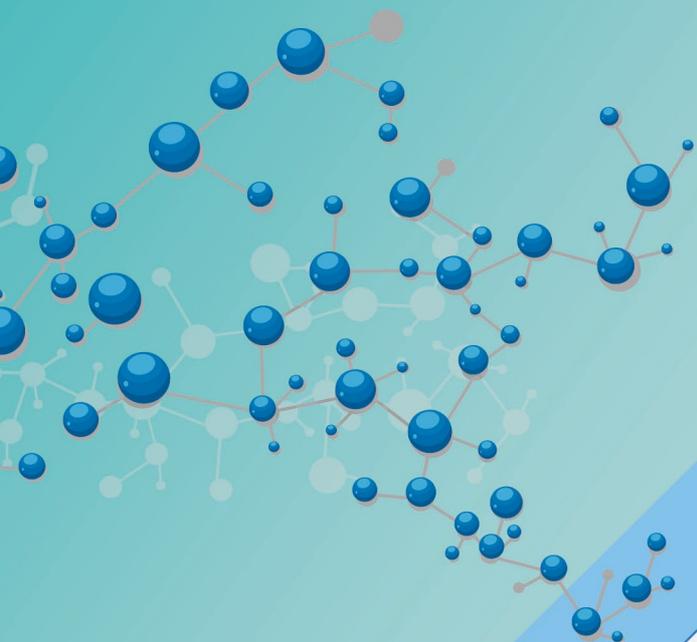


Южно-Российский журнал
терапевтической практики

South Russia Journal
of Therapeutic Practices

№ 1 /2021

Том
Vol. 2



ROSTOV РОСТОВСКИЙ
STATE ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
MEDICAL МЕДИЦИНСКИЙ
UNIVERSITY УНИВЕРСИТЕТ

Ростов-на-Дону



Южно-Российский журнал терапевтической практики

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал



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

Издание выходит ежеквартально

Т.2, №1, 2021

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)
Горбянский Ю.Ю., д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону, Россия)
Досаева Г.С., д.ю.н., доц. (Ростов-на-Дону, Россия)
Дроботья 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)
Кляритская И.Л., д.м.н., проф. (Симферополь, Россия)
Корочанская Н.В., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
Космачева Е.Д., д.м.н., проф. (Краснодар, Россия)
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:

ИП Ютишев А.С., 344004, пл. Рабочая, 25,
тел.: (863) 263-05-56.
Дата печати: 24.03.2021. Зак. №220.
Тираж: 1000 экз. Цена свободная

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

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

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

Ответственный секретарь:
Богданова Д.П.

Технический редактор:
Соколова А.В.

Дизайн, верстка – типография
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

South Russian Journal of Therapeutic Practice

Scientific peer-reviewed medical journal



Founder – Rostov State Medical University

Publication Frequency: Quarterly

Vol.2, №1, 2021

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Martynov A.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Martsevich S. Yu., Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)
Petrov V.I., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia)
Skoromets A.A., Academician of RAS, Dr. Sci. (Medicine), Professor (St.Petersburg, Russia)
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. Khaisheva, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Postal address:

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

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

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

Executive Secretary:
Dina P. Bogdanova

Address of the printing house:

25, Rabochaya square, Rostov-on-Don
Tel. (863) 263-05-56
Print date: 24.03.2021. Order 220.
Circulation: 1000. Price is free

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

Technical editor:
Anastasia V. Sokolova

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

СОДЕРЖАНИЕ:

Обзоры

<i>Алехина Ю.В., Середенина Е.М., Калинин А.Л.</i> ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АПНОЭ СНА И ДЫХАНИЯ ЧЕЙН-СТОКСА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	8–16
<i>Канорский С.Г.</i> COVID-19 И ОЖИРЕНИЕ: ЧТО ИЗВЕСТНО ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ?	17–23
<i>Балязина Е.В., Евусяк О.М., Балязин В.А., Кадян Н.Г.</i> РОЛЬ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА И ДИНАМИКА ПОДХОДОВ К ЕГО ВИЗУАЛИЗАЦИИ.....	24–31

Оригинальные исследования

<i>Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Максимов И.В.</i> АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА	32–39
<i>Поляков Д.С., Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В., Вайсберг А.Р.</i> ВЕДУЩИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА.....	40–49
<i>Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А.</i> СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ.....	50–62
<i>Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А., Скибицкий А.В.</i> ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ О СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ.....	63–69
<i>Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П.</i> ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	70–75
<i>Горбань В.В., Меньших В.С., Горбань Е.В.</i> ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	76–82
<i>Елизеева Л.Н., Коробко С.Ю., Сидорова А.В., Малхасян И.Г.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИРТУАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	83–89
<i>Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А.</i> СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	90–101
<i>Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Крутиков Е.С., Сатаева Т.П., Агеева Е.С., Захарова А.Н.</i> ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К КОРОНАВИРУСУ SARS-COV-2 У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ВРАЧЕЙ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ В АКТИВНУЮ ФАЗУ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	102–108

Клинические случаи

<i>Соловьева Е.В., Попова Н.А., Власова Т.В., Горбунова М.Л., Анцыгина Л.Н.</i> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА	109–114
<i>Шавкута Г.В., Черкасов М.Ф., Пахомова В.М., Шнюкова Т.В., Яковлева Н.В., Старцев Ю.М., Галашомян К.М., Черкасов Д.М.</i> ЖЕЛУДОК В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ, ИЛИ ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО О ГИГАНТСКИХ ГРЫЖАХ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ.....	115–120

CONTENTS:

Reviews

Alyokhina Y.V., Seredenina E.M., Kalinkin A.L.

PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF CENTRAL SLEEP APNEA AND CHEYNE-STOKES RESPIRATION IN HEART FAILURE8–16

Kanorskii S.G.

COVID-19 AND OBESITY: WHAT IS KNOWN ABOUT THE FEATURES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT?17–23

Baliazina E.V., Evusyak O.M., Baliazin V.A., Kadyan N.G.

THE ROLE OF NEUROVASCULAR CONFLICT IN THE PATHOGENESIS OF CLASSICAL TRIGEMINAL NEURALGIA AND THE DYNAMICS OF APPROACHES TO ITS VISUALIZATION24–31

Origins

Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A.

ASSOCIATION OF BETA-ADRENERGIC REACTIVITY INDEX OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH GENETIC FEATURES OF THE BETA-ADRENORECEPTOR APPARATUS32–39

Polyakov D.S., Fomin I.V., Vinogradova N.G., Badin Yu.V., Shcherbinina E.V., Vaisberg A.R.

LEADING PREDICTORS OF EARLY AND LATE HOSPITAL MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE AND WAYS TO IMPROVE PROGNOSIS40–49

Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A.

EARLY VASCULAR AGING IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS50–62

Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Kudrashov E.A., Skibitskiy A.V.

AWARENESS OF KRASNODAR TERRITORY DOCTORS ABOUT MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION63–69

Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P.

THE USE OF BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE IN REAL CLINICAL PRACTICE70–75

Gorban V.V., Menshix V.S., Gorban E.V.

FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION OF HEART RATE DEPENDING ON THE COMPOSITION OF THE BODY IN YOUNG PEOPLE76–82

Eliseeva L.N., Korobko S.Y., Sidorova A.V., Malkhasyan I.G.

EFFECTIVENESS OF VIRTUAL TECHNOLOGIES IN RELIEVING PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS83–89

Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova I.A.

ASSOCIATION OF GENERAL BLOOD COUNT INDICATORS WITH THE SEVERITY OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS90–101

Kubyshevskiy A.V., Fomochkina I.I., Krutikov E.S., Sataieva T.P., Ageeva E.S., Zakharova A.N.

EVALUATION OF THE FACTORS AFFECTING THE FORMATION OF HUMORAL IMMUNITY TO THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS IN MEDICAL STUDENTS AND DOCTORS OF THE REPUBLIC OF CRIMEA DURING ACTIVE PHASE OF THE COVID-19 PANDEMIC102–108

Clinical cases

Solovyova E.V., Popova N.A., Vlasova T.V., Gorbunova M.L., Antsygina L.N.

A CLINICAL CASE OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA109–114

Shavkuta G.V., Cherkasov M.F., Pakhomova V.M., Shnyukova T.V., Yakovleva N.V., Startsev Yu.M., Galashokyan K.M., Cherkasov D.M.

STOMACH IN THE CHEST OR WHAT WE KNOW ABOUT GIANT HIATAL HERNIAS115–120

К юбилею профессора Чесниковой Анны Ивановны

7 января 2021 г. отметила свое 60-летие 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, главный внештатный специалист по терапии Южного федерального округа

Анна Ивановна родилась в г. Новошахтинске Ростовской области. После окончания с отличием Ростовского ордена Дружбы народов медицинского института проходила интернатуру в отделении кардиологии БСЛМ № 2 г. Ростова-на-Дону, а затем на протяжении пяти лет работала врачом-терапевтом городской больницы № 2 г. Новошахтинска. Желание продолжить своё клиническое образование и стремление заниматься наукой привели Анну Ивановну в 1992 г. в клиническую ординатуру на кафедру внутренних болезней № 1, где она прошла путь от ординатора до профессора. Успешно защитила кандидатскую диссертацию, а в 2005 г. — докторскую диссертацию на тему «Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких». В 2008 г. ей было присвоено звание профессора.



Анна Ивановна — прекрасный педагог, её лекции и клинические разборы больных неизменно пользуются большим успехом у студентов-выпускников, клинических ординаторов, аспирантов и врачей практического здравоохранения. Она является блестящим клиницистом, передающим свой большой опыт клинической работы молодым специалистам и практикующим врачам.

Среди учеников Анны Ивановны не только выпускники нашего университета, но ординаторы, аспиранты и практикующие врачи, успешно работающие во многих городах и регионах нашей страны. Свой богатый педагогический и врачебный опыт работы она совмещает с большой научно-исследовательской работой, направленной на оптимизацию методов профилактики, диагностики и лечения больных с основными хроническими неинфекционными заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологиями в амбулаторно-поликлинических условиях.

Под научным руководством проф. Чесниковой А.И. защищены 16 кандидатских диссертаций. В настоящее время выполняются 2 кандидатские и 1 докторская диссертации. Результаты научно-исследовательской и педагогической деятельности нашли отражение более чем в 300 научных работ, среди которых клинические рекомендации, практические руководства, учебные пособия и др.

Анна Ивановна является членом редакционной коллегии 7-ми научно-практических медицинских журналов, таких как «Архив внутренней медицины», «Терапевт», «Проблемы женского здоровья», «Кардиология», «Атмосфера. Новости кардиологии», «Медицинский алфавит», «Современная поликлиника», а также главным редактором Южно-Российского журнала терапевтической практики.

Проф. Чесникова А.И. является членом Центрального Совета Российского научного медицинского общества терапевтов, членом Правления Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по Сердечной недостаточности», членом Правления Российского кардиологического общества, членом Европейского общества кардиологов.

Труд Анны Ивановны по достоинству оценён научной и медицинской общественностью. В 2010 г. за многолетний добросовестный труд по подготовке высококвалифицированных кадров Чесникова А.И. была награждена нагрудным знаком «Отличник здравоохранения». В 2015 г. за многолетнюю безупречную работу и активное участие в деятельности РНМОТТ Президиумом Российского научного медицинского общества терапевтов Анна Ивановна была удостоена медали им. проф. В.Д. Шервинского. В 2017 г. за вклад в непрерывное образование врачей была отмечена Почетной грамотой Национальной медицинской палаты. В 2018 г. Анне Ивановне вручена Премия Российского кардиологического общества за вклад в организацию выполнения профилактических программ. В 2020 г. за многолетнюю эффективную работу по подготовке медицинских кадров региона отмечена Благодарственным письмом Губернатора Ростовской области.

Основа успеха научной и организационной деятельности Анны Ивановна – это её личные качества: активность и целеустремленность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природной скромностью и интеллигентностью и, конечно, горячая увлечённость своим делом.

Глубокоуважаемая Анна Ивановна! Искренне поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам доброго здоровья, благополучия, дальнейшей плодотворной деятельности на благо медицинской науки и успешной реализации творческих и профессиональных планов!

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

Глубокоуважаемые коллеги!

Перед Вами очередной номер Южно-Российского журнала терапевтической практики, в котором Вашему вниманию предлагаются обзоры, результаты оригинальных исследований, разборы клинических случаев.

Актуальной проблеме посвящен обзор, подготовленный руководителем центра медицины сна А.Л. Калининским с соавторами (МГУ имени М.В. Ломоносова), в котором представлены современные взгляды на факторы риска, патофизиологию, диагностику и лечение центрального апноэ сна у пациентов с сердечной недостаточностью.

Учитывая актуальность проблемы COVID-19, чрезвычайно интересным представляется обсуждение возможных патогенетических связей между ожирением и COVID-19, причин более высокого риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекции SARS-CoV-2 у таких больных, предложенное профессором С.Г. Канорским.

В тематическом обзоре, посвященном диагностике нейроваскулярного конфликта у пациентов с классической невралгией тройничного нерва, коллектив авторов (Балязина Е.В., Евсюк О.М., Балязин В.А., Кадян Н.Г.) обращает внимание читателей на сохраняющуюся актуальность как поиска новых методов диагностики, так и совершенствования современных диагностических технологий.

Оригинальные исследования, представленные в номере, посвящены актуальным вопросам оптимизации лечения пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, ревматоидным артритом, особенностям ведения коморбидных больных, проблеме раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом. Особого внимания читателей заслуживает исследование, в котором выявлены связи показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов, что, безусловно, может быть использовано в клинической практике (Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова). Интерес вызывает и статья, подготовленная коллективом авторов из Республики Крым (А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Е.С. Крутиков, Т.П. Сатаева, Е.С. Агеева, А.Н. Захарова), посвященная оценке факторов, влияющих на формирование гуморального иммунитета к коронавирусу SARS-COV-2 у студентов-медиков и врачей.

На страницах журнала вниманию читателей предлагаются разборы двух клинических случаев. В первой статье описан клинический случай аритмогенной дисплазии правого желудочка, которая относится к наследственным заболеваниям миокарда и по-прежнему вызывает трудности диагностики в связи с возможным длительным бессимптомным течением заболевания. Во втором клиническом случае представлен пациент с длительным анамнезом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с гигантской параэзофагеальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Мы надеемся, что материал этого номера окажется интересным и полезным для вашей практической и исследовательской деятельности.



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

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-8-16

ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АПНОЭ СНА И ДЫХАНИЯ ЧЕЙН-СТОКСА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.В. Алехина¹, Е.М. Середенина², А.Л. Калинин²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

В этом обзоре обсуждаются факторы риска, клинические проявления, патофизиология, диагностика и варианты лечения центрального апноэ сна и дыхания Чейна-Стокса у пациентов с сердечной недостаточностью. Обсуждаются эффективность и перспективы терапевтических методов, таких как «сипап»-терапия, адаптивная сервовентиляция, трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва.

Ключевые слова: дыхание Чейна-Стокса, центральное апноэ сна, «сипап»-терапия, адаптивная сервовентиляция, трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва.

Получено: 23.01.2021. **Принято к печати:** 19.02.2021.

Для цитирования: Алехина Ю.В., Середенина Е.М., Калинин А.Л. Перспективы терапии центрального апноэ сна и дыхания Чейн-Стокса при сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):8-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-8-16.

Контактное лицо: Калинин Александр Леонидович, email: akalinkin@sleeplab.ru.

PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF CENTRAL SLEEP APNEA AND CHEYNE-STOKES RESPIRATION IN HEART FAILURE

Y.V. Alyokhina¹, E.M. Seredenina², A.L. Kalinkin²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow State University Clinic, Moscow, Russia

The risk factors, clinical manifestations, pathophysiology, diagnosis and treatment options for central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure are highlighted in this review. The effectiveness and prospects of therapeutic approaches are discussed: CPAP therapy, adaptive servo ventilation, transvenous stimulation of the phrenic nerve.

Key words: Cheyne-Stokes respiration, central sleep apnea, continuous positive airway pressure therapy, adaptive servo-ventilation therapy, transvenous stimulation of the phrenic nerve.

Received: 23.01.2021. **Accepted:** 19.02.2021.

For citation: Alyokhina Y.V., Seredenina E.M., Kalinkin A.L. Prospects for the treatment of central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):8-16. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-8-16.

Corresponding author: Alexander L. Kalinkin, akalinkin@sleeplab.ru.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ИЦА – индекс центрального апноэ
ЛЖВУ – левожелудочковое вспомогательное устройство
ПСГ – полисомнографическое исследование
СНнФВ – СН со сниженной фракцией левого желудочка
ТВНСДН – трансвенозная нейростимуляция диафрагмального нерва
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Несмотря на значительные успехи в лекарственной и интервенционной терапии сердечной недостаточности (СН) в последние десятилетия заболеваемость и смертность остаются высокими [1]. Стратегия лечения СН может заключаться в выявлении дополнительных проблем, которые способствуют прогрессированию заболевания и ухудшают прогноз, разработке методов диагностики и преодоления этих факторов. Одним из важнейших аспектов являются

нарушения дыхания, которые вызывают эпизодическую гипоксемию, активацию симпатической нервной системы, увеличивают риск жизнеугрожающих нарушений ритма, усугубляя течение заболевания и ухудшают прогноз [2-5]. При этом риск летального исхода прямо коррелирует с выраженностью центрального апноэ сна (ЦАС) и прогрессивно возрастает при увеличении индекса апноэ / гипопноэ более 30/час [6].

Нарушения дыхания во время сна у пациентов с СН как с сохранённой, так и сниженной фракцией выброса левого желудочка включают обструктивное или центральное апноэ сна и встречаются, по разным данным, с частотой от 50% до 75% [7, 8]. Несмотря на широкую распространённость, нарушения дыхания у пациентов с СН остаются в значительной степени не диагностированными и не лечены. Известно, что обструктивное апноэ во время сна может усугублять течение артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, атеросклероза, которые являются предикторами развития СН [9]. С другой стороны, при СН наблюдаются нарушения дыхания центрального характера, в том числе дыхание Чейна-Стокса (ДЧС), связанные с нестабильностью системы дыхания. Увеличение тяжести СН в свою очередь может усугублять степень нарушения дыхания во время сна. Таким образом, между сердечной недостаточностью и обоими фенотипами нарушений дыхания существует двунаправленная связь, более того, значительная часть пациентов может демонстрировать комбинацию этих фенотипов [10]. Патофизиология обструктивного апноэ сна (ОАС) в настоящее время хорошо изучена, разработаны эффективные методы лечения (ночная оксигенотерапия, ночная вентиляция с постоянным положительным давлением в дыхательных путях, двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и адаптивная серво-вентиляция (АСВ)) [11]. Напротив, понимание патофизиологии ЦАС является неполным, и ни одна из существующих терапевтических методик не имеет доказанного положительного влияния на прогноз этих пациентов. Таким образом, дальнейшее изучение механизмов, лежащих в основе ЦАС, и поиск новых терапевтических подходов для их коррекции представляется чрезвычайно актуальным.

Патофизиология нарушений дыхания при СН

Центральное апноэ сна характеризуется отсутствием воздушного потока, сопровождающимся прекращением вентиляционных усилий во время сна. ЦАС имеет циклический характер и проявляется периодами гипервентиляции, чередующимися с периодами апноэ. ЦАС обу-

словливает целый ряд патофизиологических нарушений, таких как изменения внутригрудного давления, перемежающуюся гипоксемию, воспаление, активацию симпатической нервной системы, нарушения и фрагментацию сна, метаболические нарушения, ремоделирование сердца и дисфункцию эндотелия [12, 13].

В основе патофизиологии нарушений дыхания при СН лежат низкий сердечный выброс, высокая активация симпатической нервной системы и застой в легких. В настоящее время предполагается, что три основных фактора вызывают респираторную нестабильность при СН. Это гипервентиляция, увеличение времени циркуляции крови между легкими и центральными хеморецепторами и цереброваскулярная реактивность. Взаимодействие этих механизмов приводит к респираторной нестабильности и развитию периодического паттерна дыхания, характеризующуюся чередованием фаз гипервентиляции и центрального апноэ известного, как ДЧС [14].

Механизмы возникновения различных видов периодического дыхания при СН включают

- удлинение времени циркуляции крови от легких к хеморецепторам мозга с соответствующим замедлением процессов гуморальной активации дыхательного центра;
- увеличение чувствительности хеморецепторов к изменениям парциального давления кислорода и углекислого газа;
- подавление активности барорецепторов;
- гиперстимуляция юстакаротидных рецепторов вследствие пре- и посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) / отека легких;
- нарушения импульсов от рецепторов растяжения в легочной ткани;
- нарушения тормозящего влияния от механорецепторов мышечной ткани дыхательных мышц [15].

Повышенная чувствительность периферических и центральных хеморецепторов при СН в последние годы была продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. В исследовании Giannoni A. и соавт. у 60% пациентов с СН отмечалось усиление респираторной реакции на гипоксию и / или гиперкапнию по сравнению с контрольной группой [16].

Изменения хеморефлексов могут быть причиной целого ряда патофизиологических нарушений при СН, таких как усиленная вентиляция, возникновение аномального циклического дыхательного паттерна и гиперактивация симпатической нервной системы. Пациенты с аномально повышенной чувствительностью хеморецепторов демонстрируют усиленный респираторный ответ на физическую нагрузку, нарушения вегетативной регуляции и подавление функции барорецепторов, более высокую распространён-

ность желудочковых аритмий, что может неблагоприятно повлиять на прогноз при СН [17]. В ряде клинических исследований получены доказательства того, что повышенная чувствительность периферических хеморецепторов является мощным и независимым предиктором смертности при СН [17, 18]. Дальнейшее изучение механизмов, регулирующих кардиореспираторные паттерны и их влияние на ухудшение сердечной функции и увеличение смертности при СН, позволит разработать терапевтические стратегии, направленные на улучшение качества жизни, снижение заболеваемости и смертности.

Клинические проявления и возможности диагностики

Важным аспектом выявления ЦСА при СН является анамнез состояния пациента во время сна, в том числе опрос партнёра. Пациенты с СН и ЦСА могут испытывать бессонницу, утомляемость и / или дневную сонливость, хотя последняя часто отсутствует. Пациенты также могут сообщать о частых пробуждениях, плохом качестве сна, пароксизмальной ночной одышке и никтурии. Иногда партнер может сообщать об апноэ или необычном дыхании. Зачастую эти симптомы связывают с самой СН и наличием ЦАС упускается из виду и пациентами, и клиницистами, а отсутствие лечения ухудшает прогноз пациента [11, 19, 20].

Возможно использование опросников (шкалы сонливости Эпворта, Берлинского опросника и др.) для скрининга, однако их информативность недостаточна. В настоящее время ни один из опросников не валидирован для пациентов с СН.

Выделен ряд факторов риска развития ЦАС при СН, включая мужской пол, более высокий функциональный класс, более низкую фракцию выброса, гипоксатию в состоянии бодрствования, более высокую распространенность фибрилляции предсердий, более высокие уровни натрийуретического пептида и частые ночные желудочковые аритмии [5]. Наличие даже одного фактора риска должно повышать бдительность клиницистов в отношении ЦАС и стимулировать проведение диагностического обследования (полисомнографии в специализированной лаборатории сна). Проведение полисомнографии также целесообразно при наличии ночной стенокардии, рецидивирующих аритмий, рефрактерной СН.

Связанное с СН ЦАС с ДЧС является наиболее распространенным из 8 типов центрального апноэ во сне в соответствии с последней версией международной классификации нарушений сна (ICSD-3) (AASM) [21].

Дыхание Чейна-Стокса с центральным апноэ сна (ДЧС-ЦАС) — это форма периодическо-

го дыхания, обычно наблюдаемая у пациентов с сердечной недостаточностью, при которой центральное апноэ чередуется с гиперпноэ, имеющим характер нарастания-убывания воздушно-го потока [22].

Американская академия медицины сна (AASM) рекомендует оценивать респираторное событие как дыхание Чейна-Стокса при наличии двух критериев. Во-первых, при регистрации эпизодов, по крайней мере, из трёх последовательных центральных апноэ и / или центральных гипопноэ, разделённых последовательно нарастающей и уменьшающейся амплитудой дыхания с продолжительностью цикла не менее 40 секунд (обычно от 45 до 90 секунд). Во-вторых, при пяти (и более) эпизодах центрального апноэ и / или центрального гипопноэ в час, связанных с вышеописанным паттерном дыхания, регистрируемым в течение минимум двух часов полисомнографического мониторинга [23].

Дыхательные нарушения обычно сопровождаются микропробуждениями и нарушением структуры сна [24] и возникают в период бодрствования [25]. Чаше такие циклические изменения паттерна дыхания сопровождаются изменением насыщения гемоглобина крови кислородом от 90% до 100% [23].

Тяжесть ЦАС обычно определяется индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) и продолжительностью ночной гипоксемии (период времени с насыщением гемоглобина крови кислородом ниже 90% (SpO₂<90%). Недавнее исследование Oldenburg и соавт. определили ночную гипоксемию как наиболее надёжный предиктор выживаемости у пациентов с апноэ во сне и стабильной сердечной недостаточностью с пониженной фракцией выброса левого желудочка, тогда как только ИАГ был слабым предиктором смертности [22, 26].

В настоящее время предложен ряд методик для диагностики нарушений дыхания у пациентов с СН. Это различные портативные полисомнографические устройства, ночная пульсоксиметрия, респираторный телемониторинг, мониторинг импеданса дыхательных экскурсий для измерения вариабельности сердечного выброса в ответ на события апноэ. Для более широкого использования этих новых методов диагностики необходимы дальнейшие исследования и получение дополнительных данных об их эффективности.

Терапия центрального апноэ сна и дыхания Чейна-Стокса

Современные стратегии терапии центрального апноэ включают как оптимизацию медикаментозного лечения СН, так и использование методов, направленных непосредственно на дыхательные нарушения. Применение совре-

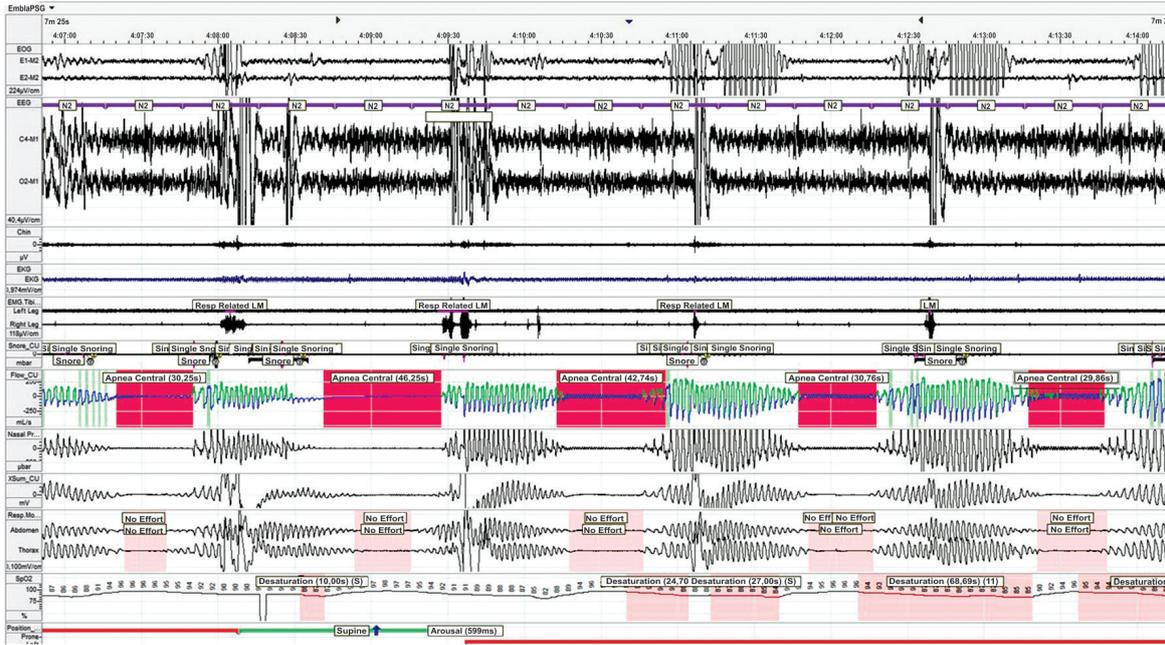


Рисунок 1. Центральные апноэ сна и дыхание Чейн-Стокса у больного с СН со сниженной фракцией левого желудочка (СНнФВ) (ФВ ЛЖ 15%). Чередование центрального апноэ сна (выделено прямоугольником) и эпизодов гипервентиляции. Сомнологическое отделение МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова. Полисомнографическое исследование (Embla N7000).

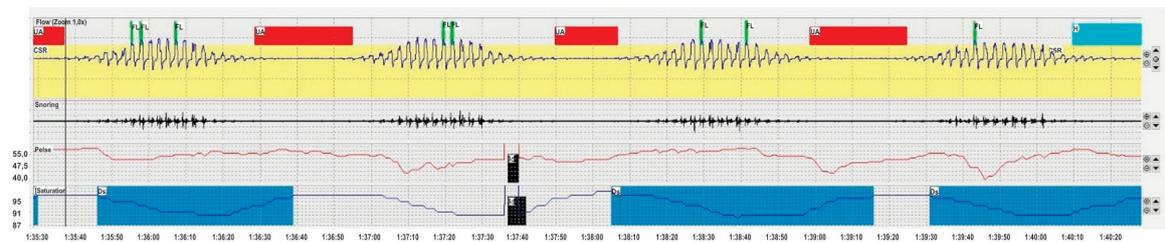


Рисунок 2. Пример дыхания Чейн-Стокса во время сна у пациента с СНнФВ терапевтического отделения МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова при проведении кардиореспираторного исследования (ArpeaLink).

Примечание: первый канал (Flow) — назофарингеальный воздушный поток. Проявления дыхания Чейна-Стокса: эпизоды центрального апноэ, перемежающиеся с гипервентиляцией по типу нарастание – убывание воздушного потока; второй канал (Snoring) — регистрация храпа (практически полное отсутствие эпизодов храпа); третий канал (Pulse) — частота пульса; четвёртый канал (Saturation) — насыщение гемоглобина крови кислородом.

менной и адекватной медикаментозной терапии является важным первым шагом к лечению ЦАС. На сегодняшний день рассматриваются три группы препаратов, способствующих уменьшению тяжести ЦАС при СН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), бета-адреноблокаторы и диуретики) [27 – 29]. Ингибитор карбоангидразы ацетазоламид уменьшает количество центральных респираторных событий и улучшает оксигенацию крови во время сна у больных СН и ДЧС. Клинически это проявляется в улучшении качества сна, уменьшении дневной утомляемости и сонливости [30, 31]. Вероятными механизмами являются непосредственно диуретический эффект, уменьшающий выраженность застойных явлений и

развитие метаболического ацидоза, изменение чувствительности хеморецепторов и увеличение разницы между текущим уровнем PaCO_2 и порогом возникновения апноэ. Основным вопросом недавнего мета-анализа 2020 г. был посвящён тому, насколько эффективен ацетазоламид при апноэ сна и зависит ли его эффект от типа апноэ или дозы ацетазоламида. Авторы включили 28 исследований, в которых дозы ацетазоламида варьировались от 36 до 1000 мг/сут, а продолжительность лечения составила от 1 до 90 дней (в среднем 6 дней). Ацетазоламид снизил ИАГ на 37,7% (95% ДИ, -44,7 до -31,3) или 13,8/ч (95% ДИ, от -16,3 до -11,4; ИАГ= 36,5/ч). Снижение ИАГ было аналогичным при ОАС и ЦАС, более убедительное при дозах не менее 500 мг в сутки.

Учитывая небольшую продолжительность лечения в большинстве исследований, возможность развития побочных эффектов, включая метаболический ацидоз и электролитный дисбаланс, для определения ценности длительного применения ацетазоламида у пациентов с СН и ЦАС необходимы тщательные исследования с долгосрочным наблюдением.

В настоящее время продолжается исследование ENTRESTO-SAS, трёхмесячное многоцентровое проспективное открытое когортное исследование в реальной практике, цель которого изучить влияние сакубитрила-валсартана на ИАГ у пациентов с СН, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальное лечение ингибитором АПФ, бета-блокатором и антагонистом минералокортикоидных рецепторов [32].

Несмотря на прогресс в медикаментозной терапии в последние десятилетия, ЦАС и ДЧС остаются широко распространенным явлением у пациентов с СН. Так, в исследовании T. Bitter и соавт., не было обнаружено различий в медикаментозной терапии у 1500 пациентов с СН и ЦАС или без дыхательных нарушений. Аналогичные результаты получены в исследовании O. Oldenburg и соавт., включавшем 700 пациентов с СН [33, 34]. Продолжается поиск других терапевтических подходов, которые могут оказывать положительное влияние на ЦАС при СН. Сердечная ресинхронизирующая терапия была предложена в качестве ещё одного потенциального подхода к лечению нарушений дыхания при СН. Систематический обзор J. Lamba и соавт. (2011 г.) включил 14 исследований, оценивавших динамику ИАГ у пациентов с СН и нарушениями дыхания на фоне кардиальной ресинхронизирующей терапии в зависимости от типа апноэ [35].

Результаты исследования продемонстрировали эффективность ресинхронизирующей терапии в отношении ИАГ (снижение показателей в среднем на $-9,63/\text{час}$ ($p < 0,00001$), ЦАС на $-13,05$ ($p < 0,00001$)). При ОАС существенного снижения ИАГ не произошло ($-3,32$, $p = 0,25$). Возможные механизмы, вероятно, связаны с увеличением сердечного выброса на фоне ресинхронизирующей терапии, снижении венозного легочного давления, склонности к гипервентиляции и гипоксемии [36]. John S. Floras и T. Douglas Bradley представили иную концепцию: бивентрикулярная кардиостимуляция улучшает сердечный выброс, что приводит к сокращению времени циркуляции крови от легких к хеморецепторам и давления наполнения левого желудочка, что может уменьшить колебания в паттернах дыхания, предотвращая гипервентиляцию, которая предшествует событию апноэ [37].

«Сипап»-терапия и адаптивная сервовентиляция

«Сипап»-терапия стала первым методом респираторной поддержки, которая была применена для устранения центрального апноэ сна у больных ХСН с дыханием Чейн-Стокса. Было организовано крупное, рандомизированное исследование с целью проверки гипотезы, что лечение ДЧС с помощью постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) снизит первичную комбинированную конечную точку (смертность от всех причин, трансплантация сердца у пациентов с ХСН). [38]. Однако результаты оказались не столь обнадеживающими. Хотя «сипап»-терапия уменьшала количество центральных апноэ сна, улучшала ночную оксигенацию, увеличивала фракцию выброса ЛЖ, снижала уровень норадреналина и увеличивала пройденное расстояние при проведении 6-минутного теста с ходьбой, это не влияло на выживаемость пациентов с ХСН [39]. В дальнейшем при проведении post-hoc анализа было выявлено, что у лиц, у которых на фоне «сипап»-терапии происходило уменьшение ДЧС, наряду с увеличением фракции выброса левого желудочка улучшалась выживаемость по сравнению с теми лицами, у которых на фоне «сипап»-терапии проявления ДЧС не уменьшались [40].

В дальнейшем для лечения ДЧС использовались различные режимы двухуровневой вентиляции. Одним из таких методов является адаптивная сервовентиляция. Адаптивная сервовентиляция (АСВ) представляет собой разновидность двухуровневой неинвазивной вентиляции для устранения, прежде всего, центрального апноэ сна. Целевое давление воздушного потока АСВ регулируется в зависимости от параметров дыхания пациента, то есть постоянно адаптируется к конкретной ситуации. Поскольку аппарат АСВ постоянно настраивается в соответствии с потребностями пациента, дискомфорт, о котором часто сообщают пациенты при использовании «сипап»-терапии, практически полностью отсутствует.

Некоторые исследования показали, что АСВ является эффективной и превосходит «сипап»-терапию в устранении центрального апноэ сна и улучшении клинической симптоматики [41–43]. Считается, что раннее назначение адаптивной сервовентиляции может не только подавлять аномальные паттерны дыхания, но и улучшать сердечную функцию у пациентов с ХСН, а также увеличивает приверженность к терапии [41]. Однако результаты большого рандомизированного исследования по лечению ДЧС с помощью АСВ у пациентов с сердечной недостаточностью не выявили достоверного влияния на динамику течения СНнФВ несмотря на снижение ИАГ до

6.6 событий/час [44]. При этом как общая, так и сердечно-сосудистая смертности статистически значимо увеличились в группе, в которой проводилась терапия АСВ [44–46].

Несмотря на это, есть примеры успешного ведения пациентов с ДЧС. У пациента с ИБС, постоянной формой фибрилляции предсердий, стенокардией напряжения III ФК, ХСН с ФВ 36% и довольно обширным набором сопутствующих заболеваний вовремя начатая терапия позволила стабилизировать и улучшить клинически состояние пациента, более того в течение 5 месяцев отмечалась высокая приверженность к терапии, а ИАГ снизился до 1.5/час (до терапии - 31/час) [47].

Несмотря на то, что АСВ не рекомендуется пациентам с СН с ФВ <45% [19, 48], в настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование Advanced-HF, которое использует модификацию АСВ с использованием дополнительного «мёртвого» пространства с целью увеличения содержания CO₂ для стабилизации дыхания. Результаты данного исследования должны быть опубликованы не ранее, чем через 1,5–2 года.

Трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва

Трансвенозная нейростимуляция диафрагмального нерва (ТВНСДН), одобренная FDA как новый терапевтический метод лечения ЦАС, в настоящее время активно изучается в клинических исследованиях [49–55].

Трансвенозная нейростимуляция диафрагмального нерва — это новый подход к лечению центрального апноэ сна и ДЧС. Диагностика дыхательных нарушений осуществляется посредством оценки импеданса грудной клетки. Стимуляция диафрагмального нерва обеспечивает плавное сокращение диафрагмы, подобное нормальному дыхательному движению на протяжении запланированного периода сна. Данные рандомизированного исследования 151 пациента продемонстрировали, что это лечение улучшает дыхательные нарушения примерно на 50% (75). Серьёзные побочные эффекты, связанные с устройством или процедурой, наблюдались примерно у 10% пациентов, преимущественно связанные со смещением электрода.

Данная система помещается в грудную область, как правило, с правой стороны. Стимулирующий электрод помещается либо в левую перикардиофреническую вену (ПКФВ), либо в правую брахиоцефальную вену (ПБЦВ). Чувствительный электрод помещается в непарную вену для обнаружения актов дыхания. У преобладающего большинства пациентов не отмечается серьёзных нежелательных явлений, связанных

с имплантацией, и процедура является эффективной и безопасной аналогично процедуре имплантации ЭКС.

На фоне трансвенозной нейростимуляции диафрагмального нерва у 60% пациентов показатели дыхательных нарушений во время сна (ИАГ, индекс центрального апноэ (ИЦА), индекс микропробуждений, индекс десатураций) достигли 50% снижения через 24 и 36 месяцев непрерывного его применения [52]. Серьёзные нежелательные явления, связанные с процедурой имплантации, в течение 24 месяцев были зарегистрированы только у 10% пациентов, никаких непредвиденных побочных эффектов устройства или смертей не было. В период между 24 и 36 месяцами также не было зарегистрировано никаких дополнительных нежелательных реакций. Подводя итоги вышеописанному, можем сказать, что такие результаты свидетельствуют о благоприятном воздействии длительной ТВНСДН у пациентов с ДЧС, которая, по-видимому, сохраняется в течение 36 месяцев без каких-либо осложнений. Авторы считают, что несмотря на трудности, возникающие в ходе выполнения методики, интервенционные внутрисосудистые методы заметно повышают приверженность к терапии и тем самым позволяют применять эту терапию для эффективного лечения ДЧС у большинства пациентов без дополнительных осложнений [56].

Как ещё один пример доказательства эффективности этого метода группой исследователей был представлен случай пациента 62 лет с тяжёлой формой СНнФВ ЛЖ (III ФК по NYHA, ФВ 15%), пароксизмальной желудочковой тахикардией и бивентрикулярной электрокардиостимуляцией в сочетании с выявленным при ПСГ ДЧС. Пациенту был установлен стимулятор диафрагмального нерва. Впоследствии пациент сообщил об уменьшении дневной сонливости и увеличении продолжительности ежедневных физических упражнений. Через 18 месяцев после инициации терапии ТВНСДН ИАГ снизился практически в 7 раз (с 46,3 событий/час до 6,9 событий/час), а индекс центрального апноэ сна (ИЦА) снизился в 213 раз (с 42,6 событий ЦАС/час до 0,2 событий ЦАС/час). Через два года после имплантации устройства он перенёс установку левожелудочкового вспомогательного устройства (ЛЖВУ) в связи с ухудшением симптомов СН и наличием рефрактерных желудочковых аритмий. С помощью настройки бивентрикулярного ЭКС, системы стимуляции диафрагмального нерва и ЛЖВУ они могли совместно работать без артефактов или помех. Последующее проведение ПСГ подтвердило успешное лечение ДЧС наряду с улучшением симптомов. Несмотря на нормализацию сердечного выброса после имплантации ЛЖВУ тяжёлая ХСН сохранялась. Данное исследование

демонстрирует, что ТВНСДН является вариантом лечения пациентов с СН и среднетяжелым или тяжелым проявлениями ДЧС, включая и пациентов с установленным ЛЖВУ [33].

Согласно первым полученным результатам применения трансвенозной нейростимуляции диафрагмального нерва для лечения ЦАС, имеется положительное влияние на параметры сна и качество жизни. При этом не получено доказательств отрицательного влияния на смертность [57]. Для подтверждения этих результатов необходимы более крупные исследования, которые позволят рекомендовать эту методику для применения в рутинной практике.

Заключение

Разнообразие патогенеза и различия в терапевтических подходах к ДЧС при неоднозначной их эффективности требуют существенной доработки лечебно-диагностического алгоритма у больных с ДЧС. Несмотря на многообещаю-

щие эффекты «сипап»-терапии и адаптивной сервовентиляции, достоверной эффективности они не демонстрируют, к тому же имеется ряд осложнений, связанных с ухудшением сердечной функции и увеличением смертности. Будущие исследования должны сфокусироваться на особенностях развития ДЧС при различных патологиях с целью стратификации риска при сопутствующих заболеваниях, в частности ССЗ, а также совершенствовании подходов к лечению ДЧС. Такой подход позволит улучшить качество жизни, снизить заболеваемость и смертность больных с ДЧС и минимизировать возможные отсроченные побочные эффекты терапии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. *Authors declares no conflict of interest.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
2. Brack T. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(45-46):605-10. PMID: 14745666.
3. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020;16(1):45-51. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.08.009
4. Andreas S, Hagenah G, Moller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78(11):1260-4. DOI: 10.1016/s0002-9149(96)00608-x
5. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):272-6. DOI: 10.1164/ajrccm.153.1.8542128
6. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99(11):1435-40. DOI: 10.1161/01.cir.99.11.1435
7. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Erdmann E, Teschler H, Wagscheider K, et al. Phenotyping of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction-the SchlaHF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e005899. DOI: 10.1161/JAHA.116.005899
8. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):116-125. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.014
9. Selim BJ, Ramar K. Management of Sleep Apnea Syndromes in Heart Failure. *Sleep Med Clin.* 2017;12(1):107-121. DOI: 10.1016/j.jsmc.2016.10.004
10. Dharia SM, Brown LK. Epidemiology of Sleep-Disordered Breathing and Heart Failure: What Drives What. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(5):351-364. DOI: 10.1007/s11897-017-0348-6
11. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(13):1822-6. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64
12. Cowie MR, Gallagher AM. Sleep Disordered Breathing and Heart Failure: What Does the Future Hold? *JACC Heart Fail.* 2017;5(10):715-723. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.016.
13. Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, Augostini R, Stellbrink C, Mianulli M, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(1):72-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.025
14. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595-607. DOI: 10.1378/chest.06.2287
15. Бергамбекова Ю.Л., Каранадзе Н.А., Орлова Я.А. Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(25):15-24. DOI: 10.18087/cardio.2626
16. Giannoni A, Emdin M, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Piepoli M, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(7):489-97. DOI: 10.1042/CS20070292
17. Ponikowski P, Banasiak W. Chemosensitivity in chronic heart failure. *Heart Fail Monit.* 2001;1(4):126-31. PMID: 12634897.
18. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001;104(5):544-9. DOI: 10.1161/hc3101.093699
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128. Erratum in: *Eur Heart J.* 2016. PMID: 27206819.
20. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardio-respiratory interactions during periodic breathing in

- awake chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(3):H932-41. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.3.H932
21. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970
 22. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure - From Research to Clinical Practice and Beyond. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:327-351. DOI: 10.1007/5584_2018_146
 23. Perger E, Inami T, Lyons OD, Alshaer H, Smith S, Floras JS, et al. Distinct Patterns of Hyperpnea During Cheyne-Stokes Respiration: Implication for Cardiac Function in Patients With Heart Failure. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(11):1235-1241. DOI: 10.5664/jcsm.6788. Erratum in: *J Clin Sleep Med.* 2018;14(4):703.
 24. Javaheri S, Blackwell T, Ancoli-Israel S, Ensrud KE, Stone KL, Redline S; et al. Sleep-disordered Breathing and Incident Heart Failure in Older Men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(5):561-8. DOI: 10.1164/rccm.201503-0536OC
 25. Martinot JB, Borel JC, Le-Dong NN, Guénard HJ, Cuthbert V, Silkoff PE, et al. Monitoring mandibular movements to detect Cheyne-Stokes Breathing. *Respir Res.* 2017;18(1):66. DOI: 10.1186/s12931-017-0551-8
 26. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1695-703. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv624
 27. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J.* 1995;73(3):237-41. DOI: 10.1136/hrt.73.3.237
 28. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest.* 2007;131(1):130-5. DOI: 10.1378/chest.06-0919
 29. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(1):38-42. PMID: 18350960; PMCID: PMC2276820.
 30. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):234-7. DOI: 10.1164/rccm.200507-1035OC
 31. Schmickl CN, Landry SA, Orr JE, Chin K, Murase K, Verbraecken J, et al. Acetazolamide for OSA and Central Sleep Apnea: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2020;158(6):2632-2645. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.078
 32. Jaffuel D, Molinari N, Berdague P, Pathak A, Galinier M, Dupuis M, et al. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):222-230. DOI: 10.1002/ehf2.12270.
 33. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure--results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath.* 2012;16(3):781-91. DOI: 10.1007/s11325-011-0575-0
 34. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-7. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.08.003
 35. Lamba J, Simpson CS, Redfean DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace.* 2011;13(8):1174-9. DOI: 10.1093/europace/eur128
 36. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-70. DOI: 10.1164/rccm.200412-1631SO
 37. Floras JS, Bradley TD. Atrial overdrive pacing for sleep apnea: a door now closed? *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):1-3. DOI: 10.1164/rccm.2503007
 38. Bradley TD, Logan AG, Floras JS; CANPAP Investigators. Rationale and design of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea--CANPAP. *Can J Cardiol.* 2001;17(6):677-84. PMID: 11420579.
 39. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-33. DOI: 10.1056/NEJMoa051001
 40. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115(25):3173-80. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482
 41. Huseini T, McArdle N, Jasper E, Kurmagadda S, Douglas J, King S, et al. The use and effectiveness of adaptive servo ventilation in central sleep apnea: a study of consecutive sleep clinic patients. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13016. DOI: 10.1111/jsr.13016
 42. Javaheri S, Germany R, Greer JJ. Novel Therapies for the Treatment of Central Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2016;11(2):227-39. DOI: 10.1016/j.jsmc.2016.01.004
 43. Somers V, Arzt M, Bradley TD, Randerath W, Tamisier R, Won C. Servo-Ventilation Therapy for Sleep-Disordered Breathing. *Chest.* 2018;153(6):1501-1502. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.052
 44. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-105. DOI: 10.1056/NEJMoa1506459
 45. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599
 46. Woehrle H, Cowie MR, Eulenburg C, Suling A, Angermann C, d'Ortho MP, et al. Adaptive servo ventilation for central sleep apnoea in heart failure: SERVE-HF on-treatment analysis. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1601692. DOI: 10.1183/13993003.01692-2016
 47. Калинин А.Л., Шестопалова И.М., Ардашев А.В., Бертова О.Н., Кузовлев О.П. Дыхание Чейн-Стокса во время сна как маска обострения ИБС. Диагностика и лечение методом адаптивной сервовентиляции. *Клиническая практика.* 2014;(1):26-30. DOI: 10.17816/clinpract5126-30
 48. Holt A, Bjerre J, Zareini B, Koch H, Tønnesen P, Gislason GH, et al. Sleep Apnea, the Risk of Developing Heart Failure, and Potential Benefits of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13):e008684. DOI: 10.1161/JAHA.118.008684
 49. Augostini RS, Afzal MR, Costanzo MR, Westlund R, Stellbrink C, Gutleben K, et al. How to implant a phrenic nerve stimulator for treatment of central sleep apnea? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(5):792-799. DOI: 10.1111/jce.13898
 50. Costanzo MR, Augostini R, Goldberg LR, Ponikowski P, Stellbrink C, Javaheri S. Design of the remedē System Pivotal Trial: A Prospective, Randomized Study in the Use of Respiratory Rhythm Management to Treat Central Sleep Apnea. *J Card Fail.* 2015;21(11):892-902. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.08.344

51. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, et al. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(12):1746-1754. DOI: 10.1002/ejhf.1312
52. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, Holcomb R, et al. Sustained 12 Month Benefit of Phrenic Nerve Stimulation for Central Sleep Apnea. *Am J Cardiol.* 2018;121(11):1400-1408. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.02.022
53. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, Ponikowski P, Augostini R, Goldberg LR, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep.* 2019;42(11):zsz158. DOI: 10.1093/sleep/zsz158
54. Fudim M, Spector AR, Costanzo MR, Pokorney SD, Mentz RJ, Jagielski D, et al. Phrenic Nerve Stimulation for the Treatment of Central Sleep Apnea: A Pooled Cohort Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(12):1747-1755. DOI: 10.5664/jcs.m.8076
55. Jagielski D, Ponikowski P, Augostini R, Kolodziej A, Khayat R, Abraham WT. Transvenous stimulation of the phrenic nerve for the treatment of central sleep apnoea: 12 months' experience with the remedē® System. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(11):1386-1393. DOI: 10.1002/ejhf.593
56. Gutleben KJ, Fox H, Sommer P, Rudolph V, Nölker G. Interventional techniques to increase implantation success of transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea treatment. *Sleep Breath.* 2020;24(3):905-912. DOI: 10.1007/s11325-019-01917-0
57. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, Augostini R, Krueger S, Kolodziej A, et al. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail.* 2015;3(5):360-369. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.12.013

Информация об авторах

Алехина Юлия Вадимовна, студентка факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3758-5850. E-mail: alekhjuliet97@gmail.com.

Середенина Елена Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-1490-2078. E-mail: e.m.seredenina@gmail.com.

Калинкин Александр Леонидович, руководитель центра медицины сна, ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-5324-4733. E-mail: akalinkin@sleeplab.ru.

Information about the authors

Yulia V. Alyokhina, student of the Fundamental Medicine Faculty of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3758-5850. E-mail: alekhjuliet97@gmail.com.

Elena M. Seredenina, Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the Department of Age-Related Diseases of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1490-2078. E-mail: e.m.seredenina@gmail.com.

Alexander L. Kalinkin, Head of the Sleep Medicine Center of the Lomonosov Moscow State University Clinic, leading researcher of the Department of Age-Related Diseases of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-5324-4733. E-mail: akalinkin@sleeplab.ru.

© Канорский С.Г., 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24

COVID-19 И ОЖИРЕНИЕ: ЧТО ИЗВЕСТНО ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ?

С.Г. Канорский

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

Увеличение распространенности избыточного веса и ожирения является проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Во время пандемии COVID-19 ожирение связано с более высоким риском тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода инфекции SARS-CoV-2. Это может быть обусловлено с хроническим системным воспалением, нарушением иммунного ответа и метаболическими нарушениями у пациентов с ожирением. С целью установления возможных патогенетических связей между ожирением и COVID-19 проведён анализ экспериментальных и клинических исследований, их метаанализов, обзоров литературы из базы данных PubMed / MedLine по ключевым словам «COVID-19» и «obesity». В настоящем обзоре обсуждены потенциальные особенности патогенеза и лечения пациентов с ожирением и COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, SARS-CoV-2.

