общества он уже в течение 14 лет заведовал кафедрой госпитальной терапии, создав замечательную клиническую и научную школу. Необходимость распространения клинических и научных знаний в практическое здравоохранение, а также поиск путей решения трудных клинических задач требовал непосредственного профессионального общения (фото 2).

С момента своего существования терапевтическое общество занималось как проблемами академического характера, так и практически-



Фото 2. Заседание терапевтического общества, г. Ростов-на-Дону, 1930 г.

ми вопросами здравоохранения. Уже с первых заседаний общества в его работе демонстрировались интересные клинические случаи, готовились доклады по актуальным проблемам внутренней патологии того времени. Особое внимание уделялось борьбе с холерой, брюшным тифом, бруцеллёзом, протозойными заболеваниями кишечника. Яркие выступления сотрудников медицинского института и практических врачей, блестящие, пронизанные глубинным анализом и богатым клиническим опытом, лекции профессора Завадского играли большую роль в формировании клинического мышления терапевтов области, повышении их профессионального мастерства.

С 1933 по 1954 гг. славные традиции общества были поддержаны и приумножены новым руководителем — профессором **Абрамом Соломоновичем Вороновым** (1899–1975 гг.) (фото 3).



Фото 3. Воронов А.С.
(1899–1975 гг.)

Профессор Воронов А.С. был непревзойдённым оратором и импровизатором, однако за кажущейся лёгкостью импровизации стояли большой клинический опыт, огромный объём знаний, острый ум, удивительная наблюдательность и редкостное умение охватить суть вопроса одной фразой, а иногда и одним словом внести ясность. Конференции, организованные обществом, посвящались обобщению результатов деятельности медицинской науки и практического здравоохранения. В работе терапевтического общества в те годы активно рассматривались проблемы гематологии, профессиональной патологии и казуистические редкие случаи патологии внутренних органов.

Во время Великой Отечественной войны общество терапевтов не имело возможности проводить заседания, но уже в январе 1945 г. оно возобновило свою работу. В 1946 г. состоялась первая послевоенная научная конференция, на которой были заслушаны 50 докладов. Особым достижением того времени было создание А.С. Вороновым более 20 научно-учебных фильмов, которые использовались для демонстрации на заседаниях общества, проводимых дважды в месяц. С 1954 г. председателем РОНМОТ был избран заведующий кафедрой факультетской терапии профессор **Иван Кузьмич Грабенко** (1899-1969 гг.) (фото 4). В эти годы ученые Ростовского медицинского института начали активно разрабатывать проблемы сердечно-сосудистой патологии, что нашло отражение и в тематике заседаний общества терапевтов.



Фото 4. Грабенко И.К.
(1899–1969 гг.)

В 1962 г. общество возглавил талантливый врач, педагог, ученый и авторитетнейший клиницист того времени **Николай Михайлович Иванов** (1895-1977 гг.) (фото 5). В том же году усилиями правления общества и Ростовского областного отдела здравоохранения была проведена 1-я областная конференция врачей-

терапевтов, посвящённая организации терапевтической службы, клинике и лечению острой и хронической коронарной недостаточности, клинике и лечению пневмоний и гнойных заболеваний лёгких.



Фото 5. Иванов Н.М.
(1895–1977 гг.)

Члены общества вели большую работу по оказанию помощи органам практического здравоохранения. Профессор Иванов Н.М. организовал своеобразные «курсы усовершенствования»: в последнюю среду каждого месяца заведующие кардиоревматологическими кабинетами всех поликлиник города проводили свой рабочий день в клинике, где разбирались трудные больные, читались лекции.

С 1972 г. председателем РОНМОТ был профессор **Борис Иванович Воробьев**, один из самых популярных клиницистов своего времени, что определялось как его профессиональными качествами, так и широтой интересов, большими организаторскими способностями и высокой общей культурой (фото 6). Сферой научных и клинических интересов стали проблемы диагностики, лечения и реабилитации инфаркта



Фото 6. Воробьев Б.И.

миокарда, тромбоэмболических расстройств, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, получившие отражение в многочисленных научных трудах, методических работах и выступлениях на заседаниях общества. Большое внимание уделялось демонстрации редких, казуистических случаев, сложных больных. Пропагандировались новые методы диагностики и лечения.

Вместе с профессором Воробьевым в работе общества принимали активное участие профессора Антонина Георгиевна Пономарева, Лев Борисович Андреев, Энергий Дмитриевич Бровкович, доцент Татьяна Игоревна Завадская и др.