Получено: 04.01.2021. **Принято к печати:** 15.01.2021.

Для цитирования: Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(1):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.

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

COVID-19 AND OBESITY: WHAT IS KNOWN ABOUT THE FEATURES OF PATHOGENESIS AND TREATMENT?

S.G. Kanorskii

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russian Federation

The increasing prevalence of overweight and obesity is a public health problem worldwide. During the COVID-19 pandemic, obesity is associated with a higher risk of severe disease and adverse clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. It may be associated with chronic systemic inflammation, impaired immune response and metabolic disturbances in obese patients. In order to establish possible pathogenetic links between obesity and COVID-19, an analysis of experimental, clinical studies, their meta-analyses, literature reviews from the PubMed/MedLine database was carried out using the keywords «COVID-19» and «obesity». This review discusses the potential pathogenesis and treatment features of obese patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, obesity, SARS-CoV-2.

Received: 04.01.2021. **Accepted:** 15.01.2021.

For citation: Kanorskii S.G. COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment? South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2021;2(1):17-24. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24.

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

Болезнь, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), начавшаяся со вспышки в г. Ухань (Китай), быстро превратилась в глобальную пандемию. По данным Всемирной организации здравоохранения, в начале 2021 г. число зарегистрированных подтверждённых случаев заболевания COVID-19 в мире приближалось к 100 млн, а число умерших из этих пациентов — к 2 млн человек. Весь 2020 г. прошёл в условиях мобилизации медицинской науки и

перенаправления усилий систем здравоохранения большинства стран на обеспечение контроля COVID-19.

Ожирение — широко распространённое во всем мире хроническое нарушение обмена веществ. Примерно 2 млрд человек на нашей планете имеют избыточный вес [1], и их доля стремительно растёт [2]. Необходимость внесения коррективов в поведение людей, самоизоляция в условиях пандемии вызывают снижение фи-

зической активности. Изменение структуры питания с увеличением потребления продуктов с высоким гликемическим индексом в сочетании с малоподвижным образом жизни приводят к увеличению веса, повышая риск развития ожирения [3, 4]. При этом пациенты с ожирением отличаются худшими клиническими исходами COVID-19 и требуют повышенного внимания медицинского персонала.

В настоящей обзорной статье рассмотрены влияние ожирения на патогенез COVID-19 и возможные модификации лечения COVID-19 у пациентов с ожирением.

Краткая характеристика COVID-19

COVID-19 вызывается заражением коронавирусом SARS-CoV-2 семейства Coronaviridae [5]. Признаётся, что SARS-CoV-2 передаётся от человека к человеку через прямой контакт или через капли слюны. Средний инкубационный период составляет 6 дней, варьируя от 2 до 11 дней [6]. Медицинские работники, тесно контактирующие с пациентами, члены семей заболевших COVID-19 подвергаются высокому риску заражения. Социальное дистанцирование, маски для лица, защитные очки и гигиена рук способны защищать от распространения COVID-19 [7, 8].

Согласно опубликованным данным, средний возраст пациентов с COVID-19 составлял 52 года, 56% из них являлись лицами мужского пола [9]. Среди наиболее распространенных клинически значимых симптомов COVID-19 упоминались лихорадка (89%), кашель (58%) и одышка (46%), часто отмечались выраженная усталость, головная боль, выделение мокроты, кровохаркание, диарея [9]. Примерно у 1/3 госпитализированных пациентов с COVID-19 имелся острый респираторный дистресс-синдром, а 1/5 требовалось лечение в отделении интенсивной терапии. Лабораторные анализы крови выявляли лимфопению (43% случаев), повышение уровней С-реактивного белка (58%) и лактатдегидрогеназы (57%), увеличение скорости оседания эритроцитов (42%) и снижение уровня альбумина (76% случаев). Компьютерная томография грудной клетки у больных с COVID-19 позволяла диагностировать пневмонию, преимущественно двустороннюю, с обнаружением картины «матового стекла» [10].

Мазок из носоглотки или ротоглотки с последующим тестом на амплификацию нуклеиновых кислот является стандартной методикой диагностики COVID-19. Пациенты с лабораторным подтверждением инфекции SARS-CoV-2, независимо от клинических признаков и симптомов, считаются подтвержденными случаями. Однако из-за ограниченности ресурсов и потенциальных ложноотрицательных результатов у пациентов с острым респираторным заболеванием и недавним контактом с подтвержденным или вероятным случаем также предполагают COVID-19.

В настоящее время лекарства непосредственно от COVID-19 нет. В зависимости от тяжести заболевания и сопутствующей патологии могут оказывать полезные эффекты кортикостероиды, иммуноглобулин, оксигенотерапия с высокой скоростью потока через носовой катетер, инвазивная искусственная вентиляция легких, заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация [11–14]. Однако ни один из доступных в настоящее время противовирусных препаратов не доказал свою эффективность в лечении COVID-19. Предполагается, что терапия с использованием антител и иммуноглобулинов перенёсших COVID-19 пациентов потенциально полезна, но убедительных доказательств этого всё ещё не получено.

Ожирение влияет на тяжесть течения и клинические исходы COVID-19

У людей с определёнными факторами риска или сопутствующими заболеваниями (например, сахарным диабетом) закономерно больше вероятность развития тяжёлых осложнений COVID-19 [15]. Более 2/3 пациентов с COVID-19 имели минимум одно сопутствующее заболевание [16], из которых ожирение занимало второе место по распространенности (48%) среди госпитализированных [17]. Общеизвестно сочетание ожирения с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией, хроническими болезнями почек и печени. Несмотря на отсутствие доказательств того, что ожирение увеличивает восприимчивость к вирусной инфекции, несколько сообщений, включая метаанализы и систематические обзоры, подтверждали корреляцию между ожирением и ухудшением исходов COVID-19 [18–20]. Частота ожирения среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии или получавших искусственную вентиляцию легких, оказалась намного выше [21, 22]. При ожирении чаще наблюдались кашель и лихорадка [23, 24], оно увеличивало риск тяжелого течения COVID-19 после корректировки с целью устранения влияния других факторов [25]. Когортное исследование в Англии, в котором приняли участие 489 769 человек, показало, что более высокий индекс массы тела связан с повышенным риском тяжелой формы COVID-19 (скорректированный относительный риск (ОР)—1,40 для величины показателя 25,0–29,9 кг/м², 1,73 для 30,0–34,9 кг/м², 2,82 для 35,0–39,9 кг/м² и 3,30 для ≥40,0 кг/м²) [26]. Аналогичный результат был зарегистрирован в исследовании, проведенном в Испании [27], в метаанализе 33 исследований с участием 45 650 человек с ожирением [28]. Особенно важно, что индекс массы тела более 30 кг/м² был связан с повышенным риском смерти [24]. В целом, эти данные подтверждают, что ожирение является фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного клинического исхода COVID-19.

Возможные механизмы влияния ожирения на патогенез COVID-19

Ожирение, характеризующееся экспансией жировой ткани, влияет на воспалительную реакцию. Адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкины-1, -6 и -10 [29], что приводит к повышению уровней циркулирующих цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с ожирением [30]. Макрофаги являются наиболее распространёнными воспалительными клетками в жировой ткани и имеют тенденцию переключаться с противовоспалительного M2-поляризованного состояния в провоспалительное M1-состояние [31], что приводит к слабо выраженному системному воспалению в организме человека с ожирением [32]. «Цитокиновый шторм», который представляет собой гиперактивацию воспалительного ответа с повышением уровней интерферона-гамма, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов, резко усугубляет тяжесть COVID-19 [33, 34]. Кроме того, у тяжелых пациентов обнаружено увеличение доли воспалительных моноцитов CD14⁺/CD16⁺ по сравнению с пациентами, имеющими легкую форму болезни [35], что также предполагает повышенный уровень воспаления у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

У людей с ожирением изменяется функция различных иммунных клеток, что существенно влияет на иммунную систему в целом. Лабораторные данные показали, что у пациентов с COVID-19 резко снижается количество лимфоцитов, включая CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры [36]. К сожалению, ожирение ухудшает как Т-, так и В-клеточный ответы, поэтому замедляет адаптивный иммунный ответ на инфекцию [37]. Ослабление иммунной системы у пациентов с ожирением может приводить к более высокой вирусной нагрузке, быстрой репликации и распространению вируса.

Существует значительная взаимосвязь между иммунитетом и воспалением. В нескольких исследованиях показано, что фенотипы провоспалительных Т- и В-клеток участвуют в воспалении жировой ткани [38]. Например, CD8⁺ Т-клетки повышают рекрутирование макрофагов [39] в то время как противовоспалительные клетки Th2, способствующие дифференцировке макрофагов в M2, редуцируют. Провоспалительные Т-хелперы 1 секретируют интерферон-гамма и повышают уровень воспаления. Более того, слабо выраженное системное воспаление при ожирении также может приводить к дисфункции иммунной системы в случае заболевания.

Наиболее частым признаком COVID-19 является тяжелый острый респираторный синдром, вызванный прогрессирующим уплотнением легкого, главным образом вследствие обширного фиброза, чрезмерного развития компонентов внеклеточно-

го матрикса, продуцируемых активированными миофибробластами. Данный процесс создаёт препятствие для нормального газообмена в легких. Обнаружена положительная корреляция между продолжительностью инфекции SARS-CoV-2 и степенью интерстициального фиброза [40].

Легочные липофибробласты — это особый тип адипоцитов, которые содержат типичные липидные капли. Они расположены рядом с альвеолярными эпителиальными клетками 2 типа в альвеолярном интерстиции [41]. Липофибробласты нередко являются результатом эктопического отложения жира, могут играть важную роль в развитии COVID-19 у пациентов с ожирением. Под воздействием различных стимулов, таких как гипероксия и инфекция [42], лёгочные липофибробласты способны трансдифференцироваться в миогенный фенотип, так называемые «миофибробласты», индуцирующие фиброз легких [43]. Хотя прямых доказательств того, как липофибробласты влияют на фиброз легких после инфекции SARS-CoV-2 ещё нет, можно предположить, что количество липофибробластов положительно коррелирует с тяжестью лёгочного фиброза.

У значительной доли пациентов с ожирением наблюдается нарушение метаболизма глюкозы, которое считается фактором риска неблагоприятных исходов COVID-19. Сообщалось о том, что инфекция SARS вызывает у некоторых пациентов гипергликемию из-за временного нарушения функции островковых клеток поджелудочной железы в результате вирусной атаки [44]. Подобный эффект также может возникать после заражения SARS-CoV-2, частично объясняя, почему у половины больных с COVID-19 выявлялась гипергликемия [45]. Частота нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с ожирением и COVID-19 вероятно способна оказаться ещё выше.

Гипергликемия приводит к ряду осложнений, включая осмотический диурез, дисбаланс жидкости и электролитов, гиперосмолярную кому, ухудшение катаболизма скелетных мышц, нарушение заживления ран, изменение свертываемости и повышенную восприимчивость к инфекциям. Кроме того, гипергликемия нарушает иммунную функцию. Эти эффекты в совокупности ухудшают клинический исход COVID-19. Известно, что надлежащий контроль уровня глюкозы в крови снижает уровень смертности у пациентов в критическом состоянии [46], что подчеркивает важность контроля гликемии при лечении пациентов с COVID-19, страдающих ожирением. При этом некоторые противодиабетические препараты имеют потенциал положительного влияния на выздоровление от COVID-19 [47-50].

Одна из причин ожирения — чрезмерное отложение липидов в жировой ткани из-за избыточного потребления энергии. Липиды выполняют множество функций при вирусной инфекции. Кроме того, что липидные капли являются источником

энергии, они могут использоваться в качестве мест скопления вирусов, например, гепатита С [51]. Разумно предположить, что липиды, накапливающиеся в адипоцитах у пациентов с ожирением, могут способствовать репликации SARS-CoV-2, а эктопическое отложение жира — приводить к усилению повреждения органов во время вирусной инфекции.

Липидные рафты, обогащенные гликофинголипидами, холестерином и белками, являются микродоменами клеточной мембраны, влияющими на её проницаемость. Примечательно, что липидные рафты были обнаружены совместно с ангиотензинпревращающим ферментом 2 — функциональным рецептором для проникновения SARS-CoV в клетки организма человека. В эксперименте показано, что липидные рафты способствуют связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2, облегчая его продвижение внутрь клетки [52]. Более того, сообщалось, что липидные рафты активизируют репликацию вируса [53]. Истощение холестерина, одного из основных компонентов липидных рафтов, значительно подавляет продукцию коронавируса [54]. Все эти данные указывают на важную роль липидов в развитии вирусной инфекции и COVID-19.

Предположительные особенности лечения COVID-19 у пациентов с ожирением

Хлорохин широко используется при лечении малярии. Он подавляет вирусную инфекцию за счёт увеличения pH в эндосомах, нарушая слияние мембран и препятствуя рецепторной функции ангиотензинпревращающего фермента 2 в отношении SARS-CoV [55]. Сообщалось, что хлорохин подавляет репликацию SARS-CoV-2 *in vitro* [56], но концентрация, обеспечивающая сильный противовирусный эффект препарата при ограниченном побочном действии, всё ещё не определена. У пациентов с ожирением наблюдается повышение клиренса хлорохина, что указывает на необходимость применения более высокой его дозы, которая способна приводить к угрожающему желудочковой тахикардией удлинению интервала QT [57]. До настоящего времени профилактическое и терапевтическое действие хлорохина и гидроксихлорохина у больных с COVID-19 не удалось доказать [58, 59].

Цинк является незаменимым металлом для поддержания нормального функционирования иммунной системы [60]. Дефицит цинка сопровождается увеличением выработки провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа), снижает эффективность иммунного ответа [61]. Значительный дефицит цинка обнаруживался у пациентов с ожирением [62, 63]. Показано, что добавление цинка улучшает метаболизм глюкозы, уменьшает инсулинорезистентность у людей с предиабетом [64] и значи-

тельно снижает уровни С-реактивного белка, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа в сыворотке крови.

Важно, что в сочетании со своими ионофорами Zn^{2+} эффективно снижает репликацию SARS-CoV, подавляя активность РНК-зависимой РНК-полимеразы [65]. Примечательно, что хлорохин может действовать как ионофор цинка, увеличивая поглощение цинка клетками [66]. Вызванное дисульфирамом высвобождение цинка дестабилизирует папаин-подобную протеазу MERS-CoV и SARS-CoV [67]. Разумно предположить, что цинк будет полезен для пациентов с ожирением и инфекцией SARS-CoV-2. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

Кортикостероиды часто используются при лечении вирусной пневмонии, поскольку они модулируют иммунный и воспалительный ответ за счёт подавления экспрессии провоспалительных генов и взаимодействия с противовоспалительными белками [68]. Пациенты с критически тяжёлым течением инфекции с большей вероятностью будут получать кортикостероиды, но уровень смертности в этой группе остается особенно высоким по разным причинам [69]. В крупном рандомизированном исследовании RECOVERY (n=6 425) показано, что 28-дневная смертность от всех причин среди пациентов с COVID-19, получавших дексаметазон по 6 мг в сутки до 10 дней, была ниже по сравнению с группой обычного лечения (22,9% против 25,7%; скорректированный по возрасту ОР 0,83 при 95% доверительном интервале от 0,75 до 0,93; $p < 0,001$). Этот эффект оказался более выраженным у пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких (29,3% против 41,4%; ОР 0,64 при 95% доверительном интервале от 0,51 до 0,81; $p < 0,001$) [14]. Кортикостероиды также могут оказаться полезными при тяжёлых формах COVID-19 у больных с ожирением. Частым побочным эффектом кортикостероидов является повышение уровня глюкозы в крови из-за увеличения глюконеогенеза в печени и снижения чувствительности к инсулину. Поэтому необходим тщательный контроль гликемии при лечении пациентов с ожирением.

Отсутствуют убедительные доказательства того, что существующие противовирусные препараты эффективны при инфекции SARS-CoV-2. Рибавирин часто используется для лечения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции или вирусного гепатита С. Сообщалось, что рибавирин в комбинации с интерфероном альфа-2b подавлял прогрессирование и улучшал клинические исходы MERS у макак-резусов [70]. В клиническом исследовании у пациентов с COVID-19, получавших комбинацию интерферона бета-1b, лопинавира-ритонавира и рибавирина, наблюдалось сокращение среднего времени от начала лечения до выздоровления (7 дней) по сравнению с применением

только лопинавира-ритонавира (12 дней) [71]. Это предполагает пользу применения комбинации интерферона бета-1b и рибавирина при лечении COVID-19. Ремдесивир, который снижает активность РНК-зависимых РНК-полимераз, показал высокую эффективность против SARS-CoV-2 в эксперименте [56]. Но результаты клинических исследований ремдесивира не подтвердили оптимистических ожиданий [72, 73]. В настоящее время отсутствуют доказательства различий действия противовирусных средств у пациентов с ожирением и с нормальной массой тела. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить эффективность и безопасность противовирусных препаратов у пациентов с COVID-19, страдающих ожирением.

Важно отметить, что наличие ожирения ухудшает развитие иммунологической памяти. Вакцинация против гриппа у взрослых с ожирением и без него приводит к эквивалентным титрам специфических для гриппа антител через 30 дней после вакцинации, но через 1 год после вакцинации титры антител значительно уменьшаются у взрослых с ожирением по сравнению со взрослыми без него [74]. Обнаружены опосредованные Т-клетками иммунные ответы на SARS-CoV-2, есть предположение, что создание популяций Т-клеток памяти имеет решающее значение для любой вакцины против COVID-19 [75]. Учитывая нарушение Т-клеточного ответа, выявленное у людей с ожирением, можно ожидать меньшей эффективности вакцины против COVID-19 в популяции с высокой

распространенностью ожирения. Следовательно, имеются теоретические предпосылки того, что успешная борьба с ожирением способна оказывать позитивное влияние на профилактические и лечебные мероприятия с целью контроля пандемии COVID-19.

Заключение

Пандемия COVID-19 создала беспрецедентную угрозу для здоровья населения. Ожирение увеличивает уязвимость к инфекции SARS-CoV-2 и связано с неблагоприятным прогнозом COVID-19. Молекулярные механизмы этого влияния окончательно не установлены, что требует дополнительных исследований, особенно у людей с абдоминальным ожирением. Важно установить, как ожирение влияет на иммунотерапию, выраженность реакции на вакцинацию и ее возможные осложнения. Несомненно, следует уделять больше внимания пациентам с COVID-19 и ожирением, чтобы уменьшить негативное действие сопутствующей патологии и улучшить клинические исходы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, et al. Preliminary trajectories in dietary behaviors during the COVID-19 pandemic: a public health call to action to face obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7073. doi: 10.3390/ijerph17197073.
- Barrea L, Pugliese G, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Savastano S, et al. Does Sars-Cov-2 threaten our dreams? Effect of quarantine on sleep quality and body mass index. *J Transl Med.* 2020;18(1):318. doi: 10.1186/s12967-020-02465-y.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003/.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200062. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
- Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101751. doi: 10.1101/2020.04.03.20051649.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
14. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
15. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020. Mar 31:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319. Online ahead of print.
16. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, De Fulviis S, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care*. 2020;58:29-33. doi: 10.1016/j.jccr.2020.04.004.
17. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
18. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, Brum IB, Barceló A, de Siqueira Galil AG. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: a systematic review. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(5):398-403. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.005.
19. Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):655-659. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
20. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, El-Hasani S. Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020;14(4):295-300. doi: 10.1016/j.orcp.2020.07.002.
21. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-CoV-2 in Spanish intensive care: early experience with 15-day survival in Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):553-561. doi: 10.1016/j.accpm.2020.04.001.
22. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831.
23. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. doi: 10.2337/dc20-0576.
24. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, Shah S, Fortune B, Krisako T, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19: analysis of early data from New York City. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1606-1612. doi: 10.1002/oby.22923.
25. Zheng KI, Gao F, Wang X-B, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. *Metabolism*. 2020;108:154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.
26. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: analysis of population-based cohort data. *Metabolism*. 2020;112:154345. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154345.
27. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J. Independent role of morbid obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity*. 2021;29(1):29-37. doi: 10.1002/oby.23029.
28. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
29. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346-2359. doi: 10.7150/jca.16884.
30. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF- α and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(1):29-35. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.007.
31. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-184. doi: 10.1172/JCI29881.
32. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Front Physiol*. 2020;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.
33. Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Obesity: the "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism*. 2020;108:8-10. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154251.
34. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
35. Payen D, Cravat M, Maadadi H, Didelot C, Prosic L, Dupuis C, et al. A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Front Immunol*. 2020;11:580250. doi: 10.3389/fimmu.2020.580250.
36. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
37. Green WD, Beck MA. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol*. 2017;46:1-7. doi: 10.1016/j.coi.2017.03.008.
38. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5-13. doi: 10.1172/JCI88876.
39. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920. doi: 10.1038/nm.1964.
40. Tse GM, To KF, Chan PK, Lo AW, Ng KC, Wu A, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol*. 2004;57(3):260-265. doi: 10.1136/jcp.2003.013276.
41. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity*. 2020;28(7):1187-1190. doi: 10.1002/oby.22856.
42. Rehan VK, Torday JS. The lung alveolar lipofibroblast: an evolutionary strategy against neonatal hyperoxic lung injury. *Antioxidants Redox Signal*. 2014;21(13):1893-1904. doi: 10.1089/ars.2013.5793.
43. El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V, De Langhe S, Crnkovic S, Kwapiszewska G, et al. Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2017;20(2):261-273.e3. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.004.
44. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
46. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):963-976. doi: 10.1592/phco.2005.25.7.963.
47. Mirabelli M, Chiefari E, Puccio L, Foti DP, Brunetti A. Potential benefits and harms of novel antidiabetic drugs during COV-

- ID-19 crisis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):3664. doi: 10.3390/ijerph17103664.
48. Qu H, Zheng Y, Wang Y, Li H, Liu X, Xiong X, et al. The potential effects of clinical antidiabetic agents on SARS-CoV-2. *J Diabetes*. 2021;13(3):243-252. doi: 10.1111/1753-0407.13135. Chen X, Guo H, Qiu L, Zhang C, Deng Q, Leng Q. Immunomodulatory and Antiviral Activity of Metformin and Its Potential Implications in Treating Coronavirus Disease 2019 and Lung Injury. *Front Immunol*. 2020;11:2056. doi: 10.3389/fimmu.2020.02056.
 49. Katsiki N, Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: A “promised land” in the COVID-19 era? *J Diabetes Complications*. 2020;34(12):107-723. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
 50. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol*. 2011;19(7):368-375. doi: 10.1016/j.tim.2011.03.007.
 51. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(2):344-349. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.02.023.
 52. Lu JC, Chiang YT, Lin YC, Chang YT, Lu CY, Chen TY, et al. Disruption of lipid raft function increases expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*. 2016;11(12): e0169005. doi: 10.1371/journal.pone.0169005.
 53. Li GM, Li YG, Yamate M, Li SM, Ikuta K. Lipid rafts play an important role in the early stage of severe acute respiratory syndrome-coronavirus life cycle. *Microbes Infect*. 2007;9(1):96-102. doi: 10.1016/j.micinf.2006.10.015.
 54. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
 55. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
 56. Smit C, Peeters MYM, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Chloroquine for SARS-CoV-2: implications of its unique pharmacokinetic and safety properties. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):659-669. doi: 10.1007/s40262-020-00891-1.
 57. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
 58. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
 59. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. doi: 10.3390/nu9121286.
 60. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624. doi: 10.3390/nu9060624.
 61. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Cabezas G. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(2):323-327. doi: 10.1016/j.soard.2011.09.015.
 62. Suliburska J, Cofta S, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W, et al. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(17):2396-2400. PMID: 24065235.
 63. Islam MR, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: a double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:39-46. doi: 10.1016/j.diabres.2016.03.010.
 64. Te Velthuis AJW, van den Worml SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
 65. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180. doi: 10.1371/journal.pone.0109180.
 66. Lin MH, Moses DC, Hsieh CH, Cheng SC, Chen YH, Sun CY, et al. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res*. 2018;150:155-163. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.12.015.
 67. Sierra H, Cordova M, Chen CSJ, Rajadhyaksha M. One hormone two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids diana. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2):612-615. doi: 10.1038/jid.2014.371.
 68. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(1):e13-e20. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
 69. Falzarano D, De Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, et al. Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. 2013;19(10):1313-1317. doi: 10.1038/nm.3362.
 70. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
 71. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
 72. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/nejmoa2007764.
 73. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(8):1072-1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208.
 74. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*. 2020;5(49):eabd6160. doi: 10.1126/sciimmunol.abd6160.

Информация об авторе

Канорский Сергей Григорьевич — д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, kanorskysg@mail.ru.

Information about the author

Sergej G. Kanorskij — MD, Professor, head of chair of therapy № 2 Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban state medical University, Krasnodar, Russia, kanorskysg@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-24-31

РОЛЬ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОГО КОНФЛИКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КЛАССИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА И ДИНАМИКА ПОДХОДОВ К ЕГО ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Е.В. Балязина, О.М. Евусьяк, В.А. Балязин, Н.Г. Кадян

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

В тематическом обзоре представлены и проанализированы различные точки зрения на служащие фундаментом в развитии классической невралгии тройничного нерва топографо-атомические особенности расположения корешка тройничного нерва и верхней мозжечковой артерии. Рассматриваются диагностические возможности магнитно-резонансной томографии в распознавании нейроваскулярного конфликта как основополагающего элемента заболевания. В хронологическом аспекте освещён поиск диагностических критериев, отличающих нейроваскулярный конфликт от нейроваскулярного контакта благодаря совершенствованию выполнения МРТ и новым техническим возможностям её трактовки. Описаны возможности мультиспиральной рентгенкомпьютерной ангиографии в режиме 3D как альтернативный метод диагностики нейроваскулярного конфликта.

Ключевые слова: нейровизуализация в диагностике тригеминальной невралгии, невралгия тройничного нерва, нейроваскулярный конфликт.

Получено: 24.01.2021. **Принято к печати:** 04.02.2021.

Для цитирования: Балязина Е.В., Евусьяк О.М., Балязин В.А., Кадян Н.Г. Роль нейроваскулярного конфликта в патогенезе классической невралгии тройничного нерва и динамика подходов к его визуализации. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):24-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-24-31.

Контактное лицо: Балязин Виктор Александрович, balyazin.victor@yandex.ru.

THE ROLE OF NEUROVASCULAR CONFLICT IN THE PATHOGENESIS OF CLASSICAL TRIGEMINAL NEURALGIA AND THE DYNAMICS OF APPROACHES TO ITS VISUALIZATION

E.V. Baliazina, O.M. Evusyak, V.A. Baliazin, N.G. Kadyan

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

The thematic review discusses various points of view on the topographic and atomic features of the location of the root of the trigeminal nerve and the superior cerebellar artery that serve as the foundation for the development of classical trigeminal neuralgia. The diagnostic capabilities of magnetic resonance imaging in the recognition of neurovascular conflict as the pathogenetic basis of the disease are considered. The search for diagnostic criteria that distinguish neurovascular conflict from neurovascular contact by improving both the performance of MRI and the new technical possibilities of its interpretation is highlighted in the chronological aspect. The possibilities of multispiral X-ray computed angiography in 3D mode as an alternative method for diagnosing neurovascular conflict are described.

Key words: euroimaging in the diagnosis of trigeminal neuralgia, trigeminal neuralgia, neurovascular conflict.

Received: 24.01.2021. **Accepted:** 04.02.2021.

For citation: Baliazina E.V., Evusyak O.M., Baliazin V.A., Kadyan N.G. The role of neurovascular conflict in the pathogenesis of classical trigeminal neuralgia and the dynamics of approaches to its visualization. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):24-31. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-24-31.

Corresponding author: Victor A. Balyazin, balyazin.victor@yandex.ru.

Первым нейрохирургом, который еще в 1934 г. заметил необычный контакт корешка тройничного нерва (КТН) и верхней мозжечковой артерии, был Вальтер Денди. При выполнении разработанной им операции пересечения КТН в области мосто-мозжечкового угла у больных тригеминальной невралгией (ТН) он заметил тесное прилежание верхней мозжечковой артерии к корешку, но не связал эту аномалию сосуда с заболеванием (W. Dandy, 1934) [1]. Четверть века спустя, в 1959 г., W. Gardner и V. Miclos [2] выполнили первую декомпрессию КТН. Тремя годами позже W. Gardner (1962) [3] сформулировал теорию о сосудистой компрессии КТН в области мосто-мозжечкового угла как причины пароксизмального болевого синдрома лица. Пришедшие в нейрохирургическую практику операционные микроскопы позволили американскому нейрохирургу Питеру Джаннетта (Jannetta P.J., 1967) [4] детально рассмотреть нейроваскулярный конфликт (НВК) и стать убежденным сторонником теории нейроваскулярного конфликта как основы ТН. Им создана методика декомпрессии КТН с использованием синтетического губчатого протеза [5, 6], которая в дальнейшем стала носить его имя.

В отличие от деструктивных операций, широко использовавшихся в то время во всех клиниках мира, микроваскулярная декомпрессия (МВД) имела ряд неоспоримых преимуществ: боли исчезали сразу после операции, при этом не возникали нарушения чувствительности на лице и не страдали жевательные мышцы. Все это способствовало широкому международному распространению этой операции [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

С накоплением опыта применения МВД росло число публикаций, освещающих прогрессивное увеличение послеоперационных рецидивов заболевания [10, 14, 18, 19]. Цифры рецидивов заболевания колебались в широком диапазоне, достигая 30% за период 10-летнего наблюдения [19, 20]. Рассматривались различные причины возникновения рецидивов классической невралгии тройничного нерва (КНТН). Так, Sun T. (1994) [14] и Lee S.H. (2000) [18] обнаружили, что обострение возникало у пациентов, имевших НВК с венозным сосудом. В дальнейшем последовали работы других авторов, где было подтверждено мнение об «обречённости» больных с венозной компрессией. Нейрохирурги, имеющие большой опыт в применении МВД КТН, подтверждают главенствующую роль НВК в патогенезе тригеминальной невралгии и отмечают более благоприятные отдаленные результаты при проведении хирургического вмешательства у пациентов с артериальной компрессией, чем при венозной [13, 14, 20, 21, 22].

Внимание к изучению топографо-анатомических особенностей взаиморасположения верхней мозжечковой артерии (ВМА) и КТН усилилось в связи с широким распространением использования МВД в последние десятилетия [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Hardy F. et al. [25] изучили 50 анатомических препаратов, на половине из которых присутствовал контакт КТН с артериальным сосудом, при этом только часть из них находилась в воротной зоне. НВК при этом выявлен у 34 из 40 пациентов (85%), наблюдалась компрессия КТН, при которой артерия пересекает не менее 50% толщины КТН, чего не обнаружено ни на одном анатомическом препарате. Контакт КТН и ВМА обнаружены Haines S.J. et al. (1979, 1980) у здоровых лиц в 35% случаев [23, 24], а Hamlin P.J. (1997) [26] — в 16% случаев, у 26% отмечалось очень близкое их взаиморасположение. Балязиной Е.В. (2009) [29] при изучении 50 трупов лиц, не страдавших КНТН (100 препаратов КТН с ВМА), в 32% случаев обнаружен контакт передне-верхней поверхности КТН и ВМА, в 12% случаев — близкое расположение артерии у корешка (менее 2 мм). Ни в одном из 100 препаратов вершина петли ВМА не пересекала КТН в вертикальном направлении и в 56% наблюдений располагалась между наметом мозжечка и КТН. Guclu B. et al. (2011) [28], изучая морфологию корешка тройничного нерва на 6 трупах, подтвердили роль демиелинизации в переходной зоне от периферического миелина в центральный в патогенезе КНТН.

В первом десятилетии текущего века серьезная дискуссия на страницах зарубежной печати развернулась по вопросу о том, кому показана микроваскулярная декомпрессия. Так, Burchiel K.J. (2003) [31], а затем Eller J.L. et al. (2004) [32] клинически выделяют НТН 1 типа, для которой характерны приступы острой стреляющей боли, наличие триггерных точек и отсутствие эффекта от проводимой медикаментозной терапии, и НТН 2 типа, которая характеризуется постоянным болевым синдромом в зоне иннервации ТН. Уточняя клинические характеристики НТН, Miller J.P. et al. (2009) [33] в качестве облигатного признака для НТН 1 типа добавляют рефрактерный (безболевого) период, а также подчеркивают более частую встречаемость конфликта с артериальным сосудом (в 2 раза) и более редкую — с венозным (в 5 раз, чем при НТН 2 типа). Оценка отдаленных результатов выявила более плохой прогноз течения заболевания и частое количество рецидивов у пациентов с НТН 2 типа. Heros R.S. (2009) [34] считает, что выполнение МВД показано пациентам, имеющим клинику КНТН, а также подтвержденный при нейровизуализации нейроваскулярный конфликт. Одновременно с этим его интересует вопрос, помешает ли Burchiel K.J. выполнить МВД больному с НТН 2 типа,

имеющему постоянный болевой синдром и при отсутствии НВК по методам нейровизуализации. Heros R.S. полагает, что «доктор Burchiel K.J., уважаемый лидер в своей области, не позволит открыть ящик Пандоры, который может подстрекать менее опытных нейрохирургов оперировать больных с лицевыми болями в зоне ТН, у которых нет типичных признаков КНТН».

Miller J. P. et al. (2009) [33] в ответ на эти замечания предложили разделить НТН 2 типа на два подтипа — 2а (болевой синдром дебютирует с пароксизмальных стреляющим болей, а затем трансформируется в постоянную боль) и 2б (прозопалгия изначально носит постоянный характер). Точку в этом споре поставила принятая в 2018 г. международная классификация головной боли 3-го пересмотра [34], в которой дано чёткое определение классической тригеминальной невралгии. Основными критериями диагностики, позволяющими рекомендовать пациенту выполнение МВД являются типичная клиническая картина КНТН, отсутствие эффекта от адекватной консервативной терапии, а также подтверждение НВК при помощи методов нейровизуализации [35, 36].

В начале 90-х годов предыдущего столетия в мире работало около 6000 аппаратов магнитно-резонансной томографии (МРТ), большая их часть приходилась на Японию и США. Первые оптимистичные сообщения о диагностике нейроваскулярного конфликта с помощью МРТ приходятся на конец XX в. Так, Meaney J.F. et al. (1994) [37] обнаружили контакт ВМА и КТН у 70% больных до контрастного усиления, у 15% — после. При этом у 10% пациентов обнаружен контакт КТН с двумя сосудами. Кроме этого, у 30% пациентов выявлена деформация КТН. В контрольной группе, состоявшей из лиц без клиники КНТН, контакт обнаружен только в 8% случаев, не было обнаружено деформаций КТ или контакта с двумя сосудами. Масштабные поиски диагностических критериев нейроваскулярного конфликта у больных КНТН с помощью МРТ приходятся на первое десятилетие XXI в. С накоплением опыта использования МРТ для диагностики нейроваскулярного конфликта появилось много работ, ставящих под сомнение не только возможности МРТ в распознавании нейроваскулярного конфликта, но и тот факт, что нейроваскулярный конфликт находится в причинной связи с возникновением КНТН.

Изучая взаимоотношение КТН и смежных сосудов на 48 людях без клиники КНТН при помощи 1,5 Т МРТ, Kress V. et al. (2006) [38] обнаружили нейроваскулярный контакт у 73% обследованных, из них у 61% — с артерией, у 27% — с веной и пришли к выводу о том, что контакт сосудов с КТН является вариантом нормы и не свидетельствует о наличии НВК. Mons-

tad P. (2007) [39] в своём исследовании выявил контакт сосуда и КНТ при помощи МРТ у большинства здоровых лиц, а Benes L. et al. (2005) [40] вовсе высказали недоверие высокопольной МРТ как методу, способному достоверно визуализировать компрессию КТН у пациентов с НТН. Miller J.P. et al. (2009) [33] и Peker S., et al. (2009) [41] использовали 3Т МРТ в качестве метода нейровизуализации и выявили НВК как у здоровых лиц, так и у большинства больных НТН, что было подтверждено далее при МВД. Это исследование позволило утверждать, что контакт КТН и сосуда не всегда приводит к болевому синдрому, хотя у пациентов с НТН конфликт более выражен. В это же время стали появляться работы, упоминающие долихоэктазию сосудов вертебро-базиллярного бассейна как важный фактор, ведущий к формированию НВК [42, 43, 44].

Существование таких неоднозначных выводов связано, вероятно, с неодинаковым пониманием природы таких терминов, как нейроваскулярный конфликт, сосудистый контакт, сосудистая компрессия. Во втором десятилетии XXI века внимание исследователей сосредоточилось на проблеме разработки новых методик выполнения МРТ, а также на усовершенствовании интерпретации результатов исследования [45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. Antoniani G. et al. (2014) [49], сравнивая МРТ 24 больных, страдавших НТН, и 24 здоровых лиц, обнаружили нейроваскулярный контакт у 76% больных и 17% здоровых, а анатомические изменения в корешке — у 52% больных и у 9% здоровых и отметили, что когда контакт сосуда с нервом сочетается с анатомическими изменениями, то вероятность конфликта высока. В то же время, Lin W. et al (2014) [51] не обнаружили при МРТ исследовании у здоровых лиц, имевших нейроваскулярный контакт, ни демиелинизации, ни повреждения волокон КТН. Maarbjerg S. et al. (2015) [51] провели изучение результатов МРТ у 135 пациентов КНТН, и обнаружили контакт артерии с КТН как на больной (89%), так и на бессимптомной (78%) сторонах. 70% пациентов имели двусторонний нейроваскулярный контакт. Частота нейроваскулярного контакта в зоне входа КТН в мост была одинаковой на симптоматической и бессимптомной сторонах (81% против 70%, $p = 0,100$), но нейроваскулярный контакт с участием артерии был более распространён на симптоматической стороне. Авторы вводят новое понятие нейроваскулярного конфликта, называя его «тяжелый нейроваскулярный контакт». К сожалению, чёткого определения отличия лёгкого нейроваскулярного контакта от тяжелого с достоверными отличительными признаками в статье не приводится. В заключении авторы делают вывод, что нейроваскулярный контакт является распространён-

ным нейроанатомическим вариантом, при этом тяжёлый невроаскулярный контакт встречается в их наблюдениях гораздо чаще на симптоматической стороне, чем на бессимптомной. Важным выводом, сделанным авторами, является тот факт, что под тяжёлым невроаскулярным контактом они понимают контакт, вызванный именно артериями, расположенными в зоне входа КТН.

Masuda Y. et al. (2015) [49] с целью диагностики невроаскулярного конфликта у больных НТН использовали МРТ цистернографию с субтракционной обработкой изображений. Указанные лучевыми специалистами повреждающие сосуды и места их конфликта с корешком были подтверждены интраоперационными находками. На рис. 1 проиллюстрированы возможности описанного авторами метода диагностики.

Alper J. et al. (2016) [53] отмечали уменьшение объёма и площади поперечного сечения КТН, снижение фракционной анизотропии и увеличение кажущегося коэффициента диффузии на поражённой стороне у пациентов НТН по сравнению с незатронутой стороной, а также у пациентов по сравнению с контролем. Donahue J.H. et al. (2017) [54] подчёркивают важность визуализации невроаскулярного конфликта при выборе метода лечения (медикаментозной терапии, стереотаксической радиохирургии, инъекции ботулотоксина или хирургической микроваскулярной декомпрессии). Очень ценная информация для понимания патогенеза классической невралгии получена Zhang Y. et al. (2018) [56] благодаря использованию диффузионно-тензорной визуализации. Ими показана возможность неинвазивно выявлять микроструктурные аномалии тройничного нерва, лежащие в основе КНТН *in vivo*, а полученные диффузно-тензорные

изменения дают возможность рассматривать их как суррогатные маркеры аксонального и миелинового состояний для мониторинга пациентов. Yao S. et al. (2018) [58] сообщают о том, что использование 7,0 Теслового МРТ даёт гораздо более четкое представление о судах в области мосто-мозжечковой цистерны. Shapey J. et al. (2019) [59] рассматривают применение диффузионной МРТ и трактографии черепных нервов в задней ямке как перспективный метод диагностики невроаскулярного конфликта и призывают изучать новые возможности использования ДМРТ. Все приведённое выше свидетельствует о том, что поиски надежных критериев отграничения невроаскулярного контакта как варианта взаимоотношения КТН и ВМА от невроаскулярного конфликта как причины КНТН продолжаются и в настоящее время. Проблема не теряет своей актуальности.

Актуальным остается и вопрос диагностики невроаскулярного конфликта у больных, которым противопоказана МРТ. Так, Gospodarev V. et al. (2018) [60] предлагают применять в этих случаях рентген-компьютерную цистернографию. Надежным методом визуализации невроаскулярного конфликта может служить мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография (МСРКТ АГ) в режиме 3D (Балязина Е.В., (2010) [60, 61, 62, 63, 64, 65]. В отличие от МРТ МСРКТ АГ не обеспечивает нейровизуализацию корешка ТН, но позволяет проследить ход артерий не только в трёх плоскостях, но и в режиме 3D. Суждение о конфликте или контакте строится на основании взаимоотношения заднего края мекелевой ямки, являющейся ложем для КТН, с ВМА. НВК первого типа был обнаружен у 145 (65%) из 223 прооперированных пациентов и характеризовался расположением вершины пет-

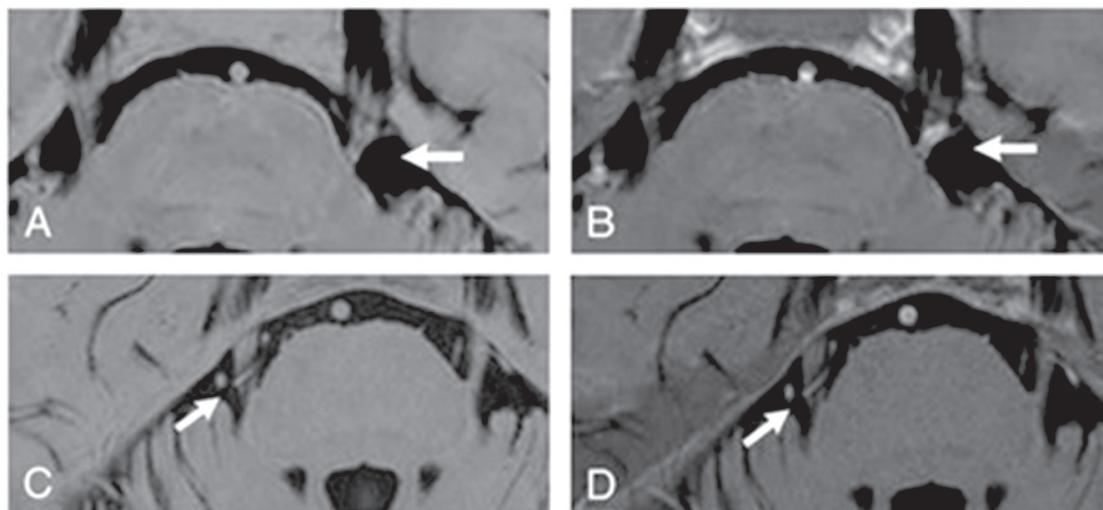


Рисунок 1. Стрелки указывают места невроаскулярных конфликтов, а на рисунке В видно, что конфликтующим сосудом является каменистая вена (Masuda Y. et al., 2015).

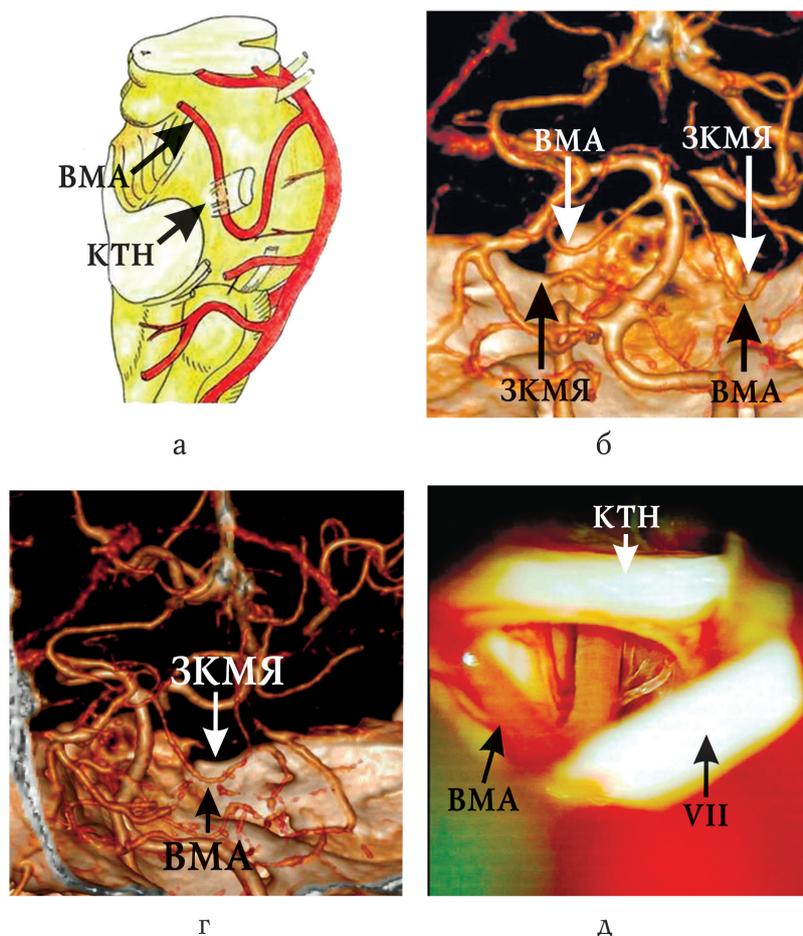


Рисунок 2. Нейроваскулярный конфликт первого типа: а) схема конфликта; б) мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3D, фронтальная проекция; в) поворот влево на 30°; г) интраоперационная регистрация нейроваскулярного конфликта.

ли ВМА ниже уровня КТН, то есть ниже заднего края мекелевой ямки.

Учитывая топографо-анатомические особенности, характерные для НВК 1 типа, можно уверенно говорить о его причастности к КНТН, что подтверждается отсутствием подобного взаимоотношения ВМА и КТН на 100 анатомических препаратах (100%) лиц, не страдавших КНТН, а также у пациентов с НТН на безболевогой стороне. Такая аномальная долихоэктазия ВМА может быть врождённым вариантом анатомии артерии, но для выявления данного варианта топографии ВМА с КТН у лиц без КНТН при учёте частоты возникновения НТН (5 случаев на 100 тысяч населения) могут потребоваться десятки тысяч секционных исследований.

НВК 2 типа был обнаружен у 78 (35%) пациентов с КНТН и характеризовался расположением вершины петли ВМА у верхнего края КТН, контактируя с его передне-верхней поверхностью, что подтверждалось интраоперационно. На МСРКТ вершина петли ВМА находилась непосредственно над задним краем мекелевой ямки.

Учитывая толщину КТН в данной локализации (от 3 до 4,5 мм, в среднем — 3,92 мм), НВК может быть заподозрен при положении вершины петли, при котором расстояние от неё до края мекелевой ямки равно менее половины диаметра КТН (2 мм). Однако подобное расположение вершины петли ВМА к краю мекелевой ямки наблюдается и на бессимптомной стороне, что не позволяет с уверенностью отличить контакт от конфликта.

Заключение

Подводя итоги краткого обзора, посвящённого диагностике нейроваскулярного конфликта у больных КНТН, можно сделать вывод, что при МРТ-исследовании достоверных критериев отличия нейроваскулярного конфликта от нейроваскулярного контакта, кроме смещения или деформации корешка, наблюдаемых редко, пока не установлено. Использование МСРКТ АГ в режиме 3D позволяет с уверенностью диагностировать нейроваскулярный конфликт лишь у 65% боль-

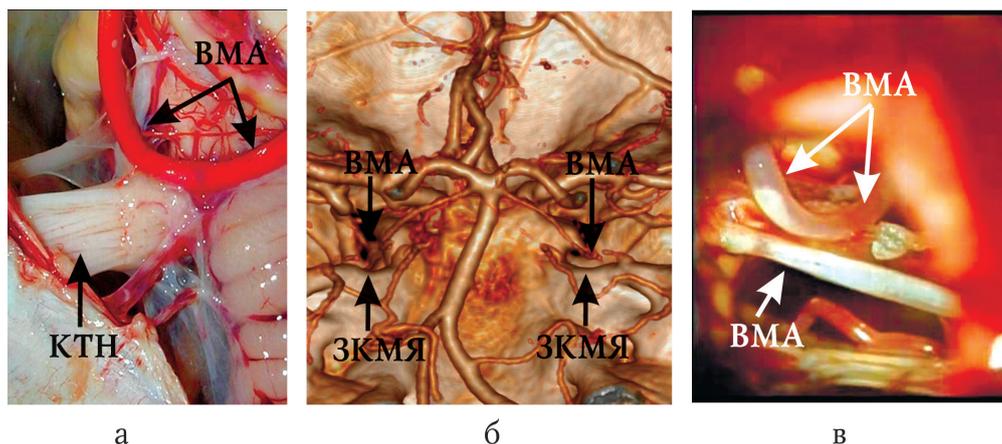


Рисунок 3. Нейроваскулярный конфликт второго типа: а) анатомический препарат нейроваскулярного контакта; б) мультиспиральная рентген-компьютерная ангиография в режиме 3D, фронтальная проекция; в) итраоперационная регистрация нейроваскулярного конфликта.

ных благодаря выявлению долихоэктазии ВМА как аномалии развития сосуда, не встречающейся у здоровых лиц и на бессимптомной стороне у больных НТН. Необходимость поиска как новых методов диагностики, так и совершенствования современных диагностических методов исследования сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dandy W.E. Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Amer J Surg.* 1934;24:447-455. doi: 10.1016/S0002-9610(34)90403-7
- Gardner W.J., Miklos M.V. Response of trigeminal neuralgia to decompression of sensory root; discussion of cause of trigeminal neuralgia. *J Am Med Assoc.* 1959;170(15):1773-6. doi: 10.1001/jama.1959.03010150017004.
- Gardner W.J. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg.* 1962;19(6):947-958. doi: 10.3171/jns.1962.19.11.0947
- Jannetta P.J. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967;26:159-162. doi: 10.3171/jns.1967.26.1part2.0159
- Jannetta P.J. Neurovascular compression in cranial nerve and systemic disease. *Ann Surg.* 1980;192(4):518-525. doi: 10.1097/0000658-198010000-00010
- Jannetta P.J. Microvascular decompression of the trigeminal nerve root entry zone: theoretical considerations, operative anatomy, surgical techniques, and results. In: *Trigeminal neuralgia*. R.I. Rovit, R. Murali, P.J. Jannetta, eds. Baltimore, Md: Williams&Wilkins;1990:201-222. ISBN 0683073931
- Оглеzneв К.Я., Григорян Ю.А., Шестрериков С.А. *Патофизиологические механизмы возникновения и методы лечения лицевых болей*. Новосибирск; Наука, 1990:190. ISBN 5-02-029226-5.
- Ashkan K., Marsh H. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in the elderly: a review of the safety and efficacy. *Neurosurgery.* 2004;55(4):840-884. doi: 10.1227/01.neu.0000137660.06337.c5
- Broggi G., Ferroli P., Franzini A., Servello D., Dones I. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: comments on a series of 250 cases, including 10 patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(1):59-64. doi: 10.1136/jnnp.68.1.59
- Broggi G., Ferroli P., Franzini A., Nazzi V., Farina L., La Mantia L. et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery.* 2004;55(4):830-8. PMID: 15458591.
- Gandolfi A., Salvinelli F., Greco F., Casale M., D'Ascanio L. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: a simple and effective transposition method using synthetic adhesive. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(5):439-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.09.023
- Mendoza N., Illingworth R.D. Trigeminal neuralgia treated by microvascular decompression: a long-term follow-up study. *Br J Neurosurg.* 1995;9(1):13-9. PMID: 7786420.
- Sun S.Y., Yin J.Z., Qiu L.L. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Chin Med J (Engl).* 1994;107(4):286-8. PMID: 8088197.
- Sun T., Saito S., Nakai O., Ando T. Long-term results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia with reference to probability of recurrence. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;126(2-4):144-8. doi: 10.1007/BF01476425
- Tashiro H., Kondo A., Aoyama I., Nin K., Shimotake K., Nishioka T. et al. Trigeminal neuralgia caused by compression from arteries transfixing the nerve. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1991;75(5):783-6. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0783
- Weidmann M.J. Trigeminal neuralgia. Surgical treatment by microvascular decompression of the trigeminal nerve root. *Med J Aust.* 1979;2(12):628-30. PMID: 537548.
- Zakrzewska J.M., Coakham H.B. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(3):296-301. doi: 10.1097/WCO.0b013e328352c465.

18. Lee S.H., Levy E.I., Scarrow A.M., Kassam A., Jannetta P.J. Recurrent trigeminal neuralgia attributable to veins after microvascular decompression. *Neurosurgery*. 2000;46(2):356-61. doi: 10.1097/00006123-200002000-00019
19. Barker F.G. 2nd, Jannetta P.J., Babu R.P., Pomonis S., Bissonette D.J., Jho H.D. Long-term outcome after operation for trigeminal neuralgia in patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg*. 1996;84(5):818-25. doi: 10.3171/jns.1996.84.5.0818
20. Barker F.G. 2nd, Jannetta P.J., Bissonette D.J., Larkins M.V., Jho H.D. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 1996;334(17):1077-83. doi: 10.1056/NEJM199604253341701
21. Kitt C.A., Gruber K., Davis M., Woolf C.J., Levine J.D. Trigeminal neuralgia: opportunities for research and treatment. *Pain*. 2000;85(1-2):3-7. doi: 10.1016/s0304-3959(99)00310-3
22. Kuncz A., Mencser Z., Vörös E., Bodosi M. Management of trigeminal neuralgia by microvascular decompression. *Orv Hetil*. 1997;138(33):2051-5. PMID: 9304096.
23. Haines S.J., Martinez A.J., Jannetta P.J. Arterial cross compression of the trigeminal nerve at the pons in trigeminal neuralgia. Case report with autopsy findings. *J Neurosurg*. 1979;50(2):257-9. doi: 10.3171/jns.1979.50.2.0257
24. Haines S.J., Jannetta P.J., Zorub D.S. Microvascular relations of the trigeminal nerve. An anatomical study with clinical correlation. *J Neurosurg*. 1980;52(3):381-6. doi: 10.3171/jns.1980.52.3.0381
25. Hardy D.G., Peace D.A., Rhoton A.L. Jr. Microsurgical anatomy of the superior cerebellar artery. *Neurosurgery*. 1980;6(1):10-28. doi: 10.1227/00006123-198001000-00002
26. Hamlyn P.J. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. *Clin Anat*. 1997;10(6):380-8. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:6<380::AID-CA2>3.0.CO;2-T
27. Rhoton A.L. Jr. The cerebellar arteries. *Neurosurgery*. 2000;47(3 Suppl):S29-68. doi: 10.1097/00006123-200009001-00010
28. Guclu B., Sindou M., Meyronet D., Streichenberger N., Simon E., Mertens P. Cranial nerve vascular compression syndromes of the trigeminal, facial and vago-glossopharyngeal nerves: comparative anatomical study of the central myelin portion and transitional zone; correlations with incidences of corresponding hyperactive dysfunctional syndromes. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(12):2365-75. doi: 10.1007/s00701-011-1168-1
29. Балязина Е.В. Топографоанатомические взаимоотношения ствола тройничного нерва с верхней мозжечковой артерией у больных с невралгией тройничного нерва. *Морфология*. 2009;136(5):27-31. eLIBRARY ID: 13001713
30. Sindou M. Trigeminal neuralgia: a plea for microvascular decompression as the first surgical option. Anatomy should prevail. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(2):361-4. doi: 10.1007/s00701-009-0506-z
31. Burchiel K.J. A new classification for facial pain. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1164-6. doi: 10.1227/01.neu.0000088806.11659.d8
32. Eller J.L., Raslan A.M., Burchiel K.J. Trigeminal neuralgia: definition and classification. *Neurosurg Focus*. 2005;18(5):E3. doi: 10.3171/foc.2005.18.5.4
33. Miller J.P., Acar F., Burchiel K.J. Classification of trigeminal neuralgia: clinical, therapeutic, and prognostic implications in a series of 144 patients undergoing microvascular decompression. *J Neurosurg*. 2009;111(6):1231-4. doi: 10.3171/2008.6.17604
34. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
35. Heros R.C. Results of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2009;110(4):617-8. doi: 10.3171/2008.10.0800243
36. Sarsam Z., Garcia-Fiñana M., Nurmikko T.J., Varma T.R., Eldridge P. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg*. 2010;24(1):18-25. doi: 10.3109/02688690903370289
37. Meaney J.F., Miles J.B., Nixon T.E., Whitehouse G.H., Ballantyne E.S., Eldridge P.R. Vascular contact with the fifth cranial nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia: detection with 3D FISP imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163(6):1447-52. doi: 10.2214/ajr.163.6.7992745
38. Kress B., Schindler M., Rasche D., Hähnel S., Tronnier V., Sartor K. Trigeminal neuralgia: how often are trigeminal nerve-vessel contacts found by MRI in normal volunteers. *Rofo*. 2006;178(3):313-5. doi: 10.1055/s-2005-858959.
39. Monstad P. Microvascular decompression as a treatment for cranial nerve hyperactive dysfunction--a critical view. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007;187:30-3. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00857.x
40. Benes L, Shiratori K, Gurschi M, Sure U, Tirakotai W, Krischek B, et al. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg Rev*. 2005;28(2):131-6. doi: 10.1007/s10143-004-0372-3.
41. Peker S., Dinçer A., Necmettin Pamir M. Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals: 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(9):1081-8. doi: 10.1007/s00701-009-0329
42. Kraemer J.L., Pereira Filho Ade A., David Gd., Faria Mde B. Vertebrobasilar dolichoectasia as a cause of trigeminal neuralgia: the role of microvascular decompression. Case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(1):128-31. doi: 10.1590/s0004-282x2006000100027.
43. Klun B., Prestor B. Microvascular relations of the trigeminal nerve: an anatomical study. *Neurosurgery*. 1986;19(4):535-9. doi: 10.1227/00006123-198610000-00007
44. Li S.T., Pan Q., Liu N., Shen F., Liu Z., Guan Y. Trigeminal neuralgia: what are the important factors for good operative outcomes with microvascular decompression. *Surg Neurol*. 2004; 62(5):400-4. doi: 10.1016/j.surneu.2004.02.028
45. Lorenzoni J.G., Massager N., David P., Devriendt D., Desmedt F., Brotchi J. et al. Neurovascular compression anatomy and pain outcome in patients with classic trigeminal neuralgia treated by radiosurgery. *Neurosurgery*. 2008;62(2):368-75. doi: 10.1227/01.neu.0000316003.80893.81
46. Kuncz A., Vörös E., Barzó P., Tajti J., Milassin P., Bodosi M. Az The role of MR angiography in predicting operative results of microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia. *Orv Hetil*. 2005;146(51):2595-602. PMID: 16468614.
47. Lang E., Naraghi R., Tanrikulu L., Hastreiter P., Fahlbusch R., Neundörfer B. et al. Neurovascular relationship at the trigeminal root entry zone in persistent idiopathic facial pain: findings from MRI 3D visualisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1506-9. doi: 10.1136/jnnp.2005.066084
48. Ueda F., Suzuki M., Fujinaga Y., Kadoya M., Takashima T. In vivo anatomical analysis of arterial contact with trigeminal nerve: detection with three-dimensional spoiled grass imaging. *Br J Radiol*. 1999 Sep;72(861):838-45. doi: 10.1259/bjr.72.861.10645189.
49. Masuda Y., Yamamoto T., Akutsu H., Shiigai M., Masumoto T., Ishikawa E. et al. Usefulness of Subtraction of 3D T2WI-DRIVE from Contrast-Enhanced 3D T1WI: Preoperative Evaluations of the Neurovascular Anatomy of Patients with Neurovascular

- Compression Syndrome. *Am.J. Neuroradiol.* 2015;36(2):317-322. doi: 10.3174/ajnr.A4130
50. Antonini G., Di Pasquale A., Cruccu G., Truini A., Morino S., Saltelli G. et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(8):1464-71. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.020
51. Lin W., Chen Y.L., Zhang Q.W. Vascular compression of the trigeminal nerve in asymptomatic individuals: a voxel-wise analysis of axial and radial diffusivity. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(3):577-80. doi: 10.1007/s00701-013-1970-z
52. Maarbjerg S., Wolfram F., Gozalov A., Olesen J., Bendtsen L. Significance of neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia. *Brain.* 2015;138(Pt 2):311-9. doi: 10.1093/brain/awu349
53. Alper J., Shrivastava R.K., Balchandani P. Is There a Magnetic Resonance Imaging-Discernible Cause for Trigeminal Neuralgia? A Structured Review. *World Neurosurg.* 2017;98:89-97. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.104
54. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of Vascular Compression Syndromes. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(1):123-138. doi: 10.1016/j.rcl.2016.08.001.
55. Xiang C.Q., Liu W.F., Xu Q.H., Su T., Yong-Qiang S., Min Y.L. et al. Altered Spontaneous Brain Activity in Patients with Classical Trigeminal Neuralgia Using Regional Homogeneity: A Resting-State Functional MRI Study. *Pain Pract.* 2019;19(4):397-406. doi: 10.1111/papr.12753
56. Zhang Y., Mao Z., Cui Z., Ling Z., Pan L., Liu X. et al. Diffusion Tensor Imaging of Axonal and Myelin Changes in Classical Trigeminal Neuralgia. *World Neurosurg.* 2018;112:e597-e607. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.095
57. Yang D., Shen J., Xia X., Lin Y., Yang T., Lin H. et al. Preoperative evaluation of neurovascular relationship in trigeminal neuralgia by three-dimensional fast low angle shot (3D-FLASH) and three-dimensional constructive interference in steady-state (3D-CISS) MRI sequence. *Br J Radiol.* 2018;91(1085):20170557. doi: 10.1259/bjr.20170557
58. Yao S., Zhang J., Zhao Y., Hou Y., Xu X., Zhang Z. et al. Multimodal Image-Based Virtual Reality Presurgical Simulation and Evaluation for Trigeminal Neuralgia and Hemifacial Spasm. *World Neurosurg.* 2018;113:e499-e507. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.069
59. Shapey J., Vos S.B., Vercauteren T., Bradford R., Saeed S.R., Bisdas S. et al. Clinical Applications for Diffusion MRI and Tractography of Cranial Nerves Within the Posterior Fossa: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2019;13:23. doi: 10.3389/fnins.2019.00023
60. Gospodarev V., Chakravarthy V., Harms C., Myers H., Kaplan B., Kim E. et al. Computed Tomography Cisternography for Evaluation of Trigeminal Neuralgia When Magnetic Resonance Imaging Is Contraindicated: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2018;113:180-183. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.066
61. Балязина Е.В. Компьютерная ангиография в диагностике нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Нейрохирургия.* 2010;(4):46-49. eLIBRARY ID: 16445554.
62. Балязина Е.В. *Классическая невралгия тройничного нерва.* Новочеркасск, Лик; 2015:278. eLIBRARY ID: 32713331
63. Baliazin V.A., Baliazina E.V., Aksenov D.P. Computed Tomography in the Diagnosis of Classical Trigeminal Neuralgia. *J Comput Assist Tomogr.* 2017;41(4):521-527. doi: 10.1097/RCT.0000000000000567
64. Балязина Е.В., Балязин В.А., Исаханова Т.А., Бондарева О.И., Балязин-Парфенов И.В., Кадян Н.Г. Физический механизм формирования двух типов нейроваскулярного конфликта у больных классической невралгией тройничного нерва. *Неврологический журнал.* 2017;(4):190-197. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-190-197
65. Baliazina E. Etio Pathogenesis of Trigeminal Neuralgia. In: Ovallath S., editors. *Textbook of Trigeminal Neuralgia.* Hauppauge: Nova Science Publisher, New York;2020:Chapter 3:48-85. ISBN: 978-1-53618-130-2

Информация об авторах

Балязина Елена Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9967-4405, e-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Евусьяк Оксана Михайловна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5822-1178, e-mail: pionerka.06@mail.ru.

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8381-8876, e-mail: balyazin.victor@yandex.ru.

Кадян Норайр Грачяевич, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-3839-7253, e-mail: nor.kadian@gmail.com

Information about the authors

Elena V. Balyazina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9967-4405, e-mail: ebaliazina@yandex.ru.

Oxana M. Evusyak, PhD student of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5822-1178, e-mail: pionerka.06@mail.ru.

Viktor A. Balyazin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8381-8876, e-mail: balyazin.victor@yandex.ru.

Norayr G. Kadyan, PhD student of the Department of Neurology and Neurosurgery of Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3839-7253, e-mail: nor.kadian@gmail.com

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39

АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНОГО АППАРАТА

А.А. Гарганеева, В.А. Александренко, Е.А. Кужелева, С.А. Афанасьев, Т.Ю. Реброва,
Э.Ф. Муслимова, И.В. Максимов

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Цель: изучить ассоциацию показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов с полиморфизмами гена бета-1-адренорецепторов ADRB1 (Ser49Gly и Arg389Gly). **Материалы и методы:** в исследование включены 62 пациента с инфарктом миокарда (ИМ) — 49 мужчин в возрасте 58,0 (47,5; 64,5) лет и 13 женщин в возрасте 76,0 (61,5; 81,0) лет. Всем пациентам в первые 6 часов от начала развития ИМ выполнен анализ бета-адренореактивности мембран эритроцитов с использованием набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. В зависимости от величины показателя бета-адренореактивности (β -АРМ) пациенты были разделены на две группы. В первую группу ($n = 11$) вошли пациенты с нормальным уровнем β -АРМ (от 2 до 20 усл.ед.). Вторую группу ($n = 51$) составили пациенты с повышенными значениями показателя β -АРМ (более 20 усл.ед.). Генетический анализ на определение полиморфизмов гена ADRB1 (Ser49Gly и Arg389Gly) проводился путем выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit) с амплификацией методом ПЦР и дальнейшей электрофоретической детекцией. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ Statistica 10 и демо-версии IBM SPSS Statistics 20.0. **Результаты:** для пациентов с повышенными значениями β -АРМ были характерны более высокие уровни маркеров некроза миокарда в крови (КФК, КФК-МВ и тропонина I) при остром ИМ, чем для пациентов первой группы ($p = 0,009$, $p = 0,032$ и $p = 0,001$ соответственно). Кроме того, вторая группа пациентов отличалась более частым развитием острой левожелудочковой недостаточности (33,3%; $p = 0,026$), а также наличием артериальной гипертензии в анамнезе до развития индексного ИМ (90,2%; $p = 0,044$). В отношении полиморфизма Arg389Gly были обнаружены существенные различия среди пациентов с нормальными и повышенными значениями β -АРМ в остром периоде ИМ. Так, вторую группу пациентов преимущественно составили носители генотипа 1165CC гена ADRB1 ($n = 29$; 56,9%; $p = 0,043$), а носительство аллеля 1165G значительно чаще наблюдалось среди пациентов первой группы (81,8%; ОШ = 5,93; ДИ 1,16 – 30,25; $p = 0,043$). **Заключение:** установлена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 с повышенными значениями показателя β -АРМ при остром ИМ. Обнаруженные ассоциации могут свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС, а также указывать на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов и уровня экспрессии гена ADRB1 у пациентов с высокими индивидуальными величинами β -АРМ, установленными в остром периоде ИМ.

Ключевые слова: бета-адренореактивность, инфаркт миокарда, ген бета-1-адренорецепторов, ADRB1, симпатoadrenalовая система.

Получено: 30.12.2020. **Принято к печати:** 14.01.2021.

Для цитирования: Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Максимов И.В. Ассоциация показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов при инфаркте миокарда с генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.

Контактное лицо: Александренко Виктория Анатольевна, v.a.aleksandrenko@mail.ru.

ASSOCIATION OF BETA-ADRENERGIC REACTIVITY INDEX OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN MYOCARDIAL INFARCTION WITH GENETIC FEATURES OF THE BETA-ADRENORECEPTOR APPARATUS

А.А. Garganeeva, V.A. Aleksandrenko, E.A. Kuzheleva, S.A. Afanasiev, T.Y. Rebrova,
E.F. Muslimova, I.V. Maksimov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, Russian Federation

Objective: To study the association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes with polymorphisms of the beta-1-adrenergic receptor gene ADRB1 (Ser49Gly and Arg389Gly). **Material and methods:** the study included

62 patients with myocardial infarction (MI) — 49 men (median age of 58.0 (47.5; 64.5) years) and 13 women (median age of 76.0 (61.5; 81.0) years). All patients underwent analysis of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes using the BETA-ARM AGAT reagent kit within the first 6 hours from the onset of MI. The patients were divided into 2 groups depending on the value of the beta-adrenergic reactivity index (β -ARM). The first group ($n = 11$) included patients with a normal β -ARM level (from 2 to 20 conventional units). The second group ($n = 51$) consisted of patients with increased values of β -ARM (more than 20 standard units). Genetic analysis for the determination of ADRB1 gene polymorphisms (Ser49Gly and Arg389Gly) was carried out by isolating DNA from peripheral blood leukocytes (Wizard Genomic DNA Purification Kit) with PCR amplification and further electrophoretic detection. Statistical processing of the obtained data was carried out using Statistica 10 software and the demo version of IBM SPSS Statistics 20.0. **Results:** patients with elevated β -APM values were characterized by higher levels of myocardial necrosis markers in the blood (CPK, CPK-MB, and troponin I) in acute myocardial infarction than for patients of the first group ($p = 0.009$, $p = 0.032$ and $p = 0.001$, respectively). In addition, the second group of patients was characterized by a more frequent development of acute left ventricular failure (33.3%, $p = 0.026$), as well as a history of arterial hypertension before the development of index MI (90.2%, $p = 0.044$). With regard to the Arg389Gly polymorphism, significant differences were found among patients with normal and increased β -APM values in the acute period of MI. Thus, the second group of patients consisted mainly of carriers of the 1165CC genotype of the ADRB1 gene ($n = 29$, 56.9%, $p = 0.043$). The carriage of the 1165G allele was much more often observed among patients of the first group (81.8%; OR = 5.93; CI 1.16-30.25; $p = 0.043$). **Conclusion:** an association of the 1165CC genotype of the Arg389Gly polymorphism of the ADRB1 gene with increased β -APM values in acute MI was established. The detected associations may indicate a possible genetic predisposition to SAS hyperactivation, and also indicate the need for further study of polymorphisms and the level of expression of the ADRB1 gene in patients with high individual values of β -APM established in the acute period of MI.

Key words: beta-adrenergic reactivity, myocardial infarction, beta-1-adrenergic receptor gene, ADRB1, sympathoadrenal system.

Received: 30.12.2020. **Accepted:** 14.01.2021.

For citation: Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Muslimova E.F., Maksimov I.V. Association of beta-adrenergic reactivity index of erythrocyte membranes in myocardial infarction with genetic features of the beta-adrenoreceptor apparatus. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):32-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-32-39.

Corresponding author: Viktoria A. Aleksandrenko, v.a.aleksandrenko@mail.ru.

Введение

В настоящее время известно, что одной из основных систем, регулирующих деятельность сердца, является симпато-адреналовая система (САС) [1–3], которая посредством своих медиаторов, адреналина и норадреналина, способствует развитию и дальнейшему прогрессированию многих сердечно-сосудистых событий, в частности инфаркта миокарда (ИМ) [4]. Вегетативный дисбаланс, наблюдающийся на начальном этапе ишемических изменений в миокарде, сопровождается повышенным содержанием катехоламинов в крови и сердечной мышце [5]. Считается, что подобного рода изменения могут быть расценены, с одной стороны, как компенсаторная реакция, а с другой — представлять собой дополнительный фактор риска развития некроза миокарда [6]. Но, несмотря на достаточное активное внимание исследователей к проблеме гиперсимпатикотонии, до сих пор остаётся открытым вопрос о влиянии состояния САС на течение заболевания как на ранних сроках развития ИМ, так и на поздних этапах постинфарктного ремоделирования сердца [7].

Для определения активности САС разработано множество методик, прямых и косвенных, но единого подхода на сегодняшний день не суще-

ствует, что диктует необходимость изучения и внедрения в практику наиболее экономически доступных и относительно простых в применении методов [8]. Учитывая тот факт, что прямые методы исследования бета-адренорецепторного аппарата клеток являются достаточно трудоёмкими и дорогими, отдельное внимание заслужили косвенные методики оценки активности САС [9]. Одним из таких методов является экспресс-метод определения адренореактивности, основанный на факте изменения степени гипосмотического гемолиза при связи адреномиметиков и адреноблокаторов с бета-адренорецепторами эритроцитов человека, в ходе которого ингибирование осмозиса эритроцитов зависит от количества функционально активных бета-адренорецепторов на поверхности клеток и указывает на их адренореактивность [9].

Вместе с тем, учитывая, что в настоящее время имеются лишь единичные работы, результатом которых является доказательство наличия связи между состоянием бета-адренореактивности мембран эритроцитов и генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток, в частности геном бета-1-адренорецепторов (*ADRB1*), исследования в этом направлении являются не только актуальными, но и в целом отражают необходимость установ-

ления подобного рода ассоциаций для увеличения диагностического потенциала и расширения возможностей клинического применения методик определения активности САС.

Материалы и методы

В исследование включены 62 пациента с ИМ: 49 мужчин в возрасте 58,0 (47,5;64,5) лет и 13 женщин в возрасте 76,0 (61,5;81,0) лет, госпитализированных не позднее 6 часов от начала развития симптомов.

Диагноз ИМ выставляли в соответствии с текущими рекомендациями по диагностике и лечению ИМ [10, 11].

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 163 от 8 ноября 2017 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на включение в исследование с последующим забором крови и использованием полученных результатов в рамках исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования были следующие: клиническая картина острого ИМ длительностью более 6 часов к моменту поступления в стационар; онкологические и аутоиммунные заболевания; терминальная почечная, печеночная недостаточность; тиреотоксикоз; острые хронические инфекционные заболевания или обострение хронических инфекционных заболеваний; психические расстройства; декомпенсация сахарного диабета; клапанные пороки сердца.

Всем включённым в исследование пациентам выполнялся генетический анализ на определение полиморфизмов гена бета-1-адренорецепторов *ADRB1* (Ser49Gly и Arg389Gly). Генетическое исследование проводилось путём выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови (Wizard Genomic DNA Purification Kit) с амплификацией методом ПЦР и дальнейшей электрофоретической детекцией.

Также на момент госпитализации всем пациентам проводился забор крови для анализа бета-адренореактивности по изменению осмотической резистентности эритроцитов под влиянием бета-адреноблокатора (1-(1-изопропиламино)-3-(1-нафталенил-окси)-2-пропанол гидрохлорид). Анализ выполнялся с помощью набора реагентов БЕТА-АРМ АГАТ. Данная методика основана на факте торможения гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора. Степень гемолиза определяется по величине оптической плотности надосадочной жидкости, выраженной в процентах от величины оптической плотности контрольной пробы. Единицы процентов принимаются за условные единицы (усл.ед.)

показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ). При этом за норму были приняты установленные авторами данного экспресс-метода Р.И. Стрюк и И.Г. Длусской границы величины показателя β -АРМ в пределах 2-20 усл.ед. Повышенные значения показателя β -АРМ (более 20 усл.ед.) отражали сниженную адренореактивность, или уменьшение количества адренорецепторов на мембране эритроцитов.

Все обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от величины показателя β -АРМ на момент острого ИМ. Первая группа (I группа, n = 11) была представлена пациентами с нормальным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ от 2 до 20 усл.ед.). Вторая группа (II группа, n = 51) включала пациентов с повышенными значениями данного показателя (β -АРМ более 20 усл.ед.).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программ STATISTICA 10 и демо-версии SPSS Statistics 20.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин n (%). Сравнительный анализ номинальных данных выполнялся с использованием критерия χ^2 Пирсона и двустороннего точного теста Фишера в случае, если ожидаемое значение признака хотя бы в одной ячейке таблицы сопряжённости было меньше 5. Анализ количественных данных на соответствие нормальному закону распределения проводился с использованием критерия Шапиро-Уилка. Не соответствующие нормальному закону распределения количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me(Q25;75)). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках в случае распределения, отличного от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез считался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости).

Результаты

Группы не имели статистически значимых различий по возрастно-половому составу и основным клиническим характеристикам инфаркта миокарда, были также сопоставимы по наличию ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе. Кроме того, исследуемые группы не различались по наличию фибрилляции предсердий и частоте проведения интервенционной или хирургической коррекции коронарного кровотока в анамнезе, а также по частоте приема бета-адреноблокаторов до развития индексного ИМ (табл. 1). Вместе с тем, для пациентов второй группы было характерно более частое наличие

в анамнезе артериальной гипертензии (АГ), чем для пациентов первой группы (90,2% и 63,6% случаев соответственно) ($p = 0,044$).

Кроме этого, у каждого третьего пациента в группе с повышенными значениями β -АРМ регистрировалось такое осложнение острого периода ИМ, как острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН) (33,3%, $n = 17$), тогда как среди больных с нормальным уровнем β -АРМ случаи ОЛЖН не диагностировались ($p = 0,026$) (табл. 1).

При анализе концентраций биомаркеров некроза в крови было установлено, что для пациентов с повышенными значениями показателя β -АРМ были характерны значительно более вы-

сокие уровни миокардиальных маркеров, чем для пациентов, у которых показатели β -АРМ были в пределах нормы. Так, уровень креатинфосфокиназы (КФК) у пациентов второй группы существенно превышал значения данного биомаркера в первой группе (1210,0 (425,5;2852,5) ед/л и 498,0 (181,0;1054,0) ед/л соответственно, $p = 0,009$). Аналогичной была картина в отношении креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и высокочувствительного тропонина I. Уровень КФК-МВ во второй группе пациентов был более чем в два раза выше, чем в первой группе (134,0 (61,5;331,5) ед/л и 54,0 (30,0;181,0) ед/л соответственно, $p = 0,032$). В отношении уровня тропонина I наблюдалось более чем 20-кратное

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от уровня показателя β -АРМ

Показатель	I группа (β -АРМ 2–20 усл.ед.) $n = 11$	II группа (β -АРМ > 20 усл.ед.) $n = 51$	p-value
Мужчины/женщины, n (%)	9 (81,8) / 2 (18,2)	40 (78,4) / 11 (21,6)	0,802
Возраст, Me (Q25;Q75), годы	54,0 (49,0;61,0)	61,0 (48,0;72,0)	0,337
Клиническая характеристика инфаркта миокарда			
ИМ с подъемом сегмента ST, n (%)	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552
ИМ с зубцом Q, n (%)	8 (72,7)	41 (80,4)	0,685
Передний ИМ, n (%)	5 (45,5)	20 (39,2)	0,702
Нижний ИМ, n (%)	6 (54,5)	32 (62,7)	0,613
Осложнения острого инфаркта миокарда			
Острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), n (%)	-	17 (33,3)	0,026
Острая аневризма левого желудочка, n (%)	1 (9,1)	5 (9,8)	0,942
Острые нарушения ритма сердца и проводимости, n (%)	4 (36,4)	28 (54,9)	0,329
Рецидив ИМ, n (%)	-	1 (2,0)	-
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	1 (9,1)	1 (2)	0,326
Данные анамнеза			
ИБС до индексного ИМ, n (%)	3 (27,3)	22 (43,1)	0,501
ХСН до индексного ИМ, n (%)	4 (36,4)	27 (52,9)	0,508
Прием БАБ до индексного ИМ, n (%)	4 (36,4)	18 (35,3)	0,999
Артериальная гипертензия, n (%)	7 (63,6)	46 (90,2)	0,044
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (18,2)	7 (13,7)	0,655
Ожирение, n (%)	2 (18,2)	15 (29,4)	0,712
Примечание. β -АРМ — показатель бета-адренореактивности, БАБ — бета-адреноблокаторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, Me (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.			

превышение нормальных значений данного показателя во второй группе больных (1,3 (0,2;1,8) нг/мл и 24,1 (9,9;68,0) нг/мл соответственно, $p = 0,001$) (табл. 2).

С целью поиска ассоциации гена *ADRB1* с показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов при ИМ у всех включённых в исследование пациентов были исследованы два полиморфизма данного гена (Ser49Gly и Arg389Gly).

Распределение полиморфных вариантов полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* представлено в табл. 3 и 4.

Для выявления ассоциации полиморфизмов гена *ADRB1* с бета-адренореактивностью

мембран эритроцитов был проведён анализ носительства генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов в группах пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя β -АРМ. Проведённый генетический анализ в отношении полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* не выявил статистически значимых различий в носительстве генотипов и аллелей данного полиморфизма в первой и второй группах (табл. 5).

Вместе с тем, были установлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* среди пациентов с нормальными и повышенными

Таблица 2

Уровни биомаркеров некроза у пациентов исследуемых групп, Me (Q25; Q75)

Показатель	I группа (β -АРМ 2-20 усл.ед.) N = 11	II группа (β -АРМ > 20 усл.ед.) N = 51	p-value
КФК в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	498,0 (181,0;1054,0)	1210,0 (425,5;2852,5)	0,009
КФК-МВ в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, ед/л	54,0 (30,0;181,0)	134,0 (61,5;331,5)	0,032
Тропонин I в первые 6 часов от начала инфаркта миокарда, нг/мл	1,3 (0,2;1,8)	24,1 (9,9;68,0)	0,001
Примечание: β -АРМ — показатель бета-адренореактивности, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — миокардиальная фракция креатинфосфокиназы, Me (Q25;Q75) — медиана и интерквартильный размах, p-value — достигнутый уровень значимости различий.			

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* у включённых в исследование пациентов

Полиморфизм	Генотипы / Аллели	Число пациентов, n (%)
Ser49Gly (A145G)	145AA	44 (71%)
	145AG	17 (27,4%)
	145GG	1 (1,6%)
	145A	61 (98,4%)
	145G	18 (29%)

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* у включенных в исследование пациентов

Полиморфизм	Генотипы / Аллели	Число пациентов, n (%)
Arg389Gly (G1165C)	1165CC	31 (50%)
	1165CG	27 (43,5%)
	1165GG	4 (6,5%)
	1165C	58 (93,5%)
	1165G	31 (50%)

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* по группам в зависимости от уровня показателя β -АРМ, n (%)

Показатель	Генотип / Аллель	I группа (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n = 11	II группа (β -АРМ >20 усл.ед.) n = 51	p-value
Ser49Gly	145AA	7 (63,6)	37 (72,5)	0,715
	145AG	4 (36,4)	13 (25,5)	0,475
	145GG	—	1 (2)	—
	145A	11 (100)	50 (98)	0,999
	145G	4 (36,4)	14 (27,5)	0,715

Примечание: p-value — достигнутый уровень значимости различий.

Таблица 6

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* по группам в зависимости от уровня показателя β -АРМ, n (%)

Показатель	Генотип / Аллель	I группа (β -АРМ 2-20 усл.ед.) n = 11	II группа (β -АРМ >20 усл.ед.) n = 51	p-value	ОШ [95% ДИ]
Arg389Gly	1165CC	2 (18,2)	29 (56,9)	0,043	0,17 [0,03;0,86]
	1165CG	8 (72,7)	19 (37,2)	0,045	4,29 [1,06;19,01]
	1165GG	1 (9,1)	3 (5,9)	0,552	1,60 [0,15;17,0]
	1165C	10 (90,9)	48 (94,1)	0,552	0,63 [0,06;6,64]
	1165G	9 (81,8)	22 (43,1)	0,043	5,93 [1,16;30,25]

Примечание: p-value — достигнутый уровень значимости различий.

значениями показателя β -АРМ на момент острого ИМ.

Выявлено, что во второй группе пациентов преобладало носительство генотипа CC гена *ADRB1* (n = 29; 56,9%; p = 0,043), в то время как в первой группе чаще встречались носители генотипа CG (n = 8; 72,7%) (ОШ = 4,29; 95% ДИ 1,06–19,01; p = 0,045). Вместе с тем, носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди пациентов с нормальными значениями показателя β -АРМ (81,8% и 43,1% соответственно) (ОШ = 5,93; ДИ 1,16–30,25; p = 0,043) (табл. 6). Вместе с тем, были установлены существенные различия в носительстве генотипов и аллелей полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1* среди пациентов с нормальными и повышенными значениями показателя β -АРМ на момент острого ИМ.

Выявлено, что во второй группе пациентов преобладало носительство генотипа CC гена *ADRB1* (n = 29; 56,9%; p = 0,043), в то время как в первой группе чаще встречались носители генотипа CG (n = 8; 72,7%) (ОШ = 4,29; 95% ДИ 1,06–19,01; p = 0,045). Вместе с тем, носительство аллеля G значительно чаще наблюдалось среди

пациентов с нормальными значениями показателя β -АРМ (81,8% и 43,1% соответственно) (ОШ = 5,93; ДИ 1,16–30,25; p = 0,043) (табл. 6).

Обсуждение

Установлено, что пациенты с повышенным уровнем показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, косвенно отражающем состояние гиперактивации САС, отличаются более неблагоприятными клинико-анамнестическими показателями на момент развития ИМ. Так, для данной группы больных характерны более высокие уровни миокардиальных маркеров некроза, чаще наблюдаются осложнения в острую стадию ИМ в виде ОЛЖН, а также преобладает неблагоприятный анамнестический фон в виде наличия АГ в анамнезе на момент развития ИМ. Данный факт находит свое подтверждение и в других работах, показавших, что высокие индивидуальные величины β -АРМ предопределяют гиперadrenergический вариант гипертонической болезни, а также характеризуют более тяжелое течение сердечной недостаточности у

пациентов с инфарктом миокарда, отражая тем самым повышенную активность САС [9, 12].

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют убедительные доказательства наличия ассоциации гена бета-1-адренорецепторов с показателями бета-адренореактивности мембран эритроцитов, в частности у пациентов с ИМ. В то же время, имеются некоторые данные, указывающие на вероятное наличие такой взаимосвязи. Так, у пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН установлена ассоциация носительства гомозиготного генотипа Ser49Ser гена *ADRB1* с высокими значениями показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов [13]. Вместе с тем, в данном исследовании не было обнаружено ассоциации β -АРМ с носительством гомо- или гетерозиготного генотипа полиморфизма Arg389Gly. В нашей работе, напротив, ассоциация с показателями бета-адренореактивности была выявлена для полиморфизма Arg389Gly, что может быть связано с особенностями выборки и включением в исследование пациентов с ИМ.

Исходя из того, что аллельные вариации гена бета-адренорецепторов детерминируют характер рецепторного ответа, в том числе в условиях гиперактивации САС [9,14], полученные ассоциации могут указывать на наличие взаимосвязи между уровнем β -АРМ и состоянием рецепторного аппарата САС сердца, что наводит на мысль о генетической предрасположенности к гиперактивации САС.

Все вышеперечисленное усиливает актуализацию вопроса о необходимости проведения подобного рода исследований, направленных на доказательство наличия взаимосвязей между состоянием адренореактивности и генетическими особенностями бета-адренорецепторного аппарата клеток.

Выводы

Установлена ассоциация генотипа 1165CC полиморфизма Arg389Gly гена бета-1-адренорецепторов с повышенными значениями показателя β -АРМ в остром периоде ИМ, что может свидетельствовать о возможной генетической предрасположенности к гиперактивации САС при ИМ. Обнаруженные в настоящем исследовании ассоциации указывают на необходимость дальнейшего изучения полиморфизмов, а также уровня экспрессии гена *ADRB1* у пациентов с высокими индивидуальными величинами показателя бета-адренореактивности мембран эритроцитов, выявленными в остром периоде ИМ.

Финансирование. Государственное задание № АААА-А17-117052310073-6 от 23.05.2017.

Finansing. State task

No. АААА-А17- 117052310073-6 от 23.05.2017.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bankenahally R., Krovvidi H. Autonomic nervous system: anatomy, physiology, and relevance in anaesthesia and critical care medicine. *BJA Education*. 2016;16(11):381-387. DOI: 10.1093/bjaed/mkw011.
2. Goldberger J.J., Arora R., Buckley U., Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(10):1189-1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
3. Johnson J.O. Chapter 12: Autonomic Nervous System: Physiology. *Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)*. 2019:208-217.
4. De Lucia C, Piedepalumbo M., Paolisso G., Koch W.J. Sympathetic nervous system in age-related cardiovascular dysfunction: Pathophysiology and therapeutic perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2019;108:29-33. doi: 10.1016/j.biocel.2019.01.004.
5. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В., Рыбак О.К., Мухторов В.В., Шамьюнов М.Р. Особенности течения острого инфаркта миокарда в зависимости от вегетативной регуляции сердечного ритма. *Скорая медицинская помощь*. 2001;4:47-49. eLIBRARY ID: 36264179
6. Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н., Ревинская Ю.Г. Взаимодействие симпатoadреналовой и опиоидной систем как регуляторный механизм, определяющий устойчивость сердца к повреждающему действию стресса. *Успехи физиологических наук*. 2001;32(4):37-73.
7. Олейников В.Э., Душина Е.В., Лукьянова М.В., Барменкова Ю.А., Моисеева И.Я. Оценка и прогностическое значение симпатовагального статуса пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(4):90-97. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-90-97.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2003;9(3):81-88. doi: 10.18705/1607-419X-2003-9-3-81-88.
9. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. *Адренореактивность и сердечно-сосудистая система*. М: Медицина. 2003:160 с.
10. *Общество специалистов по неотложной кардиологии. Клинические рекомендации: Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016:1-13.
11. Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):103-158. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-103-158.
12. Александренко В.А., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. Взаимосвязь адренореактивности со стадией хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(2):79-83. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-79-83.

13. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Борисова Е.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена ADRB1 с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(7):47-52. doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-47-52.

14. Deng A.Y. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007;16 (2):195-202. doi: 10.1093/hmg/ddm126.

Информация об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-9488-6900. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Александренко Виктория Анатольевна, младший научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6717-5898. E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

Кужелева Елена Андреевна, к.м.н., научный сотрудник отделения патологии миокарда, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-8070-2234. E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-6066-3998. E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Реброва Татьяна Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-3667-9599. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Муслимова Эльвира Фаритовна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0001-7361-2161. E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Максимов Иван Вадимович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Томск, Россия. ORCID: 0000-0003-0367-1654. E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Garganeeva Alla Anatolevna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9488-6900. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru.

Aleksandrenko Victoria Anatolevna, Junior researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6717-5898. E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

Kuzheleva Elena Andreevna, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8070-2234. E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Afanasiev Sergey Aleksandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6066-3998. E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Rebrova Tatiana Yurievna, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3667-9599. E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Muslimova Elvira Faritovna, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Molecular-cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7361-2161. E-mail: muslimovef@yandex.ru.

Maksimov Ivan Vadimovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0367-1654. E-mail: miv@cardio-tomsk.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-40-49

ВЕДУЩИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Н.Г. Виноградова, Ю.В. Бадин, Е.В. Щербинина, А.Р. Вайсберг

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

Цель: ипровести анализ ведущих причин ранней (первые двое суток) и поздней (после вторых суток) госпитальной летальности среди пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. **Материалы и методы:** ретроспективная одноцентровая когорта (n=718) пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. **Результаты:** предикторами прогноза для ранней госпитальной летальности оказались клинические проявления отёка лёгких, гепатомегалия, необходимость в применении инотропных и вазопрессорных препаратов, уровень систолического артериального давления и креатинина. Предикторами прогноза для поздней госпитальной летальности оказались клинические проявления отека легких, необходимость применения инотропных препаратов, внебольничная пневмония и лабораторные маркеры острого почечного повреждения. **Заключение:** предложены тактические подходы, реализация которых может привести к улучшению госпитального прогноза пациентов.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, госпитальная летальность, предикторы прогноза.

Получено: 18.01.2021. **Принято к печати:** 03.03.2021.

Для цитирования: Поляков Д.С., Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Бадин Ю.В., Щербинина Е.В., Вайсберг А.Р. Ведущие предикторы ранней и поздней госпитальной летальности среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и пути улучшения прогноза. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):40-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-40-49.

Контактное лицо: Поляков Дмитрий Сергеевич; dmitriip@mail.ru.

LEADING PREDICTORS OF EARLY AND LATE HOSPITAL MORTALITY AMONG PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE AND WAYS TO IMPROVE PROGNOSIS

D.S. Polyakov, I.V. Fomin, N.G. Vinogradova, Yu.V. Badin, E.V. Shcherbinina, A.R. Vaisberg

Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Objective: to analyze the leading causes of early (first two days) and late (after the second day) hospital mortality among of patients with acute decompensated heart failure. **Materials and methods:** a retrospective single-center cohort (n=718) of patients with acute decompensated heart failure. **Results:** predictors of prognosis for early hospital mortality were pulmonary edema, hepatomegaly, the need for inotropic and vasopressive drugs, the level of systolic blood pressure and creatinine. Predictors of prognosis for late hospital mortality were pulmonary edema, the need for inotropic drugs, community-acquired pneumonia, and laboratory markers of acute renal injury. **Conclusion:** Tactical approaches are proposed to reduce hospital mortality of patients with acute decompensated heart failure.

Key words: acute decompensated heart failure, hospital mortality, predictors of prognosis.

Received: 18.01.2021. **Accepted:** 03.03.2021.

For citation: Polyakov D.S., Fomin I.V., Vinogradova N.G., Badin Yu.V., Shcherbinina E.V., Vaisberg A.R. Leading predictors of early and late hospital mortality among patients with acute decompensated heart failure and ways to improve prognosis. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):40-49. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-40-49.

Corresponding author: Dmitry S. Polyakov, dmitriip@mail.ru.

Введение

Пациенты, находящиеся на финальном этапе сердечно-сосудистого континуума и формирую-

щие хроническую сердечную недостаточность (ХСН), являются самым уязвимым контингентом. От момента выявления ХСН «denovo» до гибели больного обычно проходит около 10 лет [1].

Формирование острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) приводит к необратимому уменьшению функциональных резервов миокарда и увеличивает риски летальных исходов с каждой последующей госпитализацией [2]. В последние десятилетия в экономически развитых странах мира за счёт улучшения качества и объёма оказания медицинской помощи отмечается снижение числа смертей от инфаркта миокарда и одновременно с этим отмечается рост распространенности ХСН в популяции [3], поэтому в ближайшем будущем всё более актуальной становится проблема улучшения прогноза у больных ХСН и ОДСН.

Цель исследования — выявление наиболее важных предикторов госпитальной летальности среди пациентов, госпитализированных с явлениями ОДСН, и обсуждение тактических подходов, реализация которых может привести к снижению рисков смерти при формировании декомпенсации.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовалась выборка пациентов, включённых в ретроспективное обсервационное когортное одноцентровое исследование «ЭПОХА-Д-ХСН». В более ранних работах нами уже были изложены основные описательные статистики когорты [4]. В исследование включались все пациенты с клиническими проявлениями ОДСН, госпитализированные в одно из лечебных учреждений стационарного типа г. Нижнего Новгорода за период с июля 2014 г. по июль 2015 г. вне зависимости от характера основного заболевания. Специально сформированный комитет экспертов, состоящий из сотрудников кафедры внутренних болезней ПИМУ, занимающих должность не ниже доцента кафедры, осуществлял анализ каждого клинического случая с целью выявления признаков ОДСН. В исследование включались пациенты, у которых отмечались клинические проявления декомпенсации сердечной недостаточности и был выявлен факт назначения петлевых диуретиков и/или сердечных гликозидов внутривенно в первые сутки госпитализации. Пациенты поступали в стационар экстренно по направлению скорой медицинской помощи или из десяти поликлиник Нижнего Новгорода. В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, так как стационар, на базе которого проводилось исследование, не имел возможности проводить эндоваскулярные вмешательства. Общее число госпитализаций, подвергнутых анализу, составило 5374. Из них в 832 случаях (15,5%) были выявлены признаки ОДСН. В течение года наблюдения часть пациен-

тов была госпитализирована с явлениями ОДСН повторно, в связи с чем в анализе приняли участие 718 пациентов. Для решения задач исследования была разработана специальная форма первичной документации, в которой фиксировались анамнестические, антропометрические и клинические данные на момент поступления в стационар, диагноз при поступлении и выписке, проводимая в стационаре терапия, отмечались результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, фиксировался исход госпитализации. Несмотря на то, что в исследовании ЭПОХА-Д-ХСН доступна информация об отдалённых исходах госпитализированных пациентов, в данной работе продолжительность наблюдения ограничена сроками госпитализации.

Для расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) использовалась формула MDRD4. Уровень среднего артериального давления (СрАД, мм рт.ст.) вычислялся по формуле $\text{СрАД} = \text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$, а уровень пульсового давления (ПульсАД, мм рт.ст.) — по формуле $\text{ПульсАД} = \text{САД} - \text{ДАД}$, где САД и ДАД — уровни систолического и диастолического артериального давления, представленные в мм рт.ст. Для выявления острого повреждения почек (ОПП) были использованы модифицированные критерии, полученные на основе критериев ОПП из рекомендаций KDIGO [5]: уровень креатинина в ходе госпитализации повышался/понижался в 1,5 раза и более в течение 7 дней, либо в период пребывания больного в стационаре уровень креатинина повышался/понижался на 26,5 мкмоль/л и более в течение 48 ч. Поскольку в литературе нет общего мнения об уровнях трансаминаз, при которых могло быть подтверждено повреждение печени у больных с ОДСН, были выбраны два критерия печеночной дисфункции: 1) уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), превышающие 123 и 111 Е/л соответственно; 2) уровни АлАТ и АсАТ, превышающие 300 и 200 Е/л соответственно [6, 7].

Статистическая обработка материала осуществлялась в среде R¹. Описательные статистики подгрупп представлены медианой, первым и третьим квартилями в случае, если признак измеряется в непрерывной шкале, и процентной долей в случае, если признак носит номинальный или порядковый характер. Для оценки значимости межгрупповых различий выполнялся тест Манна-Уитни для количественных признаков и тест хи-квадрат или точный тест Фишера для номинальных или порядковых признаков. В случае множественных межгрупповых сравнений использовалась поправка на множественные сравнения Беньямини-Хохберга. Исходная выборка случайным образом была разделена на

¹ R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing; 2019. <http://www.R-project.org/>

тестовую и контрольную подгруппы в соотношении 7:3. Финальные математические модели представлены логит-моделями, где в качестве зависимой переменной принимал участие факт гибели пациента в ходе госпитализации. Отбор предикторов для логит-модели осуществлялся при помощи алгоритмов пошагового отбора переменных, целенаправленного отбора переменных, «дерева классификации» («дерева принятия решений») и «случайного леса». Используя предложенные алгоритмами предикторы, выполнялось построение логит-модели с использованием данных тестового подмножества, после чего проводилась оценка чувствительности, специфичности и точности классификации модели на контрольном подмножестве. Уровень 0,05 выбран в качестве порогового для оценки статистической значимости полученных различий. В финальную модель могли быть включены предикторы, уровень значимости которых не достигал 0,05, в ситуациях, когда добавление переменной в модель приводило к статистически значимому увеличению точности классификации на контрольном подмножестве (эффект взаимодействия признаков).

Результаты исследования

В полученной выборке пациентов с ОДСН госпитальная летальность составила 6,1% случаев, закономерно увеличиваясь с возрастом. В возрастной группе моложе 80 лет летальность среди мужчин оказалась в два раза выше по сравнению с аналогичным показателем среди женщин (6,5% против 2,8%, $p=0,02$). В возрастной группе 80 лет и старше летальность оказалась выше среди женщин (11,3%) по сравнению с мужчинами (8,9%), хотя полученные различия не достигли уровня статистической значимости

($p=0,79$) из-за относительно небольшого числа пациентов данной возрастной группы. В ходе работы был выполнен анализ госпитальной летальности среди когорты пациентов с ОДСН за период госпитализации. Распределение доли умерших пациентов в зависимости от дня госпитализации представлено на рис. 1.

Результаты проведенного анализа показали, что в первые сутки от момента госпитализации умерло 39,2% пациентов, тогда как на вторые сутки отмечалось снижение числа летальных исходов в три-четыре раза и доля умерших пациентов составила 11,8%. Суммарно 51% смертей в стационаре произошли в первый или второй день от момента госпитализации. После 15 дня госпитализации летальные исходы в выборке не регистрировались.

Исследователями сделано предположение о том, что основные причины летальности в первые двое суток от момента госпитализации и в более позднем периоде могут быть различными. Для проверки этой гипотезы были рассчитаны и оценены описательные статистики выживших и умерших пациентов в раннем и позднем госпитальном периодах. Результаты этого анализа представлены в таблице 1 (первые двое суток от момента госпитализации) и таблице 2 (после вторых суток от момента госпитализации).

Анализ результатов, представленных в табл. 1, позволяет выявить статистически значимые различия между подгруппами пациентов, выживших и умерших к концу вторых суток госпитализации. Среди умерших почти в 15 раз чаще в качестве потенциальных причин ОДСН выявлялась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ($p<0,001$) и почти в 4 раза чаще — внебольничная пневмония ($p<0,001$). В подгруппе умерших выявлялась более тяжелая клиническая картина декомпенсации: в 3,8 раза чаще встречалась



Рисунок 1. Доля умерших пациентов в зависимости от дня госпитализации.

Таблица 1

**Описательные статистики пациентов с ОДСН, летальный исход
у которых наступил в первые двое суток от момента госпитализации**

Переменная	Выжившие, %; Медиана [1Q; 3 Q]	Умершие, %; Медиана [1Q; 3Q]	p
Женский пол	57,4	50	0,55
Возраст, лет	75[66;79]	77 [73;81]	0,06
АГ	80,3	69,2	0,21
ПостФП	38,5	38,5	1,00
ОНМК	7,2	15,4	0,12
Стабильная стенокардия	84,9	76,9	0,27
Прогрессирующая стенокардия	51,7	65,4	0,23
ПИКС	35,4	42,3	0,53
СД	33,5	30,8	0,84
Пороки сердца	12,7	3,8	0,24
ВЗС	0,7	0	1,00
ТЭЛА	0,9	15,4	<0,001*
Пневмония	13,8	61,5	<0,001*
ХОБЛ или БА	21,1	26,9	0,47
Клиника ОЛЖН	17,1	65,4	<0,001*
РПЗ	49,3	46,2	0,84
Отеки нижних конечностей	85,9	96,2	0,24
Влажные хрипы в легких	60,7	100	<0,001*
Анасарка	11,5	26,9	0,03*
Асцит	11,9	11,5	1,00
Увеличение печени	43,4	92,3	<0,001*
Положение ортопноэ	14,6	34,6	0,01*
САД, мм рт.ст.	140 [120;160]	100 [90;132,5]	<0,001*
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;90]	70 [57,5;80]	<0,001*
СрАД, мм рт.ст.	103 [93;117]	77 [70;98,5]	<0,001*
Пульс АД, мм рт.ст.	50 [40;70]	40 [30;52,5]	0,001*
ЧСС, уд/мин	90 [77;105]	100 [85;122]	0,06
ФВ ЛЖ, %	52 [41;60]	43 [36;52]	0,21
СНсФВ / СНнФВ / СНпФВ, %	56,4 / 20,5 / 23,1	30 / 50 / 20	0,06
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	108 [93;130]	142,5 [127;216,25]	<0,001*
рСКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м²	55 [40;70]	24,5 [14,5;29,75]	<0,001*
АсАТ при поступлении, Е/л	23 [18;35]	45,5 [23,75;73]	0,001*
АлАТ при поступлении, Е/л	20 [14;30]	42 [24,3;68]	<0,001*
Критерии ОПП, %	26,1	9,1	0,08
Критерий 1 повреждения печени, %	5	22,7	0,005*
Критерий 2 повреждения печени, %	1,8	18,2	0,001*
Количество потенциальных причин ОДСН	4 [3;5]	5 [4;6]	0,01*
Повторные госпитализации в течение года (нет/1/2/3/4/5)	84,2/ 12/ 3,8 / 0 / 0 / 0	78,6 / 14,3 / 5,4 / 1,8 / 0 / 0	0,40
Терапия блокаторами РААС	73,9	30,8	<0,001*
Терапия ББ	79,2	50,0	<0,001*
Терапия АМКР	61,3	34,6	0,008*
Терапия петлевыми диуретиками	100	100	1,0
Терапия сердечными гликозидами	34,9	23,1	0,30
Терапия вазодилататорами	28,0	23,1	0,66
Терапия инотропными препаратами	1,9	65,4	<0,001*
Терапия вазопрессорными препаратами	0,6	46,2	<0,001*

Примечание: * - различия признаны статистически значимыми.