В 1993 г. Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов возглавил заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 **Владимир Петрович Терентьев**. РОНМОТ совершенствовало методы своей деятельности. Обновлялись формы работы, каждое заседание общества проводилось с участием ведущих специалистов страны. Заседания носили тематический характер. Следуя принципам доказательной медицины, лекторы все чаще использовали результаты многоцентровых международных и российских исследований.

Традиционными стали заседания, посвященные обсуждению результатов крупнейших международных конференций и съездов, активными участниками которых являлись члены правления РОНМОТ. Свидетельством признания больших заслуг Ростовского терапевтического общества явилось его награждение в 2000 г. решением Президиума Российского научного медицинского общества терапевтов медалью С.П. Боткина.

«РОНМОТ в составе Российского научного медицинского общества терапевтов по своей науч-

но-практической деятельности входит в первую десятку, и поэтому каждый из активных членов Ростовского терапевтического общества входит в состав членов Всемирного общества интернистов (ISIM)», – отметил академик А.П. Голиков на юбилейном заседании, посвященном 75-летию общества.

С 2008 г. Ростовское областное научно-медицинское общество терапевтов возглавляет д.м.н., профессор **Чесникова Анна Ивановна**. Сохраняя традиции своего учителя, она продолжила активную организационно-образовательную деятельность. Сегодня общество объединяет более 1500 врачей-интернистов Ростовской области. Ежемесячные заседания терапевтического общества, посвященные различным вопросам внутренней патологии, стали традиционными, привлекают всё большее внимание как опытных клиницистов, так и молодых врачей.

В декабре 2009 г. в Москве прошел Съезд терапевтов России, посвященный 100-летию Российского научного медицинского общества терапевтов. Ростовское терапевтическое общество было признано одним из лучших в России и награждено юбилейной медалью за активную научную и образовательную деятельность.

Основной целью РОНМОТ является обеспечение непрерывного медицинского образования врачей. За последние годы правлением областного терапевтического общества были проведены: Съезды терапевтов Юга России (2000, 2009, 2011, 2013, 2015, 2017, 2019 гг.), Пленумы Российского общества терапевтов и межрегиональные конференции терапевтов Юга России (2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2010, 2012, 2014, 2016, 2018 гг.), многочисленные областные научно-практические конференции (фото 7–10).



Фото 7. Конкурс молодых ученых в рамках III Съезда терапевтов ЮФО, Ростов-на-Дону, 2013 г.



Фото 8. Участники IV Съезда терапевтов ЮФО, Ростов-на-Дону, 2015 г.



Фото 9. Межрегиональная конференция терапевтов Юга России, 2016 г.



Фото 10. Главный терапевт МЗ РФ, член-корр. РАН, проф. Драпкина О.М. с участниками совещания главных специалистов субъектов ЮФО в рамках Межрегиональной конференции терапевтов ЮФО, Ростов-на-Дону, 2018 г.

Особенностью мероприятий, проводимых правлением Ростовского терапевтического общества при поддержке РНМОТ, — обширная география участников. Около тысячи специалистов из ЮФО и различных регионов страны, как правило, участвовали в работе съездов и межрегиональных конференций. Высокий статус проводимым форумам придавало участие ведущих российских и зарубежных ученых.

В структуре общества создавались и активно функционируют в настоящее время региональные профессиональные сообщества иммунологов, кардиологов, нефрологов, врачей общей практики, гастроэнтерологов, эндокринологов, специалистов по сердечной недостаточности.

Члены Правления РОНМОТ вносят существенный вклад в совершенствование организационно-методической работы терапевтической службы, являясь соавторами Национальных и региональных рекомендаций, практических руководств и методических разработок. В работе регионального отделения РНМОТ наиболее активное участие принимают ведущие ученые РостГМУ.

Шлык Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии ФПК и ППС РостГМУ, ректор РостГМУ (фото 11). Является председателем Ростовского областного общества кардиологов, членом Правления Российского кардиологического общества и Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, членом Европейского общества кардиологов.



Фото 11. Шлык С.В.

Дроботя Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиоревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС, проректор по учебной работе РостГМУ (фото 12). Является членом Правления Ростовского областного общества

кардиологов и Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, а также членом Российского и Европейского кардиологических обществ.



Фото 12. Дроботя Н.В.

Волкова Наталья Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3, проректор по научной работе РостГМУ (фото 13). Член экспертной группы по профилю «Эндокринология» МЗ РФ, член рабочей группы по созданию национальных клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов, член Endocrine Society, European Association for the Study of Diabetes и European Thyroid Association, член Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов.



Фото 13. Волкова Н.И.