Таблица 2

Описательные статистики пациентов с ОДСН, летальный исход у которых наступил после вторых суток от момента госпитализации

Переменная	Выжившие, %; Медиана [1Q; 3 Q]	Умершие, %; Медиана [1Q; 3 Q]	p
Женский пол	57,7	48	0,41
Возраст, лет	75 [66;79]	76 [73;85]	0,02*
АГ	80,9	60	0,02*
Постоянная форма ФП	38,8	28	0,305
ОНМК	7,3	4	1,000
Стабильная стенокардия	85	80	0,567
Прогрессирующая стенокардия	51,1	72	0,04*
ПИКС	35,1	44	0,398
СД	33,7	28	0,669
Пороки сердца	12,5	16	0,544
ВЗС	0,8	0	1,000
ТЭЛА	0,9	0	1,000
Внебольничная пневмония	12	68	<0,001*
ХОБЛ и/или БА	21	24	0,80
Клиника ОЛЖН	15,4	72	<0,001*
РПЗ	48,4	76	0,008*
Отеки нижних конечностей	85,7	92	0,561
Влажные хрипы в легких	59,4	100	<0,001*
Анасарка	11	28	0,02*
Асцит	11,8	16	0,526
Увеличение печени	42,1	84	<0,001*
Положение ортопноэ	14,1	32	0,02*
САД, мм рт.ст.	140 [120;160]	120 [105;130]	<0,001*
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;95]	70 [60;80]	0,001*
СрАД, мм рт.ст.	103 [93;117]	87 [75;103]	<0,001*
Пульс АД, мм рт.ст.	50 [40;70]	40 [40;50]	0,002*
ЧСС, уд/мин	90 [77;104]	100 [80;120]	0,32
ФВ ЛЖ, %	52 [41;60]	50 [36;58]	0,37
СнсФВ / СннФВ / СнпФВ, %	56,5 / 20,1 / 23,4	53,3 / 33,3 / 13,3	0,43
Креатинин при поступлении, мкмоль/л	108 [92,5;129,5]	133 [108;174]	0,01*
рСКФ при поступлении, мл/мин/1,73 м²	56 [41;70,75]	31,5 [30,75;33,5]	<0,001*
АсАТ при поступлении, Е/л	23 [18;35]	27 [22;52]	0,09
АлАТ при поступлении, Е/л	19 [14;30]	24 [17;43]	0,14
Критерии ОПП, %	24,7	66,7	<0,001*
Критерий 1 повреждения печени, %	4,2	28,6	<0,001*
Критерий 2 повреждения печени, %	1,3	19	<0,001*
Количество потенциальных причин ОДСН	4 [3;5]	5 [4;5]	0,03*
Доля повторных госпитализаций в текущем году (нет/1/2/3/4/5)	81,3 / 13,2 / 4,1 / 0,9 / 0,4 / 0,1	84 / 12 / 4 / 0 / 0 / 0	1,00
Терапия блокаторами РААС	75,9	60	0,10
Терапия ББ	81,3	64	0,04*
Терапия АМКР	61,8	68	0,676
Терапия сердечными гликозидами	35,2	28	0,528
Терапия петлевыми диуретиками	100	100	1,0
Терапия вазодилататорами	27,9	32	0,65
Терапия инотропными препаратами	0,8	36	<0,001*
Терапия вазопрессорными препаратами	0	20	<0,001*

Примечание: * - различия признаны статистически значимыми.

клиническая картина острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) в форме отека легких ($p < 0,001$), в 2,4 раза чаще отмечена необходимость пребывания в положении ортопноэ ($p = 0,01$), а также в 100% случаев выявлялись влажные хрипы в легких, что клинически подтверждает выраженность застойных явлений в малом круге кровообращения. Кроме того, среди умерших пациентов отмечались выраженные клинические проявления застоя в большом круге кровообращения в виде отеков нижних конечностей (в 96,2% случаев; $p = 0,24$), гепатомегалии (в 92,3% случаев; $p < 0,001$), анасарки (в 26,9% случаев, $p = 0,03$). Умершие имели менее благоприятный гемодинамический профиль по сравнению с выжившими: среди них были выявлены более низкие значения САД ($p < 0,001$) и ДАД ($p < 0,001$), медианы которых составили всего 100 и 70 мм рт.ст. соответственно, прослеживалась тенденция к большим значениям ЧСС ($p = 0,06$) и регистрировалась большая частота встречаемости СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ).

Вероятнее всего, среди пациентов, умерших в первые двое суток с момента госпитализации, формирование выраженных застойных явлений и худший гемодинамический профиль являлись причиной более высокого риска формирования печеночной и почечной дисфункции. Так, среди умерших были выявлены более высокие значения креатинина ($p < 0,001$), АсАТ ($p = 0,001$) и АлАТ ($p < 0,001$), большая частота встречаемости обоих критериев повреждения печени (в 4,5 раза чаще ($p = 0,005$) выявлялся первый критерий и в 10,1 раза чаще ($p = 0,001$) второй критерий), меньшие значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ, $p < 0,001$). При этом частота встречаемости критерия ОПП статистически значимо не различалась в подгруппах выживших и умерших. Это может быть объяснено тем, что согласно принятому определению, для выявления ОПП может потребоваться до 48 часов с момента госпитализации, тогда как большая часть летальных исходов в полученной выборке была зарегистрирована еще в первые сутки. Наконец, пациенты, умершие в первые двое суток, оказались более полиморбидны и имели большее число потенциальных причин ОДСН ($p < 0,01$) по сравнению с выжившими.

Анализ лекарственной терапии позволил выявить, что умершие пациенты в первые двое суток значимо реже получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (в 2,3 раза; $p < 0,001$), бета-адреноблокаторы (ББ) (в 1,6 раза; $p < 0,001$) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (в 1,8 раза; $p = 0,008$), при этом среди них частота использования инотропных и вазопрессорных препаратов оказалась соответственно в 34,4 раза ($p < 0,001$) и в 77 раз ($p < 0,001$) выше. Вероятнее всего, представлен-

ные особенности терапии свидетельствуют о клинически выраженной гипотонии на момент госпитализации, что ограничивало возможности применения основных лекарственных средств для лечения сердечной недостаточности.

Анализ результатов, представленных в табл. 2, позволяет выявить статистически значимые различия в подгруппах выживших и умерших пациентов после вторых суток с момента госпитализации. Умершие пациенты оказались значимо старше ($p = 0,02$). Среди потенциальных причин формирования ОДСН среди умерших реже выявлялась АГ ($p = 0,02$), чаще — прогрессирующая стенокардия (в 1,4 раза; $p = 0,04$) и внебольничная пневмония (в 5,6 раза; $p < 0,001$). Клиническое течение основного заболевания в подгруппе с летальным исходом оказалось более тяжёлым: в 100% случаев на момент госпитализации были выявлены влажные хрипы в легких, в 72% случаев отмечались клинические проявления ОЛЖН и отёка лёгких, около трети пациентов были вынуждены находиться в положении ортопноэ, у 76% пациентов были выявлены признаки застоя в лёгких. Гепатомегалия (84% случаев) и анасарка (28% случаев) статистически значимо чаще отмечались в подгруппе умерших пациентов. Отеки нижних конечностей с высокой вероятностью выявлялись как среди выживших, так и среди умерших пациентов. Уровень артериального давления и рСКФ среди умерших пациентов оказались статистически значимо ниже, а уровень креатинина сыворотки — выше.

Среди умерших в первые двое суток чаще отмечались критерии ОПП (66,7% против 24,7% случаев, $p < 0,001$), первый и второй критерий повреждения печени (28,6% против 4,2% случаев ($p < 0,001$) и 19% против 1,3% ($p < 0,001$) соответственно).

Анализ медикаментозной терапии показал, что умершие пациенты реже получали ББ ($p = 0,04$), но при этом инотропные препараты требовались каждому третьему больному, а вазопрессоры назначалась каждому пятому.

Среди переменных, указанных в табл. 1 и 2, при помощи статистических алгоритмов, описанных в разделе «Материалы и методы», был выполнен отбор предикторов, имеющих наибольшую значимость в отношении прогноза пациента. Оптимальной математической моделью для предсказания летального исхода в первые двое суток от момента госпитализации оказалась логит-модель, предикторы в которую были отобраны при использовании алгоритма «случайного леса». Результат работы данного алгоритма представлен на рисунке 2А, а экспоненты коэффициентов регрессионного уравнения — в таблице 3. При тестировании на контрольном подмножестве модель продемонстрировала чувствительность 1,0, специфичность 0,98, точность классификации

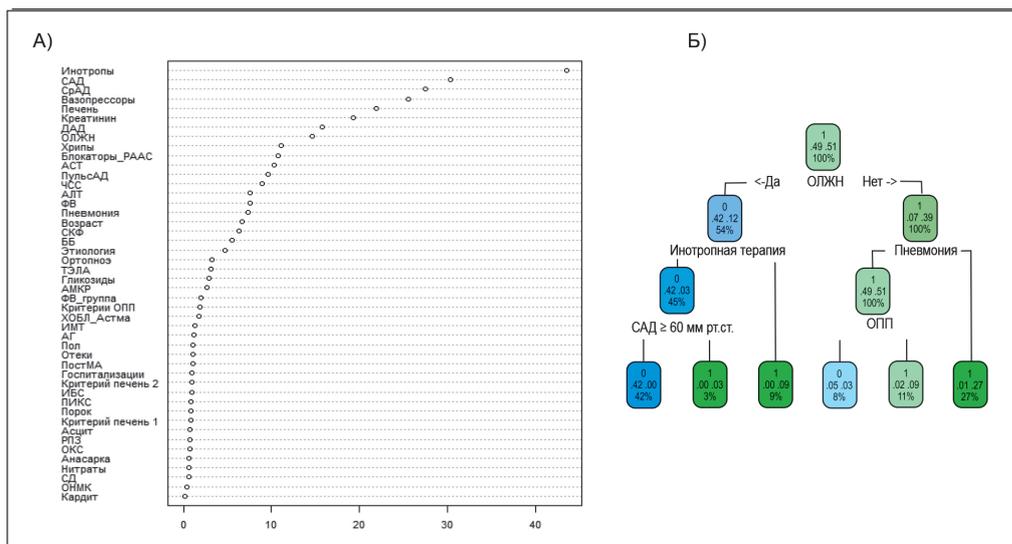


Рисунок 2. Результат работы алгоритмов по отбору оптимальных предикторов в модели предсказания летального исхода в первые двое суток от момента госпитализации (А) и после вторых суток (Б).

0,98. Для прогнозирования летального исхода после второго дня госпитализации оптимальной моделью оказалась логит-модель, предикторы в которую были отобраны алгоритмом «дерева решений» («дерева классификации»), результат работы которого представлен на рисунке 2Б, а экспоненты коэффициентов уравнения регрессии — в таблице 4. При тестировании на контрольном подмножестве данная модель продемонстрировала чувствительность 0,71, специфичность 0,97, точность классификации 0,96.

Таблица 3

Коэффициенты логит-модели для предсказания летального исхода в первые двое суток после госпитализации

Предиктор	Exp (β)	p
Терапия инотропными препаратами	13,5	0,002
Терапия вазопрессорными препаратами	17,9	0,001
Клинические проявления ОЛЖН	3,55	0,15
Гепатомегалия	4,7	0,23
Креатинин, мкмоль/л	1,01	0,002
Уровень САД, мм рт.ст.	0,97	0,06

Таблица 4

Коэффициенты логит-модели для предсказания летального исхода после вторых суток

Предиктор	Exp (β)	p
Клинические проявления ОЛЖН	415	<0,001
Терапия инотропными препаратами	181,5	0,001
Пневмония	125,4	<0,001
ОПП	21,4	0,03

Анализ модели, представленной в таблице 3, демонстрирует, что наиболее значимыми предикторами летального исхода в первые двое суток от момента госпитализации среди пациентов с ОДСН являлись: необходимость терапии инотропными (увеличение риска в 13,5 раз; $p=0,002$) и вазопрессорными (увеличение риска в 17,9 раз; $p=0,001$) препаратами, наличие клинических проявлений ОЛЖН (увеличение риска в 3,55 раза ($p=0,15$)) (в материалах и методах мы указали на возможность включения в финальную модель предикторов с уровнем $p\text{-value}<0,05$ в случае, если они улучшают классификацию в контрольной выборке), гепатомегалии (увеличение риска в 4,7 раза; $p=0,23$) и более высокие уровни сывороточного креатинина (увеличение риска на 1% на каждый 1 мкмоль/л; $p=0,002$). Более высокий уровень САД на момент поступления, наоборот, оказался протективным фактором и снижал риск смерти на 3% за каждый дополнительный мм рт.ст. ($p=0,06$).

Анализ модели, представленной в табл. 4, свидетельствует о том, что риски смерти после вторых суток от момента госпитализации ассоциированы с наличием клинических проявлений ОЛЖН (увеличение риска в 415 раз; $p<0,001$), необходимостью в инотропной терапии (увеличение риска в 181,5 раза; $p=0,001$), присоединением внебольничной пневмонии (увеличение риска в 125,4 раза; $p<0,001$) и присутствием лабораторных признаков ОПП (увеличение риска смерти в 21,4 раза; $p=0,03$). Высокие значения экспоненты угловых коэффициентов членов регрессионного уравнения в таблице 4 свидетельствует о том, что эти предикторы являются определяющими для прогноза. Действительно, последующий анализ летальности после вторых суток от момента госпитализации показал, что

в представленной выборке у умерших пациентов в 92,9% случаев присутствовал хотя бы один из указанных предикторов. Полученная модель продемонстрировала, что риск смерти оказался относительно невелик (менее 1%) при наличии одного из предикторов, однако при наличии двух предикторов происходило увеличение риска на 1–2 порядка, а сочетание трех и более предикторов предопределяло летальный исход в 87–100% случаев.

Обсуждение

По результатам работы, представленной выше, можно сделать вывод о том, что основными предикторами неблагоприятного исхода в полученной выборке как в раннем, так и в позднем периодах госпитализации оказались тяжёлые проявления ОЛЖН, застоя по малому и большому кругу кровообращения, формирование почечной дисфункции и низкий уровень артериального давления, который требует для своей коррекции назначения инотропных и вазопрессорных препаратов. На этапе после вторых суток к указанным выше предикторам добавляется еще один — наличие внебольничной пневмонии. Приоритетная коррекция указанных предикторов может обеспечить улучшение прогноза пациента.

В настоящее время клиническая медицина не располагает универсальными инотропными и вазоактивными препаратами, которые оказались бы более эффективными в отношении улучшения прогноза пациента по сравнению с добутамином или норадреналином [8, 9]. Имеются отдельные клинические исследования, свидетельствующие о том, что левосимендан в сравнении с добутамином может оказаться более эффективным в отношении влияния на маркеры почечной и печеночной дисфункции без значимого положительного влияния на конечные точки [7, 10]. Аналогичным образом, имеющиеся на настоящий момент альтернативные вазодилататоры в клинических исследованиях не показали преимуществ по сравнению с нитратами и стандартной диуретической терапией [11, 12]. Результаты мета-анализа показывают, что если назначение вазоактивной терапии неизбежно, то независимо от её типа, чем раньше она назначена, тем лучше оказывается прогноз пациента (оптимально — в течение первых 6 часов от момента поступления в стационар) [13]. Поиск новых инотропных и вазодилатирующих препаратов, способных улучшить прогноз пациента по сравнению со стандартной терапией, — одно из актуальных и важных направлений современной кардиологии.

Обсуждая пути улучшения прогноза при ОДСН, необходимо помнить, что для пациента с

ХСН каждая повторная госпитализация увеличивает риски летальных исходов [14], поэтому предотвращение госпитализации может быть приравнено к улучшению прогноза в отношении выживаемости. В клинических испытаниях сакубитрил/валсартан демонстрирует убедительные преимущества по сравнению с эналаприлом в отношении влияния на конечные точки у пациентов с ХСН, в том числе на летальный исход. Назначение данного препарата в стационаре сразу после стабилизации гемодинамики приводит к снижению риска госпитализации по причине ухудшения сердечной недостаточности в течение 30 дней [15]. В нашей работе было показано, что объемная перегрузка с формированием выраженных застойных явлений является одним из важных предикторов прогноза. Опыт работы зарубежных клиник, где терапия петлевыми диуретиками назначалась амбулаторному пациенту внутривенно при ухудшении клинического течения ХСН («diuretic infusion clinic», «diuretic lounge» и др.), свидетельствует о том, что своевременная инициация или увеличение дозы петлевых диуретиков у пациента с утяжелением клинической симптоматики ХСН способны предотвратить формирование ОДСН и снизить риски госпитализации, что приведет к улучшению прогноза пациента [16, 17]. Аналогичным образом, самоконтроль пациента и активное врачебно-фельдшерское наблюдение за пациентом с ХСН в специализированном мультидисциплинарном центре Нижнего Новгорода позволяет своевременно корректировать терапию основного заболевания, что приводит к снижению рисков смерти и повторной госпитализации в 2,8–3 раза [18, 19].

Риски формирования кардиоренального синдрома с развитием ОПП у пациента с ОДСН тем больше, чем тяжелее стадия хронической болезни почек (ХБП) [20, 21]. Титрация вверх дозы основных лекарственных препаратов для лечения ХСН (блокаторов РААС, ББ) и достижение не менее 50% от целевой дозы лекарственного препарата позволяют не только улучшить прогноз и течение основного заболевания у пациента с СНнФВ, но и замедлить прогрессирование ХБП до более тяжелых стадий, что в свою очередь обеспечит снижение рисков формирования ОПП в случае ОДСН [22]. В 2019 г. были опубликованы результаты мета-анализа 41 клинического испытания с использованием ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), в котором было показано, что предшествующее лечение препаратами данной группы может снижать риск формирования ОПП на 25% [23]. Однако для окончательного вывода об эффективности подобного подхода при формировании ОДСН необходимы целенаправленные клинические испытания в подгруппах пациентов, имеющих соответствующие риски.

В полученной выборке внебольничная пневмония оказалась значимым предиктором прогноза среди пациентов с ОДСН. Сходный прогноз был получен для больных пневмонией в сочетании с ОДСН в регистре «ОРАКУЛ-РФ» [24]. Большинство внебольничных пневмоний (30-50%) в настоящее время вызывается одним возбудителем — *S. Pneumoniae*¹. В многоцентровом исследовании CAPITA [25] среди 84 тысяч пациентов в возрасте старше 65 лет 13-валентная противопневмококковая конъюгированная вакцина продемонстрировала 45% эффективность в отношении предотвращения внебольничной пневмонии, вызываемой вакциноассоциированными штаммами пневмококков. Согласно действующим клиническим рекомендациям, вакцинация против пневмококка рекомендована всем пациентам с ХСН [26].

Заключение

Снижение смертности среди пациентов с ОДСН является важной задачей современной

кардиологии. Основными причинами ухудшения прогноза пациентов могут оказаться наличие выраженных застойных явлений по малому и большому кругу кровообращения, формирование ОПП и печеночной дисфункции, гипотония и ассоциированная с ней необходимость применения инотропной и/или вазопрессорной терапии, а также внебольничная пневмония. Наибольший эффект в отношении улучшения прогноза у пациента с ОДСН можно получить от мероприятий терапевтического и организационного характера, реализация которых должна осуществляться на амбулаторном этапе еще до госпитализации пациента.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chun S, Tu JV, Wijeyesundera HC, Austin PC, Wang X, Levy D, et al. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2012;5(4):414-21. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.964791
2. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail.* 2014;1(2):110-145. doi: 10.1002/ehf2.12021.
3. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(1):13-20. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.067
4. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2016;17(6):299-305. eLIBRARY ID: 27714432
5. Российское Диализное Общество. Клинические практические рекомендации KDIGO по острому почечному повреждению. *Нефрология И Диализ.* 2014;16(4):1-155. eLIBRARY ID: 23330010
6. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):302-11. doi: 10.1093/eurjhf/hfs007
7. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(10):742-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehs332
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
9. Bistola V, Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Ikonomidis I, Parissis J. Inotropes in Acute Heart Failure: From Guidelines to Practical Use: Therapeutic Options and Clinical Practice. *Card Fail Rev.* 2019;5(3):133-139. doi: 10.15420/cfr.2019.11.2
10. Rafouli-Stergiou P, Parissis JT, Anastasiou-Nana M. Inotropes for the management of acute heart failure patients with renal dysfunction. Still an option? *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(18):2637-47. doi: 10.1517/14656566.2012.749859
11. Curfman G. Vasodilator Therapy in Acute Heart Failure. *JAMA.* 2019;322(23):2288-2289. doi: 10.1001/jama.2019.20285
12. Holt DB Jr, Pang PS. Vasodilator Therapies in the Treatment of Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019;16(1):32-37. doi: 10.1007/s11897-019-0421-4.
13. Peacock WF, Emerman C, Costanzo MR, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow GC. Early vasoactive drugs improve heart failure outcomes. *Congest Heart Fail.* 2009;15(6):256-64. doi: 10.1111/j.1751-7133.2009.00112.x.
14. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(2):260-6. doi: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
15. Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(3):241-248. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.047.
16. Alghalayini KW. Effect of diuretic infusion clinic in preventing hospitalization for patients with decompensating heart

¹ Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации.; 2019.

- failure. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120940094. doi: 10.1177/2050312120940094.
17. Buckley LF, Carter DM, Matta L, Cheng JW, Stevens C, Belenkiy RM, et al. Intravenous Diuretic Therapy for the Management of Heart Failure and Volume Overload in a Multidisciplinary Outpatient Unit. *JACC Heart Fail.* 2016;4(1):1-8. doi: 10.1016/j.jchf.2015.06.017
 18. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология.* 2020;60(3):59-69. Doi: 10.18087/cardio.2020.3.n1002
 19. Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиосоматика.* 2017;8(3):10-15. doi: 10.26442/2221-7185_8.3.10-15
 20. Holgado JL, Lopez C, Fernandez A, Sauri I, Uso R, Trillo JL, et al. Acute kidney injury in heart failure: a population study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):415-422. doi: 10.1002/ehf2.12595
 21. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, Tsurumi M, et al. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2013;77(3):687-96. doi: 10.1253/circj.cj-12-0994
 22. Romero-González G, Ravassa S, González O, Lorenzo I, Rojas MA, García-Trigo I, et al. Burden and challenges of heart failure in patients with chronic kidney disease. A call to action. *Nefrologia.* 2020;40(3):223-236. doi: 10.1016/j.nefro.2019.10.005.
 23. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1002983. doi: 10.1371/journal.pmed.1002983
 24. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В., и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология.* 2015;55(5):12-21. eLIBRARY ID: 23756615
 25. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114-25. doi: 10.1056/NEJMoa1408544
 26. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(6S):8-158. Doi: 10.18087/cardio.2475

Информация об авторах

Поляков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0001-8421-0168, dmitriip@mail.ru.

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

Виноградова Надежда Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-3391-7937, vinogradovang@yandex.ru.

Бадин Юрий Викторович, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-8725-5422, badin-y@yandex.ru.

Щербинина Елена Васильевна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-1904-8982, shcherbinina-e@yandex.ru.

Вайсберг Александра Рудольфовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0003-3658-5330, a2912v@mail.ru.

Information about the authors

Dmitry S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-8421-0168, dmitriip@mail.ru.

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, fomin-i@yandex.ru.

Nadezhda G. Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-3391-7937, vinogradovang@yandex.ru.

Yuri V. Badin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-8725-5422, badin-y@yandex.ru.

Elena V. Shcherbinina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-1904-8982, shcherbinina-e@yandex.ru.

Alexandra R. Vaisberg, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0003-3658-5330, a2912v@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62

СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

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

Цель: выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью выраженности метаболического синдрома, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления и разработкой модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста у больных с метаболическим синдромом. **Материалы и методы:** обследованы 750 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет с метаболическим синдромом. Синдром раннего сосудистого старения выявлен у 484 пациентов с метаболическим синдромом и скоростью пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВкф), превышающими ожидаемые для среднего возраста значения на 2 или более стандартных отклонения. **Результаты:** риск наличия синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом увеличивался более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза — у лиц с наличием клинических признаков инсулинорезистентности, на 76% — при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% — при увеличении высокочувствительного С-реактивного белка на 1 мг/л и на 9% — с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% — при увеличении диастолического артериального давления на 1 мм рт.ст., на 1% — с каждым 1 ммоль/л повышением уровня мочевой кислоты. Взаимосвязь синдрома раннего сосудистого старения и индекса массы тела (ИМТ) была отрицательной: каждый 1 кг/м² увеличения индекса массы тела приводил к снижению риска синдрома раннего сосудистого старения на 6%. Наличие сахарного диабета 2 типа и клинических маркеров инсулинорезистентности, индекс НОМА-IR и мочевая кислота были использованы для разработки новой методики выявления синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом, обеспечивающей общую точность 0,830 (95% ДИ 0,799–0,860). **Заключение:** предложены параллельные методики для эффективной интеграции простой клинической оценки сосудистого возраста в рутинную практику. Разработанная методика позволяет точно идентифицировать пациентов с метаболическим синдромом и синдромом раннего сосудистого старения на основе широко доступных клинических переменных и классических факторов риска, что позволит расширить использование возраста сосудов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: оценка сердечно-сосудистого риска, сосудистый возраст, метаболический синдром, скорость пульсовой волны, артериальная жесткость.

Получено: 16.01.2021. **Принято к печати:** 19.02.2021.

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):50-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.

Контактное лицо: Алла Сергеевна Саласюк, salasyukas@outlook.com.

EARLY VASCULAR AGING IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS

S.V. Nedogoda, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina, V.O. Lutova, E.A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Purpose: identifying the causes of early vascular aging (EVA) in patients with metabolic syndrome (MetS), assessing the relationship between vascular age and various metabolic disorders, the severity of metabolic syndrome, tissue and circulating risk markers, the severity of non-infectious inflammation, and derive a new score for calculation vascular age and predicting early vascular aging in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods:** a total of 750 patients aged 35 to 80 years with metabolic syndrome were examined. Early vascular aging syndrome was detected in 484 patients with metabolic syndrome and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) values exceeding expected for average age values by 2 or more SD. **Results:** Multiple logistic regression shown, that presence of type 2 diabetes and IR were associated with greater risk of early vascular aging, the risk of having early vascular aging increased by 76% with an

increase in HOMA-IR by 1 unit, by 17% with an increase in carotid-femoral pulse wave velocity by 1 mg/l, by 4% with an increase in DBP by 1 mm Hg, and by 1% with each 1 $\mu\text{mol} / \text{L}$ increase in the level of UA. For vascular age, calculated from carotid-femoral pulse wave velocity, SCORE scale, QRISK-3 scale and Framingham scale, respectively. Diabetes mellitus and clinical markers of IR (yes/no), HOMA-IR and UA level were used to develop a new VAmets score for EVA prediction providing a total accuracy of 0.830 (95% CI 0,799 to 0,860). **Conclusion:** parallel efforts for effective integration simple clinical score into clinical practice have been offered. Our score (VAmets) may accurately identify patients with metabolic syndrome and early vascular aging on the basis of widely available clinical variables and classic cardiovascular risk factors can prioritize using of vascular age in routine care.

Key words: a cardiovascular risk assessment, vascular age, metabolic syndrome, carotid-femoral pulse wave velocity, arterial stiffness.

Received: 16.01.2021. **Accepted:** 19.02.2021.

For citation: Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O, Popova E.A. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):50-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.

Corresponding author: Alla S. Salasyuk, salasyukas@outlook.com.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. К одним из наиболее распространенных факторов риска (ФР) ССЗ среди пациентов любого возраста относятся метаболический синдром (МС) и абдоминальное ожирение, являющееся его ключевым звеном. Именно ассоциация абдоминального ожирения, МС и ССЗ является одной из основных причин повышения сердечно-сосудистого риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы [2].

Еще в 2008 г. P.M. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA) [3]. Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, к которым относятся пациенты с МС. Понятие «сосудистый возраст» (СВ) в концепции РСС представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), онкологических заболеваний). В дальнейшем теми же авторами было обнаружено, что существует и защитный фенотип, при котором регистрируются очень низкие значения артериальной жесткости независимо от уровня воздействия факторов риска [4]. В 2019 г. было предложено выражать очень высокую и очень низкую жесткость артерий в терминах EVA и SUPERNOVA (супернормальное сосудистое старение) [5].

Новым аспектом изучения синдрома раннего сосудистого старения (РСС) является поиск факторов, которые защищают от развития данного синдрома и являются связанными со здоровым старением сосудов или даже супернормальным старением сосудов (SUPERNOVA) [6]. Если такую

защиту от сосудистого старения можно будет лучше понять на основе расширенного обследования, появится потенциал для поиска новых способов медикаментозной и немедикаментозной защиты сосудов. Тот факт, что мы до сих пор не до конца понимаем возможности ангиопротекции, неоднократно доказан практикой: например, поразительное отсутствие серьезных сердечно-сосудистых осложнений у нескольких пациентов с диабетом 1 типа длительностью более 40–50 лет [7, 8] или широко обсуждаемый «парадокс ожирения» и существование «метаболически здорового ожирения» [9, 10]. Изучение особенностей «ухода» от гемодинамического старения у этих пациентов представляется крайне интересной задачей [11].

Существуют веские причины для оценки сосудистых биомаркеров РСС у людей с ожирением и МС: во-первых, сам ИМТ является плохим маркером для индивидуального прогнозирования риска ССЗ [12]. Во-вторых, используемые на настоящий момент шкалы оценки риска ССЗ могут недооценивать СС риск у лиц с ожирением и МС [13]. В-третьих, между возникновением ожирения и МС и явными сердечно-сосудистыми осложнениями существует задержка в десятилетия. При этом с увеличением тяжести или количества компонентов МС нарастает степень повреждения сосудов [14, 15]. Это обусловлено тем, что связь между МС и РСС многогранна и обусловлена взаимодействием большого количества патофизиологических состояний, свойственных данной патологии.

При этом совершенствование возможностей клинической и лабораторной диагностики позволяет сегодня без особых трудозатрат неинвазивными методами выявлять субклинические маркеры повышенного СС риска, являющиеся индикаторами сосудистой коморбидности и предикторами РСС у пациентов с МС. Это позволяет аккуратнее определять СС риск и точнее стратифицировать пациентов по группам риска, что в

свою очередь приводит к более обоснованному выбору мер профилактики и лечения и этим превосходит значимость использования классических ФР. Существуют многочисленные методы оценки сосудистого возраста, которые можно разделить на “value-based” и “risk-based” подходы [16]. У каждого из подходов существуют недостатки, поиск идеального метода продолжается.

Цель исследования — выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с МС, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью выраженности МС, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления и разработка модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста у больных с МС.

Материал и методы

В основу экспериментальной работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Общее число обследованных пациентов — 850. Из них — 750 пациентов с МС (по критериям IDF, 2005 г.) и 100 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы сравнения.

Исследование было основано на принципах биоэтики и Надлежащей Клинической Практики, этические риски были минимальными.

Всем пациентам было проведено физикальное обследование с оценкой антропометрических показателей (роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ)), измерение артериального давления (АД) (аппарат OMRON 750 IT), клинический и биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), уровня мочевой кислоты (МК), высокочувствительного с-реактивного белка (вчСРБ),

исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (измерение скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВкф) с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерение индекса аугментации (ИА) в аорте методом аппланационной тонометрии, измерение толщины интима-медия (ТИМ) (Aloka ProSound a7), центрального систолического АД (цСАД), центрального пульсового давления (цПД)), сбор анамнеза.

МС традиционно классифицируется на основе дихотомических критериев, что делает невозможным оценку спектра изменений данного состояния и отслеживание рисков, связанных с МС, с течением времени. Вследствие недостатков такого подхода в работе использовали также оценку индекса степени тяжести МС (Metabolic Syndrome Severity Score, MSSS), который позволяет определить степень выраженности МС на настоящий момент [17]. MSSS показал высокую прогностическую ценность у пациентов с МС (показана корреляция с долгосрочным риском развития СД 2 типа и ССЗ [18, 19]). Расчет MSSS осуществлялся с помощью онлайн-инструмента по адресу <https://metscal.org> [20].

Факт отсутствия или наличия СРСС определялся как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более стандартных отклонения (СО) [21], согласно европейским популяционным данным [22] (табл. 1).

Расчётная скорость пульсовой волны (рСПВ) в этом исследовании была рассчитана с использованием уравнений, основанных на Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration [22] иллюстрирующих зависимость СПВкф от возраста и среднего АД (срАД) по методике Greve S. и коллег [23].

Расчет сосудистого возраста у пациентов с МС проводился с использованием различных подходов [24, 25].

Первый подход заключался в использовании инструментальных маркеров изменения СС стенки, например, ТИМ, СПВкф и ИА для сравнения данных пациента с референтными в популяции для соответствующего возраста и пола.

Таблица 1

Значения СПВкф по возрастным группам для постановки СРСС

Возрастная группа	Среднее значение СПВкф	СО	СОx2	Значения СПВкф, превышение которых считались признаком СРСС
30-39	6,32	0,82	1,64	7,96
40-49	6,85	0,91	1,82	8,67
50-59	8,15	1,17	2,34	10,49
60-69	8,47	1,09	2,18	10,65
>70	9,01	2	4	13,01

Так, в данной работе с применением методики, предложенной Betge S. и колл. [26], рассчитывались значения СВспв (по данным измерения СПВкф) и СВAlx (по данным измерения индекса аугментации). Аналогично рассчитывались значения СВрспв для рСПВ, методика расчёта которого описана выше. Расчет основывался на измерении параметров жёсткости сосудистой стенки и сравнении их с возрастными-гендерными референсными данными по материалам Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) [27]. На основании данных измерения ТИМ с использованием преобразованной формулы Noma S. et al. [28] рассчитывали также сосудистый возраст по формуле $СВ_{тим} = (ТИМ - 0,116) \div 0,009$ [29].

Расчёт сосудистого возраста с использованием легкодоступных в практике данных, входящих в системы оценки риска Framingham risk score, предложил D. Agostino R. et al. в 2008 г. [30]. На основании данных популяционного исследования Framingham Heart Study D'Agostino и коллеги разработали алгоритм расчёта СВ для стран североамериканского континента с учётом следующих параметров: пола и возраста пациента, статуса курения, уровня ОХ и ЛПВП, уровня САД и информации о приеме гипотензивных средств, статуса СД. На основании предложенного алгоритма D'Agostino и M.J. Pencina были разработаны два калькулятора расчёта СВ, использовавшиеся в данной работе, — классический, основанный на использовании всех вышеупомянутых параметров (СВфрамлипид), а также упрощённый, в котором уровень липидов заменили на показатель ИМТ (СВфрамимт). Оба калькулятора находятся в открытом доступе на сайте исследования Framingham Heart Study (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>).

Для шкалы SCORE адаптацию расчёта произвели в 2010 г. Cuende J.I. и колл. [31]. Алгоритм расчёта СВ для шкалы SCORE (для стран высокого и низкого риска) был разработан с учетом пола, возраста, статуса курения, уровней артериального давления, ОХ сыворотки крови. На территории РФ рекомендовано использование алгоритма расчета сосудистого возраста для стран с высоким ССР.

В данной работе использовалась собственная адаптация шкалы оценки СВ по SCORE на базе Excel с помощью макроса VBA: параметры пациента автоматически обрабатывались в соответствии с имеющимися диапазонами СС риска. Следует отметить, что значения СВscore соответствуют таковым по результатам использования калькулятора ADVANTAGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нём соответствует алгоритму SCORE, а расчёт СС риска производится на основании шкалы ASCORE [32, 33].

Также всем пациентам рассчитывали биологический возраст сердца по шкале QRISK-3 в модификации 2018 г. [34], в которой учитываются

следующие параметры: возраст, пол, этническая принадлежность, ИМТ, уровень ОХ и ЛПВП, САД, вариабельность АД, статус курения, наличие сопутствующей патологии (СД, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, ревматоидный артрит, мигрень, системная красная волчанка, эректильная дисфункция у мужчин, психические заболевания), стенокардия у родственников в возрасте <60 лет, приём гипотензивных препаратов и атипичных антипсихотиков). Калькулятор доступен онлайн по ссылке www.qrisk.org.

Далее была проведена оценка особенностей клинического течения МС, распространённости и степени выраженности СРСС, расчёт показателей СВ по перечисленным 8 методикам и оценка взаимосвязи СВ с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, степенью тяжести МС, выраженностью неинфекционного воспаления у обследуемых пациентов.

Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием NCSS 2019 Statistical Software, STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» и Microsoft Excel 2010 с пакетом XLSTAT и Visual Basic. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения (M(SD)) или в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (M±SEM), если не указано другого. При отличном от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25–75 перцентили), если не указано другого. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%)).

Проверка гипотез о равенстве групповых средних, медиан, мод и дисперсий для количественных признаков проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела-Валлиса, Сидже-ла-Тьюки и Ансари-Брэдли. Различия между качественными признаками оценивались с помощью двустороннего критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу ранговой корреляции Спирмана.

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанных по различным методикам, по отношению к эталонному тесту были построены характеристические кривые (ROC-кривые). Для оценки связи между показателями

ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Для выявления клинических показателей, ассоциированных с СРСС, на основании корреляционного анализа были выявлены клинические характеристики, коррелирующие с величиной СПВкф. Затем для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учётом полученных данных были построены множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии

с последовательным включением в каждую новую модель в качестве независимой переменной одного из клинических предикторов увеличения СПВкф в зависимости от значения его регрессионного коэффициента.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
Паспортный возраст, лет	56,82±9,81	57,98±9,39 [#]	52,03±10,48 [#]	55,1±4,63
Возрастная группа (n, %)				
30-39	20 (2,7%) [*]	14 (2,9%)	6 (2,3%)	3 (0%)
40-49	148 (19,7%)	105 (21,7%) [#]	43 (16,2%) [#]	22 (22%)
50-59	307 (40,9%) [*]	182 (37,6%) [#]	125 (47,0%) [#]	57 (57%) [*]
60-69	178 (23,7%)	147 (30,4%) [#]	31 (11,7%) [#]	18 (18%)
>70	97 (12,9%) [*]	36 (7,4%)	61 (22,9%)	0 (0%) [*]
Гендерная принадлежность (n, %)				
Мужчины	315(42%)	203(42%)	112 (42%)	49 (49%)
Женщины	435(58%)	281(58%)	154 (58%)	51 (51%)
Курение (n, %)				
Да	245(33%)	203(42%) [#]	42 (16%) [#]	30(30%)
Нет	505(67%) [*]	281(58%) [#]	224 (84%) [#]	70(70%) [*]
ИМТ, кг/м²	31,43±4,8 [*]	31,27±4,8	31,72±4,79	23,92±1,6 [*]
ОТ, см	109,16±14,8 [*]	109,62±15,13 [#]	108,31±14,21 [#]	80,98±6,56 [*]
СД 2 типа (n, %)				
Да	302(40%) [*]	253(52%) [#]	49 (18%) [#]	0(0%) [*]
Нет	448(60%) [*]	231(48%) [#]	217(82%) [#]	100(100%) [*]
Антигипертензивная терапия (n, %)				
Да	500(67%) [*]	333(52%) [#]	167(63%) [#]	0(0%) [*]
Нет	250(33%) [*]	151(48%) [#]	99(37%) [#]	100(100%) [*]
Уровень САД, мм рт. ст. (n, %)				
<i>Нет антигипертензивной терапии</i>				
<130	47 (18,8%) [*]	32(21,2%) [#]	15(15,2%) [#]	88 (88%) [*]
130-139	67 (26,8%) [*]	33(21,9%) [#]	34(34,3%) [#]	12 (12%) [*]
140-159	109(43,6%) [*]	65(43,1%)	45(45,5%)	0(0%) [*]
160-179	26 (10,4%) [*]	22(14,5%) [#]	4(4%) [#]	0(0%) [*]
≥ 180	1 (0,4%) [*]	1(0,4%)	0(0%)	0(0%) [*]
<i>Получают антигипертензивную терапию</i>				
<130	24 (4,8%)	9(2,7%) [#]	15(9%) [#]	-
130-139	88 (17,6%)	55(16,5%) [#]	33(19,8%) [#]	-
140-159	287 (57,4%)	197(59,2%)	90(54%)	-
160-179	89(17,8%)	63(18,9%)	26(15,6%)	-
≥ 180	11(2,2%)	9(2,7) [#]	2(1,2%) [#]	-
ОХ, ммоль/л	5,87±1,16 [*]	5,94±1,15 [#]	5,75±1,17 [#]	4,41±0,53 [*]
Уровень ОХ (n, %)				
<5.2	293 (39,1%) [*]	183 (37,8%)	110 (41,4%)	94 (94%) [*]
5.2-6.4	243 (32,4%) [*]	152 (31,4%)	91 (34,2%)	6 (6%) [*]
6.5-7.7	172 (22,9%) [*]	120 (24,8%) [#]	52 (19,5%) [#]	0 (0%) [*]
≥ 7.8	42 (5,6%) [*]	29 (6,0%) [#]	13 (4,9%) [#]	0 (0%) [*]

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем # - $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

Пациенты с СРСС были старше пациентов без СРСС: средний возраст составил $57,98 \pm 9,39$ и $52,03 \pm 10,48$, соответственно ($p < 0,05$). При этом в группе с СРСС было больше пациентов возрастной группы 50-69 лет, чем в группе без СРСС. Однако пациенты старшей возрастной группы — >70 лет, — наоборот, чаще встречались в группе пациентов без СРСС (22,9% против 7,7%, соответственно ($p < 0,05$)). Пациенты были сопоставимы по гендерной принадлежности во всех группах сравнения. В целом, встречаемость и выраженность ФР достоверно превышала таковую в группе пациентов с СРСС в отличие от пациентов без СРСС (рис. 1).

ИМТ у пациентов с МС был значительно выше значений у лиц контрольной группы, однако достоверно не различался между группами пациентов с/без СРСС. При этом отклонялись от нормальных значений средние показатели ОТ с небольшими, но достоверными различиями между пациентами с СРСС и без него.

АГТ пациенты с СРСС принимали реже, чем пациенты без такового — 52% и 63% соответственно ($p < 0,05$). У пациентов, не принимавших АГТ, в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС достоверно чаще выявлялся уровень САД >130 мм рт.ст. (21,2% против 15,2%, $p < 0,05$) и >160 мм рт.ст. (14,9% против 4%, $p < 0,05$). У пациентов, получавших АГТ, частота достижения уровня САД ниже 130 мм рт.ст. была достоверно выше в группе пациентов без СРСС — 9% в сравнении с 2,7% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия). Значения САД ниже 140 мм рт.ст. на АГТ также чаще наблюдались в группе пациентов без СРСС — 19,8% в сравнении с 16,5% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$). Напротив, превышение

уровня САД выше целевых значений чаще присутствовало в группе пациентов с СРСС — 80,8% в сравнении с 70,8% в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$).

При анализе АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах выявлено различие между пациентами по уровню САД, но не ДАД и ЧСС. СПВкф в группе пациентов с СРСС был достоверно выше аналогичного показателя в группе без СРСС. При анализе количества пациентов, у которых СПВкф превышал 10 м/с выявлено, что среди пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе без СРСС — только 32%. Для рСПВкф и ИА различия между пациентами с/без СРСС не были статистически значимыми. цСАД, цПД и ТИМ были незначимы, но достоверно выше в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без такового (табл. 3).

Результаты изучения показателей липидного обмена и уровня МК показали, что у большинства пациентов с МС выявлены дислипидемии различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, однако группы с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК. Повышение уровня МК выше 300 мкмоль/л выявлено у 72% пациентов с МС (82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС), уровень МК выше 360 мкмоль/л выявлен у 38,5% пациентов с МС (46,9% в группе с СРСС и 23,3% в группе без СРСС) ($p < 0,05$ для межгрупповых различий).

Результаты оценки выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС представлены в табл. 4.

По результатам оценки выявлена достоверно большая степень тяжести МС у пациентов с

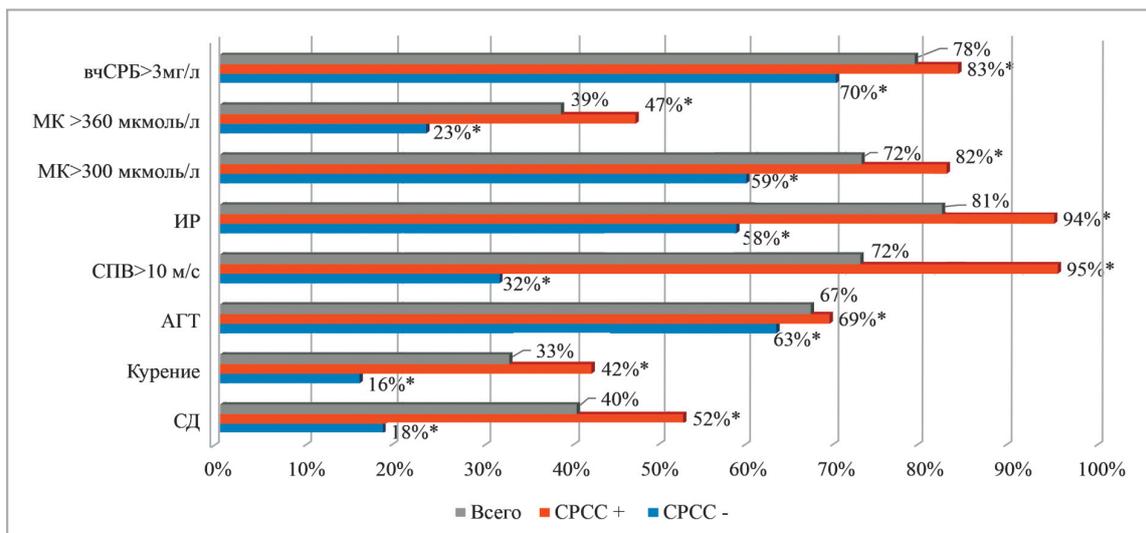


Рисунок 1. Сравнение распространённости ФР в группе пациентов с МС и СРСС+, СРСС- и всего.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении СРСС+ и СРСС-, χ^2 -критерий, СД — сахарный диабет, АГТ — антигипертензивная терапия, СПВ — скорость пульсовой волны, ИР — инсулинорезистентность, вчСРБ — высокочувствительный с-реактивный белок.

Таблица 3

Значения АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
САД офисное, мм рт. ст.	146,82±14,19*	147,94±14,02#	144,78±14,29#	125,1±4,46*
ДАД офисное, мм рт. ст.	87,76±9,83*	89±10,32	85,51±8,42	79,2±5,57*
ЧСС, уд в мин	73,9±9,61	74,11±9,42	73,51±9,94	71,3±6,17
СПВкф, м/с	11,49±2,53*	12,79±1,84#	9,12±1,8#	8,29±1,27*
СПВ>10 м/с, (n, %)	542(72%)*	458 (95%)#	84 (32%)#	6(6%)*
рСПВкф, м/с	10,24±1,62*	10,25±1,54	10,21±1,75	8,58±0,69*
ИА, %	25,93±7,85*	26,18±7,73	25,47±8,05	16,35±0,96*
цСАД, мм рт.ст.	139,16±14,2*	140,62±13,9#	136,5±14,42#	126,6±13,9*
цПД, мм рт.ст.	47,74±10,45*	48,34±10,6#	46,64±10,09#	42,34±10,6*
ТИМ, мм	1±0,21*	1,01±0,2#	0,97±0,22#	0,65±0,09*

Примечание: * — p<0,05, статистически значимые различия между группой МС и контролем; # — p<0,05, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

Таблица 4

Выраженность МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
НОМА-IR	5,48±2,72*	6,52±2,48#	3,59±2,04#	1,3±0,43*
вчСРБ, мг/л	4,21±1,56*	4,44±1,56#	3,8±1,48#	1,03±0,59*
вчСРБ >3 мг/л, (n,%)	588 (78,4%)*	403 (83,3%)#	185 (69,5%)#	0 (0%)*
Уровень вчСРБ (n, %)				
<1 мг/л	10 (1,3%)*	1 (0,2%)#	9 (3,4%)#	81 (81%)*
1-3 мг/л	152 (20,3%)*	80 (16,5%)#	72 (27,1%)#	19 (19%)*
>3 мг/л	588 (78,4%)*	403 (83,3%)#	185 (69,5%)#	0 (0%)*
MSSS (z-score)	0,38±0,67*	0,42±0,7#	0,31±0,6#	-0,27±0,21*
Тяжесть МС согласно MSSS (n, %)				
MSSS 1-й квартиль	44 (5,9%)*	24 (5,0%)#	20 (7,5%)#	2 (2%)*
MSSS 2-й квартиль	126 (16,8%)*	87 (18,0%)#	39 (14,7%)#	90 (90%)*
MSSS 3-й квартиль	371 (49,5%)*	221 (45,7%)#	150 (56,4%)#	8 (8%)*
MSSS 4-й квартиль	209 (27,9%)*	152 (31,4%)#	57 (21,4%)#	0 (0%)*

Примечание: * — p<0,05, статистически значимые различия между группой МС и контролем; # — p<0,05, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

СРСС. Так, в группе пациентов с МС и СРСС 31,4% пациентов относились к 4-му квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель составил 21,4%. При этом средний z-score MSSS составил 0,42±0,7 в группе пациентов с СРСС и 0,31±0,6 в группе пациентов без СРСС (p<0,05 при сравнении групп). При оценке ИР по индексу НОМА-IR показано 45%-ное увеличение данного показателя в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС (p<0,05 при сравнении групп).

Оценка вчСРБ показала, что пациенты с СРСС и без него значимо различались как по средним значениям вчСРБ (4,44±1,56 и 3,8±1,48 мг/л, соответственно (p<0,05)), так и по проценту пациентов, у которых вчСРБ превышал 3 мг/л (83,3% против 69,5% (p<0,05)) при общем проценте 78,4% в группе пациентов с МС. Показано, что среди пациентов с МС практически отсутствовали пациенты с уровнем вчСРБ <1 мг/л (1,3%, в среднем, по группе, 0,2% — среди пациентов с СРСС и 3,4% — в группе пациентов без СРСС). При этом распределение

пациентов между диапазонами вЧСРБ <3 мг/л и >3 мг/л показало, что у пациентов с СРСС выраженность неинфекционного воспаления значимо превосходит таковую у пациентов без СРСС.

В ходе анализа популяции пациентов с МС был рассчитан СВ по 8 вышеперечисленным методикам. В целом, значения СВ, рассчитанные с помощью алгоритма с использованием значений ТИМ, оказались максимальными (рис. 2).

При этом для всех методик, кроме СВscore и СВalx, средние значения СВ достоверно различались в группах с и без СРСС. Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя значения СВscore в группах пациентов с СРСС и без него не достигли статистически значимого различия, разница между паспортным возрастом и СВscore различалась между группами достоверно. В среднем, СВ по алгоритму SCORE у лиц с МС был на 2,5 года выше паспортного. Для остальных методик

также отмечалась достоверная разница между паспортным и СВ у пациентов с/без СРСС (рис. 3).

Далее с целью анализа диагностической значимости показателей СВ по отношению к эталонному тесту были построены ROC-кривые. На рис. 4 представлены ROC-кривые и значения AUC для различных методик определения СВ.

По результатам построения ROC-кривых, наибольшие значения AUC были получены для показателей СВ, рассчитанных по методикам СВспв (AUC >0,81 — может быть допущено к клинической валидации), СВscore, СВframlipids, СВframmbi и QRISK-3 (AUC >0,6 <0,8 — требуется доработка), что указывает на диагностическую значимость этих методов. Диагностическая значимость СВframmbi, по данным ROC-анализа, в группе пациентов с МС выше, чем СВframlipids. Методики СВтим, СВalx и СВрспв характеризовались низкой диагностической ценностью при МС.

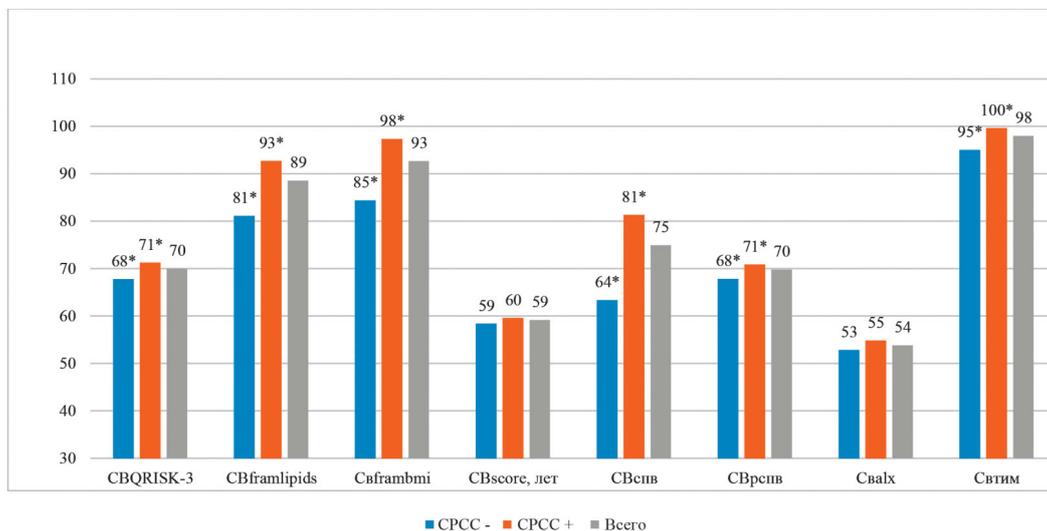


Рисунок 2. Значения СВ, рассчитанного по разным методикам, у пациентов с и без СРСС.

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

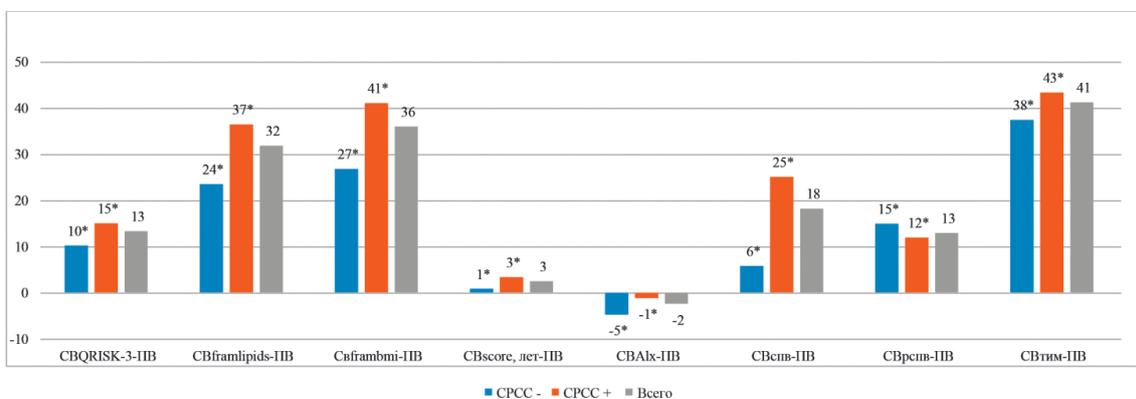
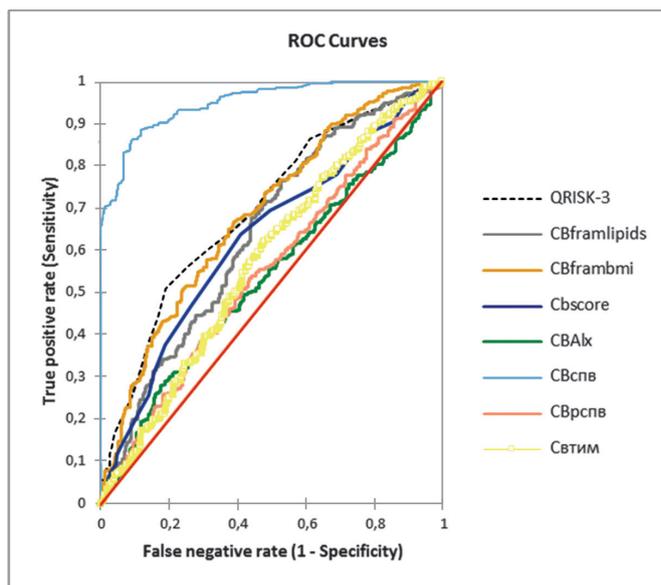


Рисунок 3. Разница СВ, рассчитанного по разным методикам, и паспортного возраста у пациентов с и без СРСС.

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.



Показатель	Площадь под кривой	Р
СВспв	0,949	<0,001
СВрспв	0,551	0,019
СBscore	0,630	<0,001
CBframlipids	0,641	<0,001
CBframmbmi	0,686	<0,001
CBAIx	0,537	0,088
СВтим	0,575	0,001
QRISK-3	0,697	<0,001

Рисунок 4. ROC-кривые диагностических тестов на наличие СРСС.

Анализ зависимости показателей СВ от степени тяжести МС показал, что только результаты значений СВспв не зависели от степени тяжести МС. Точность методик СBscore, СВQRISK-3 и СВframmbmi снижалась с увеличением степени тяжести МС. Наличие СД 2 типа также влияло на точность определения СРСС, определенного по методике SCORE (но не СВспв, СВframmbmi и QRISK-3). Показано, что наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность СBSCORE для выявления СРСС, что является несомненным препятствием для использования данной методики у пациентов с МС.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. В качестве независимых предикторов СРСС в модель вошли возраст, наличие СД 2 типа, ДАД, наличие клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, ИМТ.

Показано, что шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% — при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% — при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ была отрицательной: каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6% (рис. 5).

Далее на основании корреляционного анализа выявлены клинические характеристики, коррелирующие с основной детерминантой СРСС — величиной СВспв. По результатам множественной линейной регрессии достоверными независимыми предикторами повышения СПФкф являлись наличие СД2 типа и клиниче-

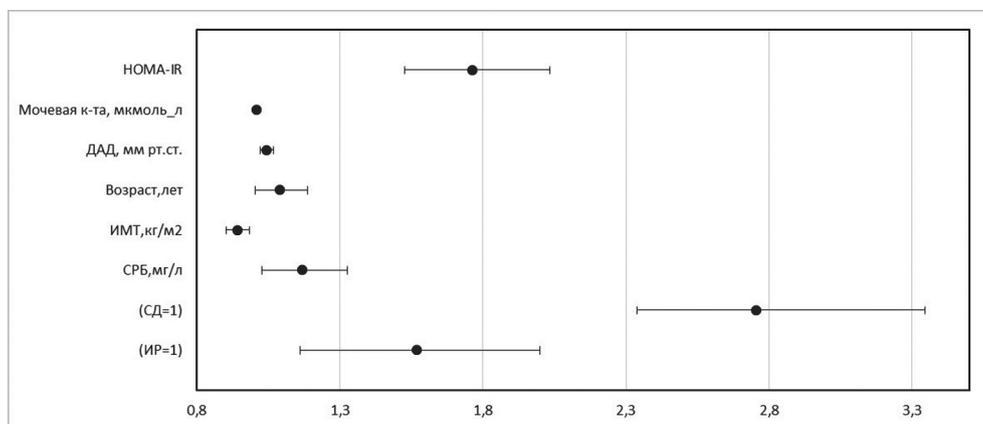


Рисунок 5. Результаты многомерной логистической регрессии ФР СРСС.

ских маркеров ИР, уровня МК, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД. Сохранялась отрицательная достоверная корреляция с ИМТ. Множественные ФР, отобранные в регрессионных моделях, использовались для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest, включая уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР. Другими ФР, которые также были изучены, но не использовались в модели, поскольку они обладали повышенной интерколлинеарностью с другими ФР, ухудшали прогностическую точность модели или не были статистически значимыми, были рСПВ, вчСРБ, ИМТ и ОТ, уровень АД, ЧСС, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АГТ, статус курения. Степень влияния независимых факторов на величину СВ рассчитывался исходя из величины стандартизированных коэффициентов регрессии β ($\log OR$ для каждого из факторов) с помощью формулы:

$$k = \frac{100v_j^2}{-j|j|} vR^2, \%$$

Итоговая формула расчета СВмс представлена ниже:

$$\begin{aligned} \text{СВмс} = & \text{ПВ} - 2,39467032488911 + \\ & 0,0234532551892975 \times \text{МК} + \\ & 1,28150512608881 \times \text{НОМА}_{ir} + \\ & 3,1558193667076 \times \text{СД}_1 + \\ & 5,18963505842041 \times \text{ИР}_1 \end{aligned}$$

где ПВ – паспортный возраст, лет;

МК – уровень мочевой кислоты, мкмоль/л;

НОМА_{ir} — индекс НОМА-IR;

СД₁ – наличие СД 2 типа;

ИР₁ – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности.

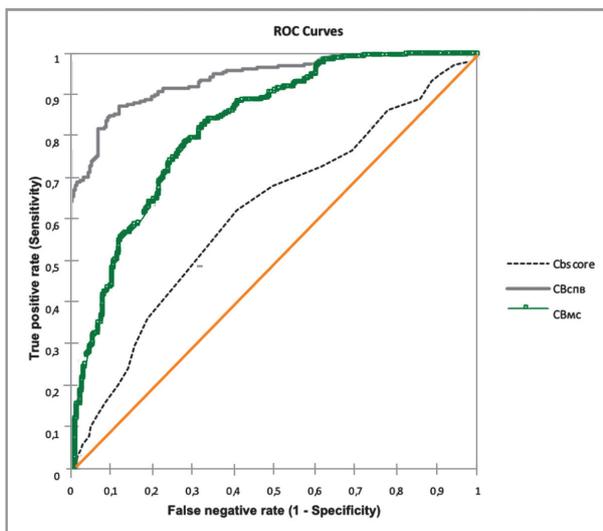


Рисунок 6. ROC-кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС.

На рис. 6 представлены ROC-кривые и значения площади под кривой для СВспв, СВscore и разработанного алгоритма определения СВмс.

Значение площади под кривой для СВмс составило 0,83, что выше значений для СВscore, СВframlipids, СВfram bmi и QRISK-3 и говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике СРСС. Наиболее точным, по данным исследования, является метод диагностики СРСС, основанный на анализе инструментальных показателей жесткости сосудистой стенки — СВспв. Показано, что чувствительность и специфичность определения СВмс для диагностики СРСС не зависят от степени тяжести МС и возраста пациентов.

По результатам исследования был разработан калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС (рис. 7).

Обсуждение

Поскольку важной особенностью МС является его обратимость в целом и его отдельных факторов, ранний старт терапии имеет важное значение в отношении возможностей профилактики связанных с ним осложнений. Мета-анализы свидетельствуют, что влияние даже на один из компонентов МС позволяет добиться заметного улучшения общего состояния за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза [35].

Поэтому очень важно своевременное выявлять больных МС с ранним сосудистым старением, мотивировать пациентов на изменение образа жизни и назначать правильно подобранное и патогенетически обоснованное лечение. РСС и СВ — концепция, предлагающая высокоточный

Показатель	Площадь под кривой	CO	P
СВспв	0,949	0,007	<0,001
СВscore	0,630	0,021	<0,001
СВмс	0,830	0,016	<0,001

Сколько лет вашим сосудам?

Ваш пол: Мужской Женский

Ваш возраст:

Ваш вес:

Уровень мочевой кислоты:

НОМА-IR:

Сахарный диабет: Да Нет

Инсулинорезистентность: Да Нет

Ваш возраст сосудов равен:

68

Ваш сосудистый возраст превышает паспортный более, чем на 10 лет. Вероятно, у Вас имеется синдром раннего сосудистого старения. Обратитесь к врачу, чтобы узнать, как Вам контролировать Ваши факторы риска для того, чтобы предотвратить дальнейшее изменение структуры и функции сосудов и не допустить развития сердечно – сосудистых осложнений.

СВмс – калькулятор расчета сосудистого возраста (СВ) и способ диагностики синдрома раннего старения у пациентов с метаболическим синдромом (МС) с использованием уравнений, разработанных в рамках научно-исследовательской работы «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом» на базе кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава РФ (научный руководитель – д.м.н., проф. С.В. Недогода, исполнитель – к.м.н., А.С. Саласюк). СВмс не отправляет какую-либо информацию на сервер и может использоваться полностью онлайн.

Рисунок 7. Онлайн-калькулятор для расчёта СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС.

и легко воспринимаемый пациентами прогноз риска [16].

К сожалению, у пациентов с МС использование стандартных методов расчета СВ (на основании шкалы SCORE) не показало высокой чувствительности и специфичности в выявлении СРСС в связи с многогранностью патогенеза РСС у пациентов с МС и не главенствующей ролью АД в данном процессе. У пациентов с МС накопление классических ФР приводит к ускорению РСС [21, 36]. В частности, для АГ при МС важным является не только опосредованное повышением АД повреждение сосудов, но и предикторы его повышения. Таким образом, оценки СВ, основанные только на факторах воздействия АД на сосуды, приводят к недооценке степени повреждения сосудистой стенки у пациентов с многокомпонентным генезом поражения сосудов, к которым относятся и пациенты с МС.

СПВкф (в настоящее время — наиболее широко используемый показатель жесткости артерий) соответствует большинству строгих критериев для биомаркера, подходящего для использования в клинической практике с целью выявления СРСС у пациентов с МС [37]. Однако, несмотря на многочисленные рекомендации экспертов [37, 38, 39], частота его использования в клинической практике является низкой, главным образом по практическим и логистическим причинам.

Выводы

Таким образом, хотя измерение СПВкф и расчёт СВ на основании этих данных является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС у пациентов с МС, методики оценки СВ на основании общеупотребимых клинических маркеров необходимо также интегрировать в клиническую практику. Нами разработана методика оценки СВ у пациентов с МС, использующая данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), которая предсказывает наличие СРСС на основе широко доступных клинических переменных и улучшает прогнозирование риска по сравнению с традиционными показателями, такими, как оценка СВ по шкале SCORE, у пациентов с МС. Расчёт СВ по разработанной методике применим в случае отсутствия данных о СПВкф, и обе эти методики могут привести к улучшению стратификации риска и планирования терапии у пациентов с МС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы.

Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Pucci G, Alcid R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk

- and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34-42. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
3. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. DOI: 10.2147/vhrm.s1094
 4. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension.* 2019;74(2):218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
 5. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145
 6. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006
 7. Bain SC, Gill GV, Dyer PH, Jones AF, Murphy M, Jones KE, et al. Characteristics of Type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med.* 2003;20(10):808-11. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2003.01029.x
 8. Adamsson Eryd S, Svensson AM, Franzén S, Eliasson B, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S. Risk of future microvascular and macrovascular disease in people with Type 1 diabetes of very long duration: a national study with 10-year follow-up. *Diabet Med.* 2017;34(3):411-418. DOI: 10.1111/dme.13266
 9. Tremmel M, Lyssenko V, Zöller B, Engstrom G, Magnusson M, Melander O, et al. Characteristics and prognosis of metabolically healthy obesity (MHO) - the Malmo Preventive Project. *Obes Med.* 2018;11:6-12. doi: 10.1016/j.obmed.2018.06.005.
 10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):142-150. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.003
 11. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis.* 2014;5(2):109-13. DOI: 10.14336/AD.2014.0500109
 12. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
 13. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
 14. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008;51(4):527-39. DOI: 10.1007/s00125-007-0918-3
 15. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens.* 2018;36(4):824-833. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001631
 16. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):264-74. DOI: 10.1177/2047487314566999
 17. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism.* 2014;63(2):218-25. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.10.006
 18. Wiley JF, Carrington MJ. A metabolic syndrome severity score: A tool to quantify cardio-metabolic risk factors. *Prev Med.* 2016;88:189-95. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.04.006.
 19. Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia.* 2017;60(7):1261-1270. DOI: 10.1007/s00125-017-4267-6
 20. Taeber Rapczak. MetSCalc/metscalc: v0.1.0-alpha (Version 0.1.0-alpha). *Zenodo.* 2019, January 16. DOI: 10.5281/zenodo.2542214
 21. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36(12):2340-2349. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001824
 22. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165
 23. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, Sehested T, Gram-Kampmann E, Rasmussen S, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2016;34(7):1279-89. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000935
 24. Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Толкунова К.М., Конради А.О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология.* 2019;59(2):45-53. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10229
 25. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):160-171. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
 26. Betge S, Kretzschmar D, Figulla HR, Lichtenauer M, Jung C. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis. *Heart Vessels.* 2017;32(3):252-259. DOI: 10.1007/s00380-016-0868-0
 27. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.037
 28. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke.* 2001;32(4):830-5. DOI: 10.1161/01.str.32.4.830
 29. Аносова Е.В. Прощаев К.И. Применение в клинической практике показателя сосудистого возраста у больных артериальной гипертензией на фоне гиперхолестеринемии в оценке эффективности липидснижающей терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;(1):44-44. eLIBRARY ID: 18828977
 30. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 31. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205
 32. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые

- инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(2):18-25. eLIBRARY ID: 24930758
33. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(3):2-10. eLIBRARY ID: 25029045
34. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099
35. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):635-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.080
36. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population: Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension*. 2017;70(5):1057-1064. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09633
37. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
38. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
39. 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

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Саласюк Алла Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-6611-9165.

Барыкина Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7061-6164.

Лутова Виктория Олеговна, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Попова Екатерина Андреевна, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Information about the authors

Nedogoda Sergey Vladimirovich, MD, prof., Head of the Department of Internal Diseases INMFO FGBOU VO "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Alla S. Salasyuk, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-6611-9165. Irina Barykina, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7061-6164.

Lutova Victoria Olegovna, Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Ekaterina Popova, Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

© Коллектив авторов, 2021
DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-63-69

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ ВРАЧЕЙ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ О СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, Е.А. Кудряшов, А.В. Скибицкий

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

Цель: оценить осведомленность врачей об основных положениях Европейских и Российских клинических рекомендаций по ведению больных с дислипидемией и артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы:** проведено анонимное анкетирование 584 врачей-терапевтов и кардиологов Краснодара и Краснодарского края. Анкета содержала 9 вопросов с несколькими возможными вариантами ответов. **Результаты:** целевые значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов очень высокого риска знали 1/3 врачей. При недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на адекватной дозе статина 75,1% коллег не добавили бы эзетимиб. При гипертриглицеридемии у пациентов, получавших адекватную дозу статина, 47% врачей назначили бы лечение, не соответствующее положениям клинических рекомендаций. На вопросы по антигипертензивной терапии более половины врачей дали правильные ответы. Однако целевой уровень артериального давления неправильно указали 47,3% респондентов, ошиблись с тактикой стартовой терапии 71,6% коллег, неверно оценили ситуацию с назначением тройной фиксированной комбинации препаратов 51,5% врачей. **Заключение:** значительная часть практических врачей (терапевтов и кардиологов) была недостаточно информирована об основных положениях новых рекомендаций и ориентировалась на прежние (устаревшие) представления.

Ключевые слова: дислипидемия, артериальная гипертензия, анкетирование, липидснижающие препараты, антигипертензивные препараты.

Получено: 09.01.2021. **Принято к печати:** 22.01.2021.

Для цитирования: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Кудряшов Е.А., Скибицкий А.В. Осведомленность врачей Краснодарского края о современных подходах к лечению дислипидемий и артериальной гипертензии. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):63-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-63-69.

Контактное лицо: Фендрикова Александра Вадимовна, alexandra2310@rambler.ru..

AWARENESS OF KRASNODAR TERRITORY DOCTORS ABOUT MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA AND ARTERIAL HYPERTENSION

V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova, E.A. Kudrashov, A.V. Skibitskiy

Kuban State Medical University; Krasnodar, Russian Federation

Aim: to assess the awareness of doctors about the main provisions of the European and Russian clinical guidelines for the management of patients with dyslipidemia and arterial hypertension (AH). **Material and methods.** Anonymous survey of 584 physicians and cardiologists of Krasnodar and Krasnodar Territory was carried out. The questionnaire contained 9 multiple-choice questions. **Results:** according to the results of the questionnaire, 1/3 of doctors knew the target values of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in very high-risk patients. If the target level of LDL cholesterol was not achieved on an adequate dose of statin, 75.1% of colleagues would not have added ezetimibe. For hypertriglyceridemia in patients receiving an adequate dose of statins, 47% of physicians would prescribe treatment that does not comply with clinical guidelines. More than half of the doctors gave correct answers to the questions about antihypertensive therapy. However, the target level of blood pressure was incorrectly indicated by 47.3% of respondents, 71.6% of colleagues made a mistake with the tactics of starting therapy, and 51.5% of doctors incorrectly assessed the situation with the prescription of a triple fixed combination of drugs. **Conclusion:** a significant part of practicing doctors (therapists and cardiologists) were not sufficiently informed about the main provisions of the new recommendations and were guided by old (outdated) ideas.

Keywords: dyslipidemia, arterial hypertension, questionnaires, lipid-lowering drugs, antihypertensive drugs.

Received: 09.01.2021. **Accepted:** 22.01.2021.

For citation: Skibitskiy V.V., Fendrikova A.V., Kudrashov E.A., Skibitskiy A.V. Awareness of Krasnodar Territory doctors about modern approaches to the treatment of dyslipidemia and arterial hypertension. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):63-69. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-63-69.

Corresponding author: Aleksandra V. Fendrikova, alexandra2310@rambler.ru.

Введение

Пациенты высокого кардиоваскулярного риска — наиболее распространенная категория лиц, обращающихся к амбулаторным врачам-терапевтам, кардиологам, эндокринологам. Значимый вклад в формирование сердечно-сосудистого риска вносят артериальная гипертония (АГ) и дислипидемия, распространенность которых во всем мире остается на достаточно высоком уровне несмотря на проводимые медико-профилактические мероприятия. Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в российской популяции взрослые респондеры АГ регистрируются в 43,5% случаев, а дислипидемия имеет место быть приблизительно у 70% мужчин и женщин старше 45 лет [1]. Ведение таких больных регламентировано положениями Российских и Европейских клинических рекомендаций, соблюдение которых может позволить улучшить прогноз (снизить риск смерти, кардио-васкулярных осложнений), продлить жизнь и улучшить ее качество [2–5]. Вместе с тем результативность фармакотерапии пациентов высокого риска оставляет желать лучшего, что обусловлено многочисленными причинами, в частности, низкой приверженностью больных, социальными и экономическими факторами, а также врачебной инертностью. Достаточно часто в реальной клинической практике назначение той или иной терапии основывается на практическом опыте, многолетних стереотипах и привычках врача, не всегда совпадающих с базовыми положениями рекомендаций. В этой связи представляют интерес исследования, посвященные изучению соответствия амбулаторной практики ведения пациентов алгоритмам, изложенным в клинических рекомендациях.

Цель исследования — оценить осведомленность врачей терапевтов и кардиологов Краснодарского края об основных положениях Европейских и Российских клинических рекомендаций по ведению больных с дислипидемией и АГ.

Материалы и методы

Проведено анонимное анкетирование 584 врачей-терапевтов и кардиологов амбулатор-

ных и стационарных медицинских учреждений Краснодарского края.

Анкета была разработана сотрудниками кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ и содержала 21 вопрос с несколькими возможными вариантами ответов, однако в данной работе представлен анализ ответов на 9 вопросов, касающихся липидкорректирующей и антигипертензивной терапии.

Результаты

Согласно действующим рекомендациям, липидснижающая терапия наряду с немедикаментозными мероприятиями предполагает неопределенно долгое (пожизненное) назначение препаратов (прежде всего, статинов) и достижение целевых уровней липидов в соответствии с риском кардиоваскулярных осложнений (очень высокий, высокий, умеренный, низкий).

Несколько вопросов анкеты были посвящены именно тактике липидснижающей терапии, которой следуют врачи в своей практике. Так, на вопрос «Какой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является целевым для пациентов очень высокого риска (согласно российским рекомендациям)?» были предложены 4 варианта ответа: а) менее 1,8 ммоль/л; б) менее 1,4 ммоль/л; в) менее 2 ммоль/л; г) другой вариант.

Лишь треть опрошенных выбрали ответ «менее 1,4 ммоль/л», соответствующий рекомендациям. Подавляющее большинство врачей полагали, что у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском допустим и более высокий целевой уровень ХС ЛПНП (рисунок 1).

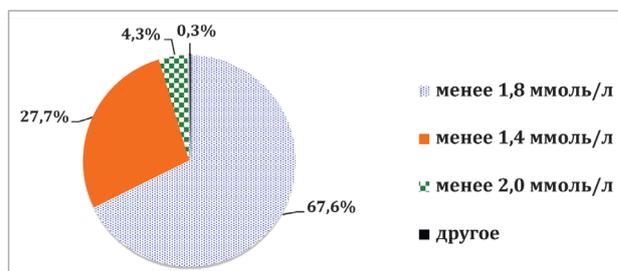


Рисунок 1. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Какой уровень ХС ЛПНП является целевым для пациентов очень высокого риска (согласно российским рекомендациям)?».

Подобная инертность объясняет ответы, полученные на следующий вопрос — «Пациент очень высокого риска получает аторвастатин 40 мг. На фоне такой терапии ХС ЛПНП 2,3 ммоль/л. Ваша тактика?», — где на выбор были предложены варианты а) оставить все без изменений; б) увеличить дозу аторвастатина до 80 мг/сутки; в) перевести больного на розувастатин 40 мг/сутки; г) добавить к терапии эзетимиб; д) другой вариант.

Более 40% врачей не стали бы менять назначенную терапию, что в корне неверно, так как способствует повышению риска сердечно-сосудистых катастроф у данной категории пациентов, снижает ценность и значимость терапии (рисунок 2).

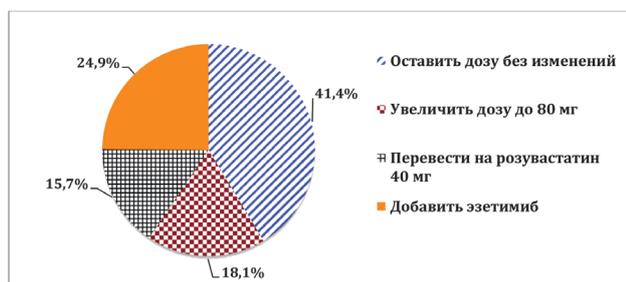


Рисунок 2. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Пациент очень высокого риска получает аторвастатин 40 мг. На фоне такой терапии ХС ЛПНП 2,3 ммоль/л. Ваша тактика?».

Удвоить дозу аторвастатина предложили 18,1% клиницистов, однако это привело бы к дополнительному снижению ХС ЛПНП приблизительно на 6% («правило 6»), что явно недостаточно. Простой математический расчет показывает, что для достижения показателя ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л в данной клинической ситуации необходимо дополнительно снизить его уровень более, чем на 39%. Заменить аторвастатин на максимальную дозу розувастатина посчитали возможным 15,7% респондентов. Такая тактика обеспечила бы более значимое уменьшение ХС ЛПНП, чем удвоение дозы аторвастатина, но, скорее всего, целевой уровень ХС ЛПНП остался бы недостижимым. Каждый четвертый врач предложил добавить к проводимой терапии ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб 10 мг/сутки. Вместе с тем, результаты клинических исследований свидетельствуют, что монотерапия эзетимибом сопровождается снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 15–22% [6]. В многоцентровом двойном-слепом исследовании EZ-PATH добавление эзетимиба к 40 мг аторвастатина у пациентов с высоким риском коронарных событий способствовало дополнительному регрессу ХС ЛПНП на 27% [7]. Таким образом, в данном случае правильным было бы предложить свой вариант ответа, например,

«назначить максимальную дозу аторвастатина или розувастатина и одновременно добавить к терапии эзетимиб». Однако «других» вариантов решения этой ситуации получено не было.

Достаточно часто практикующий врач сталкивается с проблемой коррекции гипертриглицеридемии, и перед ним неизменно встают вопросы о том, можно ли ограничиться монотерапией статином или же необходимо назначить пациенту дополнительный препарат фенофибрат, возможно ли использование полиненасыщенных омега-3 жирных кислот. В связи с этим один из пунктов анкеты касался комбинированной терапии больных с высокими уровнями триглицеридов — «Какой должна быть тактика ведения пациента, получающего статин, при достижении целевого уровня ХС ЛПНП, но имеющего при этом уровень триглицеридов 2,4 ммоль/л?». Вопрос предполагал выбор одного из вариантов ответа: а) добавить к терапии фенофибрат; б) добавить к терапии эзетимиб; в) увеличить дозу статина; г) добавить к терапии омакор 1 г/сут; д) другой вариант.

Правильно ответили на данный вопрос 53% врачей (рис. 3). Согласно Европейским и Российским рекомендациям, при достижении целевого уровня ЛПНП на терапии статинами, но сохраняющейся гипертриглицеридемии (>2,3 ммоль/л) необходимо дополнить терапию фибратом [4]. У пациентов высокого / очень высокого риска при недостаточном эффекте или непереносимости фенофибрата возможно назначение полиненасыщенных омега-3 жирных кислот. Вместе с тем, рекомендации оговаривают, что доза полиненасыщенных омега-3 жирных кислот должна составлять 2–4 г/сутки [4].

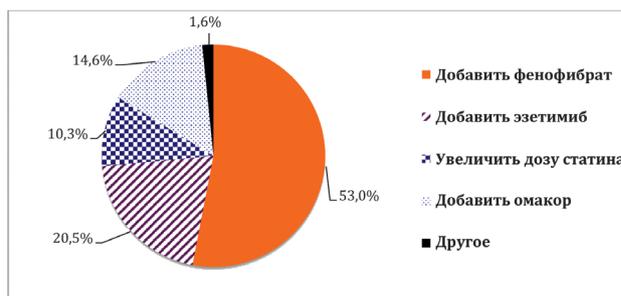


Рисунок 3. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Какой должна быть тактика ведения пациента, получающего статин, при достижении целевого уровня холестерина ЛПНП, но имеющего при этом уровень ТГ 2,4 ммоль/л?».

Следующий блок вопросов анкеты был посвящен алгоритмам назначения антигипертензивной терапии.

Одним из возможных препятствий для проведения эффективного лечения АГ может являться недостаточное знание врачами целевых значений артериального давления (АД). Опра-

шиваемым было предложено ответить на вопрос «Какой уровень АД считается целевым для большинства пациентов среднего возраста согласно современным рекомендациям?», предполагающий выбор одного правильного ответа из следующих: а) менее 140/90 мм рт.ст.; б) менее 130/80 мм рт.ст.; в) менее 140/85 мм рт.ст. при наличии сахарного диабета (СД) 2 типа; г) другой вариант.

Более половины врачей (52,6%) правильно определили целевой уровень АД для больных в возрасте 18–65 лет с неосложненной АГ - менее 130/80 мм рт.ст. (рис. 4). Вместе с тем, 13% опрошенных выбрали ответ «менее 140/85 мм рт.ст. при наличии СД 2 типа», что являлось актуальным в предшествующих рекомендациях ESH/ESC 2013 г. Каждый третий врач считал, что целевым является уровень АД <140/90 мм рт.ст., что также не соответствует действующим рекомендациям.

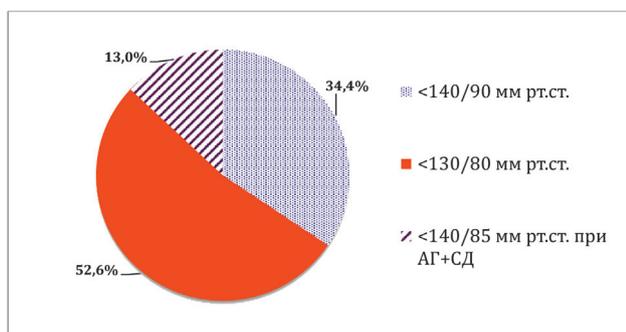


Рисунок 4. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Какой уровень АД считается целевым для большинства пациентов среднего возраста, согласно современным рекомендациям?».

Эффективная стартовая терапия больных АГ влияет на дальнейшую приверженность к лечению и тем самым позволяет снизить риск возможных сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее, согласно данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, около трети пациентов с АГ получают монотерапию в течение длительного времени [8]. Следовательно, важным представлялось оценить знания врачей о категории лиц, у которых возможно применение монотерапии АГ, в связи с чем был предложен вопрос «В каких клинических ситуациях возможна монотерапия АГ?» с возможностью выбора нескольких вариантов ответа: а) у пациентов низкого риска с АГ 1 степени; б) у пациентов старше 65 лет; в) у «хрупких» пациентов; г) в качестве стартовой терапии у всех больных; д) другой вариант.

В большинстве случаев опрашиваемые дали правильные ответы: использование одного антигипертензивного препарата на старте возможно у больных низкого риска с АД<150/90

мм рт.ст. и у «хрупких» пациентов (рис. 5). Тем не менее 15,2% врачей считали возможным старт с монотерапии у всех лиц с АГ.

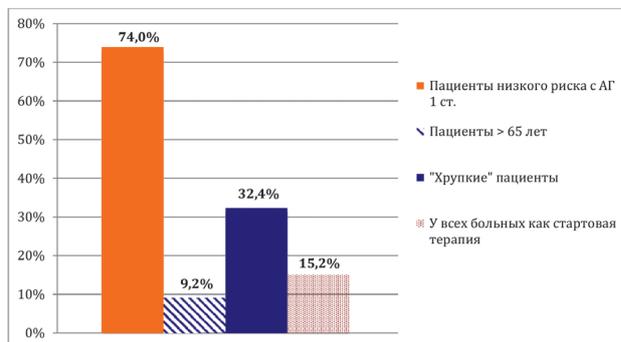


Рисунок 5. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «В каких клинических ситуациях возможна монотерапия АГ?».

Согласно современным клиническим рекомендациям, в подавляющем большинстве случаев при АГ следует отдавать предпочтение комбинированной антигипертензивной терапии, причем в виде фиксированных комбинаций [2, 5]. Но как часто в реальной практике врачи следуют этому алгоритму? Для оценки данной ситуации и был сформулирован вопрос анкеты «Каковы принципы стартовой антигипертензивной терапии для большинства пациентов с АГ согласно современным рекомендациям?» со следующими вариантами ответов: а) сначала монотерапия, а потом назначение двух препаратов; б) свободная комбинация препаратов с обязательным назначением одного из них перед сном; в) на старте сразу фиксированная комбинация; г) другой вариант.

К сожалению, лишь 28,4% врачей рекомендовали в качестве стартовой антигипертензивной терапии фиксированную комбинацию препаратов (рис. 6). Подавляющее большинство клиницистов предпочитали сначала назначить монотерапию и только при её неэффективности добавить второй препарат для контроля АД. Хорошо известно, что подобная стратегия существенно замедляет темпы достижения целевых уровней АД, способствует формированию у больного недоверия к квалификации врача и снижению приверженности.

Еще одна проблема лечения пациентов с АГ — использование нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов. Безусловно, при условии назначения фиксированных комбинаций эта проблема полностью нивелируется, однако, учитывая результаты ответа врачей на предыдущий вопрос, было важным оценить, какая именно комбинированная терапия рекомендуется больным в реальной клинической практике. Вопрос «Какие комбинации антиги-

пертензивных препаратов считаются рациональными у пациентов с неосложненной АГ?» предполагал возможность выбора следующих вариантов ответа: а) иАПФ (БРА) + диуретик; б) иАПФ(БРА) + антагонист кальция; в) иАПФ + диуретик + антагонист кальция; г) иАПФ + диуретик + БРА; д) иАПФ + антагонист кальция + БРА; е) иАПФ + диуретик + антагонист кальция + спиронолактон.

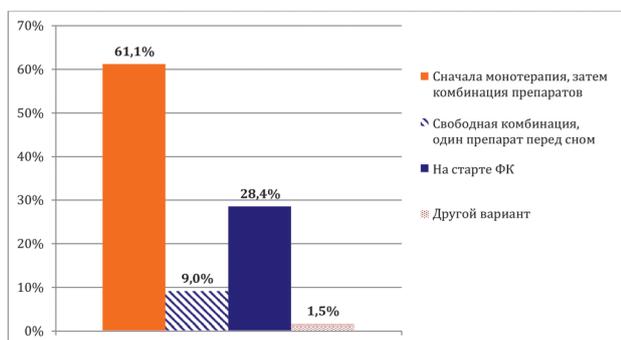


Рисунок 6. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Каковы принципы стартовой антигипертензивной терапии для большинства пациентов с АГ согласно современным рекомендациям?».

Примечание: ФК — фиксированная комбинация.

Рациональные комбинации препаратов остаются неизменными на протяжении последних десятилетий, поэтому подавляющее количество практикующих врачей прочно усвоили эти знания и дали верные ответы (рис. 7). В то же время каждый четвертый из опрошенных выбрал варианты, в которых фигурировала комбинация иАПФ и БРА, что является недопустимым при лечении АГ, так как может сопровождаться неблагоприятными эффектами (гиперкалиемией, почечной дисфункцией).

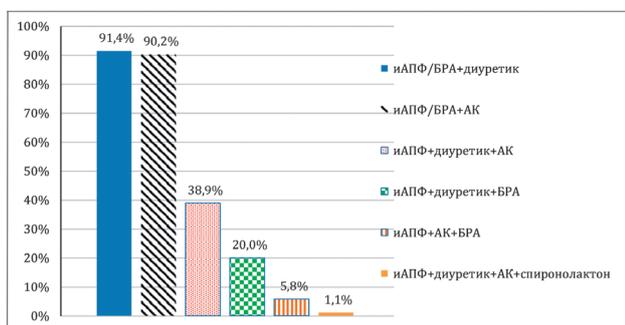


Рисунок 7. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «Какие комбинации антигипертензивных препаратов считаются рациональными у пациентов с неосложненной АГ?».

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК — антагонисты кальция.

Следующий вопрос затрагивал проблему использования многокомпонентной фармакотерапии АГ — «На Ваш взгляд, в каких ситуациях следует назначить тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов?». Врачам предлагались 5 вариантов ответов: а) при рефрактерной АГ; б) как второй шаг при лечении неосложненной АГ; в) у пациентов с АГ и коморбидной патологией, чтобы избежать полифармакотерапии; г) в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 3 степени; д) другой вариант.

Использование тройной фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов в современных рекомендациях рассматривается как второй шаг при лечении неосложненной АГ. Правильно ответили на этот вопрос менее половины опрошенных врачей (48,5%) (рис. 8).

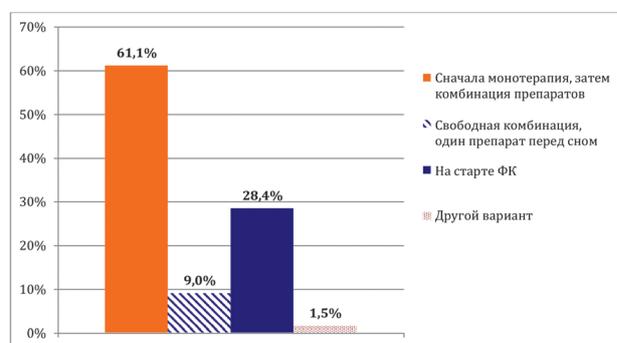


Рисунок 8. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «На Ваш взгляд, в каких ситуациях следует назначить тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов?».

Безусловно, важным представлялась и оценка отношения врачей к липидснижающей терапии у пациентов с АГ. В этой связи был задан вопрос «В каких ситуациях Вы назначите пациенту с неосложненной АГ статин? (в качестве первичной профилактики)» с возможными вариантами ответов а) всегда; б) если пациент относится к категории высокого/очень высокого риска и у него есть гиперлипидемия; в) в любом случае, если пациент с АГ относится к категории высокого/очень высокого риска; г) обычно сначала я рекомендую диету, и только при ее неэффективности в отношении снижения общего холестерина через несколько месяцев назначаю статин.

Назначение гиполипидемической терапии определяется не наличием или отсутствием АГ и дислипидемии, а совокупностью факторов, свидетельствующих о наличии риска сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим наиболее правильным можно считать ответы, подразумевающие применение статинов у пациентов высокого и очень высокого риска (рис. 9). Тем не менее, почти 10% врачей предпочитали сна-

чала рекомендовать изменение образа жизни (диету) и только при неэффективности такого подхода — использовать гиполипидемические средства.

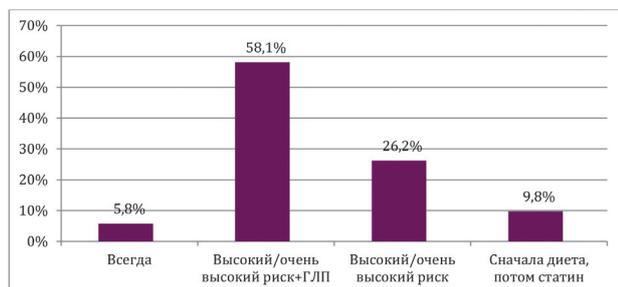


Рисунок 9. Распределение ответов врачей на вопрос анкеты «В каких ситуациях Вы назначите пациенту с неосложненной АГ статины? (в качестве первичной профилактики)».

Примечание. ГЛП — гиперлипидемия.

Обсуждение

Результаты анкетирования выявили ряд «пробелов» в знаниях врачей Краснодара и Краснодарского края по тактике проведения гиполипидемической и антигипертензивной терапии. Одно из слагаемых успеха в лечении пациентов с дислипидемией и АГ — четкое понимание цели, которая является ориентиром и для клинициста, и для пациента. Среди опрошенных нами специалистов целевые уровни ХС ЛПНП у больных очень высокого кардиоваскулярного риска правильно отметила лишь треть, а целевые значения АД для большинства лиц с АГ знала половина врачей. Ранее нами проводились опросы, позволявшие оценить знание врачами рекомендуемых уровней ХС ЛПНП и продемонстрировавшие, что верно ориентировались в этом вопросе около 40% респондентов [9]. Существенное ужесточение целевых значений липидного спектра в действующих рекомендациях, вероятно, пока не осознается в полной мере врачами, что может объяснить такой низкий процент правильных ответов. Данные, полученные при оценке знаний целевых уровней АД, отражают достаточно частую ситуацию в клинической практике, причем не только в Краснодарском крае, но и в других регионах. Так, в 2019 году Российским кардиологическим обществом (РКО) был инициирован опрос клиницистов по ключевым позициям антигипертензивной терапии в рамках проекта «Целевой адрес» (www.scardio.ru). Результаты его свидетельствуют, что большинство врачей (более половины) считают достаточным снижение АД до 140/90 мм рт.ст. и не стремятся корректировать лечение.

Вопросы усиления липидкорректирующей терапии при недостаточном контроле таких показателей липидного спектра, как ХС ЛПНП и ТГ,

также вызвали затруднение: возможность применения эзетимиба при сохранении нецелевых значений ХС ЛПНП рассматривали только 24,9% врачей, а назначение фенофибрат при сохраняющейся, несмотря на использование статины, гипертриглицеридемии — около 50% опрошенных. Важно, что при ответе на вопросы анкеты практически никто не пытался изложить какой-либо свой, собственный, не отраженный в перечне ответ, хотя некоторые из вопросов были сформулированы именно в расчете на такой подход.

Анализ ответов по блоку, касающемуся антигипертензивной терапии, показал, что только треть врачей считает необходимым проведение монотерапии у «хрупких» пациентов; около 70% опрошенных не назначает «на старте» фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, предпочитая монотерапию или свободные комбинации; каждый четвертый использует комбинации двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы; неверно оценили ситуацию с назначением тройной фиксированной комбинации препаратов 51,5% врачей.

Заключение

Значительная часть опрошенных терапевтов и кардиологов недостаточно информирована об основных положениях новых рекомендаций (Европейского и Российского кардиологических обществ) и ориентируется на прежние (частично устаревшие) представления. Ликвидировать выявленные пробелы в знаниях поможет более глубокое изучение материала (самостоятельно и на курсах усовершенствования), а также активное посещение врачами конференций, образовательных лекций, семинаров и «круглых» столов. С одной стороны, в условиях страховой медицины, в реальной клинической практике знание и соблюдение врачом ключевых положений нормативных документов (в т.ч. клинических рекомендаций) поможет защитить его от возможных конфликтных ситуаций, связанных с неблагоприятными побочными эффектами и осложнениями терапии. С другой стороны, и это самое важное, глубокое и целенаправленное изучение, а в последующем — использование современных рекомендаций будут способствовать повышению эффективности фармакотерапии пациентов с дислипидемией и АГ и, как результат, снижению риска кардиоваскулярных осложнений и улучшению прогноза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014;10:4-12. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.4-12
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart J*. 2018;39,3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
5. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;3(25): 149-218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Pandor A., Ara R.M., Tumur I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A., Durrington P.N., Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
7. Leiter L.A., Bays H., Conard S., Bird S., Rubino J., Hanson M.E. et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1495-501. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.076
8. Смирнова Е.А., Тереховская Ю.В., Молодцова А.А., Якушин С.С. Артериальная гипертония в Рязанской области: данные третьего среза исследования ЭПОХА. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):49–53. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-49-53
9. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Спиропулос Н.А., Олейник Н.И., Сиротенко Д.В. Какие причины ограничивают назначение статинов в реальной клинической практике? (по результатам опроса врачей г. Краснодара и Краснодарского края). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(3):89-94. eLIBRARY ID: 9952282

Информация об авторах

Скибицкий Виталий Викентьевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru.

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru

Кудряшов Евгений Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0002-8050-0691. e-mail: kudrashov@mail.ru.

Скибицкий Александр Витальевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия, ORCID 0000-0001-6833-9033, e-mail: avdoctor@gmail.com.

Information about the authors

Alexander V. Skibitskiy, assistant professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-7750-7358, e-mail: vvsdoctor@mail.ru.

Alexandra V. Fendrikova, assistant professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-4323-0813, e-mail: alexandra2310@rambler.ru.

Evgeniy A. Kudrashov, assistant professor of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-8050-0691, e-mail: kudrashov@mail.ru.

Vitaliy V. Skibitskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0001-6833-9033, e-mail: avdoctor@gmail.com.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-70-75

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.А. Кароли¹, А.В. Бородин², А.П. Ребров¹

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

²ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница», Тамбов, Россия

Цель: выявить особенности применения бета-адреноблокаторов (бета-АБ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в реальной клинической практике. **Материалы и методы:** в одномоментное исследование методом сплошной выборки был включен 131 амбулаторный пациент с ХСН (90 больных ХОБЛ и ХСН, а также 41 пациент с ХСН ишемического генеза без ХОБЛ). Пациенты были без признаков декомпенсации ХСН и обострения ХОБЛ. **Результаты:** больные с ХОБЛ и ХСН достоверно реже получали бета-АБ по сравнению с пациентами с ХСН. Из бета-АБ пациентам с ХОБЛ и ХСН преимущественно назначался бисопролол, его средняя доза составила $4,45 \pm 1,74$ мг в сутки. Больным с ХОБЛ и ХСН ишемического генеза бета-АБ назначались достоверно чаще, а диуретики достоверно реже, чем пациентам с ХОБЛ и ХСН без ИМ в анамнезе. Больные с ХОБЛ и ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более 40% реже принимали бета-АБ, чем пациенты с ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ (менее 40%), а также реже, чем больные с ХСН без ХОБЛ с ФВ ЛЖ более 40%. **Выводы:** бета-АБ амбулаторно назначались только половине пациентов с ХОБЛ и ХСН, что не соответствует современным рекомендациям по ведению пациентов с коморбидными состояниями. В подавляющем большинстве случаев назначались высокоселективные ББ. Необходимо отметить низкие дозы бета-АБ, что не соответствует современным рекомендациям по лечению ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь лёгких, лечение.

Получено: 14.12.2020. **Принято к печати:** 02.02.2021.

Для цитирования: Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Применение бета-адреноблокаторов у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):70-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-70-75.

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

THE USE OF BETA-BLOCKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE IN REAL CLINICAL PRACTICE

N.A. Karoli¹, A.V. Borodkin², A.P. Rebrov¹

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

²«Tambov central district hospital», Tambov, Russia

Objective: to reveal the features of the use of beta-blockers (BB) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) in real clinical practice. **Materials and methods:** the study included 90 patients with COPD and CHF, and 41 patients with CHF of ischemic genesis without COPD. **Results:** patients with COPD and CHF were significantly less likely to receive beta-blockers (BB) compared with patients with CHF. Of the BB patients with COPD and CHF were primarily prescribed bisoprolol, its average dose was 4.45 ± 1.74 mg per day. Patients with COPD and CHF of ischemic genesis of BB were prescribed significantly more often, and diuretics were significantly less likely than patients with COPD and CHF without myocardial infarction. Patients with COPD and CHF with ejection fraction of the left ventricle (LVEF) more than 40% were less likely to take BB than patients with COPD and CHF with reduced EF (less than 40%), and also less frequently, than patients with CHF without COPD with LVEF more than 40%. **Conclusion:** BB, as first-line drugs in the treatment of CHF, was prescribed on an outpatient basis only to half of patients with COPD and CHF, which does not comply

with current guidelines for the management of patients with comorbid conditions. In the vast majority of cases, highly selective BB were prescribed. It should be noted low doses of BB, the absence of dose titration, which does not correspond to modern recommendations for the treatment of chronic heart failure.

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, treatment.

Received: 14.12.2020. **Accepted:** 02.02.2021.

For citation: Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. The use of beta-blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure in real clinical practice. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):70-75. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-70-75.

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

Введение

Особенностью современного пациента является полиморбидность, которая в значительной мере изменяет клиническое течение, прогноз основного заболевания и вносит коррективы в тактику лечения. Наиболее частыми причинами одышки у пожилых больных являются хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1–4]. Распространённость сердечной недостаточности колеблется от 5% до 60% в общей популяции ХОБЛ и увеличивается в соответствии с тяжестью ХОБЛ, составляя приблизительно 30% у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ и 75% у пациентов, перенёвших искусственную вентиляцию легких [1–4].

Сочетанное течение ХОБЛ и ХСН имеет свои особенности, обусловленные общими патогенетическими механизмами развития коморбидной патологии. Основными причинами формирования ХСН у больных ХОБЛ признаются, прежде всего, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда). К появлению сердечной недостаточности может привести также декомпенсация хронического лёгочного сердца. ХОБЛ как причина ХСН занимает в России третье место (13%) [5].

При лечении пациентов, имеющих как ХОБЛ, так и ХСН, возникают определенные сложности, так как некоторые препараты, используемые для терапии ХСН, могут оказывать неблагоприятное влияние на течение ХОБЛ, а средства для лечения ХОБЛ — ухудшать течение ХСН. К таким препаратам относят бета-блокаторы.

Цель исследования — выявить особенности применения бета-адреноблокаторов (бета-АБ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В одномоментное исследование методом сплошной выборки был включён 131 амбулаторный пациент с ХСН. Критерии включения —

мужской пол; возраст старше 40 лет и менее 80 лет; наличие ХСН, установленной согласно национальным клиническим рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности и Российского кардиологического общества (2017г). Критерии исключения — нестабильная ИБС (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром) или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения; пороки сердца, миокардит, кардиомиопатии; неконтролируемая артериальная гипертензия; другие респираторные заболевания; онкологические заболевания. Не включались пациенты, имеющие абсолютные противопоказания к приему бета-АБ. Все пациенты были без признаков острой декомпенсации ХСН и обострения ХОБЛ.

Пациенты были разделены на две группы: 90 больных с ХОБЛ и ХСН и 41 пациент с ХСН ишемического генеза без ХОБЛ. Для определения наличия особенностей терапии ХСН в зависимости от её генеза больные с ХСН и ХОБЛ были разделены на 2 подгруппы — с наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе (47 пациентов) и без ИМ в анамнезе (43 пациента).

Все пациенты подписали форму информированного согласия. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

При статистической обработке материала применялись методы описательной статистики. В случае нормального распределения для обработки непрерывных данных использовали параметрический метод с вычислением t-критерия Стьюдента для независимых групп. Различия между значениями показателей признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Частоту признаков сравнивали при помощи критерия χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 и точного критерия Фишера. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., США).

Результаты

Как видно из представленных данных, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (M±σ)

Параметры	Пациенты с ХОБЛ и ХСН, n=90	Пациенты с ХСН без ХОБЛ, n=41
Возраст, лет	62,8±7,2	61,7±5,7
ИМТ, кг/м ²	29,5±6,3	30,4±
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	47 (52,2) ###	41 (100)
Стенокардия напряжения, n (%)	30 (33,3) ###	33 (80,5)
Наличие АГ, n (%)	73 (81,1)	32 (78,0)
Сахарный диабет, n (%)	9 (10) #	10 (24,4)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	4 (4,4)	0
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % от должного	39,6±14,4 ###	94,6±8,6
ХОБЛ А и В групп, n (%)	22 (24,4)	—
ХОБЛ С и D групп, n (%)	68 (75,6)	—
Длительность одышки, лет	8,1±5,5#	5,6±3,0
Количество курящих, n (%)	90 (100) ###	10 (24,4)
Длительность курения, лет	42,2±11,4 ##	31,8±15,9
Индекс курильщика, пачка/лет	59,4±26,9###	38,3±18,2
Фракция выброса ЛЖ, %	55,0±11,9###	40,4±9,2
ХСН IIIA ст., n (%)	59 (65,6)	30 (73,2)
ХСН IIIB ст., n (%)	31 (34,4)	11 (26,8)

Примечание: достоверность различий с группой пациентов с ХСН без ХОБЛ: # — p < 0,05, ## — p < 0,01, ### — p < 0,001.