Терентьев Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, полномочный представитель Российского научного медицинского общества терапевтов в Южном федеральном округе, член Правления Ростовского областного научно-медицинского общества

терапевтов и Ростовского областного общества кардиологов, член Европейского и Российского кардиологических обществ, Заслуженный врач РФ (фото 14).



Фото 14. Терентьев В.П.

Чесникова Анна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, председатель Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов и Южно-российского отделения Общероссийского общества специалистов по сердечной недостаточности, член Правления Российского кардиологического общества, Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по Сердечной недостаточности», Ростовского областного общества кардиологов, член Центрального Совета Российского научного медицинского общества терапевтов, член Европейского общества кардиологов, главный внештатный терапевт Южного Федерального округа (фото 15).



Фото 15. Чесникова А.И.

Кастанаян Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заве-

дующий кафедрой внутренних болезней № 2 РостГМУ, Заслуженный врач РФ. Является членом Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов и Ростовского областного общества кардиологов, а также членом Европейского кардиологического общества (фото 16).



Фото 16. Кастанаян А.А.

Шавкута Галина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС (фото 17). Главный внештатный специалист по общей врачебной практике Ростовской области и Южного Федерального округа, председатель секции главных специалистов по общей врачебной практике (семейной медицине) Ростовской области, член Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов.



Фото 17. Шавкута Г.В.

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Ростовского государственного медицинского университета (фото 18). Главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Ростовской области, председатель Объединения гастроэнтерологов Дона, член Президиума Российской Гастроэнтерологической Ассоциации, член Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов.



Фото 18. Ткачев А.В.

Багмет Александр Данилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии РостГМУ, Заслуженный врач РФ (фото 19). Является членом Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов и Ростовского областного общества кардиологов, членом Российского и Европейского кардиологических обществ.



Фото 19. Багмет А.Д.

Батюшин Михаил Михайлович — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2 РостГМУ (фото 20). Заведующий нефрологическим отделением клиники РостГМУ, главный внештатный нефролог Северо-Кавказского федерального округа, председатель Ростовского областного общества нефрологов,

член Правления научного общества нефрологов России и Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов.



Фото 20. Батюшин М.М.

Хрипун Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1, директор Областного сосудистого центра ГБУ РО «РОКБ» (фото 21). Является главным внештатным кардиологом Ростовской области и Южного Федерального округа, членом Правления Ростовского областного общества кардиологов и Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, а также членом Российского и Европейского кардиологических обществ.



Фото 21. Хрипун А.В.

Затонский Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 2, заведующий отделением терапии № 1 МБУЗ ГБ №4 (фото 22). Заслуженный врач РФ. Является заместителем председателя Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов, членом

Российского, Ростовского и Европейского кардиологических обществ.



Фото 22. Затонский С.А.

Кудинов Владимир Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 (фото 23). Является председателем ассоциации эндокринологов Ростовской области, членом Правления Российской ассоциации эндокринологов и Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов.



Фото 23. Кудинов В.И.

Сафроненко Виктория Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1 (фото 24). Является секретарем Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов и Южно-российского отделения Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по Сердечной недостаточности», а также членом Российского научного медицинского общества терапевтов и Российского кардиологического общества.



Фото 24. Сафроненко В.А.

Активными членами Правления являются также ведущие клиницисты г. Ростова-на-Дону и Ростовской области **Лондон Евгений Михайлович** (заведующий терапевтическим отделением № 1 ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр» г. Ростова-на-Дону, Заслуженный врач РФ), **Леденева Елизавета Георгиевна** (заведующая дневным стационаром МБУЗ ГП № 2, главный внештатный терапевт Управления здравоохранением г. Таганрога), **Лаврик Елена Александровна** (к.м.н., заведующая отделением кардиологии МБУЗ ЦГБ г. Азова, главный кардиолог г. Азова), **Мельникова Елена Генриховна** (врач кардиолог, с 1995 по 2015 гг. являлась главным кардиологом г. Азова, Заслуженный врач РФ), **Нешин Сергей Георгиевич** (врач МСЧ УФСБ по РО).

Являясь мощным общественным объединением терапевтов области, общество ярко сочетает в себе как традиции клиницистов прошлого столетия, так и современные технологии непрерывного последипломного образования врачей, что позволяет поддерживать неугасающий интерес интернистов к его работе.

Ежегодно в рамках работы Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов проводится два межрегиональных мероприятия для терапевтов Южного Федерального округа, 8–10 образовательных школ, а также 12–15 тематических заседаний общества с участием ведущих ученых и клиницистов страны. Заседания РОНМОТ обычно проходят в конференц-зале административного корпуса РостГМУ (фото 25).

Члены Правления Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов считают одной из главных своих задач непрерывное совершенствование профессиональных знаний врачей региона. С этой целью проводятся выездные заседания РОНМОТ в городах и районах Ростовской области, на которых ведущие специалисты Ростовского государственного медицинского университета представляют основные положения современных клинических рекоменда-

даций, знакомят врачей с новыми подходами к диагностике и лечению различных заболеваний, что, безусловно, способствует повышению профессионального уровня специалистов области.

Особое внимание Правление РОНМОТ уделяет образовательным программам для пациентов. Учитывая роль первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний в снижении заболеваемости и смертности, члены Правления общества проводят различные образовательные мероприятия для населения области: «Праздник здорового сердца», Школы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и другие (фото 26).

С 2010 г. Правление РОНМОТ принимает активное участие в организации «Общеввропейских Дней знаний о сердечной недостаточности»,

которые проводятся в нашей стране Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) под эгидой Ассоциации по сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. Ежегодно в мае в Ростове-на-Дону и городах Ростовской области (Азове, Волгодонске, Таганроге, Каменске-Шахтинском, Шахты и др.) проводятся научно-практические конференции для врачей и Школы для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, посвященные актуальным вопросам профилактики, диагностики и лечения сердечной недостаточности. Больные и их родственники получают образовательные материалы, подготовленные Российским Обществом специалистов по сердечной недостаточности (фото 27–31). За активное проведение «Общеввропейских



Фото 25. Заседание РОНМОТ, 2016 г.



Фото 26. Проф. Терентьев В.П. и доц. Кудинов В.И. проводят «Праздник здорового сердца» в г. Таганроге, 2015 г.



Фото 27. «Дни знаний о сердечной недостаточности» в г. Аксай проводит проф. Терентьев В.П., 2013 г.



Фото 28. «Дни знаний о сердечной недостаточности» в г. Азове проводит член Правления РОНМОТ Мельникова Е.Г., 2015 г.



Фото 29. Школу для пациентов ОБ № 2 г. Ростова-на-Дону проводит к.м.н. Коломацкая О.Е., 2016 г.



Фото 30. «Дни знаний о сердечной недостаточности» в г. Азове, проф. Чесникова А.И. проводит школу для пациентов, 2019 г.

Дней знаний о сердечной недостаточности» Президент ОССН академик РАН Беленков Ю.Н. неоднократно награждал ведущих специалистов Ростовской области, а наше областное общество терапевтов дважды получало Гранты на проведение образовательных мероприятий для пациентов.

16 октября 2020 г. в Ростовском государственном медицинском университете состоялась межрегиональная online-конференция терапевтов Южного федерального округа, посвященная 90-летию Ростовского государственного медицинского университета и 90-летию Ростовского областного научно-медицинского общества терапевтов (фото 32).

В конференции приняли участие 226 терапевтов, кардиологов, врачей общей практики Юга России. Активное участие в работе конференции приняли главные терапевты субъектов округа.

С программными докладами выступили ведущие специалисты из Волгограда, Краснодара и Ростова-на-Дону. Важным событием явилось участие в юбилейной межрегиональной конференции главного специалиста по терапии и общей врачебной практике Минздрава РФ член-корреспондента РАН Драпкиной О.М., подчеркнувшей значимость проводимого мероприятия для терапевтов региона.



Фото 31. «Дни знаний о сердечной недостаточности» в сосудистом центре ОКБ проводят проф. Чесникова А.И. и к.м.н. Годунко Е.С., г. Ростова-на-Дону, 2019 г.



Фото 32. Программа Межрегиональной конференции терапевтов ЮФО, посвященная 90-летию юбилею РостГМУ и РОНМОТ

Информация об авторах

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.

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.

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. E-mail: v.chugunova@mail.ru.

Гасанов Митхат Зулфугар-оглы, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

Правление общества с оптимизмом смотрит в будущее и выражает надежду на то, что впереди региональное терапевтическое сообщество ждёт плодотворная совместная работа, направленная на объединение усилий медицинской науки и практического здравоохранения, совершенствование специализированной терапевтической помощи населению области, внедрение лечебно-диагностических инновационных технологий с целью повышения профессиональной компетенции врачей Дона.

Отмечена очередная юбилейная яркая дата, каждый прожитый день — уникальная крупица человеческих отношений, тяжёлого врачебного труда, неумолимых будней ученых — становится достоянием истории, отражая связь времён и поколений. История Ростовского областного терапевтического общества продолжается...