Среди пациентов с ХСН без ХОБЛ чаще встречались пациенты со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%), чем среди больных с ХОБЛ и ХСН (48,8% и 17,8% соответственно, p < 0,001). Необходимо отметить, что 22,2% больных с ХОБЛ и ХСН имели промежуточные значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Причём, 40% пациентов с ХОБЛ и клиническими проявлениями ХСН имели снижение фракции выброса левого желудочка, обусловленное, преимущественно, перенесенным ИМ.

Бета-АБ амбулаторно назначались 46,7% больных с ХОБЛ и ХСН, что в 1,88 раз реже, чем пациентам с ХСН без ХОБЛ ($\chi^2 = 19,8$, p < 0,001). Постоянно принимали бета-АБ только 40% больных с ХОБЛ и ХСН и 68,3% пациентов с ХСН без ХОБЛ (p < 0,05). Установлено, что больным с ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ бета-АБ назначались реже, чем пациентам с ИМ в анамнезе (34,9% и 57,4% соответственно, p < 0,05).

У больных с ХСН и ХОБЛ из бета-АБ преимущественно использовался бисопролол в средней дозе 4,45±1,74 мг в сутки. Лишь один пациент (1,1%) принимал карведилол в дозе 12,5 мг в сутки. В группе больных с ХСН без ХОБЛ больные также использовали в основном бисопролол, и только в 2,4% случаев применялся метопролола сукцинат в дозе 100 мг в сутки. Средняя доза би-

сопролола у больных с ХОБЛ, ХСН и ИМ в анамнезе составила 4,38±1,68 мг в сутки, у пациентов с ХОБЛ и ХСН без ИМ — 4,63±1,67 мг в сутки, у больных ХСН без ХОБЛ — 4,86±2,65 мг в сутки.

Больные с ХОБЛ и ХСН с сохранённой и промежуточной фракциями выброса ЛЖ (более 40%) реже принимали бета-АБ, чем пациенты с ХОБЛ и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (40,5% и 75% соответственно (p < 0,05)), а также реже, чем больные с ХСН без ХОБЛ с сохранённой и промежуточной ФВ ЛЖ (p < 0,001). При наличии сниженной ФВ ЛЖ частота приема бета-АБ у пациентов с ХОБЛ и ХСН была сопоставима с частотой у больных ХСН без ХОБЛ (75% и 85% соответственно, p > 0,05).

У пациентов с ХСН без ХОБЛ достоверных различий в частоте приема бета-АБ в зависимости от фракции выброса ЛЖ не отмечено. Не установлено значимых различий в назначении бета-АБ больным данной группы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе ИМ.

Проведён анализ факторов, которые помимо перенесенного ИМ и сниженной ФВ ЛЖ могут влиять на назначение бета-АБ больным ХОБЛ. Установлено, что бета-АБ чаще получали пациенты с перенесённым острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе (14,8% и 0% соответственно, p < 0,05), наличием стенокардии (45,2% и 22,9%, p < 0,05). Важно отметить,

что выраженность бронхиальной обструкции не оказывала влияние на назначение бета-АБ.

Обсуждение

Существующие рекомендации по ведению и лечению пациентов с ХОБЛ свидетельствуют о том, что «лечение СН у пациентов с ХОБЛ должно проводиться в соответствии со стандартными рекомендациями, поскольку нет данных о том, что СН следует лечить иначе при наличии ХОБЛ» [2, 6]. Таким образом, при определении тактики лечения ХСН у больных ХОБЛ необходимо ориентироваться на Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [7], а также на рекомендации Российского общества терапевтов по лечению пациентов с ХСН и ХОБЛ [8]. В настоящее время подходы к медикаментозной терапии ХСН строятся на принципах доказательной медицины. Основная доказательная база эффективности медикаментозных и инструментальных методов лечения имеется в отношении больных ХСН с низкой (< 40%, иногда учитывается величина < 35%) ФВ ЛЖ (СНнФВ). В отношении ведения пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ, ФВ ЛЖ ≥ 50 %) имеется минимальное количество данных доказательной медицины [7].

Основные препараты, применяемые для лечения ХСН, имеют уровень доказанности А (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), диуретики, гликозиды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты). Но именно сочетание трех нейрогуморальных модуляторов (иАПФ/БРА + бета-АБ + АМКР) является наиболее рациональной схемой лечения больных с ХСН.

Основной точкой приложения бета-АБ в лечении ХСН является блокада симпатoadrenalовой системы (САС), которая у больных ХСН находится в состоянии хронической гиперактивации и определяет плохой прогноз [7]. Помимо блокады САС бета-АБ являются комплексными нейрогуморальными модуляторами, оптимально дополняющими эффекты иАПФ [7]. Больным СНсФВ бета-АБ могут назначаться с целью уменьшения ЧСС и выраженности гипертрофии ЛЖ, но целенаправленные проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ) изучения влияния бета-АБ на выживаемость пациентов с СНсФВ не проводились.

В настоящее время имеется достаточное количество исследований, свидетельствующих о том, что применение кардиоселективных бета-АБ у больных с ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) не только безопасно, но и эффективно [1, 9-12]. Применение бета-АБ сни-

жает риск обострений ХОБЛ, в том числе тяжелых обострений, снижает риск госпитализаций, улучшает выживаемость больных ХОБЛ с перенесенным инфарктом, ХСН.

Несмотря на то, что у обследованных больных ХОБЛ имелось прямое показание к назначению бета-АБ, а именно хроническая сердечная недостаточность (у большей части пациентов в сочетании с артериальной гипертензией, ИБС), препараты данной группы амбулаторно назначались только в 46,7 % случаев. С одной стороны, это может быть связано с опасениями врачей в отношении возможности нарастания бронхиальной обструкции. С другой стороны, не выявлено взаимосвязи между назначением бета-АБ и параметрами тяжести ХОБЛ (выраженность обструкции, одышки, частота обострений).

Полученные нами результаты совпадают с данными других авторов, подтверждающими, что бета-АБ недостаточно назначаются пациентам с ХОБЛ и ССЗ, а также используется в более низких дозах, чем это рекомендовано руководством [9, 12-17]. Так, по данным Neef PA с соавт. (2016), только 51% пациентов с ХОБЛ и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и 31% пациентов с ХОБЛ и перенесенным ИМ получают бета-АБ [15]. В работе Kuan Pin Lim с соавт. (2017) из 156 пациентов, имевших хотя бы одно показание к назначению бета-АБ, их получали лишь 34% пациентов [16]. По данным российского регистра РЕКВАЗА, наличие ХОБЛ ассоциировалось с уменьшением вероятности назначения бета-АБ у больных с ИБС, ИМ и ХСН [18]. Необходимо отметить, что, по данным другого российского регистра (ПРОФИЛЬ), наличие ХОБЛ не влияло на тактику использования бета-АБ у больных с перенесенным ИМ [19]. Вероятной причиной различий результатов двух российских регистров является то, что в первом из них (РЕКВАЗА) оценивались назначения, сделанные врачами районных поликлиник, во втором (ПРОФИЛЬ) — назначения, сделанные врачами специализированного кардиологического центра. Наши результаты в отношении количества пациентов, принимающих бета-АБ, сопоставимы с результатами регистра ПРОФИЛЬ, но при этом отмечается меньшая частота назначения бета-АБ больным с ХОБЛ и ХСН по сравнению с больными ХСН без ХОБЛ, как и в регистре РЕКВАЗА.

Возможно, недостаточное использование бета-АБ или их назначение в нецелевых дозах больным ХОБЛ служит одной из причин более тяжелого течения сердечно-сосудистой патологии и высокой частоты неблагоприятных исходов у этой категории пациентов. Так, по данным клинического исследования VALIANT (14700 пациентов), частота приема бета-АБ у больных ХОБЛ была существенно ниже (51%), чем у пациентов без ХОБЛ (72%). При этом больные ХОБЛ

по сравнению с пациентами без ХОБЛ имели более высокие показатели сердечно-сосудистой смертности, внезапной смерти, гибели от любых причин [14].

Необходимо отметить, что наши данные по частоте применения бета-АБ у больных с ХСН и перенесенным ИМ без ХОБЛ демонстрируют лучшие результаты, чем в исследовании РЕКВА-ЗА, где бета-АБ принимали только 56,7% больных [18].

Согласно клиническим рекомендациям, назначение бета-АБ является обязательным (при отсутствии противопоказаний) при ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ, рекомендательным — при сохраненной ФВ ЛЖ [7]. По полученным данным, при ХСН ишемического генеза частота назначения бета-АБ была достаточно высокой и не отличалась в зависимости от ФВ ЛЖ. У больных с ХОБЛ и ХСН частота назначения бета-АБ зависела от фракции выброса ЛЖ: больным со сниженной ФВ ЛЖ ББ назначались чаще (как и пациентам с ХСН без ХОБЛ), чем пациентам с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ.

Сердечная недостаточность у больных ХОБЛ может иметь различный генез: развиваться как в связи с сопутствующими ИБС и АГ, так и в результате прогрессирования легочной гипертензии (хроническое легочное сердце с правожелудочковой СН), нередко имеет место СН смешанного генеза [7, 20]. Наличие перенесенного ИМ является еще одним важным показателем к назначению терапии бета-АБ. В нашем исследовании проведен анализ влияния перенесенного инфаркта миокарда на частоту назначения бета-АБ больным с ХОБЛ и ХСН. Полученные нами данные показывают, что при наличии перенесенного ИМ бета-АБ назначаются чаще, чем больным с ХОБЛ и ХСН при отсутствии ИМ ($p < 0,05$), однако треть пациентов с ХОБЛ, ХСН и перенесенным ИМ не получают бета-АБ.

Одно из самых крупных из опубликованных исследований основано на данных Датского национального регистра (21 год наблюдения, 140278 пациентов с острым инфарктом миокарда, из них 13496 пациентов с ХОБЛ) [17]. Результаты исследования свидетельствуют, что больные ХОБЛ реже получают бета-АБ, чем пациенты без ХОБЛ (53,2% vs. 76,2%, $p < 0,001$), что практически полностью совпадает с нашими данными по пациентам с перенесенным ИМ (57,4% и 87,8%, $p < 0,01$). Факторами риска неиспользования бета-АБ у пациентов с ХОБЛ, по данным Датского национального регистра, являются пожилой возраст, женский пол, тяжелое течение ХОБЛ (частые обострения, использование нескольких ингаляционных препаратов, низкая функция легких). Вместе с тем в нашем исследовании не отмечено взаимосвязи между возрастом, тяжестью ХОБЛ (выраженностью бронхообструкции, клинических симптомов, частоты обострений) и приемом бета-АБ.

Заключение

Бета-адреноблокаторы как препараты первой линии в лечении сердечной недостаточности амбулаторно назначались только в 46,7% случаев пациентам с ХОБЛ и ХСН, что может быть связано с опасениями врачей усугубить бронхиальную обструкцию. В подавляющем большинстве случаев применялись высокоселективные бета-АБ. Необходимо отметить необоснованное назначение бета-АБ в низких дозах, что снижает эффективность лечения ХСН.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Corrao S, Brunori G, Lupo U, Perticone F. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):160123. DOI: 10.1183/16000617.0123-2016
2. Recio Iglesias J, Díez-Manglano J, López García F, Díaz Peromingo JA, Almagro P, Varela Aguilar JM. Management of the COPD Patient with Comorbidities: An Experts Recommendation Document. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1015-1037. DOI: 10.2147/COPD.S242009
3. Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(1):51-8. DOI: 10.1183/09031936.00044411
4. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, et al. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):172-176. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.04.082
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность*. 2013;14(7):379-472. eLIBRARY ID: 25276123
6. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD 2019)*. 2019
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО - РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. DOI: 10.18087/cardio.2475
8. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В. и др. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2019;5(S):59-104.

9. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.pub2
10. Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective β -blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *J Int Med Res.* 2012;40(6):2051-65. DOI: 10.1177/030006051204000602.
11. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012;67(11):977-84. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945.
12. Huang YL, Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang JY, Wang HC, et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2987-2996. DOI: 10.2147/COPD.S145913.
13. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, Thomas V, Ling Zhi Jie J, Martin J, et al. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart.* 2016;102(23):1909-1914. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309458.
14. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):292-8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp001.
15. Neef PA, McDonald CF, Burrell LM, Irving LB, Johnson DF, Steinfurt DP. Beta-blockers are under-prescribed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid cardiac disease. *Intern Med J.* 2016;46(11):1336-1340. DOI: 10.1111/imj.13240
16. Lim KP, Loughrey S, Musk M, Lavender M, Wrobel JP. Beta-blocker under-use in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3041-3046. DOI: 10.2147/COPD.S144333.
17. Rasmussen DB, Bødtger U, Lamberts M, Nicolaisen SK, Sessa M, Capuano A, et al. Beta-blocker, aspirin, and statin usage after first-time myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide analysis from 1995 to 2015 in Denmark. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2020;6(1):23-31. DOI: 10.1093/ehjqcco/ocy063.
18. Лукьянов М.М., Козминский А.Н., Марцевич С.Ю., Якушин С.С., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., и др. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-anamnestические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и В-адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра Рекваза). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(2):207-212. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-207-212
19. Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., и др. Практика применения бета-адреноблокаторов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при хронических болезнях органов дыхания. Данные амбулаторных регистров Профиль и Рекваза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(4):469-475. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-469-475
20. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2016;26(1):38-45. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45

Информация об авторах

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

Бородкин Андрей Владимирович, к.м.н., врач-кардиолог, ТОГБУЗ «Тамбовская центральная районная больница», Тамбов, Россия. ORCID 0000-0002-1389-4635. E-mail: kapricorn@yandex.ru

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

Information about the authors

Nina A. Karoli, Dr. Sci. (Med.), professor of hospital therapy chair of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-7464-826X. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com.

Andrey V. Borodkin, Cand Sci. (Med.), cardiologist, Tambov central district hospital, Tambov, Russia. ORCID 0000-0002-1389-4635. E-mail: kapricorn@yandex.ru

Andrey P. Rebrov, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the chair of hospital therapy of general medicine Department, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia. ORCID: 0000-0002-3463-7734. E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМА СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

В.В. Горбань, В.С. Меньших, Е.В. Горбань

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

Цель: изучение у молодых людей доклинических изменений variability ритма сердца (ВРС), ассоциированных с избыточной массой тела и ожирением, для определения мишеней профилактической терапии. **Материал и методы:** обследованы 105 юношей и 111 девушек в возрасте от 18 до 30 лет. Проводились анкетирование, антропометрия с определением индекса массы тела и окружности талии, биоимпедансометрия с определением туловищного жира (ТЖ) и висцерального жира (ВЖ), а также мониторинг ВРС по коротким (десятиминутным) записям. **Результаты:** у молодых людей обоего пола выявлена большая частота избыточной массы тела (24,1%) и ожирения (18,5%), а также низкого уровня физической активности (ФА, 46,3%). У 28,8% юношей и 12,5% девушек с избыточной массой тела и ожирением наблюдался высокий уровень ВЖ. Учитывая опережающее увеличение ВЖ по сравнению с ТЖ, обоснованным является разделение уровней ВЖ на низкий (<5 усл. ед.), промежуточный (5–9 усл. ед.) и высокий (>9 усл. ед.). У молодых людей с избыточной массой тела по сравнению с нормальной массой тела ВРС характеризовалась менее выраженной парасимпатической активностью, а у девушек по сравнению с юношами — меньшей общей ВРС. С уровнем ФА ассоциирован интегральный индекс напряжения, а с высоким уровнем ВЖ ассоциированы такие показатели ВРС, как повышенные значения LF/HF и SDANN, отражающие, соответственно, редукцию парасимпатической и усиление симпатической активности вегетативной нервной системы с преобладанием центрального контура регуляции ритма сердца над автономным. **Заключение:** для диагностики вегетативного дисбаланса у молодых людей необходимо определять композитный состав тела, уровень ФА, учитывать индивидуальную динамику параметров ВРС, так как они редко превышают норму. Изменения общей ВРС, симпатической и парасимпатической активности при проведении немедикаментозной коррекции ожирения следует контролировать с акцентом на показатели rNN(50) и SDANN, ассоциированные с ВЖ, а при коррекции физической активности — на показатель индекса напряжения регуляторных систем.

Ключевые слова: избыточная масса тела молодых людей, ожирение, висцеральный жир, физическая активность, variability ритма сердца, короткие записи электрокардиограммы.

Получено: 14.12.2020. **Принято к печати:** 02.02.2021.

Для цитирования: Горбань В.В., Меньших В.С., Горбань Е.В. Особенности вегетативной регуляции ритма сердца в зависимости от композитного состава тела у лиц молодого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):76-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82.

Контактное лицо: Горбань Виталий Васильевич, gorbanvv@mail.ru.

FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION OF HEART RATE DEPENDING ON THE COMPOSITION OF THE BODY IN YOUNG PEOPLE

V.V. Gorban, V.S. Menshix, E.V. Gorban

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Objective: of the research was to study preclinical changes in heart rate variability (HRV) associated with overweight and obesity in young people in order to determine the targets of predictive therapy. **Material and methods:** the study involved 105 young men and 111 young women aged 18 to 30 years. Questionnaires, anthropometry with determination of body mass index and waist circumference, bioimpedansometry with determination of body fat (BF) and visceral fat (VF) level, as well as monitoring of HRV based on short (ten-minute) records were carried out. **Result:** young people of both sexes showed a high frequency of overweight (24.1%) and obesity (18.5%), as well as a low level of physical activity (FA, 46.3%). In 28.8% of young men and 12.5% of young women with overweight and obesity, there was a high level of VF. Taking into account the outstripping increase in VF as compared to BF, it is reasonable to divide the VF levels into low (<5 conventional

units), intermediate (5–9 conventional units), and high (> 9 conventional units). In overweight young people, compared with normal body weight, HRV is characterized by less pronounced parasympathetic activity, and in girls compared with young men, there is less total HRV. A high HRV level is associated with such HRV indicators as an increase values of LF/HF and SDANN, reflecting, respectively, a reduction in the parasympathetic and enhanced sympathetic activity of the autonomic nervous system with a predominance of the central circuit of heart rhythm regulation over the autonomous one.

Conclusion: to diagnose autonomic imbalance in young people, it is necessary to determine the composition of the body, FA level, take into account the individual dynamics of HRV parameters, since they rarely exceed the norm. Changes in total HRV, sympathetic and parasympathetic activity during the non-drug correction of obesity should be monitored with an emphasis on pNN (50) and SDANN indicators associated with BF, and when correcting physical activity — on the indicator of voltage index of regulatory systems.

Keywords: overweight young people, obesity, visceral fat, physical activity, heart rate variability, short-term electrocardiogram.

Received: 14.12.2020. **Accepted:** 02.02.2021.

For citation: V.V. Gorban, V.S. Menshix, E.V. Gorban Features of autonomic regulation of heart rate depending on the composition of the body in young people. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):76-82. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-76-82.

Corresponding author: Vitaly V. Gorban, gorbanvv@mail.ru.

Введение

Одним из важнейших факторов риска (ФР) неинфекционных заболеваний являются избыточная масса тела и ожирение, распространённость которых популяционно увеличивается [1, 2], включая лиц молодого возраста [3, 4]. В связи с этим ряд исследований подтверждает динамику ежегодного ухудшения здоровья и у студентов медицинских вузов [5]. Актуальность данной проблемы подтверждается ещё и тем, что ожирение являет собой самостоятельное метаболическое заболевание с высоким риском многих осложнений [6, 7].

Учитывая многочисленные исследования, подтверждающие дисфункцию вегетативной нервной системы (ВНС) при многих заболеваниях, а также значимость донозологической диагностики вегетативных нарушений у молодых людей с ожирением, представляется актуальным выявление изменённых показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) в качестве мишеней для превентивных немедикаментозных воздействий, в клинической практике [8, 9]. Предупреждение заболеваний, включая адекватную физическую активность (ФА), ассоциированных с метаболическими и системными нарушениями, такими как избыточная масса тела и ожирение, является очевидным показанием к мониторингованию ВРС [10,11].

Цель исследования — изучить у молодых людей доклинические изменения вариабельности ритма сердца, ассоциированные с избыточной массой тела и ожирением для их последующего контроля.

Материалы и методы

Были обследованы 216 молодых людей медицинского университета в возрасте от 18 до 30 лет

(средний возраст $22,2 \pm 0,2$ года), среди которых были 105 юношей и 111 девушек. Обследование больных проводилось в условиях Кубанского государственного медицинского университета на кафедре поликлинической терапии с 2014 по 2018 гг. От участников исследования было получено письменное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации.

Критерии исключения — возраст старше 30 лет, наличие инфекционной, сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной и онкологической патологий, а также беременности.

Методы обследования включали анонимное анкетирование с уточнением уровня физической активности [12]: низкий — ходьба в умеренном темпе менее 30 минут в день; средний — быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде, танцы более 30 минут в день; высокий уровень — бег, занятия аэробикой, плавание на дистанцию, езда на велосипеде в гору.

Помимо физикального, объективное обследование включало антропометрию с определением индекса массы тела ($ИМТ = \frac{\text{вес(кг)}}{\text{рост(м}^2\text{)}}$), роста, окружности талии (ОТ) и отношения $ОТ/Рост$. Нормативными значениями ИМТ считали 18,5–24,9 кг/м^2 , дефицитом массы тела — ИМТ <18,5 кг/м^2 , избыточной массой тела — ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2 , ожирением 1-й степени — ИМТ 30,0–34,9 кг/м^2 , ожирением 2-й степени — ИМТ 35,0–39,9 кг/м^2 , ожирением 3-й степени — ИМТ более 40,0 кг/м^2 . Риск развития метаболических нарушений считался умеренным при ОТ 94–102 см у мужчин и 80–88 см у женщин, а высоким — при ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин [12]. Исследование композитного состава тела человека биоимпедансометром «Tanita BC-418» предусматривало определение жировой и без-

жировой массы, воды, туловищного жира (ТЖ) и уровня висцерального жира (ВЖ, в норме — 1–9 усл. единиц) [13].

Мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) и ВРС проводилось аппаратом «BTL-08 ECG HOLTER H100» по коротким (10-тиминутным) записям. Оценивали временные (с 1-й по 5-й) и спектральные (6-й) показатели ВРС: 1) SDNN (мс) — стандартное отклонение всех кардиоинтервалов, интегральный показатель, отражающий суммарный эффект влияния на синоатриальный узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС; 2) SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений кардиоинтервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам; 3) RMSSD (мс) — среднее квадратичное отклонение разницы последовательных интервалов, 4) pNN(50) (%) — доля последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс от общего числа интервалов; 5) TI — триангулярный индекс, рассчитанный как интеграл плотности распределения (общее количе-

ство NN интервалов), отнесенный к максимуму плотности распределения; 6) LF/HF (ед.) — коэффициент симпато-вагального баланса, отношение низкочастотного к высокочастотному компоненту спектра; 7) ИН — индекс напряжения регуляторных систем, интегральный показатель для оценки адекватности процессов регуляции ритма сердца (РС) рассчитывался по формуле $ИН = AMo(\%) / (2Mo(c) \times BP(c))$.

Статистическая обработка проведена при помощи программ Statistica 10.0 и Wizard-Statistics (США) с оценкой правильности математического распределения в соответствующих выборках (критерий Колмогорова). При нормальном распределении в сравниваемых группах использовали критерий Стьюдента (t-критерий) с представлением данных в виде среднего значения (\bar{x}) и стандартной ошибки среднего значения (m) и указаний статистически значимого уровня $p < 0,05$. Анализ корреляционных зависимостей показателей ВРС и индексов ВЖ и ФА проводили с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных молодых людей

Показатель	Юноши (n=105)	Девушки (n=111)	P
Возраст, годы	22,2±0,3	22,1±0,3	0,814
Рост, см	179,4±0,7	166,5±0,5*	0,000
Масса тела, кг	84,2±1,9	66,1±1,6*	0,000
ИМТ, кг/м ² (ср. значение)	26,2±0,6	23,8±0,6*	0,005
<18,5 кг/м ² , % n	3,8±1,9 (4)	14,3±3,4* (16)	0,009
18,5–24,9 кг/м ² , % n	46,7±4,9 (49)	49,5±4,8 (55)	0,684
25,0–29,9 кг/м ² , % n	29,5±4,5 (31)	18,9±3,8 (21)	0,072
≥30 кг/м ² , % n	20,0±3,9 (21)	17,1±3,6 (19)	0,585
ОТ (у юношей <94 см; у девушек <80 см), % n	64,8±4,7 (68)	65,8±4,5 (73)	0,878
ОТ (у юношей 94-102 см; у девушек 80-88 см), % n	17,1±3,7 (18)	15,3±3,5 (17)	0,724
ОТ (у юношей >102 см; у девушек >88см), % n	18,1±3,8 (19)	18,9±3,8 (21)	0,882
ОТ/Р, усл. ед.	0,5±0,008	0,45±0,008*	0,000
САД, мм рт. ст.	125,9±1,0	112,1±1,1*	0,000
ДАД, мм рт. ст.	76,1±0,9	73,0±0,9*	0,016
Уровень привычной ФА: низкий, % n	35,2±4,7 (37)	56,8±4,7* (63)	0,001
умеренный, % n	45,7±4,9 (48)	32,4±4,5* (36)	0,047
высокий, % n	19,1±3,9 (20)	10,8±3,0 (12)	0,091

Примечание. * — статистически значимое различие от группы юношей.

Результаты

По данным исследования, частота избыточной массы тела и ожирения у молодых людей обоего пола составила 42,6%. При этом умеренный риск или высокий риск метаболических нарушений были обнаружены с одинаковой частотой у 38 (34,2%) девушек и 37 (35,2%) юношей ($p>0,05$). Анализ гендерных отличий антропометрических параметров выявил, что девушки отличались от юношей значимо меньшими средними значениями роста, массы тела, ОТ/Р и уровнями систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Привычно низкий уровень физической активности (ФА) достигал 46,2% и чаще наблюдался у девушек, привычно умеренный — у юношей, а частоты привычно высокого уровня ФА у юношей и девушек были сопоставимы (табл. 1).

При этом выявлена прямая корреляция уровня ФА как с показателем ИМТ (корреляция Пирсона,

$p < 0,001$; $r(216) = -0,285$), так и со значением ВЖ (корреляция Пирсона, $p < 0,001$; $r(216) = -0,293$).

Композитный состав тела у девушек по сравнению с юношами характеризовался более высоким процентным содержанием общего жира и, наоборот, меньшим уровнем ВЖ, а также более низким процентным содержанием безжировой массы тела и жидкости (табл. 2). Распространённость высокого уровня ВЖ среди лиц с избыточной массой тела и/или ожирением разной степени выраженности наблюдалась у каждого 6-го юноши и каждой 20-й девушки.

Вегетативная регуляция ритма сердца у девушек в отличие от юношей характеризовалась статистически значимо меньшими значениями SDNN ($54,7 \pm 2,0$ против $66,5 \pm 3,3$ мс), TI ($13,2 \pm 0,4$ против $14,7 \pm 0,6$ мс) и LF/HF ($0,86 \pm 0,03$ против $1,07 \pm 0,05$ ед.), что свидетельствовало о меньшей общей ВРС и смещении симпато-вагального баланса в сторону преобладания активности парасимпатического отдела ВНС (табл. 3).

Таблица 2

Гендерные особенности композиционного состава тела юношей и девушек

Показатель	Юноши (n=105)	Девушки (n=111)	P
Общий жир, % кг	17,8±0,8	28,6±0,9*	0,000
	16,4±1,1	20,2±1,2*	0,021
ТЖ, % кг	18,5±0,9	26,2±1,1*	0,000
	10,4±1,7	10,3±0,6	0,955
ВЖ, усл. ед.	4,6±0,4	2,9±0,3*	0,000
<5 усл. ед., % n	59,0±4,8 (62)	77,5±4,0* (86)	0,003
5–9 усл. ед., % n	26,7±4,4 (28)	18,0±3,7 (20)	0,130
>9 усл. ед., % n	14,3±3,4 (15)	4,5±2,0* (5)	0,013
ВЖ/ТЖ, усл. ед./кг	0,52±0,05	0,27±0,01*	0,000
Безжировая масса тела, % кг	82,2±0,8	70,8±1,1*	0,000
	68,9±1,0	45,2±0,6*	0,000
Жидкость в организме, % кг	60,2±0,6	52,3±0,7*	0,000
	49,7±0,7	33,4±0,4*	0,000

Примечание. * – статистически значимое различие от группы юношей.

Таблица 3

Гендерные особенности вегетативной регуляции ритма сердца на коротких записях электрокардиограммы

Показатель	Юноши (n=105)	Девушки (n=111)
ЧСС (в мин)	69,2±1,1	70,1±0,9
SDNN (мс)	66,5±3,3	54,7±2,0*
SDANN (мс)	25,5±2,1	20,7±1,7
RMSSD (мс)	51,8±3,4	46,5±2,6
pNN(50), (%)	22,9±2,0	23,8±1,9
TI (мс)	14,7±0,6	13,2±0,4*
LF/HF (ед.)	1,07±0,05	0,86±0,03*

Примечание. * — статистически значимое различие от группы юношей.

Анализ ВРС в общих группах юношей и девушек в зависимости от ИМТ показал, что у лиц с избыточной массой тела по сравнению с нормальными значениями ИМТ выявлено большее значение параметра LF/HF ($1,09 \pm 0,08$ против $0,95 \pm 0,03$ усл. ед., $p < 0,05$), а у молодых людей с ожирением по сравнению с лицами с избыточной массой тела этот же показатель был ниже ($0,87 \pm 0,04$ против $1,09 \pm 0,08$ усл. ед., $p < 0,05$) и практически не отличался от показателя в группе с дефицитом массы тела, вероятно, за счет разнонаправленных гендерных изменений (рис. 1).

Необходимо отметить, что у молодых людей колебания параметров ВРС не выходили за рамки нормальных значений. В отношении ВЖ значимым метаболическим показателем, ассоциированным с дисфункцией ВНС, можно считать не только повышенный, но и промежуточный уровень ВЖ (от 5 до 9 усл. ед.). Так у лиц с промежуточным уровнем ВЖ по сравнению с низким его уровнем преобладало значение LF/HF ($1,07 \pm 0,08$ против $0,93 \pm 0,017$ усл. ед., $p < 0,05$), что свидетельствовало о смещении симпато-вагального баланса в сторону меньшей активности парасимпатического отдела ВНС. У молодых людей с высоким по сравнению с низким уровнем ВЖ было более высокое значение SDANN ($31,5 \pm 5,8$ против $21,0 \pm 1,5$ мс, $p < 0,05$), характеризующего симпатическую активность ВНС и преобладание центрального контура регуляции ритма сердца над автономным. Нами выявлена прямая корреляция между значениями ВЖ и SDANN (коэффициент Спирмена, $r = 0,14$, $p < 0,05$).

Что касается показателей ВРС у юношей и девушек с разными уровнями ФА, то они не находили достоверного статистического различия,

кроме интегрального параметра ИН. При этом, у юношей и девушек с привычно высоким уровнем ФА по сравнению с лицами с привычно умеренным уровнем ФА значение ИН (не превышавшее нормативного значения 100 усл. ед.) было достоверно выше ($90,2 \pm 8,3$ против $67,9 \pm 5,2$ усл. ед., $p < 0,05$), что отражало преобладание активности центрального контура в регуляции РС над автономным.

Обсуждение

Проведенное исследование позволило выявить у молодых людей обоего пола 40% частоту избыточной массы тела и ожирения, наличие привычно низкого уровня ФА более чем у трети юношей и более чем у половины девушек, а также умеренного и высокого рисков метаболических нарушений — более чем у 1/3 девушек и юношей. Полученные нами данные о достаточно высокой распространенности ФР неинфекционных заболеваний среди молодых людей согласуются с работами отечественных авторов [16, 17].

При этом у каждого третьего юноши и каждой восьмой девушки с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени наблюдался высокий уровень ВЖ. У молодых людей с уровнем ВЖ более 9 усл. ед. по сравнению с лицами с уровнем ВЖ менее 5 усл. ед. среднее значение уровня ВЖ демонстрировало 7-микратное увеличение, а средняя величина ТЖ — только двукратное. Исходя из опережающего увеличения ВЖ по сравнению с ТЖ, нами предлагается градация уровней ВЖ с низким (<5 усл. ед.), промежуточным (5–9 усл. ед.) и высоким (>9 усл. ед.) значениями. Необходимо отметить, что более высокий уровень САД был характерен только для юношей с

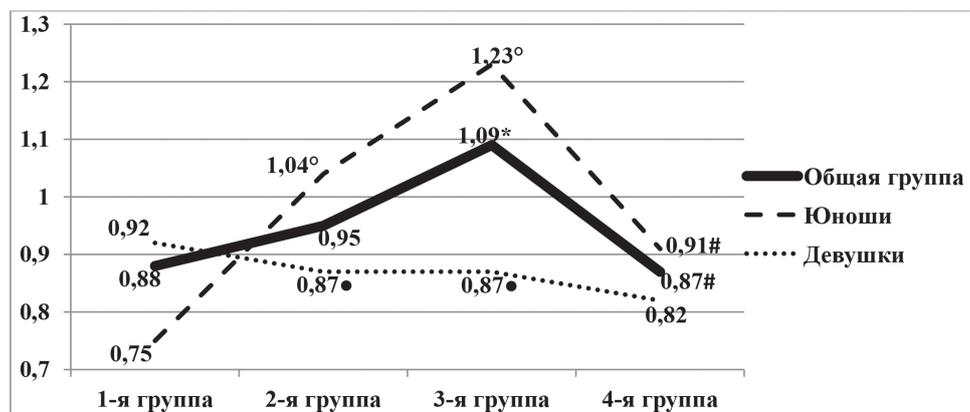


Рисунок 1. Особенности симпато-вагального баланса у молодых людей с различным индексом массы тела.

Примечание. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) одноименных показателей: ° — от I группы, * — от II группы, # — от III группы, • — от соответствующей группы юношей. I группа — юноши и девушки с ИМТ $< 18,5$ кг/м², II группа — юноши и девушки с ИМТ $18,5$ – $24,9$ кг/м², III группа — юноши и девушки с ИМТ $25,0$ – $29,9$ кг/м², IV группа — юноши и девушки с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м².

ожирением. При этом возрастание уровня ВЖ у юношей сопровождалось увеличением уровней как САД, так и ДАД.

У юношей и девушек с избыточной массой тела по сравнению с нормальной массой тела ВРС на 10-минутных интервалах характеризовалась менее выраженной активностью парасимпатического отдела ВНС (LF/HF), что нашло подтверждение в исследованиях других авторов [18, 19]. Ряд исследований ВРС у молодых мужчин с избыточной массой тела по сравнению с нормой подтверждал, обнаруженную нами, пониженную парасимпатическую активность уменьшением таких параметров общей ВРС как RMSSD, HF и SDNN [10, 20].

Однако далее оказалось, что ВРС у молодых людей (юношей и девушек) с ожирением по сравнению с избыточной массой тела, обозначив своеобразный пикуэт, отразила более выраженную парасимпатическую активность (LF/HF $0,87 \pm 0,04$ против $1,09 \pm 0,08$, $p=0,027$). Эти данные противоречили результатам тех работ, в которых у лиц, страдающих ожирением, дисрегуляция ВНС отражала более высокую активность симпатического отдела [15, 21]. Наши данные о симпато-вагальном дисбалансе с преобладанием симпатической активности, ассоциированной с повышением ВЖ у лиц с избыточной массой тела, согласуются с выводами других авторов [14]. Более того, висцеральное ожирение у молодых людей с ожирением тесно связано со снижением сердечной парасимпатической активности и повышением симпатической активности. Такой, но более выраженный дисбаланс ВНС описан у больных с метаболическим синдромом [15].

Гендерные различия ВРС среди молодых людей с широким размахом величин ИМТ в пределах $18,5-39,9$ кг/м² у девушек в отличие от юношей характеризовались меньшей общей ВРС и преобладанием активности парасимпатического отдела ВНС, что находило подтверждение в работах других исследователей [21]. Мобилизация адаптационных ресурсов регуляции ритма сердца у молодых людей с привычно высоким уровнем ФА отражалась в большей величине интегрального показателя — ИН.

Таким образом, становится очевидным, что у лиц с избыточной массой тела ВРС снижена, что может привести к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости у этих людей. Следовательно,

необходимо сделать акцент на раннем изменении образа жизни, чтобы предотвратить прогрессирование надвигающихся изменений сердечно-сосудистого статуса у этих молодых людей.

Выводы

1. У лиц молодого возраста определена высокая распространенность низкой физической активности, избыточной массы тела и ожирения.

2. Для оптимизации диагностики доклинических нарушений вегетативного баланса у молодых людей с избыточной массой тела и ожирением в амбулаторной практике рекомендуется определение композитного состава тела.

3. Для оценки вегетативной регуляции ритма сердца у лиц с избыточной массой тела и ожирением необходимо ориентироваться на индивидуальные значения параметров ВРС в динамике, так как у молодых людей они редкого превышают норму.

4. У молодых людей с избыточной массой тела по сравнению с нормальной массой тела ВРС характеризовалась менее выраженной парасимпатической активностью. Гендерные особенности у девушек по сравнению с юношами как с нормальной, так и с избыточной массой тела заключались в меньшей общей ВРС. У юношей ожирение 1-й степени по сравнению с нормальной массой тела сопровождалось более выраженной парасимпатической активностью.

5. Изменения общей ВРС, симпатической и парасимпатической активности, ассоциированных с ВЖ (с акцентом на показатели LF/HF и SDANN), ФА (с акцентом на ИН) следует контролировать при проведении немедикаментозной коррекции ожирения у молодых людей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Finansing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Благодарность. Всем сотрудникам кафедры поликлинической терапии КубГМУ за содействие в выполнении работы.

Gratitude. To all employees of the Department of Polyclinic Therapy of the Kuban State Medical University for their assistance in performing the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции - распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130
2. O'Neal WT, Chen LY, Nazarian S, Soliman EZ. Reference ranges for short-term heart rate variability measures in individuals free of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Electrocardiol*. 2016;49(5):686-90. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.06.008.
3. Александрова Ю.Д., Колосницына М.Г. Проблема избыточного веса населения России: статистический анализ.

- Вопросы статистики.* 2018;25(10):61-77. eLIBRARY ID: 36376840
- Urbina, A., Mendoza-Romero D., García M., Ortíz J. Heart rate variability in young men: effect of overweight and physical inactivity. In: Shelby Walters, ed. *Heart Rate Variability (HRV): Prognostic Significance, Risk Factors and Clinical Applications. Cardiology research and clinical developments.* Nova Science Publishers. 2015:139-148.
 - Коданева Л. Н., Шулятьев В. М., Размахова С. Ю., Пушкина В.М. Состояние здоровья и образ жизни студентов-медиков. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016;12(54)Часть 4:45-47. DOI: 10.18454/IRJ.2016.54.046
 - Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):89-96. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-89-96
 - Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JL, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):977-89. doi: 10.4158/EP14280.PS.
 - Dong JG. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med.* 2016;11(5):1531-1536. doi: 10.3892/etm.2016.3104.
 - Ferreira L.F., Rodrigues G.D., da Silva Soares P.P. Quantity of aerobic exercise training for the improvement of heart rate variability in older adults. *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2017;30(2):157-162. doi:10.5935/2359-4802.20170003
 - Rastović M, Srdić-Galić B, Barak O, Stokić E, Polovina S. Aging, heart rate variability and metabolic impact of obesity. *Acta Clin Croat.* 2019;58(3):430-438. doi: 10.20471/acc.2019.58.03.05.
 - Мохова И.Г., Пинхасов Б.Б., Селятицкая В.Г. Оценка вариабельности сердечного ритма во взаимосвязи с нарушениями пищевого поведения у женщин с разными типами ожирения и сахарным диабетом 2 типа. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018;38(3):43-48. DOI: 10.15372/SSMJ20180306
 - Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации.* Под ред. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. М.: 2013.
 - Bhatty S., Shaikh N., Sumbhauni A., Vaswani A. Body mass index, total body fat percentage, visceral fat level and skeletal muscle percentage determination in female patients. *Medical channel.* 2009;15(3):31-33.
 - Chintala KK, Krishna BH, N MR. Heart rate variability in overweight health care students: correlation with visceral fat. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(1):CC06-8. doi: 10.7860/JCDR/2015/12145.5434.
 - Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:57-64. doi: 10.2147/DMSO.S123935.
 - Гаврилова Е.С., Яшина Л.М., Яшин Д.А., Сумеркина В.А. Распространенность биологических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний и тревожно-депрессивной симптоматики во взаимосвязи с уровнем лептина сыворотки крови среди студенческой молодежи. *Фундаментальные исследования.* 2015;1-3:478-482. eLIBRARY ID: 23151565
 - Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Ерюкова Т.А., Колесников В.А., Мельниченко О.А. и др. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения. *Российский медицинский журнал.* 2014;20(4):4-13. eLIBRARY ID: 21946930
 - Jaruchart T. Autonomic nervous system activity and heart rate variability in obesity. *Journal of Sports Science and Health.* 2020;21(2):177-194.
 - Chethan H.A., Murthy N., and Basavaraju K. Comparative study of heart rate variability in normal and obese young adult males. *Int. J. Biol. Med. Res.* 2012;3(2):1621-1623.
 - Ramalingam L., Ramesh R., Kuppan R. Assessment of cardiac sympathovagal activity in overweight young adult males. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2016;6(2):101-105. doi: 10.5455/njppp.2015.5.0111201589
 - Triggiani AI, Valenzano A, Trimigno V, Di Palma A, Moscatelli F, Cibelli G, et al. Heart rate variability reduction is related to a high amount of visceral adiposity in healthy young women. *PLoS One.* 2019;14(9):e0223058. doi: 10.1371/journal.pone.0223058.

Информация об авторах

Горбань Виталий Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом Общей врачебной практики (Семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-8665-6796. E-mail: gorbannv@mail.ru.

Меньших Валерия Сергеевна, клинический ординатор кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0001-5601-6034. E-mail: lera.menshikh@mail.ru.

Горбань Елена Витальевна, ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0002-5026-5053. E-mail: msgorban@mail.ru.

Information about the authors

Vitaly V. Gorban, Dr. Sci. (Med.), Head of the chair of polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-8665-6796. E-mail: gorbannv@mail.ru.

Valeria S. Menshi, Postgraduate of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0001-5601-6034. E-mail: lera.menshikh@mail.ru.

Elena V. Gorban, Assistant of the Department polyclinic therapy with course of general medical practice (family medicine) FPK and PPS., Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0002-5026-5053. E-mail: msgorban@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-83-89

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИРТУАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л.Н. Елисеева¹, С.Ю. Коробко¹, А.В. Сидорова¹, И.Г. Малхасян^{1,2}

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

²ГБУЗ НИИ-Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

Цель: оценка возможности и целесообразности использования виртуальных технологий для снижения интенсивности болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике. **Материалы и методы:** в течение двух недель наблюдали 48 женщин с верифицированным современными методами ревматоидным артритом в период стационарного лечения в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского. Пациенты по принципу «случай-контроль» были разделены на две группы, из которых первая (28 человек) составила группу вмешательства, а вторая (20 человек) — контрольную. В исследование включались только женщины от 20 до 75 лет, подписавшие информированное согласие. По клиническим данным и показателям течения ревматоидного артрита группы были сопоставимы. Анализировали выраженность болевых проявлений суставного синдрома, качество жизни, длительность боли в течение суток. Все пациенты получали сопоставимую стандартную базисную терапию. Пациентам I группы дополнительно проводили ежедневные 20-минутные занятия по методике «отвлечённого вовлечения» с использованием виртуальных игр через VR-очки (виртуальные очки). **Результаты:** использование компьютерных игр с VR-очками привело у пациентов I группы к снижению выраженности болевого синдрома на 29,62% (против 18,97% в группе сравнения). У них на 3 дня раньше отмечалось значимое снижение интенсивных болевых ощущений, и к концу курса виртуальной терапии они фиксировали значительное (на 37,5%) сокращение продолжительности болевых ощущений в течение суток (при 26,0% эффекте в группе сравнения). **Заключение:** применение методики «отвлечённого вовлечения» с использованием игр через VR-очков у пациентов с ревматоидным артритом является эффективным методом анальгетического немедикаментозного воздействия в комплексной терапии. Низкая стоимость и высокая анальгетическая эффективность метода позволяет рекомендовать его применение в стационарном этапе лечения пациентов с ревматоидным артритом. Вместе с тем ряд вопросов безопасности и эффективной длительности курсового применения виртуальных игр с целью уменьшения выраженности болевых синдромов требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, виртуальные игры, болевой синдром, методика «отвлечённого вовлечения».

Получено: 20.10.2020. **Принято к печати:** 03.03.2021.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Коробко С.Ю., Сидорова А.В., Малхасян И.Г. Эффективность виртуальных технологий в купировании болевых ощущений у пациентов с ревматоидным артритом. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):83-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-83-89.

Контактное лицо: Елисеева Людмила Николаевна, yeliseyeva@mail.ru.

EFFECTIVENESS OF VIRTUAL TECHNOLOGIES IN RELIEVING PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.N. Eliseeva¹, S.Y. Korobko¹, A.V. Sidorova¹, I.G. Malkhasyan^{1,2}

¹Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia

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

Purpose: to assess the possibility and feasibility of using virtual technologies to reduce the intensity of pain in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. **Materials and methods:** we observed for 2 weeks 48 women with rheumatoid arthritis verified by modern methods during inpatient treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Research Institute-KKB No. 1 n.a. prof. S.V. Ochapovsky. The patients were divided into two groups according to the case-control principle, of which 1 out of 28 patients constituted the intervention group, and 2 out of 20 patients were observed as controls. The study included only women from 20 to 75 years old, signed informed consent. According to clinical data and indicators of the course of rheumatoid arthritis, the groups were comparable. The severity of pain manifestations of

the articular syndrome, quality of life, and duration of pain during the day were analyzed. All patients received comparable standard basic therapy. Patients of the 1st group were additionally conducted daily 20-minute lessons according to the method of "distracted involvement" using virtual games through VR-glasses. **Results:** the using of computer games with VR glasses led to a decrease in the severity of pain by 29,62% in patients of group 1 versus 18,97% in the comparison group. They had a significant decrease in intense pain 3 days earlier and by the end of the course of virtual therapy they recorded a significant (by 37.5%) reduction in the duration of pain during the day (with a 26% effect in the comparison group). A positive aspect of the use of virtual technologies was the reduction in the total dose of non-steroidal anti-inflammatory drugs taken in the observation group by 48% (versus 26% in group II). This fact creates conditions for reducing the drug load in the total volume of therapy and prevents the development of side and unwanted iatrogenic reactions. **Conclusion:** the application of the method of "distracted involvement" with the use of games through VR-glasses in patients with rheumatoid arthritis is an effective method of analgesic non-drug action in complex therapy. The low cost and high analgesic efficacy of the method makes it possible to recommend its use in the inpatient treatment of patients with rheumatoid arthritis. At the same time, a number of issues of safety and effective duration of course use of virtual games in order to reduce the severity of pain syndromes require further study.

Key words: rheumatoid arthritis, virtual games, pain syndrome, "distracted involvement" technique.

Received: 20.10.2020. **Accepted:** 03.03.2021.

For citation: Eliseeva L.N., Korobko S.Y., Sidorova A.V., Malkhasyan I.G. Effectiveness of virtual technologies in relieving pain in patients with rheumatoid arthritis. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):83-89. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-83-89.

Corresponding author: Liudmila N Eliseeva, yeliseyeva@mail.ru.

Введение

Боль как универсальное проявление различных заболеваний и состояний создаёт особые проблемы в случае её хронизации, меняя эмоциональный статус пациента, его приверженность к терапии, отношение к врачу [1]. Поэтому в последние годы наряду с патогенетическими подходами большое внимание в вопросах терапии уделяют различным методикам купирования болевых ощущений, подчёркивая разрушающий характер самого факта наличия хронических болевых синдромов [2, 3]. Одним из наиболее сложных заболеваний с практически облигатным наличием хронической боли является ревматоидный артрит (РА). Несмотря на относительно невысокую распространенность РА в популяции (первичная заболеваемость оценивается на уровне 27,2 на 100 тысяч населения), заболевание носит прогрессирующий характер с драматическим деструктивным поражением опорно-двигательного аппарата, социально значимым нарушением трудоспособности и самообслуживания, формированием сложных психологических проблем и низкого качества жизни заболевших [4]. В последние годы экспертами всего мира в качестве наиболее рациональной принята концепция лечения «до достижения цели» (treat to target), смысл которой заключается в обязательном купировании активности процесса с использованием традиционных базисных препаратов и — при их недостаточной эффективности — применении генноинженерных и таргетных средств [5, 6]. Однако даже в случаях хорошей курации воспалительных маркеров у большинства пациентов сохраняется ощущение боли в конечностях, патогенез которых не всегда удаётся полностью расшифровать. Отчасти

боль может быть обусловлена сложным взаимодействием различных механизмов, в которых само воспаление отражает только один из компонентов сложной цепи. В развитии и поддержании болевого феномена у пациентов с РА могут быть задействованы стойкое мышечное напряжение, энтезопатии, неангиогенез, дегенеративные процессы нарушения биомеханики, изменения в самой ноцицептивной системе с развитием центральной и периферической сенситизации, нарушением индивидуального восприятия боли. Эти факты требуют специальных подходов к терапии, так как в каждом конкретном случае могут преобладать те или иные факторы хронизации боли [7, 8, 9]. Среди наиболее частых предикторов хронизации боли и неудовлетворенности лечением при разных заболеваниях отмечают наличие депрессии и негативных эмоций, нарушение рецепторной активности простагландинов, нарушение активности противоболевой чувствительности [10, 11, 12].

В настоящее время во всём мире принята концепция обязательного адекватного устранения боли даже при необратимых некурабельных ситуациях, что считается как естественным правом каждого человека [13].

В отношении пациентов с РА выбор анальгетика представляет большие трудности в связи с полиморбидностью этих пациентов даже на уровне молодого возраста, невозможностью применения отдельных лекарственных препаратов и их сочетаний вследствие токсических, гематологических и других побочных и нежелательных эффектов [14].

Поэтому особое внимание привлекает использование адьювантной немедикаментозной терапии, в аспекте которой интерес вызывает применение современных методик обезболива-

ния, в частности с участием виртуальных технологий. К настоящему времени накоплен опыт использования виртуальной реальности для не лекарственного снижения острой и хронической боли у пациентов с неспецифическими повреждениями в спине, при дегенеративных заболеваниях даже на фоне коморбидных заболеваний у пациентов с признаками сердечной недостаточности [15, 16, 17, 18].

Цель исследования — оценка возможности и целесообразности использования виртуальных технологий для снижения интенсивности болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 48 пациентов с верифицированным на основании современных критериев [Диагноз РА по критериям ACR 1987 г. или EULAR/ACR 2010 г. [19, 20, 21] РА в период стационарного лечения в ревматологическом отделении ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского. Пациенты подбирались по принципу «случай-контроль» для стандартизации основных параметров в группе вмешательства (I группа — 28 человек) и группе контроля (II группа — 20 человек). В связи с небольшой выборкой и наибольшей распространенностью РА среди женщин в исследование включали лиц женского пола в возрасте от 20 до 75 лет, подписавших информированное согласие, со средней активностью заболевания по индексу DAS28 на фоне подобранной терапии базисными средствами. Критериями исключения стали инфекционные осложнения на момент включения в исследование, клинически значимые нарушения функционирования внутренних органов с развитием сердечной недостаточности выше II ФК, неконтролируемой артериальной гипертензии, гематологические нарушения (гемоглобин менее 85 г/л, лейкоциты менее 3×10^9 /л, тромбоциты менее 100×10^9 /л, нейтрофилы — абсолютное значение менее 2,0 тыс., лимфоциты — абсолютное значение менее 0,5 тыс.), сахарный диабет, злокачественные новообразования или предраковые заболевания, демиелинизирующие заболевания, алкогольная, наркотическая и игровая зависимости, беременность и лактация.