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Vladimir P. Terentyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Internal Medicine Department №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0001-5022-0413.

Anna I. Chesnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Internal Medicine Department №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-9323-592X.

Victoria A. Safronenko, Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Internal Medicine Department №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-6965-5019. E-mail: v.chugunova@mail.ru.

Mitkhat Z. Gasanov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. prof., Internal Medicine Department №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5856-0404.

© Коллектив авторов, 2020
DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-116-120

«ХОЛЕРНОЕ» ЛЕТО ДОКТОРА ЧЕХОВА: К 160-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ А.П. ЧЕХОВА

Ю.С. Жарова, В.П. Терентьев, Л.В. Жаров

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

Статья посвящена участию А.П. Чехова в борьбе с эпидемией холеры 1892 г., а также первому лету, проведенному им в усадьбе Мелихово. Сегодня Мелихово — один из главных чеховских музеев. Материалы содержат выдержки из писем А.П. Чехова за 1892 г., а также воспоминания его друзей об этом периоде жизни писателя.

Ключевые слова: А.П. Чехов; эпидемия; юбилей А.П. Чехова.

Для цитирования: Жарова Ю.С., Терентьев В.П., Жаров Л.В. «Холерное» лето доктора Чехова: к 160-летию со дня рождения А.П. Чехова. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(3):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-116-120.

Контактное лицо: Юлия Сергеевна Жарова, molekuladnk@mail.ru.

«CHOLERA» SUMMER OF DOCTOR CHEKHOV: ON THE 160TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF A.P. CHEKHOV

Yu.S. Zharova, V.P. Terentyev, L.V. Zharov

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

The article is devoted to the participation of A.P. Chekhov in the fight against the cholera epidemic of 1892, as well as the first summer he spent at the Melikhovo estate. Today Melikhovo is one of the main Chekhov museums. The materials contain excerpts from the letters of A.P. Chekhov for 1892, as well as the recollections of his friends about this period of the writer's life.

Keywords: A.P. Chekhov; epidemic; anniversary of A.P. Chekhov.

For citation: Zharova Yu.S., Terentyev V.P., Zharov L.V. «Cholera» summer of doctor Chekhov: on the 160th anniversary of the birth of A.P. Chekhov. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2020;1(3):116-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-3-116-120.

Corresponding author: Zharova Yulia Sergeevna, molekuladnk@mail.ru.



Чехов А.П. (1893)

29 января 2020 г. исполнилось 160 лет со дня рождения Антона Павловича Чехова, писателя, врача и драматурга с мировым именем. Личность этого человека и сегодня является предметом дискуссий, а его литературное наследие — сплав медицинской и творческой деятельности — вызывает интерес как обыкновенного читателя, так и исследователя жизни Чехова.

Биографами жизнь А.П. Чехова делится на четыре периода, связанные с его проживанием в Таганроге, Москве, Мелихово и Ялте; особняком стоит поездка на Сахалин [1]. Пожалуй, наиболее ярким периодом был мелиховский (1892 – 1899 гг.): в это время было создано около 40 произведений, в том числе «Палата № 6», «Три года», «Дом с мезонином», «Моя жизнь», «Человек в футляре», «Чайка», закончена книга «Остров Сахалин». Впечатления от жизни в Мелихово не

оставляли Антона Павловича и после переезда: им были написаны «Мужики», «На подводе», «Новая дача», «По делам службы», «В овраге».

Неслучайно сегодня дом-усадьба в Мелихово — один из главных чеховских музеев. Этот период в биографии писателя важен не только в профессиональном, но и в личном отношении: здесь семья Чеховых обрела настоящий дом, который они обустроили и облагородили своими руками. Также это место, наряду с Сахалином, стало памятником не только Чехову-писателю, но и Чехову-врачу. Поэтому к 160-летию писателя хочется вспомнить о ярком периоде его жизни, о врачебной деятельности Антона Павловича в то время и о событиях, перекликающихся с происходящим в 2020-ом, юбилейном году.

Весной 1892 г. в село Мелихово Серпуховского уезда приехали новые люди: семья Чеховых покинула свою холодную и тесную московскую квартиру и приобрела имение в 213 десятин. Антон Павлович стремился уйти от дорогого обходившейся жизни в Москве и поправить пошатнувшееся здоровье. Хотя и обеспокоенный долгом за купленное имение, занятый ремонтом дома, ежедневной работой в саду и огороде, он все же чувствовал себя свободным человеком и рассчитывал начать мирную жизнь, погрузиться, наконец, в литературу. Однако его ожидало трудное время.

Вслед за голодом, начавшимся после крупнейшего неурожая 1891 г., в Россию пришла эпидемия холеры. Она охватила весь юг России и с каждым днем все ближе и ближе подходила к Московской губернии, так как находила для себя удобную почву среди населения, уже обессиленного голодом за осень и зиму. Необходимо было принимать спешные меры. Закипела работа и в Серпуховском уезде. Были приглашены врачи и студенты, но участки были велики, и в случае появления холеры все равно земство осталось бы без рук [2].

И поэтому 6 июля земский начальник третьего участка Серпуховского уезда направил А.П. Чехову письмо с просьбой «принять участие и оказать помощь нам в борьбе против проявления эпидемии». С такой же просьбой обратился к нему и Н.Н. Хмелев, председатель Серпуховской уездной земской управы. Антон Павлович, сознавая свой врачебный долг и понимая, что с приходом эпидемии некому будет лечить людей, принял это приглашение. От оплаты отказался, поскольку «нашел удобным для себя и для своей самостоятельности отказаться от вознаграждения, какое получают участковые врачи». Он получил широкие полномочия, возможность «нанимать избы и людей сколько угодно и в тя-

желых случаях выписывать из Москвы санитарный отряд».

Предстояли ему бесконечные разъезды, лекции для населения, заседания санитарных комиссий, инспекции фабрик, организация барачков, утомительные переговоры с помещиками и предпринимателями о материальной помощи, так как средств на все противоэпидемические мероприятия катастрофически не хватало. Антон Павлович оказался в бурном потоке. Что может сделать один врач на большом участке, чтобы задержать волну эпидемии? Об этом он рассуждает в своих письмах к друзьям и родным:

«По случаю холеры, которая еще не дошла до нас, я приглашен в санитарные врачи от земства, дан мне участок в 25 деревень, 4 фабрики и 1 монастырь, и я теперь разъезжаю и собираю материал для санитарного съезда, проповедую холеру».

Мы хлопочем во всю ивановскую. У нас в Серпуховском уезде врачей так мало, что во время холеры уезд будет сидеть почти без помощи. Послезавтра на санитарном совете будем решать вопрос: где можно достать врачей и студентов? И, вероятно, никак не решим этого вопроса. Участки велики, так что всё время у врачей будет уходить только на утомительные разъезды. Барачков нет, трагедии будут разыгрываться в избах или на чистом воздухе. Помощников нет. Холеру я презираю, но почему-то обязан бояться ее вместе с другими».

Из всех серпуховских докторов я самый жалкий; лошади и экипаж у меня паршивые, дорог я не знаю, по вечерам ничего не вижу, денег у меня нет, утомляюсь я очень скоро, а главное — я никак не могу забыть, что надо писать, и мне очень хочется наплевать на холеру и сесть писать. Одиночество круглое. Это без холеры, а что будет при холере, посмотрим»¹.

Из-за подготовки к приходу холеры у писателя не было времени для литературной деятельности, а значит, он на все лето, а может, и дольше, оставался без гроша. Чехов работал с колоссальным напряжением своих физических и духовных сил. Антон Павлович оказался в незавидном положении, но дело, за которое он взялся, непременно нужно было довести до конца — холера была все ближе. «Он разъезжал по деревням, — вспоминает об этой поре Т. Л. Щепкина-Куперник, — принимал больных, читал лекции, как бороться с холерой, сердился, убеждал, горел этим. Он возвращался домой измученный, с головной болью, но держал себя так, будто делал пустяки, дома всех смешил — и ночью не мог спать или просыпался от кошмаров» [3].

На его долю выпала тяжелая работа: средствами земство не обладало; кроме одной парусино-

¹ Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

вой палатки, во всем участке Антона Павловича не было ни одного, даже походного барака. [2] Не было ни кружек Эсмарха, ни шприцев Кантани, ни карболовой кислоты. Чехов ездил к владельцам перчаточной и текстильной фабрик, к архимандриту Давыдовой пустыни и к помещным дворянам, прося их помочь деньгами и принять участие в строительстве холерных бараков. В письмах к своему другу Суворину он со злостью рассказывал об этих поездках. Архимандрит Чехову отказал, а графиня Орлова-Давыдова повела себя так, будто он пришел к ней наниматься [4]. Он был в ярости от того, что дворяне не желают тратиться на холерные бараки даже для собственных рабочих.