Клиническое исследование суставов включало стандартные методы подсчета числа болезненных и припухших суставов [22]. Выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по 10,0 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по которой за «0» принимается отсутствие боли, за «10,0 см» — максимальная интенсивность боли. Общая оценка состояния здоровья (ВАШ) раздельно по оценке пациента и врача (0 — хорошее самочувствие, 10,0 см — максимально плохое самочувствие). Продолжительность утренней ско-

ванности — в минутах. Суммарная активность РА оценивалась с помощью модифицированного индекса активности DAS28 [23]. Для расчета индекса используются: ЧБС и ЧПС (из 28 суставов: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1–5-й пястно-фаланговые, 1–4-й проксимальные межфаланговые и коленные), общая оценка состояния здоровья пациентом по 100-миллиметровой ВАШ и СОЭ мм/час или СРБ мг/дл. Формула расчета индекса активности —

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС28} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС28} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times OC3П SDAI = ЧПС + ЧБС + OC3П + OC3В + СРБ (мг/дл)$$

В работе индекс DAS28 рассчитывали с помощью электронного калькулятора.

Интенсивность болевого синдрома оценивали по каждой группе суставов с использованием шкалы ВАШ, суточную длительность боли определяли в процентном отношении к длительности суток. Качество жизни и функциональную активность определяли сами пациенты с помощью опросника RAPID3 [24, 25]. RAPID3 включает индекс физического функционирования (модифицированный индекс HAQ), оценку боли и общую оценку состояния здоровья пациентом по ВАШ. Каждый из трёх разделов оценивается по 10-балльной системе, максимальная общая сумма баллов составляет 30. Высокой активности заболевания соответствовало значение индекса >12, средней — от 6,1 до 12, низкой — от 3,1 до 6.

Все пациенты получали стандартную базисную терапию соответственно активности процесса и переносимости лекарственных препаратов. 22 человека принимали метотрексат в средней дозе 15,2 (14,9; 17,8) мг в неделю, фолиевую кислоту 5 мг в неделю. 6 человек принимали сульфасалазин в дозе $1,6 \pm (1,2; 1,8)$ грамм ежедневно, у 10 пациентов метотрексат сочетался с гидроксихлорохином 200 мг ежедневно, у 10 — метотрексат дополнялся приёмом сульфасалазина. Для купирования болевых ощущений в суставах практически все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) гели местно (в основном, кетонал крем или вольтарен эмульгель). В группе вмешательства и группе контроля физиотерапевтические процедуры не проводились. Пациентам I группы дополнительно к указанной базисной терапии предлагалась методика «отвлечённого вовлечения» с ежедневными занятиями по 20 минут с использованием виртуальных игр через VR-очки. Каждый из пациентов I группы был обучен правилам и играл в выдающуюся гоночную игру «VR X-Racer». Игрок управлял забавным звездолётом, а с помощью поворотов головы нужно было пролететь как можно дальше, огибая препятствия, а также собирать по дороге кольца, за которые начислялись бонусные очки. С каждым пройденным этапом скорость постоянно увели-

чивалась и пройти уровень было очень сложно. Также для использования прохождения трасс пациент должен был «мыслить наперёд», просчитывая наиболее комфортный маршрут. Все декорации в игре постоянно двигались, тем самым создавая новые препятствия. И для того чтоб не «врезаться», нужно было увлечься этим виртуальным пространством и активно участвовать в нём. Этим и занимались пациенты I группы ежедневно на протяжении двух недель, играя по 20 минут 1 раз в день.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием 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-й и 75-й 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.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по клиническим проявлениям заболевания, длительности болезненного процесса, показателям активности и выраженности болевого синдрома (табл. 1) до начала исследования.

На фоне применения методики «отвлечённого вовлечения» с использованием VR-очков у пациентов I группы отмечено снижение выраженности болевого синдрома на 29,62% (или с 5,4 (5; 5,9) см до 3,8 (3,2; 4) см), тогда как в группе сравнения уменьшение боли составило 18,97%. В I группе отмечено более раннее (на 3 дня) начало значимого развития анальгетического эффекта по сравнению с контрольной группой. Суммарная продолжительность боли в течение суток после курса VR-терапии составила 8,6 (8,2; 9,2) часов, снижение общего времени, проведённого в ощущении боли, — на 37,5% (тогда как в группе сравнения снижение общей продолжительности боли в течение суток — только на 26,0%). Отмечено снижение потребности в дополнительном применении НПВС по общей дозе в группе наблюдения на 48%, а в группе сравнения — только на 26%.

В табл. 2 приведены результаты оценки выраженности боли по отдельным суставам и в

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа	
	I (вмешательства) n = 28	II (контроля) n = 20
Возраст на момент исследования	47,2 (41,1; 52,2)	46,8 (40,3; 52,3)
Возраст дебюта РА	29,5 (26; 32,8)	31 (26; 35,4)
Длительность РА	9 (5,6; 12)	9,2 (4,9; 13,2)
DAS 28	4,6 (4,2; 5,9)	4,6 (4,4; 5,8)
RAPID3 $M \pm SD$	13,2 (9; 16,7)	13,4 (9,1; 17)
Боль по ВАШ	5,7 (5; 6,1)	5,8 (5,1; 6,2)
КЖ по ВАШ	6,3 (5,2; 7,1)	6,4 (5,8; 7,1)
% времени боли в сутки	77,3%	76,8%
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	9,2 (7,4; 10,6)	9,9 (8,2; 11,6)
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	286 (268; 308,3)	278 (264; 301)
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	3,5 (3; 4)	3,5 (3,1; 4)
Гемоглобин г/л	126 (115; 138)	118 (110; 137)
СОЭ мм/ч	34,6 (30,3; 41)	35,1 (30,8; 42,1)
СРБ мг/л	51,8 (41; 59,6)	50 (41,6; 56,9)
РФ МЕ/мл	73 (63; 89)	71 (60; 90)
НПВС доза мг/сут	58,4 (42; 68)	60 (49; 72)
МТ доза мг в неделю	15,6 (13; 17,1)	15,8 (12,9; 17,8)
ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$	24,8 (19,7; 31,9)	24,6 (20; 32)

Примечание: здесь и далее показатели представлены в виде $Me [Q1;Q2]$, где Me — медиана, $[Q1;Q2]$ — 25-й и 75-й процентиля, соответственно.

Таблица 2

Результаты оценки выраженности боли по отдельным суставам и в целом по группам больных с ревматоидным артритом (по мнению пациента) в периоде наблюдения

Показатели	Группа вмешательства			Группа контроля		
	Исх	2 недели	%	Исх	2 недели	D
Мелкие суставы кисть	5,6 (5; 6,3)	3,4* (3,1; 3,8)	39,30	6,1 (5,8; 6,4)	4,8* (4; 5,1)	21,31
Коленные	6,6 (5,9; 6,9)	4,7 (3,9; 5,2)	28,78	5,7 (4,9; 6,1)	5,1 (5,6; 6,1)	10,52
Плечевые	6,2 (5,6; 6,6)	3,6 (3,3; 4,1)	40,32	5,4 (5,2; 5,5)	4,6 (4,2; 5)	14,81
Коктевые	4,8 (4,6; 5,1)	2,7* (2,3; 3)	43,75	4,1 (3,8; 4,3)	3,55 (3,4; 3,6)	13,41
Л/запястные	5,7 (4,3; 6)	3,3* (3; 4)	42,10	5,5 (5,1; 5,9)	4,52 (4; 4,6)	16,54
Г/стопные	5,5 (5,3; 5,9)	3,3 (3,1; 3,5)	40,00	5,6 (5,3; 5,9)	4,4 (4,1; 4,7)	21,42
Т/бедренные	6,3 (6; 6,6)	3,3* (3,1; 3,4)	47,62	6,3 (6,1; 6,5)	4,8 (4,6; 5)	23,81
Боль в целом	5,4 (5; 5,9)	3,8* (3,2; 4)	29,62	5,8 (5,6; 6)	4,7 (4,1; 4,9)	18,97
% времени с болью	77,3%	39,8%	37,5	76,8%	50,8%	26,0
КЖ по RAPID-3	13,6 (11; 15)	5,9 (5; 6,9)*	56,62	13,8 (11; 15,6)	8,2 (7,6; 9)	40,58

Примечание: * p < 0,05.

целом по оценке пациента в сравнительном аспекте обеих групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне использования методики отвлеченной вовлеченности у пациентов с РА, получающих стандартную базисную терапию, удаётся более чем в 2 раза интенсивнее снижать болевые ощущения практически во всех суставах. Анальгетическая эффективность метода реализуется на 4-й день и характеризуется значимым улучшением качества жизни по опроснику RAPID-3, чем в группе, не получающей виртуальные вмешательства.

Обсуждение

В последние годы широко обсуждается возможность использования виртуальных технологий для снижения лекарственной нагрузки при купировании болевых ощущений у пациентов с различными заболеваниями [26]. Имеются рандомизированные контролируемые исследования пилотного и проспективного планов, в которых методика виртуальных воздействий использована для купирования острых и хронических болей, в частности при цефалгии, фибромиалгии, онкологической патологии [27, 28, 29, 30].

Для пациентов с РА немедикаментозная терапия боли имеет особое значение, так как в большинстве случаев эти больные имеют достаточно

много коморбидных состояний, в частности кардиоваскулярных, которые ограничивают возможности использования традиционной анальгетической терапии. В частности, в литературе широко обсуждается вопрос о важности влияния коморбидных состояний на продолжительность жизни и смертность пациентов с РА [31], что значимо для улучшения будущего клинического ведения РА. Интересно, что дополнительный риск сердечно-сосудистых повреждений не может быть объяснён только традиционными факторами риска [32, 33]. Показано, что принятая в современных рекомендациях парадигма терапии «лечение до достижения цели» базисными средствами (обозначаемыми аббревиатурой DMARD) создаёт условия не только для коррекции активности аутоиммунного процесса и профилактики дегенеративных повреждений суставов, но и профилактирует поражение сердечно-сосудистой системы, тогда как применение кортикостероидов и НПВП повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА [34, 35]. В указанном аспекте сам факт наличия болевых ощущений значим для тяжести депрессивных настроений и выраженности тревоги и беспокойства [36], что ухудшает результаты медикаментозной терапии, приверженность к лечению, доверие к лечащему врачу. Применение виртуальных методов воздействия по ме-

тодике вовлечённой отвлечённости позволяет реализовывать три различных механизма: отвлечение, нейромодуляцию и терапию с постепенным воздействием, — что в настоящее время рассматривается как возможная дополнительная немедикаментозная терапия различных болевых синдромов [37, 38]. В нашем исследовании также подтверждена дополнительная анальгетическая возможность использования виртуальных воздействий с применением VR-технологий в лечении больных с ревматоидным артритом. Вместе с тем остаются ещё не решёнными вопросы о длительности сохранения анальгетического эффекта после прекращения виртуальных воздействий, об индивидуальной реакции пациентов и возможности формирования игровой зависимости, о сохранении адекватной приверженности к базисной медикаментозной терапии на фоне использования виртуальных методов анальгезии.

Заключение

В коротком двухнедельном исследовании анальгетической эффективности виртуальных технологий с использованием методики отвле-

чённой вовлечённости у пациентов с ревматоидным артритом установлена дополнительная значимая эффективность в снижении болевых проявлений практически во всех суставах на фоне традиционной базисной терапии.

Низкая стоимость технологии, её немедицинский характер и легкость технического выполнения привлекает внимание к использованию данного воздействия в стационарных условиях. Однако требуется дальнейшее наблюдение за результатами исследования для разрешения вопросов длительности сохранения обезболивающего эффекта, возможности и целесообразности использования подобных влияний в домашних условиях, возможности развития игровой зависимости или иных реакций, ограничивающих использование методики.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кресс Х., Каратеев А.Е., Кукушкин М.Л. Эффективный контроль боли: научно обоснованные терапевтические подходы. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2016;24(12):757-764. eLIBRARY ID: 26477395
2. Monti S, Caporali R. Chronic pain: the burden of disease and treatment innovations. Reumatismo. 2015;67(2):35-44. doi: 10.4081/reumatismo.2015.840.
3. Blyth FM, Noguchi N. Chronic musculoskeletal pain and its impact on older people. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(2):160-168. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.004
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15-21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
5. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
6. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
7. Friedman BW, Gensler S, Yoon A, Nerenberg R, Holden L, Bijur PE, et al. Predicting three-month functional outcomes after an ED visit for acute low back pain. Am J Emerg Med. 2017;35(2):299-305. doi: 10.1016/j.ajem.2016.11.014.
8. Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. Pain Physician. 2017;20(6):487-500. PMID: 28934779.
9. Beneciuk JM, Lentz TA, He Y, Wu SS, George SZ. Prediction of Persistent Musculoskeletal Pain at 12 Months: A Secondary Analysis of the Optimal Screening for Prediction of Referral and Outcome (OSPRO) Validation Cohort Study. Phys Ther. 2018;98(5):290-301. doi: 10.1093/ptj/pzy021..
10. Gerhart JL, Burns JW, Bruehl S, Smith DA, Post KM, Porter LS, et al. Variability in negative emotions among individuals with chronic low back pain: relationships with pain and function. Pain. 2018;159(2):342-350. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001102
11. Kawahara K, Hohjoh H, Inazumi T, Tsuchiya S, Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. Biochim Biophys Acta. 2015;1851(4):414-21. doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.008
12. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. Am Psychol. 2014;69(2):119-30. doi: 10.1037/a0035514
13. World Health Organization. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment throughout the life course. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2014;28(2):130-4. doi: 10.3109/15360288.2014.911801
14. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Самигулина Р.Р., Несмеянова О.Б., Куликов А.И., и др Ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ-И»). Современная ревматология. 2019;13(2):25–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-25-30
15. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management. Int J Biochem Cell Biol. 2019;114:105568. doi: 10.1016/j.biocel.2019.105568.
16. Alemanno F, Houdayer E, Emedoli D, Locatelli M, Mortini P, Mandelli C, et al. Efficacy of virtual reality to reduce chronic low back pain: Proof-of-concept of a non-pharmacological approach on pain, quality of life, neuropsychological and functional outcome. PLoS One. 2019;14(5):e0216858. doi: 10.1371/journal.pone.0216858.
17. Stewart D, Mete M, Groninger H. Virtual reality for pain management in patients with heart failure: Study rationale

- and design. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;16:100470. doi: 10.1016/j.conctc.2019.100470. Erratum in: *Contemp Clin Trials Commun.* 2020;20:100689.
18. Freitas DMO, Spadoni VS. Is virtual reality useful for pain management in patients who undergo medical procedures? *Einstein (Sao Paulo).* 2019;17(2):eMD4837. doi: 10.31744/einstein_journal/2019MD4837.
 19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
 20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
 21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1892.
 22. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом: метод. пособие для врачей. — М.: Крас. звезда, 2003.
 23. Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-8. doi: 10.1002/art.1780380107
 24. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y. RAPID3—an index of physical function, pain, and global status as "vital signs" to improve care for people with chronic rheumatic diseases. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67(2):211-25.
 25. Старкова А.С., Амирджанова В.Н. Валидация русскоязычной версии опросника RAPID-3. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):36-40. eLIBRARY ID: 17111464
 26. Pourmand A, Davis S, Marchak A, Whiteside T, Sikka N. Virtual Reality as a Clinical Tool for Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(8):53. doi: 10.1007/s11916-018-0708-2
 27. Gupta A, Scott K, Dukewich M. Innovative Technology Using Virtual Reality in the Treatment of Pain: Does It Reduce Pain via Distraction, or Is There More to It? *Pain Med.* 2018;19(1):151-159. doi: 10.1093/pm/pnx109.
 28. Jones T, Moore T, Choo J. The Impact of Virtual Reality on Chronic Pain. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167523. doi: 10.1371/journal.pone.0167523.
 29. Jin W, Choo A, Gromala D, Shaw C, Squire P. A Virtual Reality Game for Chronic Pain Management: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Stud Health Technol Inform.* 2016;220:154-60. PMID: 27046570.
 30. Garrett BM, Tao G, Taverner T, Cordingley E, Sun C. Patients perceptions of virtual reality therapy in the management of chronic cancer pain. *Heliyon.* 2020;6(5):e03916. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03916.
 31. Canning J, Siebert S, Jani BD, Mair FS, Nicholl BI. Examining the relationship between rheumatoid arthritis, multimorbidity and adverse health-related outcomes: A systematic review protocol. *J Comorb.* 2020;10:2235042X20906657. doi: 10.1177/2235042X20906657.
 32. Nikiphorou E, de Lusignan S, Mallen CD, Khavandi K, Bedarida G, Buckley CD, et al. Cardiovascular risk factors and outcomes in early rheumatoid arthritis: a population-based study. *Heart.* 2020;106(20):1566-1572. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316193
 33. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdaahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
 34. Burggraaf B, van Breukelen-van der Stoep DF, de Vries MA, Klop B, Liem AH, van de Geijn GM, et al. Effect of a treat-to-target intervention of cardiovascular risk factors on subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):335-341. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214075.
 35. Cho SK, Kim D, Won S, Lee J, Park B, Jang EJ, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on cardiovascular risk in Asian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(4):501-506. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.002.
 36. Machin AR, Babatunde O, Haththotuwa R, Scott I, Blagojevic-Bucknall M, Corp N, et al. The association between anxiety and disease activity and quality of life in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1471-1482. doi: 10.1007/s10067-019-04900-y. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2020 Feb 4; PMID: 31897960.
 37. Tack C. Virtual reality and chronic low back pain. *Disabil Rehabil Assist Technol.* 2019;1-9. doi: 10.1080/17483107.2019.1688399. Epub ahead of print.
 38. Darnall BD, Krishnamurthy P, Tsuei J, Minor JD. Self-Administered Skills-Based Virtual Reality Intervention for Chronic Pain: Randomized Controlled Pilot Study. *JMIR Form Res.* 2020;4(7):e17293. doi: 10.2196/17293.

Информация об авторах

Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-5275-3261. E-mail: yeliseyeva@mail.ru.

Коробко Светлана Юрьевна, студентка 5 курса, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-6587-4740, e-mail: korobko-sveta@mail.ru.

Сидорова Анна Владимировна, студентка 5 курса, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0002-2535-6762, e-mail: lerua09@mail.ru.

Малхасян Ирма Гагиковна, к.м.н., доц., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0001-5961-3184, e-mail: irma-malkasyan@mail.ru

Information about the authors

Liudmila N. Eliseeva, Dr. Sci. (Med), Prof, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia ORCID 0000-0002-5275-3261. E-mail: yeliseyeva@mail.ru.

Svetlana Y. Korobko, student of Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia, ORCID 0000-0002-6587-4740, e-mail: korobko-sveta@mail.ru.

Anna V. Sidorova, student of Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0002-2535-6762, e-mail: lerua09@mail.ru.

Irma G. Malkhasyan, Cand. Sci. (Med) Associate Professor, Kuban State Medical University; Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0001-5961-3184, e-mail: irma-malkasyan@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101

СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Москва, Россия

Цель: изучить связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. **Материалы и методы:** в исследование включены 165 пациентов (92 мужчины — 55,8%, и 73 женщины — 44,2%, средний возраст — 59,9 лет), проходивших лечение на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. с диагнозом COVID-19. Всем пациентам выполнены общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), компьютерная томография (КТ) легких. Тяжесть клинического состояния оценивалась по шкалам ШОКС-КОВИД и NEWS-2. **Результаты:** более тяжёлое клиническое состояние пациентов и большая выраженность поражения легких при поступлении были статистически значимо ассоциированы со снижением количества эритроцитов и гемоглобина, а также с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была статистически значимо связана с клиническим состоянием пациентов, оценённым по ШОКС-КОВИД ($r=0,61$, $p<0,001$) и маркером воспаления СРБ ($r=0,55$, $p<0,001$). Повышение абсолютного числа нейтрофилов (N), снижение абсолютного числа лимфоцитов (L) и, как следствие, увеличение индекса соотношения N/L были маркерами более тяжёлого течения заболевания. Именно индекс N/L имел максимальный коэффициент корреляции с наиболее часто используемым маркером системного воспаления СРБ ($r=0,50$, $p<0,001$). Снижение уровня СРБ к выписке было связано со статистически значимым снижением СОЭ ($r=0,36$, $p<0,001$), индекса соотношения уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L) ($r=0,39$, $p<0,001$), увеличением ширины распределения эритроцитов (RDW-SD $r=0,25$, $p<0,01$; RDW-CV $r=0,57$, $p<0,001$). **Выводы:** наиболее информативными показателями общего анализа крови при поступлении в стационар, позволяющими оценить тяжесть течения заболевания, являются ширина распределения эритроцитов, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и СОЭ.

Ключевые слова: COVID-19, общий анализ крови, RDW, СОЭ.

Получено: 19.01.2021. **Принято к печати:** 03.03.2021.

Для цитирования: Н.С. Губенко, А.А. Будко, А.Г. Плисюк, Я.А. Орлова Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):90-101. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.

Контактное лицо: Губенко Никита Сергеевич, gubenkons@icloud.com.

ASSOCIATION OF GENERAL BLOOD COUNT INDICATORS WITH THE SEVERITY OF COVID-19 IN HOSPITALIZED PATIENTS

N.S. Gubenko, A.A. Budko, A.G. Plisyuk, I.A. Orlova

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Purpose: to study the relationship of the indicators of the general blood test with the severity of the course of COVID-19 in hospitalized patients. **Materials and methods:** the study included 165 patients (92 men — 55.8%, and 73 women — 44.2%, the average age — 59.9 years) who were treated at the Moscow State University Medical Center in the period from April to June 2020 with a diagnosis of COVID-19. All patients underwent: general blood test, CRP, CT of the lungs. The severity of the clinical condition was assessed using the SHOCK-COVID and NEWS-2 scales. **Results:** a more severe clinical condition of patients and a greater severity of lung damage on admission were statistically significantly associated with a decrease in the number of red blood cells and hemoglobin, as well as with a greater width of the distribution of red blood cells (RDW-SD). The rate of erythrocyte sedimentation (ESR) was significantly associated with the clinical condition of patients evaluated by SHOCK-COVID ($r=0.61$, $p<0.001$) and the marker of CRP inflammation ($r=0.55$, $p<0.001$). An increase in the absolute number of neutrophils (N), a decrease in the absolute number of lymphocytes (L), and, as a result, an increase in the N/L ratio index was a marker of a more severe course of the disease. It was the N/L index that had the maximum correlation coefficient with the most commonly used marker of systemic inflammation - CRP ($r=0.50$, $p<0.001$). The decrease in the level of CRP by discharge was associated with a significant decrease in ESR ($r=0.36$, $p<0.001$), the index of the ratio of neutrophil and lymphocyte levels (N/L) ($r=0.39$, $p<0.001$), and an increase in the width of the distribution of red blood cells

(RDW-SD $r=0.25$, $p<0.01$; RDW-CV $r=0.57$, $p<0.001$). **Conclusions:** the most informative indicators of the general blood test at admission to the hospital, allowing to assess the severity of the disease — the width of the distribution of red blood cells, the index of the ratio of neutrophils to lymphocytes and ESR.

Key words: COVID-19, general blood test, RDW, ESR.

Received: 19.01.2021. **Accepted:** 03.03.2021.

For citation: Gubenko N.S., Budko A.A., Plisyuk A.G., Orlova I.A. Association of general blood count indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):90-101. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101.

Corresponding author: Nikita S. Gubenko, gubenkons@icloud.com.

Введение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции врачи нуждаются в инструментах, способных с высокой точностью оценивать тяжесть заболевания, прогноз, эффективность проводимой терапии. Эти инструменты должны не только обладать высокой чувствительностью и специфичностью, но и быть доступными, экономичными и удобными в применении.

Цель исследования — изучить связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены 165 пациентов (92 мужчины — 55,8%, и 73 женщины — 44,2%), проходивших лечение на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. с диагнозом COVID-19. Диагноз COVID-19 подтверждали путем забора мазка из ротоглотки с последующим ПЦР-анализом на SARS-CoV-2. Возраст пациентов — от 24 до 96 лет, в среднем составил 59,9 лет (ИР = 46,9 – 66,9 лет).

Исследование уровня биохимических показателей крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе AU480 Beckman Coulter, Германия. Общий анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе XN 2000 Sysmex Corporation, Япония. Исследование показателей гемостаза проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA-Compact Diagnostica Stago SAS, Франция.

КТ легких и органов грудной клетки выполнялась на 32-рядном компьютерном томографе Somatom Score производства компании Siemens (ФРГ). Исследования проводились с толщиной среза 1 мм.

При первом исследовании использовался стандартный протокол КТ с напряжением тока на трубке 120 кВ и автоматическим модулированием силы тока на трубке в диапазоне 200–400 мА, при повторных КТ применяли протокол низкодозной КТ с уменьшенными параметрами напряжения тока на трубке (100 или 110 кВ) и автоматической модуляцией тока на трубке в диапазоне 40–120 мА. При стандартном про-

токоле средняя лучевая нагрузка составляла $3,9\pm 0,4$ мЗв, при низкодозном — $0,9\pm 0,2$ мЗв. Исследования КТ выполнялись при поступлении и выписке пациента, в период госпитализации их повторяли по мере клинической необходимости, но не реже, чем один раз в 5 дней.

Все полученные изображения в формате DICOM хранились в радиологической информационной сети (PACS/RIS) МНОЦ МГУ. Для обработки и анализа КТ использовались рабочие станции Syngo.via (Siemens). При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объёма зон инфильтрации и консолидации лёгких, рекомендованная Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 МЗ РФ 6–9-й версий (КТ1–КТ4), а также программы количественного анализа инфильтративных изменений лёгких при КОВИ-пневмониях «Мультивокс» (разработчик — компания «Гаммамед», Москва) и «Botkin.AI (разработчик – компания «Интелоджик», Москва).

Для объективизации тяжести клинического состояния и адекватной оценки эффектов проводимой терапии мы использовали две шкалы. Во-первых, оригинальную шкалу оценки клинического состояния больных с коронавирусной инфекцией (ШОКС-КОВИД), опубликованную ранее [1]. Эта шкала включает клиническую оценку тяжести заболевания, степень воспаления, риск тромбозов (D-димер) и тяжесть поражения лёгких, по данным КТ (табл. 1).

Во-вторых, шкалу тяжести дистресс-синдрома NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированную для пациентов с COVID-19 (рис. 1) [2].

В качестве дополнительной меры оценки тяжести течения заболевания также определяли срок госпитализации.

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-

Таблица 1

**Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КОВИД-19 (ШОКС-КОВИД)
(модификация Мареева В.Ю., 2020)**

Параметр	Величина	Баллы
ЧДД в покое	<18	0
	18-22	1
	23-26	2
	>26 (или ИВЛ)	3
Температура тела, °С	35,5-37	0
	37,1-38,5	1
	>38,5	2
SaO ₂ , %	>93	0
	90-92,9	1
	<90	2
Вентиляция	Не требуется	0
	Низко потоковая вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВЛ в ОРИТ	3
СРБ, мг/дл	<10	0
	10-60	1
	60-120	2
	>120	3
Д-димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51-2,00	1
	2,01-5,00	2
	>5,00	3
МСКТ поражение легких, %	Нет пневмонии	0
	0-24	1
	25-49	2
	50-74	3
	75-100	4
ВСЕГО	МАКСИМУМ	20

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений; SaO₂ — сатурация кислорода; СРБ — С-реактивный белок; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

Пирсона. Поскольку распределение изучаемых показателей было признанным отличным от нормального, данные представляли как медиану (50%) и интерквартильный размах (25%; 75%). Для сравнения двух несвязанных совокупностей применяли тест Манна-Уитни, а для сравнения данных в двух связанных совокупностях — тест Вилкоксона. При проведении корреляционного анализа использовали тест Спирмана. Различия считали статистически значимыми при значении p менее 0,05.

Результаты

На первом этапе работы мы провели сравнительный анализ изменений показателей общего

анализа крови на момент поступления пациента в стационар и на момент выписки из стационара. Данные представлены в табл. 2. Был выявлен ряд изменений, характерных для течения заболевания от момента госпитализации до выписки.

Выявленные изменения, с одной стороны, характеризуют процессы, происходящие в организме пациента под действием SARS-CoV-2, с другой стороны, они могут отражать динамику течения заболевания. Вероятно, оценка данных показателей в качестве мониторинга тяжести заболевания и эффективности лечения может быть целесообразна.

На следующем этапе работы были проанализированы клиничко-лабораторные показатели,

Early warning score for 2019-nCoV Infected Patients							
PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Age				<65			≥65
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Consciousness				Alert			Drowsiness Lethargy Coma Confusion
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	

Early warning rules for 2019-nCoV Infected Patients					
Score	Risk Grading	Warning Level	Monitoring Frequency	Clinical Response	Solution
0	/		Q12h	Routine Monitoring	/
1 - 4	Low	Yellow	Q6h	Bedside evaluation by nurse	Maintain existing monitoring/ Increase monitoring frequency/ Inform doctor
5 - 6 or 3 in one parameter	Medium	Orange	Q1-2h	Bedside nurse notifies doctor for evaluation	Maintain existing treatment/ Adjust treatment plan/ CCRRT* remote consultation
≥7	High	Red	Continuous	Bedside nurse notifies doctor for emergency bedside evaluation/ CCRRT remote consultation	CCRRT on-site consultation
≥7	High	Black	Continuous	✓ Patients are extremely severe with irreversible end-stage diseases facing death, such as serious irreversible brain injury, irreversible multiple organ failure, end-stage chronic liver or lung disease, metastatic tumors, etc. ✓ Should be discussed urgently by the expert group about the admission decision.	

Рисунок 1. Шкала тяжести дистресс синдрома NEWS-2 (Reproduced from: Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardizing the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP, 2017), модернизированная для пациентов с COVID-19.

связанные с тяжестью состояния пациентов при поступлении в стационар. Данные представлены в табл. 3. Проведенный анализ позволил выделить параметры, которые на момент госпитализации были связаны со всеми критериями оценки степени тяжести заболевания, перечисленными выше (число эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, число лимфоцитов и соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов). Выявленные факторы обладают большим значением в оценке статуса пациента при поступлении в стационар.

Нам также было важно оценить связь показателей общего анализа крови с уровнем С-реактивного белка (СРБ), выбранного в качестве маркера воспаления. СРБ положительно коррелировал с числом лейкоцитов, уровнем гемоглобина, шириной распределения эритроцитов, числом нейтрофилов, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов; отрицательно — с числом эритроцитов, уровнем гематокрита, числом лимфоцитов, числом моноцитов и эозинофилов.

Таким образом, можно выделить параметры общего анализа крови, которые на момент госпитализации имели наибольшее значение в

отношении прогноза заболевания: число эритроцитов, ширина распределения эритроцитов, число лимфоцитов, соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

На завершающем этапе работы была проанализирована связь между изменением изучаемых показателей за период госпитализации. Данные представлены в табл. 4. К сожалению, не удалось выявить ни одного фактора, изменявшегося в соответствии с динамикой параметров по модифицированной шкале NEWS-2. Несколько закономерностей были выявлены для шкалы ШОКС-КОВИД и степени поражения легких, по данным КТ.

Важной представлялась оценка связи динамики показателей общего анализа крови с динамикой уровня С-реактивного белка, выбранного в качестве маркера воспаления. СРБ положительно коррелировал с динамикой соотношением нейтрофилов и лимфоцитов; отрицательно — с динамикой эритроцитов, гематокрита, среднего объема эритроцита, тромбоцитов, ширины распределения эритроцитов, лимфоцитов, моноцитов и базофилов.

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19

	При поступлении	При выписке	Разница показателей	Изменения	p-value
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты (WBC)					
Нижний квартиль	4,45	4,67	-1,283	---	0,2332
Медиана	5,51	5,76	0,315		
Верхний квартиль	7,01	6,86	1,57		
Эритроциты (RBC)					
Нижний квартиль	4,383	4,113	-0,53	↓	<0,0001
Медиана	4,705	4,44	-0,28		
Верхний квартиль	5,03	4,758	0,01		
Гемоглобин (HGB)					
Нижний квартиль	13,73	12,6	-2,5	↓	<0,0001
Медиана	15,35	14,6	-1		
Верхний квартиль	127,8	125,8	0,1		
Гематокрит (HCT)					
Нижний квартиль	39,75	37,25	-4,6	↓	<0,0001
Медиана	42,1	40,5	-2,45		
Верхний квартиль	45,38	43,08	0,125		
Средний объем эритроцита (MCV)					
Нижний квартиль	86,9	87,75	-0,9	↑	0,0380
Медиана	89,65	90,3	0,3		
Верхний квартиль	92,3	92,48	1,6		
Среднее содержание гемоглобина (MCH)					
Нижний квартиль	28,6	28,63	-0,3	↓	0,0202
Медиана	29,6	29,6	-0,1		
Верхний квартиль	30,6	30,8	0,2		
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)					
Нижний квартиль	32	32	-1	↓	0,0017
Медиана	33	33	0		
Верхний квартиль	34	34	0		
Тромбоциты (PLT)					
Нижний квартиль	168,5	249	28	↑↑	<0,0001
Медиана	204	316	102		
Верхний квартиль	252,5	397	185		
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)					
Нижний квартиль	12,2	12,1	0,04	---	0,3546
Медиана	12,75	12,7	0,14		
Верхний квартиль	13,5	13,4	0,22		
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)					
Нижний квартиль	39,73	39,9	-0,3	---	0,0604
Медиана	42,25	42,1	-0,05		
Верхний квартиль	44,8	44,2	0,2		
Нейтрофилы (NEUT)					
Нижний квартиль	2,6	2,275	-1,945	↓	0,0002
Медиана	3,74	2,855	-0,545		
Верхний квартиль	5,06	3,945	0,5725		

1	2	3	4	5	6
Лимфоциты (LYM)					
Нижний квартиль	0,9	1,403	0,23	↑↑	<0,0001
Медиана	1,22	1,83	0,555		
Верхний квартиль	1,61	2,278	0,8775		
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)					
Нижний квартиль	1,92	1,219	-2,586	↓↓	<0,0001
Медиана	2,978	1,55	-1,199		
Верхний квартиль	4,669	2,13	-0,3319		
Моноциты (Mon)					
Нижний квартиль	0,3125	0,4425	-0,02	↑	<0,0001
Медиана	0,44	0,58	0,11		
Верхний квартиль	0,58	0,74	0,34		
Эозинофилы (EO)					
Нижний квартиль	0	0,07	0,04	↑↑	<0,0001
Медиана	0,01	0,11	0,09		
Верхний квартиль	0,03	0,17	0,14		
Базофилы (Bas)					
Нижний квартиль	0,01	0,02	0,01	↑↑	<0,0001
Медиана	0,01	0,02	0,01		
Верхний квартиль	0,02	0,04	0,02		
Нормобласты (NRBC)					
Нижний квартиль	0	0	0	---	0,2653
Медиана	0	0	0		
Верхний квартиль	0	0	0		
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)					
Нижний квартиль	17	12,08	-25,1	---	0,4085
Медиана	27	30,5	-8,1		
Верхний квартиль	44,5	46	7		
С-реактивный белок (СРБ)					
Нижний квартиль	14,82	2,77	-94,17	↓↓	<0,0001
Медиана	48,37	5,545	-40,79		
Верхний квартиль	99,74	11,62	-6,24		
Шкала ШОКС-КОВИД (shocks)					
Нижний квартиль	3	1	-3	↓↓	<0,0001
Медиана	4	2	-2		
Верхний квартиль	5	3	-1		
Модифицированная шкала NEWS-2 (news)					
Нижний квартиль	1	0	-2	↓	<0,0001
Медиана	2	1	-1		
Верхний квартиль	4	3	0		
Степень поражения легких по КТ					
Нижний квартиль	3,65	4,325	-8,4	---	0,0538
Медиана	8,8	8,85	-1,3		
Верхний квартиль	18,75	19,08	3,1		

Таблица 3

Связь лабораторных показателей пациентов, включённых в исследование, с тяжестью COVID-19 при поступлении в стационар

		shocks	news	КТ	СРБ
Возраст	r	0,292	0,381	0,140	0,222
	p	0,0031	0,0001	0,1530	0,0041
Лейкоциты (WBC)	r	0,107	0,141	0,106	0,308
	p	0,2875	0,1564	0,2857	0,0001
Эритроциты (RBC)	r	-0,288	-0,309	-0,250	-0,368
	p	0,0037	0,0016	0,0104	<0,0001
Гемоглобин (HGB)	r	-0,194	-0,216	-0,261	0,387
	p	0,0537	0,0292	0,0074	<0,0001
Гематокрит (HCT)	r	-0,186	-0,230	-0,229	-0,385
	p	0,0637	0,0200	0,0195	<0,0001
Тромбоциты (PLT)	r	0,051	0,179	0,135	0,138
	p	0,6136	0,0719	0,1732	0,0788
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)	r	0,170	0,150	0,200	0,201
	p	0,0909	0,1324	0,0413	0,0098
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)	r	0,253	0,219	0,239	0,205
	p	0,0111	0,0270	0,0144	0,0083
Нейтрофилы (NEUT)	r	0,199	0,203	0,223	0,431
	p	0,0462	0,0393	0,0221	<0,0001
Лимфоциты (LYM)	r	-0,350	-0,234	-0,253	-0,357
	p	0,0003	0,0175	0,0092	<0,0001
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)	r	0,304	0,269	0,264	0,504
	p	0,0020	0,0060	0,0064	<0,0001
Моноциты (Mon)	r	-0,233	0,036	-0,375	-0,292
	p	0,0196	0,7196	0,0001	0,0002
Эозинофилы (EO)	r	-0,335	-0,012	-0,238	-0,174
	p	0,0007	0,9010	0,0151	0,0258
Базофилы (Bas)	r	-0,192	-0,051	-0,190	-0,103
	p	0,0562	0,6134	0,0534	0,1911
Нормобласты (NRBC)	r	0,040	-0,136	0,180	0,051
	p	0,6952	0,1738	0,0679	0,5167
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	r	0,420	0,214	0,385	0,527
	p	<0,0001	0,0306	0,0001	<0,0001
С-реактивный белок (СРБ)	r	0,776	0,277	0,507	-
	p	<0,0001	0,0046	<0,0001	-

Таблица 4

Взаимосвязь динамики изучаемых показателей за время госпитализации

		shocks	news	КТ	СРБ
1	2	3	4	5	6
Лейкоциты (WBC)	r	0,181	0,124	0,160	-0,010
	p	0,1370	0,2291	0,1349	0,9026

1	2	3	4	5	6
Эритроциты (RBC)	r	0,050	-0,022	-0,049	-0,201
	p	0,6834	0,8334	0,6443	0,0109
Гемоглобин (HGB)	r	0,019	-0,023	-0,090	-0,023
	p	0,8763	0,8259	0,3993	0,7714
Гематокрит (HCT)	r	0,000	-0,009	-0,075	-0,239
	p	0,9975	0,9293	0,4843	0,0025
Средний объем эритроцита (MCV)	r	-0,306	-0,011	-0,154	-0,246
	p	0,0099	0,9154	0,1469	0,0018
Среднее содержание гемоглобина (MCH)	r	-0,009	-0,031	0,069	-0,053
	p	0,9415	0,7599	0,5174	0,5103
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC)	r	0,214	0,009	0,067	0,116
	p	0,0752	0,9274	0,5313	0,1449
Тромбоциты (PLT)	r	-0,223	0,033	-0,108	-0,351
	p	0,0638	0,7479	0,3119	<0,0001
Ширина распределения эритроцитов (RDW-CV)	r	-0,212	0,082	-0,156	-0,566
	p	0,0799	0,4262	0,1433	<0,0001
Ширина распределения эритроцитов (RDW-SD)	r	-0,137	-0,017	0,080	-0,250
	p	0,2573	0,8679	0,4512	0,0015
Нейтрофилы (NEUT)	r	0,211	0,116	0,139	0,099
	p	0,0802	0,2584	0,1931	0,2179
Лимфоциты (LYM)	r	-0,115	0,022	-0,121	-0,276
	p	0,3409	0,8295	0,2532	0,0004
Соотношение уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L)	r	0,409	0,151	0,181	0,387
	p	0,0004	0,1371	0,0865	<0,0001
Моноциты (Mon)	r	-0,141	-0,013	0,013	-0,272
	p	0,2452	0,8971	0,9058	0,0005
Эозинофилы (EO)	r	0,066	-0,031	-0,052	0,083
	p	0,5865	0,7663	0,6237	0,3007
Базофилы (Bas)	r	-0,125	0,056	-0,283	-0,362
	p	0,3009	0,5865	0,0068	<0,0001
Нормобласты (NRBC)	r	0,048	-0,018	0,014	0,060
	p	0,6955	0,8638	0,8984	0,4566
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	r	0,605	0,133	0,114	0,360
	p	0,0005	0,3822	0,4716	0,0002
	p	0,0021	0,3112	0,5050	0,0001
С-реактивный белок (СРБ)	r	0,755	0,017	0,355	-0,010
	p	<0,0001	0,8693	0,0006	0,9026
Шкала ШОКС-КОВИД (shocks)	r		0,240	0,255	0,755
	p		0,0458	0,0334	<0,0001
Модифицированная шкала NEWS-2 (news)	r	0,240		-0,030	0,017
	p	0,0458		0,7796	0,8693
Степень поражения легких по КТ (КТ)	r	0,255	-0,030		0,355
	p	0,0334	0,7796		0,0006

Таким образом, в работе показана роль показателей общего анализа крови в оценке тяжести и прогнозировании течения COVID-19:

- Более тяжелое клиническое состояние пациентов и большая выраженность поражения легких при поступлении были статистически значимо ассоциированы со снижением количества эритроцитов и гемоглобина, а также с большей шириной распределения эритроцитов (RDW-SD).
- Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была достоверно связана с клиническим состоянием пациентов, оцененных по ШОКС-КОВИД ($r=0,61$, $p<0,001$) и маркером воспаления СРБ ($r=0,55$, $p<0,001$).
- Уровень лейкоцитов при поступлении не был достоверно связан с тяжестью состояния пациентов в нашей выборке. Однако повышение абсолютного числа нейтрофилов (N), снижение абсолютного числа лимфоцитов (L) и, как следствие, увеличение индекса соотношения N/L были маркерами более тяжелого течения заболевания. Именно индекс N/L имел максимальный коэффициент корреляции с наиболее часто используемым маркером системного воспаления СРБ ($r=0,50$, $p<0,001$).
- Снижение уровня СРБ к выписке было связано с достоверным снижением СОЭ ($r=0,36$, $p<0,001$), индекса соотношения уровней нейтрофилов и лимфоцитов (N/L) ($r=0,39$, $p<0,001$), увеличением ширины распределения эритроцитов (RDW-SD $r=0,25$, $p<0,01$; RDW-CV $r=0,57$, $p<0,001$).

Обсуждение

Широкое распространение новой коронавирусной инфекции потребовало поиска клинических и лабораторных предикторов прогрессирования заболевания, развития тяжелых форм и летальных исходов. Разработка таких предикторов позволила бы проводить стратификацию риска, направить интервенционные исследования на пациентов с повышенным риском развития тяжелого течения заболевания, оптимизировать распределение ограниченных человеческих и технических ресурсов в условиях продолжающейся пандемии. Более того, определение лабораторных параметров, позволяющих различать тяжелые и нетяжелые случаи, а также случаи с высоким или низким риском летального исхода, позволит значительно улучшить не только маршрутизацию пациентов, но и клинические протоколы лечения [3, 4].

В числе потенциальных предикторов тяжести заболевания обсуждались уровень прокальцитонина и количество тромбоцитов периферической крови [5, 6]. Однако в дальнейшем накопле-

ние клинического объема публикуемых данных о COVID-19 позволило провести более глубокий анализ лабораторных данных [4]. Значительный вклад в понимание гематологических, биохимических и иммунологических маркеров, ассоциированных с тяжестью течения заболевания и прогнозом выживаемости пациентов с COVID-19 внёс мета-анализ, проведенный Brandon M.H. et al. (2020) [6]. Всего было включено 21 исследование с участием 3377 пациентов и 33 лабораторных параметра. В то время как в 18 исследованиях ($n=2984$) сравнивали лабораторные данные между пациентами с тяжелой и нетяжелой формой COVID-19, в трех других ($n=393$) сравнивали выживших и не выживших после болезни. Согласно полученным данным, был выделен ряд показателей, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 и неблагоприятным исходом заболевания. В выборке выявлены близкие закономерности. Примечательно, что авторам удалось выявить несколько различий между когортами пациентов с тяжелым течением заболевания и пациентов, погибших от COVID-19. У пациентов с тяжелым заболеванием было только небольшое увеличение количества лейкоцитов (в среднем до $0,41 \times 10^9/\text{л}$), в то время как у умерших пациентов отмечалось более значимое увеличение этого параметра (в среднем до $4,15 \times 10^9/\text{л}$). Таким образом, у пациентов с тяжелым заболеванием значительное увеличение лейкоцитов может означать клиническое ухудшение и повышенный риск неблагоприятного исхода, вероятно, вызванного присоединением бактериальной инфекции [4].

Примечательно, что увеличение количества лейкоцитов связано с повышенным содержанием нейтрофилов, так как для лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов имела место обратная тенденция. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается снижение как CD4, так и CD8-популяций. Была выдвинута гипотеза, что выживание пациентов может быть непосредственно связано со способностями организма к пополнению запасов лимфоцитов, которые уничтожаются вирусом [7]. Тем не менее, точность данного предиктора на сегодняшний день изучена недостаточно. Кроме того, влияние на уровень лейкоцитов периферической крови оказывают многие сопутствующие заболевания и состояния, зачастую присутствующие у пациентов с COVID-19, что затрудняет использование данного диагностического и прогностического признака в качестве единственного во многих непростых клинических ситуациях. В настоящем исследовании уровень лейкоцитов при поступлении не был достоверно связан с тяжестью состояния пациентов.

Вышеперечисленное диктует необходимость поиска новых клинико-лабораторных маркеров

тяжести и прогноза COVID-19. Данные маркеры должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью, а также быть доступными для определения в стационарах любого уровня и простыми в использовании. В качестве одного из таких маркеров может быть использована ширина распределения эритроцитов (RDW) по объёму (показатель диапазона изменения эритроцитов в своих размерах) — мера того, насколько равны в размере эритроциты в крови. Обычно RDW востребован для измерения вариации размера эритроцита и показателя его гетерогенности и используется в сочетании с различными лабораторными тестами для дифференциальной диагностики заболеваний гематологической системы [8]. Выявление у пациента RDW выше нормального диапазона отражают наличие анизоцитоза, вероятно, связанного с наличием малых и/или больших эритроцитов, тогда как снижение значения данного показателя, как правило, не имеет клинического значения [9]. Недавние исследования свидетельствуют о том, что определение RDW имеет важное значение у пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфекционными заболеваниями и раком [8, 10]. Wang An-Yi et al. (2018) в своём исследовании убедительно продемонстрировали, что RDW является независимым прогностическим фактором смертности у пожилых пациентов с сепсисом. Кроме того, более высокие уровни RDW могут использоваться в качестве маркера неблагоприятных исходов у пациентов с оценкой органной недостаточности, связанной с сепсисом (qSOFA), менее 2 баллов [11]. Сходные результаты были продемонстрированы в исследованиях других авторов, подтвердивших возможность использования RDW в качестве прогностического маркера для оценки 28-дневной выживаемости пациентов с тяжёлым сепсисом или септическим шоком [12, 13]. Следует отметить, что такие же данные получены и для неонатального сепсиса [14, 15]. Тем не менее, для подтверждения сделанных выводов необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Оценка прогностической значимости определения RDW у пациентов с COVID-19 была проведена в ряде исследований. Lippi G. et al. [6] провели анализ данных трех исследований, в которые были включены 11445 пациентов с COVID-19 (2654 из них — с тяжёлым течением). Во всех исследованиях, включённых в анализ, RDW был выше у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, по сравнению с пациентами с лёгким течением (в среднем на 0,69%, 95% ДИ = 0,40-0,98%; $p < 0,001$) [16].

Сходные данные были получены коллективом Lorente L. et al. в отношении 30-дневной выживаемости пациентов с COVID-19. Факторами,

определяющими неблагоприятный прогноз, были возраст ($p=0,004$), высокий показатель RDW ($p=0,001$), уровень мочевины ($p < 0,001$), оценка по APACHE-II ($p < 0,001$) и SOFA ($p < 0,001$), а также более низкое количество тромбоцитов ($p=0,007$) и pH крови ($p=0,008$). Анализ множественной бинарной логистической регрессии показал, что RDW является независимым фактором 30-дневной выживаемости пациентов после учета всех перечисленных выше факторов. Авторы, однако, не обнаружили значительных различий в прогностической способности между RDW и шкалой SOFA ($p=0,66$) или между RDW и шкалой APACHE-II ($p=0,12$) [17]. В настоящем исследовании RDW имела достоверную положительную связь с тяжестью пациентов при поступлении.

В ряде работ показано, что информативным критерием, позволяющим выявить больных с тяжёлыми формами новой коронавирусной инфекции, является уровень лимфоцитов в общем анализе крови [18]. В настоящей работе снижение уровня лимфоцитов и повышение уровня нейтрофилов было ассоциировано с более тяжёлым течением COVID-19. Но нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (N/L), вычисляемый делением абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лимфоцитов [19], был в наибольшей степени связан с тяжестью клинического течения и уровнем СРБ. По данным ряда авторов, этот показатель также предсказывает не только выраженность воспаления, но и вероятность неблагоприятного клинического течения болезни уже при повышении более 3 единиц [20, 21], а также значимо коррелирует с поражением лёгких на МСКТ $r=0,823$; $p < 0,001$ [22].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) является одним из самых старых неспецифических маркеров количественного определения воспалительного процесса, однако в последнее время ценность этого параметра небезосновательно подвергалась сомнению. Это обусловлено выявлением ряда обстоятельств, не связанных напрямую с воспалением, которые могут быть причиной увеличения СОЭ (повышение агрегации эритроцитов, анемия и т.д.). В настоящей работе СОЭ была ассоциирована с тяжестью состояния пациента при поступлении, а также достоверно коррелировала с уровнем СРБ исходно и в динамике.

Ограничением данной работы является небольшой размер выборки. Кроме того, высокая выживаемость пациентов с COVID-19, госпитализированных в МНОЦ МГУ, не позволила провести анализ с твердыми конечными точками.

Заключение

В работе был проведен анализ изменений показателей общего анализа крови при поступле-

нии и за время госпитализации в совокупности с оценкой воспалительного статуса (СРБ), данными лучевой диагностики и клиническими характеристиками пациентов с COVID-19, потребовавших лечения в условиях стационара.

Полученные результаты позволили определить наиболее информативные показатели общего анализа крови при поступлении в стационар, позволяющие оценить тяжесть течения заболевания, к которым относятся ширина распределения эритроцитов, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и СОЭ. Мониторинг этих параметров в период госпитализации может быть полезным для оценки эффективности терапии.

Представленные данные могут лечь в основу создания доступного и экономичного метода оценки тяжести течения COVID-19 и эффективности лечения в реальной клиниче-

ской практике. Однако для создания алгоритма стратификации риска прогрессирования новой коронавирусной инфекции на госпитальном этапе требуются дальнейшие исследования по определению пороговых значений параметров общего анализа крови и информативности комбинированных показателей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.