Но были и те, кто охотно шел навстречу хлопотам Антона Павловича и сам предлагал ему помещения под бараки и оборудовали их. К ним принадлежали местные фабриканты из крестьян, братья С. и А. Толоконниковы и их дальний родственник — перчаточный фабрикант И. Т. Толоконников [2]:

«Оказался я превосходным нищим; благодаря моему нищенскому красноречию мой участок имеет теперь 2 превосходных барака со всею обстановкой и бараков пять не превосходных, а скверных. Я избавил земство даже от расходов по дезинфекции. Известь, купорос и всякую пахучую дрянь я выпросил у фабрикантов на все свои 25 деревень.

Душа моя утомлена. Не принадлежать себе, думать только о поносах, ездить на отвратительных лошадях по неведомым дорогам и читать только про холеру и ждать только холеры, — это, сударь мой, такая крошка, от которой не поздоровится...»¹.

Помимо братьев Толоконниковых, Чехов вскоре установил хорошие отношения с серпуховскими земскими врачами И. Витте и П. Куркиным, с соседом князем Шаховским, который бывал у него по целым дням. По-прежнему устающий от ежедневных разъездов, переговоров и инспекций Антон Павлович, несмотря на все трудности, чувствовал, что жизнь его налаживается:

«По случаю холеры, которая еще не пришла, я познакомился со всеми соседями. Есть интересные молодые люди. Земцы здесь интеллигентные, товарищи дельные и знающие люди, а мужики привыкли к медицине настолько, что едва ли понадобится убеждать их, что в холере мы, врачи, неповинны. Бить, вероятно, нас не будут»².

Антон Павлович, готовясь к холере, перечислял все, что мог о ней найти в медицинских жур-

налах, выяснил даже длительность прошлых эпидемий на своем участке, заболеваемость и смертность. Как врач он восхищался работой своих коллег в уездах, куда уже пришла холера:

«В холере, если смотреть на нее с птичьего полета, очень много интересного. Хорошего больше, чем дурного, и этим холера резко отличается от голода, который мы наблюдали зимою. В Нижнем на ярмарке делают чудеса, которые могут заставить даже Толстого относиться уважительно к медицине и вообще к вмешательству культурных людей в жизнь. Я ужасался от восторга, читая про холеру. В доброе старое время, когда заболели и умирали тысячами, не могли и мечтать о тех поразительных победах, какие совершаются теперь на наших глазах.

Мы, уездные лекаря, приготовились; программа действий у нас определенная, и есть основание думать, что в своих районах мы тоже понизим процент смертности от холеры. Мы остановились на таком лечении: вначале нафталин, потом способ Кантани, т. е. клистиры из таннина и подкожные впрыскивания раствора поваренной соли. Я буду, кроме того, употреблять во всех видах тепло (горячий кофе с коньяком, горячие матрасики, горячие ванны и проч.) и вначале вместе с нафталином. Буду давать сантонин, который непосредственно действует на паразитов кишечника. Помощников у нас нет, придется быть и врачом и санитарным служителем в одно и то же время; мужики грубы, нечистоплотны, недоверчивы; но мысль, что наши труды не пропадут даром, делает всё это почти незаметным»³.

Все лето Антон Павлович исправно нес службу: проверял санитарное состояние изб, лечил дизентерию, сифилис и туберкулез, а к ночи падал, обессиленный, в постель, чтобы с рассветом вновь отправиться в путь. Пациенты выражали ему искреннюю благодарность: один подарил породистую свинку, другой — полдюжины перчаток. Вместе с доктором Куркиным он инспектировал местные фабрики [4]:

«О холерных бунтах уже ничего не слышно. Говорят о каких-то арестах, о прокламациях и проч. Если наши социалисты в самом деле будут эксплуатировать для своих целей холеру, то я стану презирать их. Отвратительные средства ради благих целей делают и самые цели отвратительными. Пусть выезжают на спинах врачей и фельдшеров, но зачем лгать народу? Зачем уверять его, что он прав в своем невежестве и что его грубые предрассудки — святая истина? Неужели прекрасное будущее может искупить

¹ Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

² Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

³ Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

эту подлую ложь? Будь я политиком, никогда бы я не решился позорить свое настоящее ради будущего, хотя бы мне за золотник подлой лжи обещали сто пудов блаженства»¹.

Попытки спровоцировать холерные бунты особенно возмущали Чехова до глубины души, прежде всего из-за опасности, которой подвергались врачи. Не случайно Антон Павлович несколько раз упоминал в письмах, что «мужики привыкли к медицине, боятся холеры и, вероятно, бить не будут». Подстрекатели пускали слухи о том, что на самом деле холеру можно легко лечить народными средствами, а врачи отравляют колодцы, убивают «излишки» населения, что приводило в ярость невежественных, уставших от голода и болезней простых людей. В результате в Саратове, Астрахани и еще нескольких городах озлобленные толпы сжигали холерные бараки, избивали врачей до полусмерти [5].

Доктор П.И. Куркин, знакомый Чехова со студенческих лет, вспоминал: «...в знаменитом писателе в эту трудную годину народной опасности тотчас же сказался врач-гражданин. И поразительно вспомнить теперь, до какой степени серьезно и интимно вошел А. П-ч в профессиональные интересы практического общественно-го работника, каким является у нас участковый врач» [6]. Так прошло все лето и наступила осень.

«До 15-го октября я служил в земстве участковым врачом; лечил, ездил и ловил за хвост холеру. Холеры не было. С августа на 15 октября я записал у себя на карточках 500 больных; в общем принял, вероятно, не менее тысячи. Мой участок вышел удачен в том отношении, что были в нем доктор, фельдшер, два отличных барака, принимались больные, производились разъезды по всей форме, посылались в санитарное бюро отчеты, но денег потрачено всего 110 руб. 76 коп. Львиную долю расходов я взвалил на своих соседей-фабрикантов, которые и отдувались за земство»².

На заседании Санитарного совета в Серпухове 29 октября 1892 г. председателем Совета

Н.Н. Хмелевым было сообщено, «что врач А.П. Чехов закончил свою деятельность по Мелиховскому временному врачебному участку 15 октября <...> По предложению председателя постановлено: благодарить врача А.П. Чехова за его бескорыстное и полезное участие в деле борьбы с угрожавшей Серпуховскому уезду холерною эпидемиею» [7]. Так закончились для Антона Павловича несколько месяцев тяжелейшего врачебного труда.

«Несмотря на холерную сумятицу и безденежье, державшее меня в лапах до осени, мне нравилось и хотелось жить. Сколько я деревьев посадил! Мелихово для нас стало неузнаваемо и кажется теперь необыкновенно уютным и красивым. Завелись новые знакомства и новые отношения. Прежние наши страхи перед мужиками кажутся теперь нелепостью. Служил я в земстве, заседал в Санитарном совете, ездил по фабрикам — и это мне нравилось. Меня уже считают своим и ночуют у меня, когда едут через Мелихово. Одним словом, до сих пор всё было ново и интересно, а что будет дальше, не знаю. Ощущения скуки до сих пор не было»³.

Вспышки холеры на участке А.П. Чехова так и не было, не в последнюю очередь благодаря усилиям доктора, практически в одиночку строившего противозэпидемические баррикады. Переехав в Мелихово в начале марта, Антон Павлович за полгода провел колоссальную работу по борьбе с холерой, принял около тысячи больных и в конце концов сроднился с этим уездом и с его обитателями. Хотя работа его была трудной и изматывающей, все же доктор Чехов получил большой опыт, который найдет потом отражение в его литературном творчестве, и обрел, возможно, ту свободу и жажду жизни, которой ему не хватало.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малых И.В. Психолингвистический портрет А. П. Чехова: количественный анализ концепта темперамент. *Наука. Инновации. Технологии.* 2007;(51):201-206.
2. Чехов М.П. *Вокруг Чехова: встречи и впечатления.* М.: «Московский рабочий», 1980.
3. Щепкина-Куперник Т.Л. В кн. «Чехов в воспоминаниях современников». М., 1954.
4. Рейфилд Д. *Жизнь Антона Чехова.* ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус», 2014.
5. Гейзер И.М. А.П. Чехов и В.В. Вересаев писатели и врачи. В: *Сборник статей (100 лет со дня рождения 1860 - 1960).* Ростов-на-Дону: Ростовское книжное издательство, 1959
6. Антон Павлович Чехов как земский врач. Материалы для биографии (1892-1894 гг.). *Общественный врач.* 1911;4:67
7. *Обзор Серпуховской земской санитарно-врачебной организации за 1892-1893. Октябрь, 1893.* М., 1893.

¹ Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

² Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

³ Чехов А.П. Письма за 1892 год. Доступно по: <https://www.anton-chehov.info/pisma-za-1892-god.html>. Дата обращения: 30.05.2020.

Информация об авторах

Жарова Юлия Сергеевна, студентка лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия, e-mail: molekuladnk@mail.ru.

Терентьев Владимир Петрович, д.м.н, проф., заведующий кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Жаров Леонид Всеволодович, д.ф.н., профессор кафедры философии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Yulia S. Zharova, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: molekuladnk@mail.ru.

Vladimir P. Terentyev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Leonid V. Zharov, Dr. Sci. (Philosophy), Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