The work was carried out within the framework of the state task of the Moscow State University IMOC.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (сovid-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
2. Liao X., Wang B., Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):357–360. DOI: 10.1007/s00134-020-05954-2.
3. Mareev V.Y., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Matskeplishvili S.T., Krasnova T.N., Malahov P.S., et al. Steroid pulse-therapy in patients With coronavirus Pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020; 60(6):15–29. DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n1226.
4. Henry B.M., de Oliveira M.H., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2020;58(7):1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
5. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020; 506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
6. Lippi G., Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;505:190–191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
7. Henry B.M. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(4): e24. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30119-3
8. Alcáino H., Pozo J., Pavez M., Toledo H. Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. *Revista médica de Chile*. 2016;144(5):634–642. DOI: 10.4067/S0034-98872016000500012
9. Montagnana M., Cervellin G., Meschi T., Lippi G. The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2011;50(4): 635–641 . DOI: 10.1515/cclm.2011.831
10. Sanaie S., Mahmoodpoor A., Yousefi B., Ghamari A.A., Soleimanpour H., Karimian A. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Multiple Clinical Studies. *Indian journal of critical care medicine*. 2020;24(1):49–54. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23328
11. Wang A-Y., Ma H-P., Kao W-F., Tsai S-H., Chang C-K. Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis. *The American journal of emergency medicine*. 2018; 36(6):949–953. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.10.056
12. Jo Y.H., Kim K., Lee J.H., Kang C., Kim T., Park H-M., et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(3):545–548. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.10.017
13. Varma S., Sharma N., Varma N., Bhalla A., Jandial A., Kumar S. Elevated red cell distribution width as a prognostic marker in severe sepsis: A prospective observational study. *Indian journal of critical care medicine*. 2017;21(9):552–562. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_208_17
14. Ramby A.L., Goodman D.M., Wald E.L., Weiss S.L. Red Blood Cell Distribution Width as a Pragmatic Marker for Outcome in Pediatric Critical Illness. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129258. DOI: 10.1371/journal.pone.0129258
15. Said A.S., Spinella P.C., Hartman M.E., Steffen K.M., Jackups R., Holubkov R., et al. RBC Distribution Width: Biomarker for Red Cell Dysfunction and Critical Illness Outcome. *Pediatric critical care medicine*. 2017;18(2):134–142. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001017
16. Henry B.M., Benoit J.L., Benoit S., Pulvino C., Berger B.A., Olivera M.H., et al. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Predicts COVID-19 Severity: A Prospective, Observational Study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics*. 2020;10(9):618–627. DOI: 10.3390/diagnostics10090618
17. Lorente L., Martín M.M., Argueso M., Solé-Violán J., Perez A., Marcos Y., et al. Association between red blood cell distribution width and mortality of COVID-19 patients. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2020;100777: 1–6. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.10.013
18. Tan L., Kang X., Ji X., Li G., Wang Q., Li Y., et al. Validation of Predictors of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients: A Descriptive and Retrospective Study. *Med*. 2020;1(1):128–138. DOI: 10.1016/j.medj.2020.05.002

19. Liu J., Liu Y., Xiang P., Pu L., Xiong H., Li C., et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206–218. DOI: 10.1186/s12967-020-02374-0
20. Imtiaz F., Shafique K., Mirza S., Ayoob Z., Vart P., Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2–8. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
21. Yang A-P., Liu J., Tao W., Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84: 106504. DOI: 10.1186/1755-7682-5-2
22. Zhang Y., Wu W., Du M., Luo W., Hou W., Shi Y., et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio may Replace Chest Computed Tomography to Reflect the Degree of Lung Injury in Patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Research Square*. 2020;[Preliminary version of a manuscript]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-23201/v1. 2020.

Информация об авторах

Никита Сергеевич Губенко, студент 6 курса, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Антон Александрович Будко, ординатор 1-ого года, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Плисюк Алина Геннадьевна, к.м.н., врач-кардиолог, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия.

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. E-mail: 5163002@bk.ru.

Information about the authors

Nikita S. Gubenko, 6th year student, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Anton A. Budko, 1st year resident, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Alina G. Plisyuk, Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia.

Iana A. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of age-related diseases, Lomonosov Moscow State University Moscow, Russia. E-mail: 5163002@bk.ru.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-102-109

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К КОРОНАВИРУСУ SARS-COV-2 У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ВРАЧЕЙ РЕСПУБЛИКИ КРЫМ В АКТИВНУЮ ФАЗУ ПАНДЕМИИ COVID-19

А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Е.С. Крутиков, Т.П. Сатаева, Е.С. Агеева, А.Н. Захарова

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение)

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

Цель: изучение факторов, влияющих на показатели гуморального иммунитета у студентов-медиков и врачей города Симферополя путем анкетирования и серологического тестирования. Полученные данные могут свидетельствовать о довольно высокой вовлеченности студентов медицинских вузов и медработников в процессы формирования популяционного иммунитета к COVID-19. **Материалы и методы:** в период с 14.09.20 по 06.10.20 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского методом иммуноферментного анализа с целью выявления сывороточных антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 были обследованы 67 студентов, а также 19 врачей и медсестер, проживающих в Республике Крым. Все обследуемые лица прошли онлайн-анкетирование. **Результаты:** по данным ИФА (иммуноферментного анализа), антитела к CoV-19 были выявлены у 14 студентов (20,9% [18,3%; 25,1%]), а также у 6 медработников (31,6% [28,9%; 34,2%]) от общего числа обследуемых. Проведенное анкетирование выявило ряд неблагоприятных факторов, способствующих истощению иммунных резервов организма как у студентов, так и у медицинских работников. **Заключение:** исследования серопревалентности к коронавирусу SARS-CoV-2 в различных группах населения, а также механизмов и особенностей сероконверсии, кинетики иммунного ответа и напряженности гуморального иммунитета играют чрезвычайно важную роль в формировании стратегии и тактики противоэпидемических мероприятий, а в будущем — вакцинопрофилактики COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, антитела, студенты, анкетирование, коллективный иммунитет.

Получено: 15.12.2020. **Принято к печати:** 14.01.2021.

Для цитирования: Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Крутиков Е.С., Сатаева Т.П., Агеева Е.С., Захарова А.Н. Исследование факторов, влияющих на формирование гуморального иммунитета к коронавирусу SARS-COV-2 у студентов-медиков и врачей республики Крым в активную фазу пандемии COVID-19. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):102-109. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-102-109.

Контактное лицо: Крутиков Евгений Сергеевич, nephrostar@yandex.ru.

EVALUATION OF THE FACTORS AFFECTING THE FORMATION OF HUMORAL IMMUNITY TO THE SARS-COV-2 CORONAVIRUS IN MEDICAL STUDENTS AND DOCTORS OF THE REPUBLIC OF CRIMEA DURING ACTIVE PHASE OF THE COVID-19 PANDEMIC

A.V. Kubyshkin, I.I. Fomochkina, E.S. Krutikov, T.P. Sataieva, E.S. Ageeva, A.N. Zakharova

S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University,

Simferopol, Russia

Purpose: to study the factors that affect the indicators of humoral immunity in medical students and doctors of the city of Simferopol by means of questionnaires and serological testing. The data obtained may indicate a fairly high involvement of medical students and medical workers in the processes of formation of population immunity to COVID-19. **Materials and methods:** from 14.09.20 to 06.10.20 the 67 students, as well as 19 doctors and nurses living in the Republic of Crimea have been examined by the method of enzyme immunoassay to detect IgG serum antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus. All the examined subjects completed the online questionnaire. **Results:** According to the ELISA the antibodies to CoV-19 were detected in 14 students (20,9% [18,3%; 25,1%]), as well as in 6 health workers (31,6% [28,9%; 34,2%]) of the total examined number. The survey revealed a number of adverse factors that contribute to the depletion of the body's immune reserves in both students and medical professionals. **Conclusion:** the studies of the seroprevalence to the SARS-CoV-2 coronavirus in various population groups, as well as the mechanisms and features of seroconversion, the kinetics of the immune response

and the intensity of humoral immunity may possess an extremely important role in developing the strategy and tactics of antipandemic measures and in the future COVID-19 vaccine prophylaxis.

Keywords: coronavirus, antibodies, students, questionnaire survey, collective immunity.

Received: 15.12.2020. **Accepted:** 14.01.2021.

For citation: Kubyshekin A.V., Fomochkina I.I., Krutikov E.S., Sataieva T.P., Ageeva E.S., Zakharova A.N. Evaluation of the factors affecting the formation of humoral immunity to the SARS-CoV-2 coronavirus in medical students and doctors of the Republic of Crimea during active phase of the COVID-19 pandemic. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):102-109. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-102-109.

Corresponding author: Evgeniy S. Krutikov, nephrostar@yandex.ru.

Введение

В настоящее время во всем мире наблюдается вторая волна пандемии COVID-19, которая во многих странах по своим масштабам значительно превзошла первую вспышку инфекции [1]. Непрерывно мутируя, коронавирус SARS-CoV-2 лавинообразно распространяется среди различных человеческих популяций, что делает его глобальной угрозой для человечества в XXI столетии. Согласно опубликованным отчётам недавних зарубежных исследований, значительное число бессимптомных носителей возбудителя COVID-19 или пациентов с легкой формой болезни в виду их активного контакта с окружающими может вносить существенный вклад в стремительное распространение инфекции среди населения [2]. С другой стороны, возрастание количества бессимптомно переболевших людей вносит определённый вклад в снижение темпов инфицирования и снижает нагрузку на здравоохранение за счет формирования коллективного иммунитета. Именно поэтому в разных странах активно проводятся исследования, изучающие и сравнивающие серопревалентность среди различных категорий населения. Согласно опубликованным данным, пороговый уровень популяционного иммунитета, необходимый для угасания инфекции, должен составлять не менее 60–70% [3]. Однако в недавнем исследовании по COVID-19 было высказано предположение, что этот показатель может быть снижен до 40% [4], что, в свою очередь, во многом зависит от качества жизни людей в современных условиях, активности их контактов, а также эффективности противоэпидемических мероприятий.

Масштабные исследования по данной тематике были проведены в Китае, США, Испании, Швейцарии и Швеции [5–7]. Согласно опубликованным данным, можно сделать выводы о довольно низких уровнях серопревалентности к коронавирусу SARS-CoV-2 среди населения даже наиболее пострадавших регионов. Так, по результатам проведённого в Испании изучения

гуморального иммунитета населения при обследовании 61 075 человек, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 были обнаружены только у 5,0%. При этом в некоторых областях страны серопревалентность превышала 13% [8]. Аналогичные результаты были получены в Швейцарии: доля серопозитивных лиц среди населения составила 10,8% [6]. В то же время серологическое тестирование, проведённое в крупных городах США, позволило выявить антиSARS-CoV-2 IgG у 44% обследованных [9]. Вместе с тем в Швеции, где не были введены жесткие карантинные мероприятия, антитела к возбудителю COVID-19 были выявлены лишь у 7,3% населения [10].

В конце августа Роспотребнадзор подвел итоги первого этапа исследования популяционного иммунитета, в ходе которого было протестировано более 71 тыс. человек из 26 регионов России. В 11 регионах уровень коллективного иммунитета превысил 20%, а среди групп населения самый высокий уровень продемонстрировали работники зоны риска — здравоохранения и образования. Отечественные эксперты сходятся во мнении, что этот показатель крайне мал и по-прежнему как в России, так и в столице остается значительная популяция людей, которые имеют высокий риск заражения¹.

Полученные результаты свидетельствуют о значительных различиях в серопревалентности к SARS-CoV-2, регистрируемой в разных странах и регионах мира. При этом стоит учитывать кратковременность приобретенного гуморального иммунитета, поскольку считается, что циркуляция антител в крови переболевших сохраняется примерно 3 месяца.

Исследования, нацеленные на изучение коллективного иммунитета к коронавирусу SARS-CoV-2, играют важную роль в системе мирового здравоохранения, поскольку их результаты могут иметь критическое значение как для изучения основных тенденций эпидемического процесса, так и для разработки государственных противоэпидемических мероприятий и учитываться при разработке и тестировании вакцин.

¹ Приложение к письму Роспотребнадзора от 25.01.2020 №02/877-2020-27. Предварительные рекомендации по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) в медицинских организациях

Наряду с выполнением вышеуказанных масштабных и дорогостоящих общенациональных исследований представляется целесообразным проведение исследований по изучению серопревалентности у значительно меньших выборок обследуемых лиц определённой профессии, что позволит выявить факторы, влияющие на особенности формирования гуморального ответа у разных категорий населения.

Цель исследования — изучение факторов, влияющих на показатели гуморального иммунитета у студентов-медиков и врачей города Симферополя путем анкетирования и серологического тестирования.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в рамках мероприятий широкомасштабного проекта Роспотребнадзора по оценке популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации. В период с 14.09.20 по 06.10.20 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинской академии имени С.И. Георгиевского были обследованы 67 студентов (39 девушек и 28 юношей), обучающихся на 4–6 курсах Медицинской академии С.И. Георгиевского (г. Симферополь) в возрасте от 21 года до 28 лет. Вес обследуемых студентов составил от 43 до 82 кг. Критериями отбора для тестирования обучающихся служили:

- а) работа в медучреждении (стаж работы составил от 1 месяца до 5 лет), $n = 41$;
- б) недавний контакт с больными COVID-19, $n = 17$;
- в) перенесённая коронавирусная инфекция в анамнезе, $n = 9$.

География проживания обучающихся представлена на рис. 1.



Рисунок 1. География проживания обучающихся в Медицинской академии им. С.И. Георгиевского.

В этот же период нами было обследовано 19 врачей и медсестер (15 человек — сотрудники КММЦ Святителя Луки, 4 человека — сотрудни-

ки ГБУЗ РК «Симферопольская больница скорой медицинской помощи № 6»), которые проживают в г. Симферополь и которые изъявили желание обследоваться на наличие антител к коронавирусу SARS-CoV-2. Среди них 11 женщин и 8 мужчин в возрасте от 32 лет до 51 года. Вес обследуемых медработников составил от 53 кг до 87 кг. Стаж работы — от 5 до 18 лет.

Перед началом исследования все участники были ознакомлены с целью и методикой исследования и подписали информированное согласие. Все обследуемые лица прошли онлайн-анкетирование, состоящее из 43 вопросов.

Образцы крови обследуемых лиц отбирали в вакутайнеры с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) и центрифугировали. Плазму отделяли от клеточных элементов, переносили в пробирки Эппендорфа и хранили до исследования при температуре 4 °С. Выявление сывороточных IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили с использованием диагностического набора «ЭБМ-SARS-CoV-2-ИФА-IgG» (производства ООО «Эпидбиомед-диагностика», Россия). Постановку реакции и расчёт коэффициента позитивности осуществляли в соответствии с инструкциями производителя. При внесении в лунки исследуемых образцов IgG к SARS-CoV-2 связывались с рекомбинантным нуклеокапсидным антигеном SARS-CoV-2 на твёрдой фазе, образуя комплексы антиген-антитело. Иммунные комплексы выявляли мечеными пероксидазой моноклональными антителами к IgG человека. После отмывания несвязанных компонентов в лунки добавляли раствор проявителя. Пероксидазную реакцию останавливали стоп-реагентом и измеряли оптическую плотность смеси в лунках при длине волны 450/620 нм, которая пропорциональна концентрации IgG к SARS-CoV-2 в образцах.

Полученные результаты подвергались проверке на нормальность распределения и репрезентативность выборки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов вариационной статистики с применением лицензионного программного пакета Microsoft Office Excel-2016. Доверительные интервалы долей при выявлении иммуноглобулинов рассчитывали по распределению Пуассона через χ^2 . Обработка результатов анкетирования позволила получить необходимые данные по отдельным категориям факторов, выявились типичные характеристики, а также наметились тенденции изменения исследованных показателей здорового образа жизни у студентов и врачей.

Результаты

Полученные данные могут свидетельствовать о довольно высокой вовлечённости сту-

дентов медицинских вузов и медработников в процессы формирования популяционного иммунитета к COVID-19. По данным иммуноферментного анализа (ИФА) антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у 14 студентов (20,9% [18,3%; 25,1%] от общего числа обследуемых). При этом симптомы новой коронавирусной инфекции проявились у 8 обследуемых с положительными антителами (57,1% [47,4%; 59,3%]). ПЦР-тестирование прошли 55,6% опрошенных, при этом тест был положительным у 13,0% студентов. Статистически значимых гендерных различий по серопозитивности выявлено не было.

Группы крови у студентов с выявленными антителами распределились следующим образом: I группа встречалась в 21% случаев, II — в 43%, III — в 29%, IV — в 7%. Все студенты были резус-положительны.

Из восьми студентов, непрерывно работающих в «красной» зоне, антитела были выявлены у семи обучающихся (87,5% [85,3%; 89,2%]). Двое из них подтвердили симптомы коронавирусной инфекции, несмотря на строгие меры защиты, у остальных течение болезни было бессимптомным или проходило в легкой форме. В целом, из 46 работающих студентов антитела выявились у 13 человек, что составляет 28,3% [8,86%; 15,01%], при этом 64,6% опрошенных

утверждают, что перенесли инфекцию практически бессимптомно (рис. 2).



Рисунок 2. Серопревалентность у работающих в ЛПУ студентов Медицинской академии им. С.И. Георгиевского.

В целом, симптомы ОРВИ / ОРЗ за последние 6 месяцев отмечались у всех обследуемых: у 5% симптомы наблюдались однократно, у 9% — двукратно, у 33% — 3–4 раза, у 53% симптомы наблюдались 5 раз за полгода и более, причём 9% студентов утверждают, что болели пневмонией 1 раз на протяжении учебного года, 2% болели 2 раза, 89% опрошенных утверждают, что не болели вообще (рис. 3).

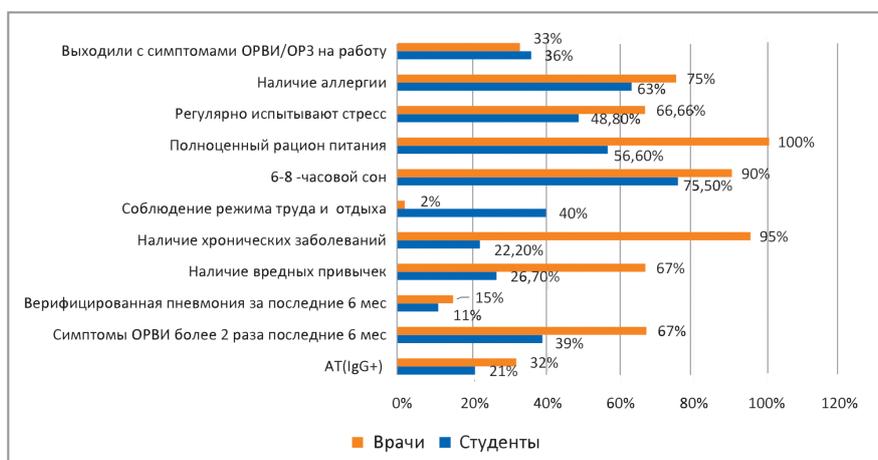


Рисунок 3. Результаты анкетирования по изучению факторов образа жизни студентов-медиков и врачей Республики Крым.

Обсуждение

Считается, что до 80% всех случаев инфицирования COVID-19 могут протекать бессимптомно [5]. Некоторые авторы называют это состояние бессимптомным носительством, при котором в мазках из зева или плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) нередко выделяется вирусная РНК. Такое состояние чаще всего квалифицируется как бессимптомное те-

чение инфекции и/или бессимптомное носительство [7], на которое может формироваться иммунитет, в том числе адаптивный ответ. Такие носители чаще всего попадают в поле зрения исследователей только в случае проведения каких-либо массовых обследований, либо с целью определения уровней инфицированности, либо, как в данном случае, с целью исследования популяционного иммунитета. В то же время отсутствие явных симптомов заболевания не по-

зволяет с достаточной степенью достоверности оценить реальное распространение инфекции и сроки формирования прочного популяционного иммунитета. При этом роль студентов-медиков в формировании коллективного иммунитета может быть весьма существенна, на это влияет не только высокая вероятность контакта с инфицированными, но также их высокая социальная активность, о которой свидетельствует тот факт, что 36% опрошенных выходят на работу с симптомами ОРЗ/ОРВИ. Из-за нежелания отрабатывать пропуски практически все студенты неоднократно посещали занятия с респираторными симптомами. При этом 5% опрошенных не считают целесообразным использование индивидуальных средств защиты в общественных местах.

Учитывая, что ряд студентов, несмотря на контакты с зараженными лицами, не имел ни выраженных клинических, ни серологических признаков инфицирования, и соответственно не был отнесен к реконвалесцентам после COVID-19, то с высокой долей вероятности можно утверждать, что данные лица могли перенести заболевание в инapparантной форме и могут обладать определенным адаптивным ответом. Подобное состояние можно также трактовать как феномен инapparантной сероконверсии в рамках проявления общепопуляционного иммунитета, столь необходимого для преодоления коронавирусной пандемии. Данное явление можно объяснить быстрым исчезновением антител после выздоровления, индивидуальными особенностями иммунной системы, в том числе за счет развития иммунотолерантности, а также реализацией иммунного ответа преимущественно Т-клетками, что требует дальнейшего изучения генетического полиморфизма.

Важнейшим фактором, влияющим на иммунитет, является образ жизни. Проведенное анкетирование выявило ряд неблагоприятных факторов, способствующих истощению иммунных резервов организма.

В частности, 62,2% анкетированных утверждают, что регулярно испытывают сильный стресс, 26,6% студентов имеют вредные привычки, преимущественно курение, 56,6% считает свой рацион неполноценным. Причем неполноценный рацион питания может быть обусловлен тем, что 38% студентов испытывают нехватку финансов. Нарушения синтеза мелатонина могут наблюдаться у 22,2% обучающихся, в связи с продолжительностью сна менее 6 часов, из-за высокой тревожности 13,2% регулярно страдают бессонницей. При этом, несмотря на молодой возраст, 22,2% опрошенных уже имеют хронические заболевания, среди которых преобладают гастрит и хронический тонзиллит, 37% имеют аллергические проявления различного генеза.

Указанные факторы образа жизни могут замедлять темпы формирования широкой иммунной прослойки населения за счет торможения и неустойчивости приобретенного иммунитета, а также вызывать диспропорцию иммуноглобулинов.

Довольно интересным аспектом формирования коллективного иммунитета может служить отношение к собственному здоровью. Несмотря на то, что 87% студентов утверждают, что заботятся о своем здоровье, лишь 24% регулярно занимаются спортом, 62% опрошенных практически не употребляют таблетированные витамины и иммуномодуляторы, 34% бесконтрольно принимают антибиотики, 93% студентов предпочитают лечиться самостоятельно (рис.4). При этом 100% респондентов утверждают, что знают первичные симптомы COVID-19 и тактику поведения в очаге инфекции.



Рисунок 4. Результаты анкетирования по изучению отношения к состоянию собственного здоровья студентов-медиков и врачей Республики Крым.

При обследовании врачей антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у 6 сотрудников из 19 обследуемых, что составило 31,6% [28,9%; 34,2%]. При этом симптомы новой коронавирусной инфекции проявились лишь у 3 обследуемых с положительными антителами. Верифицированные посредством ПЦР случаи SARS-CoV-2 выявлены у 4 сотрудников. При этом все обследуемые проходили ПЦР-тестирование в августе 2020 г. Кроме того, 80% опрошенных утверждают, что их родные и близкие перенесли коронавирусную инфекцию. Симптомы ОРВИ в летний период проявились у 9 сотрудников, включая серопозитивных. Основными симптомами, со слов обследуемых, было повышение температуры до 37,2–38°C, насморк, кашель, боль в теле. Длительность лихорадки, как правило, не превышала 3–7 дней.

У сотрудников с подтвержденными антителами преобладала II и I резус-положительная группы крови, которые являются самыми распространенными в популяции.

В целом многие факторы образа жизни врачей и студентов-медиков были схожими. Однако анализ состояния здоровья медработников свидетельствует о его существенном ухудшении: по сравнению со студентами наличие хронических заболеваний отмечалось уже у 95% опрошенных, в структуре которых преобладали хронический тонзиллит — 25%, гастрит — 45%, гипертония — 18%, 15% перенесли пневмонию. При этом 75% медработников утверждают, что не имеют аллергических заболеваний. Полноценный рацион питания в отличие от учащихся могут позволить себе 100% опрошенных.

В 100% случаев опрошенные утверждают, что не соблюдают режим труда и отдыха, 66,7% часто испытывают сильный стресс, но при этом стараются спать не менее 6 часов в сутки. Вредные привычки (курение) имеют 66,7% анкетированных.

Доля работников, которые утверждают, что заботятся о своем здоровье, составляет 67%, при этом 60% медработников не принимают регулярно витамины и / или иммуномодуляторы, только 3% регулярно занимаются спортом. Однако по сравнению со студентами медработники начинают терапию с антибиотиками гораздо реже (в 20% случаев), 33% опрошенных при возникновении симптомов ОРВИ / ОРЗ обращаются за медицинской помощью. Вместе с тем 33% медработников выходили с симптомами ОРВИ / ОРЗ на работу.

Выводы

Исследования серопревалентности к коронавирусу SARS-CoV-2 в различных группах населения, а также механизмов и особенностей сероконверсии, кинетики иммунного ответа и напряженности гуморального иммунитета играют чрезвычайно важную роль в формировании стратегии и тактики противоэпидемических мероприятий, а в будущем — вакцинопрофилактики COVID-19. Дальнейшие исследования в этом направлении, например, по изучению напряженности противовирусного иммунитета в зависимости от степени тяжести инфекции, несомненно, должны быть продолжены и расширены с целью получения более полной и достоверной информации о состоянии популяционного иммунитета к коронавирусу SARS-CoV-2 в Республике Крым.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006-2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378.
- Han Q, Lin Q, Jin S, You L. Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020;80(4):373-377. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
- Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
- Ioannidis J. The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ.* 2021;99:19–33F. doi: 10.2471/BLT.20.265892
- Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet.* 2020;396(10250):535-544. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
- Faustini SE, Jossi SE, Perez-Toledo M, Shields A, Allen JD, Watanabe Y, et al. Detection of antibodies to the SARS-CoV-2 spike glycoprotein in both serum and saliva enhances detection of infection. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.06.16.20133025. doi: 10.1101/2020.06.16.20133025.

9. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
10. Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(7):773-775. doi: 10.1038/s41423-020-0474-z.

Информация об авторах

Кубышкин Анатолий Владимирович, д.м.н., проф., проректор по научной деятельности, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-1309-4005. e-mail: kubyshkin_av@mail.ru.

Фомочкина Ирина Ивановна, д.м.н., проф., заместитель директора по научной работе, заведующий кафедрой фармакологии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3065-5748. e-mail: fomochkina_i@mail.ru.

Крутиков Евгений Сергеевич, д.м.н., проф., директор Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-5754-4418. e-mail: nephrostar@yandex.ru.

Сатаева Татьяна Павловна, д.м.н., доцент кафедры медицинской биологии Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3154-3203. e-mail: tanzcool@mail.ru.

Агеева Elizaveta Сергеевна, заведующий кафедрой биологии медицинской Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-3770-2965. e-mail: ageevaeliz@rambler.ru.

Захарова Анна Николаевна, к.м.н., доцент преподаватель кафедры судебной медицины Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0001-6243-3360. e-mail: ylyan4ik@mail.ru.

Information about the authors

Anatoliy V. Kubyshkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-1309-4005. e-mail: kubyshkin_av@mail.ru.

Irina I. Fomochkina, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3065-5748. e-mail: fomochkina_i@mail.ru.

Evgeniy S. Krutikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-5754-4418. e-mail: nephrostar@yandex.ru.

Tatiana P. Sataeva, Dr. Sci. (Med.), Associated Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3154-3203. e-mail: tanzcool@mail.ru.

Elizaveta S. Ageeva, S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-3770-2965. e-mail: ageevaeliz@rambler.ru.

Anna N. Zakharova, Cand. Sci. (Med.), Associated Prof., S.I. Georgievsky Medical Academy (structural division) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0001-6243-3360. e-mail: ylyan4ik@mail.ru.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-109-114

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Е.В. Соловьева¹, Н.А. Попова¹, Т.В. Власова¹, М.Л. Горбунова², Л.Н. Анцыгина³

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

²Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород, Россия

³ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» Нижний Новгород, Россия

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) относится к наследственным заболеваниям миокарда, при котором отмечаются структурные и функциональные нарушения в миокарде правого желудочка, вызывающие нарушения ритма и проводимости, в том числе фатальные желудочковые аритмии. АДПЖ считается одной из наиболее частых причин внезапной сердечной смерти у молодых людей и лиц, занимающихся спортом. Однако в практике встречаются случаи данного заболевания и у лиц более старшей возрастной категории. Диагностика АДПЖ по-прежнему вызывает трудности в связи с возможным длительным бессимптомным течением заболевания. В статье описан клинический случай АДПЖ у мужчины 48 лет.

Ключевые слова: аритмогенная дисплазия; аритмии; внезапная сердечная смерть.

Получено: 27.01.2021. **Принято к печати:** 16.02.2021.

Для цитирования: Соловьева Е.В., Попова Н.А., Власова Т.В., Горбунова М.Л., Анцыгина Л.Н. Клинический случай аритмогенной дисплазии правого желудочка. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-109-114.

Контактное лицо: Соловьева Елена Витальевна, solovyeva_ev@mail.ru.

A CLINICAL CASE OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA

E.V. Solovyova¹, N.A. Popova¹, T.V. Vlasova¹, M.L. Gorbunova², L.N. Antsygina³

¹«Privolzhsky Research Medical University», Nizhny Novgorod, Russia

²Clinic of modern technologies «Sadko» Nizhny Novgorod, Russia

³B.A. Korolev Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ADP) refers to hereditary myocardial diseases, in which there are structural and functional disorders in the right ventricular myocardium, causing rhythm and conduction disorders, including fatal ventricular arrhythmias. ADP is considered one of the most common causes of sudden cardiac death in young people and people who are engaged in sports. However, in practice, there are cases of this disease in people of an older age category. Diagnosis of ADP is still difficult due to the possible long-term asymptomatic course of the disease. The article describes a clinical case of ADP in a 48-year-old man.

Key words: arrhythmogenic dysplasia; arrhythmias; sudden cardiac death.

Received: 27.01.2021. **Accepted:** 16.02.2021.

For citation: Solovyova E.V., Popova N.A., Vlasova T.V., Gorbunova M.L., Antsygina L.N. A clinical case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):109-114. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-109-114.

Corresponding author: Elena V. Solovyova, solovyeva_ev@mail.ru.

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ), или аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка, — прогрессирующее наследственное заболевание сердечной мышцы. Характеризуется очаговым фиброзно-жировым

перерождением миокарда правого желудочка в пределах так называемого треугольника дисплазии, находящегося между выносящим, приносящим путём правого желудочка и верхушкой сердца, клинически проявляется желудочковыми

нарушениями ритма, в том числе пароксизмальной желудочковой тахикардией (ЖТХ) [1, 2]. Однако в настоящее время жировая инфильтрация миокарда ПЖ не является патогномоничным признаком, поскольку она может встречаться у пожилых людей без заболевания. На фоне атрофии мышечной ткани продолжается разрушение кардиомиоцитов: наличие остаточных клеток — менее 60% (большой критерий), с фиброзным или жировым замещением или без него [3]. АДПЖ относится к редко встречающимся болезням, однако сопровождается высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). В целом ряде исследований показана высокая инфицированность больных кардиотропными вирусами, такими как энтеровирус, парвовирус [3, 4].

Впервые клинику описал итальянский врач-анатом Джованни-Мария Ланчизи. АДПЖ была описана как наследственное заболевание, наблюдающееся в четырех поколениях у всех членов одной семьи. Несмотря на то, что заболевание считается наследственным, генетическая причина развития патологии встречается менее чем в половине случаев [4].

У 60% пациентов с АДПЖ причиной заболевания являются мутации в генах, кодирующих десмосомные белки. В настоящее время известно более 100 генов и мутаций, принимающих участие в различных формах заболеваний сердца (гипертрофическая, дилатационная и аритмогенная кардиомиопатия) [4, 5]. В результате многочисленных исследований показано, что более 10% носителей мутаций генов десмосомных белков имеют высокий риск развития сложных аритмий и ВСС [6, 7].

Клинически АДПЖ характеризуется желудочковой тахикардией, блокадой проводящей системы сердца, дилатацией правого желудочка и сердечной недостаточностью.

В дебюте заболевание длительно может протекать бессимптомно, однако и в отсутствие специфической симптоматики высок риск жизнеугрожаемых аритмий.

При прогрессировании АДПЖ на первый план выходит ряд симптомов: перебои в работе сердца (>50% случаев), кардиалгии (46% случаев), сердцебиения (60% случаев), синкопальные состояния (40% случаев), ВСС (26% случаев) [8,9]. В клинике заболевания могут присутствовать такие признаки, как повышенная утомляемость, головокружение, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, указывающие на присутствие или прогрессирование сердечной недостаточности (СН).

Развитие АДПЖ имеет несколько стадий (латентную, электрических нарушений, правожелудочковой СН, бивентрикулярной СН).

Во время латентной стадии ВСС может быть первым и единственным проявлением, возникновение которой может провоцироваться активной физической нагрузкой. При развитии стадии элек-

трических нарушений регистрируются нарушения ритма сердца и морфологические изменения правого желудочка. При прогрессировании процесса развивается диффузное поражение миокарда, которое может приводить к развитию бивентрикулярной сердечной недостаточности (СН), осложненной различными нарушениями ритма сердца (включая фибрилляцию предсердий). Финальная стадия процесса, как правило, представлена клиникой дилатационной кардиомиопатии [10].

В молодом возрасте АДПЖ является второй по частоте причиной внезапной смерти после ишемической болезни сердца [8].

Учитывая бессимптомное течение болезни или развитие ВСС как первого проявления, эпидемиологические данные остаются спорными. В среднем, заболевание встречается с частотой 6 на 10 тыс. жителей. По другим данным, АДПЖ является одной из самых распространенных кардиомиопатий и встречается, как минимум, у 200 пациентов в городе с населением 1 млн человек [8]. Отмечается, что болезнь чаще диагностируется у мужчин (около 80%) среднего возраста (до 40 лет) [5]. Считается, что у пациентов, страдающих АДПЖ, встречается примерно 17% случаев ВСС. Пристальное внимание стали уделять ранней диагностике заболевания у лиц, занимающихся спортом профессионально, после изучения причин ВСС у 16 молодых спортсменов Е. Larsson и соавт. в 1999 г. В результате проведенного исследования выяснилось, что АДПЖ была обнаружена у каждого 4-го пациента. Однако возможно, что в данном случае частота встречаемости заболевания обусловлена более тщательным обследованием лиц данной категории. Начало тахикардии может быть отсрочено на многие годы, пока ПЖ значительно не увеличен, а размер аритмогенного субстрата недостаточно велик, чтобы вызвать постоянную желудочковую тахикардию.

Учитывая возможность длительного латентного течения АДПЖ, процесс диагностики остаётся сложным. Кроме стандартных методов обследования у пациентов с подозрением на АДПЖ в некоторых ситуациях показано проведение магниторезонансной томографии (МРТ), контрастной вентрикулографии сердца и эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Для оценки структуры миокарда, а также электрических и функциональных изменений ПЖ проводится 3D-анатомическое картирование [10].

Прогноз заболевания напрямую зависит от своевременной профилактики внезапной сердечной смерти.

Представляем собственное наблюдение.

Пациент В., 48 лет, служащий, поступил в кардиологическое отделение Дорожной больницы на станции Нижний Новгород с жалобами на приступы сердцебиения, которые сопровождаются резкой слабостью, головокружением, чувством нехватки воздуха. С 45 лет отмечает перебои в

работе сердца, за медицинской помощью не обращался. Ухудшение в течение трёх месяцев, когда появились вышеописанные приступы сердцебиения. Накануне госпитализации во время быстрой ходьбы возник подобный приступ, впервые была кратковременная потеря сознания.

В анамнезе редкие острые респираторные заболевания. Служил в армии. Физическая активность — умеренная, спортом не занимался. Не курит, алкоголь употребляет умеренно. Отец умер внезапно в 47 лет, причина неизвестна.

Результаты осмотра. Правильного телосложения, избыточного питания (индекс массы тела — 29,6 кг/м²). Кожные покровы чистые, обычной окраски. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания — 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление — 115/85 мм рт.ст. Печень не увеличена, периферических отеков нет.

По данным проведенных лабораторных исследований, клинические и биохимические анализы без патологии, NT-proBNP — 125 пг/мл (верхняя граница нормы).

Данные инструментальных методов обследования. ЭКГ: ритм синусовый, регулярный. ЧСС 76 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Инверсия зубца Т в V1-V5. Эпсилон волна в V1-V3 (рис. 1).

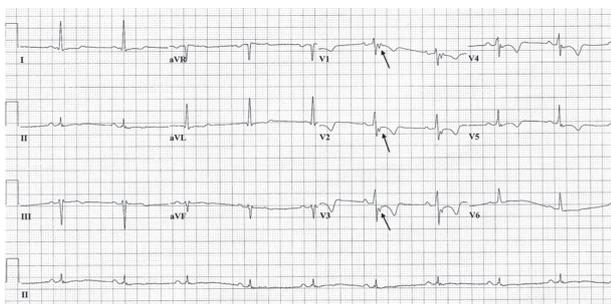


Рисунок 1. Электрокардиограмма больного В.: нарушение внутрижелудочковой проводимости, инверсия зубца Т V1-V5, эпсилон-волна V1-V3.

Холтеровское ЭКГ мониторингирование: исследование проводилось в течение 22 часов. За сутки зафиксирован синусовый ритм. Средняя ЧСС 77 уд/мин, ЧСС минимальная (37 уд/мин.) — во время сна, ЧСС максимальная (168 уд/мин) — при ходьбе по лестнице. Желудочковая эктопическая активность представлена 3412 монотормфной желудочковой экстрасистолией (ЖЭС) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), преимущественно в дневное время. Одиночных — 3308, по типу бигеминии — 54, парных — 37 ЖЭС. Зарегистрированы два эпизода неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) по 7 и 6 комплексов (рис. 2). Пауз, изменений ST-T, интервала QT не выявлено.



Рисунок 2. Холтеровское мониторингирование больного В.: пароксизм неустойчивой ЖТ с частотой 214 уд/мин.

Рентгенография органов грудной клетки: воспалительных и очаговых изменений не выявлено. Плевральные синусы свободны. Легочный рисунок несколько усилен. Корни легких не изменены. Сердце расположено нормально, размеры не увеличены. Сосудистый пучок не изменен. Аорта без особенностей. Верхняя полая вена не расширена. Диафрагма без особенностей.

По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ, рис. 3), выявлено расширение полости правого желудочка (ПЖ) со снижением его сократительной способности (фракция выброса ПЖ составила 39%), увеличение полости правого предсердия до 6,1 × 4,6 см и левого предсердия до 5,6 × 5,0 см. КДО ПЖ — 164 мл; КСО ПЖ — 102 мл. При изучении левого желудочка (ЛЖ) патологии выявлено не было, ФВ ЛЖ — 51%. Нижняя полая вена не расширена, диаметр — 2,0 см, коллабировала на вдохе более 50%. Данных о врожденном пороке сердца не выявлено.

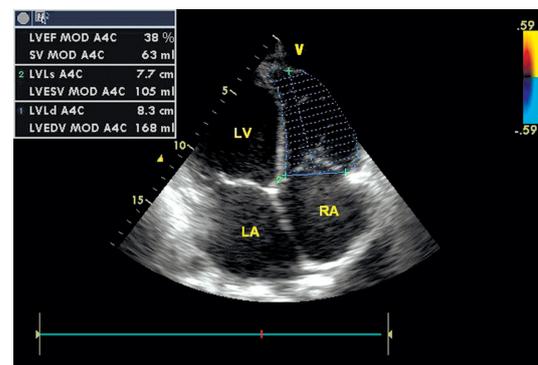


Рисунок 3. Эхокардиограмма больного В. Расширение предсердий и правого желудочка.

Примечание: ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; КСО — конечно-систолический объем; КДО — конечно-диастолический объем; ФВ — фракция выброса.

Диагностическая коронарография: данных о гемодинамически значимых стенозах коронарных артерий не получено.

Для уточнения состояния правых отделов сердца и исключения врождённых пороков была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением гадолинием.

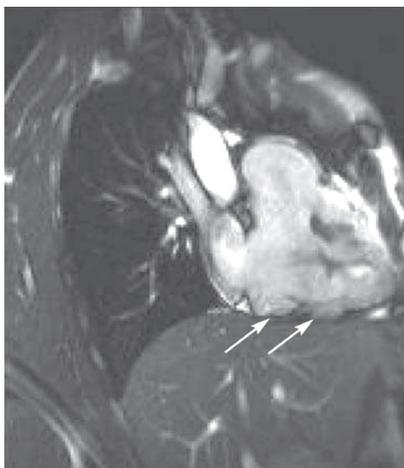


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томограмма большого В. Дискинез передней стенки правого желудочка, микроаневризмы передней стенки правого желудочка, фаза диастолы.

Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Сердце расположено типично. ПП 60×45 мм (увеличено), левое предсердие 48×50 мм (увеличено). Увеличение правого желудочка: КДО — 166 мл, нормализованный показатель КДО (КДО/площади поверхности тела (ППТ)) — 111 мл/м², КСО ПЖ — 104 мл. Фракция выброса ПЖ — 39%. Отмечается гипокинез стенок ПЖ с мелкими участками истончения и дискинеза до 3–4 мм (микроаневризмы). Жировая инфильтрация миокарда ПЖ. ЛЖ: КДР ЛЖ — 45 мм, КСР ЛЖ — 34 мм, КДО ЛЖ — 155 мл, КСО ЛЖ — 68 мл, ФВ — 52%. Клапаны не изменены. Заключение: дилатация полостей правых отделов сердца, снижение сократительной способности ПЖ (ФВ — 39%); гипокинез с участками неравномерного истончения стенок ПЖ; жировая инфильтрация миокарда ПЖ.

При выполнении программируемой стимуляции правого желудочка был индуцирован пароксизм монотормфной желудочковой тахикардии (ЖТ), морфология которого была идентична «пробежкам» ЖТ, зарегистрированным при холтеровском мониторировании ЭКГ. Пароксизм самостоятельно купировался через 4 сек.

На основании клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз: Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Синкопальное состояние от 13.04.2020 г.

Обсуждение

Приведённое наблюдение не является строго типичным для АДПЖ, поскольку большинство пациентов начинает предъявлять соответствующие жалобы (сердцебиение, головокружение, обморочные состояния) чаще в период между вторым и четвёртым десятилетием жизни (заболевание редко манифестирует до 10 лет). Однако наиболее типичным было появление симптомов на четвёртом десятилетии жизни. В нашем случае первые признаки заболевания (ощущение перебоев в работе сердца) проявились только в 45 лет. Синкопальное состояние впервые возникло во время интенсивной физической нагрузки (быстрая ходьба в гору). Четких указаний на семейный анамнез ВСС в молодом возрасте нет. При обследовании 18-летнего сына пациента (ЭКГ, включая холтеровское мониторирование, ЭхоКГ) патологии выявлено не было. Однако известно, что результаты ЭКГ могут быть нормальными в латентной фазе АДПЖ и проявляются при прогрессировании заболевания, а ЭКГ-признаки, типичные для АДПЖ, включая наличие эpsilon-волны (малоамплитудные сигналы между концом комплекса QRS и началом зубца T) в отведениях V1–V3 (видны у 33%), могут носить преходящий характер. В начальной (скрытой) фазе структурные изменения могут отсутствовать или быть минимальными, однако риск ВСС уже повышен. Возможно более позднее проявление структурных изменений сердца, в том числе при присоединении воспалительных механизмов (миокардита). Хорошо известно «здоровое носительство» генных мутаций без клинических признаков АДПЖ или с мягкими их проявлениями, поэтому необходимо тщательное динамическое наблюдение за сыном пациента в течение жизни.

У 48-летнего пациента на ЭКГ обнаружены изменения в грудных отведениях в виде отрицательных зубцов T в V1–V5, в большей степени в правых отведениях V1–V3 при отсутствии каких-либо указаний на наличие в анамнезе заболеваний сердца (в том числе каких-либо пороков сердца) и бронхо-легочной патологии, подозрение на эpsilon-волну в V1–V3. При холтеровском мониторировании ЭКГ обращено внимание на большое количество желудочковых экстрасистол, исходящих из правого желудочка. Трансторакальная ЭхоКГ выявила значительное увеличение правых камер сердца при интактности левого желудочка. Данных о пороках развития сердца и сосудов получено не было. С помощью МРТ сердца (при которой правый желудочек лучше визуализируется, чем на эхокардиографии) с контрастным усилением гадолинием подтверждено значительное увеличение правых камер сердца (КДО правого желудочка – 166 мл), уточ-

нены их размеры, выявлено снижение фракции выброса правого желудочка (39%), что является одним из основных признаков АДПЖ. Такие изменения, как гипокинез с участками неравномерного истончения (микроаневризмы) стенок ПЖ, жировая инфильтрация миокарда ПЖ весьма специфичны для этого заболевания, как и локальный характер поражения, что наблюдалось у нашего пациента.

В настоящем случае отсутствует поражение левого желудочка. По данным литературы, бивентрикулярное поражение отмечается в 16% случаев и прогноз у этих пациентов хуже [9]. Для постановки диагноза АДПЖ, безусловно, наиболее важными были данные, полученные при МРТ сердца.

Для более точной диагностики заболевания в 2010 г. рабочей группой по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов были скорректированы диагностические критерии, которые включают в себя большие и малые критерии из следующих 6 различных категорий:

- региональная дисфункция и структурные изменения по данным Эхо-КГ, МРТ и/или ангиографии ПЖ;
- характеристика стенки по данным эндокардиальной биопсии;
- семейный анамнез (ВСС до 35 лет от АДПЖ);
- нарушения реполяризации по данным ЭКГ;
- нарушения деполяризации/проводимости по данным ЭКГ и/или сигналам усредненной ЭКГ аритмии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

Точный диагноз определяется как присутствием 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых критериев, или 4 малых критериев.

Ниже приведены критерии, которые присутствуют у нашего пациента.

Большие критерии:

- региональный дискинез правого желудочка в сочетании со сниженной фракцией выброса (ФВПЖ - 39%);
- инвертированный T-зубец в правых грудных отведениях V1-V3;
- эпсилон-волна в правых грудных отведениях V1-V3.

Малые критерии — желудочковые аритмии, ЖТХ с морфологией блокады ЛНПГ (ось сердца неопределенная) и/или ЖЭС ≥ 500 /сут.

Таким образом, у пациента 3 больших критерия и 1 малый, что соответствует определенному диагнозу АДПЖ [11].

Жировая инфильтрация миокарда правого желудочка, определяемая у пациента, более не считается типичным признаком АДПЖ. Более специфичны нарушения кинетики правого желудочка. При эндокардиальной биопсии

возможно выявление разрушающихся кардиомиоцитов с фиброзным и жировым замещением, атрофии мышечной ткани, но отсутствие этих изменений не отрицает возможность наличия АДПЖ, так как процесс носит очаговый характер. Эндомиокардиальная биопсия не является рутинным методом обследования из-за частичного повреждения миокарда, что приводит к низкой диагностической ценности.

Поскольку АДПЖ часто является причиной ВСС, её предупреждение чрезвычайно актуально у этих пациентов. К предикторам ВСС относятся следующие:

- индуцированная во время электрофизиологического исследования ЖТХ;
- неустойчивая ЖТХ, зафиксированная во время неинвазивной оценки/мониторинга;
- значительная дилатация или обширное вовлечение ПЖ;
- предшествующая остановка сердца в анамнезе;
- необъяснимые обмороки;
- вовлечение левого желудочка;
- мужской пол;
- раннее начало заболевания (ранее 5 лет).

В нашем случае присутствуют такие предикторы ВСС, как индуцированная во время электрофизиологического исследования желудочковая тахикардия; неустойчивая желудочковая тахикардия, зафиксированная во время мониторинга ЭКГ; необъяснимые обмороки, мужской пол. Безусловно, внезапная потеря сознания у больного носила аритмогенный характер и была обусловлена пароксизмом гемодинамически значимой желудочковой тахикардии, что, согласно современным рекомендациям по ВСС, является показанием к имплантации кардиовертера-дефибриллятора [12], что и было произведено. Инвазивное электрофизиологическое исследование может рассматриваться с целью стратификации риска ВСС [12]. Эффективность интервенционного лечения желудочковых тахикардий у пациентов с АДПЖ — низкая из-за очагового и прогрессирующего характера поражения, что не улучшает прогноз. С целью вторичной профилактики ВСС больному был имплантирован автоматический кардиовертер-дефибриллятор Medtronic GEM III VR 7231 Cx. За 6 месяцев наблюдения не отмечалось его срабатывания. Для уменьшения симптомов, обусловленных аритмией, и их частоты был назначен бета-адреноблокатор метопролол-сукцинат 100 мг/сут. При повторном ЭКГ-мониторировании отмечалось некоторое снижение ЖЭС с 3412 до 2792, но субъективная переносимость их улучшилась. «Пробежки» ЖТХ не регистрировались. Пациенту рекомендовано избегать активных физических нагрузок и воздержаться от участия в соревновательных видах спорта, поскольку это может спровоцировать фатальные желудочковые аритмии.

Заключение

Представленный случай демонстрирует возможность достаточно позднего дебюта АДПЖ. Для улучшения прогноза заболевания необходима своевременная диагностика с комплексным использованием современных методов и адекватное лечение, направленное, прежде всего, на профилактику внезапной смерти.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. *The study did not have sponsorship.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. *Authors declares no conflict of interest.*

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лутохина Ю.А., Благова О.В., Недоступ А.В., Шестак А.Г., За-клязьминская Е.В. Клинические формы (классификация) аритмогенной дисплазии правого желудочка: особенности диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2018;2(154):19–31. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-2-19-31
2. Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. *Анналы аритмологии*. 2015;12(2):89-99. DOI: 10.15275/annaritmol.2015.2.4
3. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, et al. Central role for GSK3β in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016;1(5):e85923. DOI: 10.1172/jci.insight.85923.
4. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(22):2440-2451. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.927
5. Дупляков Д.В., Югзова А.В., Тутуров А.О. Особенности ведения пациентов с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(4):24–35. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-14004.
6. Bosman LP, Sammani A, James CA, Cadrin-Tourigny J, Calkins H, van Tintelen JP, et al. Predicting arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2018;15(7):1097-1107. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.01.031
7. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018;39(21):1883-1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.
8. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068–2082 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792.
9. Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, Te Riele ASJ, Murray B, Tichnell C, et al. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail*. 2017;10(9):e003819. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003819.
10. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, et al. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? *Int J Cardiol*. 2017;241:288-294. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.061.
11. Focardi M., Cameli M., Carbone S.F., Massoni A., De Vito R., Lisi M. et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;6 (1):47–52. DOI: 10.1093/ehjci/jeu156.
12. Silvia P.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Bloma N., Borggrefe M., Camm J., et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(7):5-86. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-7-5-86

Информация об авторах

Соловьева Елена Витальевна, к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: solovyeva_ev@mail.ru.

Попова Наталья Алексеевна, к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: pna70@mail.ru.

Власова Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. E-mail: taniavlasova@yandex.ru.

Горбунова Марина Леонидовна, к.м.н., доцент, врач кардиолог, Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород, Россия. E-mail: gorm74@mail.ru.

Анцыгина Людмила Николаевна, к.м.н., врач кардиолог, ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия.

Information about the authors

Elena V. Solovyova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: solovyeva_ev@mail.ru.

Natalia A. Popova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: pna70@mail.ru.

Tatyana V. Vlasova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: taniavlasova@yandex.ru.

Marina L. Gorbunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Cardiologist, Clinic of modern technologies "Sadko", Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: gorm74@mail.ru.

Lyudmila N. Antsygina, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, B. A. Korolev Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia.

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120

ЖЕЛУДОК В ГРУДНОЙ КЛЕТКЕ, ИЛИ ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО О ГИГАНТСКИХ ГРЫЖАХ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

Г.В. Шавкута, М.Ф. Черкасов, В.М. Пахомова, Т.В. Шнюкова, Н.В. Яковлева,
Ю.М. Старцев, К.М. Галашокян, Д.М. Черкасов

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

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы рассматривается как один из факторов, способствующих развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, и требует полного и всестороннего обследования пациента. Рутинная эзофагогастроэноскопия не даёт полной картины заболевания, в связи с чем пациенты длительное время получают симптоматическое лечение. Параэзофагеальные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы пока недостаточно хорошо изучены из-за довольно низкой частоты встречаемости, они могут протекать бессимптомно или проявляться болью в грудной клетке некардиального генеза. В качестве клинического случая представлен пациент с длительным анамнезом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с гигантской параэзофагеальной грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, гигантская грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, параэзофагеальная грыжа, круорофия (ушивание ножек диафрагмы), лапароскопическая фундопликация.

Получено: 30.01.2021. **Принято к печати:** 04.02.2021.

Для цитирования: Шавкута Г.В., Черкасов М.Ф., Пахомова В.М., Шнюкова Т.В., Яковлева Н.В., Старцев Ю.М., Галашокян К.М., Черкасов Д.М. Желудок в грудной клетке, или что нам известно о гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):115-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.

Контактное лицо: Пахомова Виктория Михайловна, victoria.pakhomova78@mail.ru.

STOMACH IN THE CHEST OR WHAT WE KNOW ABOUT GIANT HIATAL HERNIAS

G.V. Shavkuta, M.F. Cherkasov, V.M. Pakhomova, T.V. Shnyukova, N.V. Yakovleva,
Yu.M. Startsev, K.M. Galashokyan, D.M. Cherkasov

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

A hernia of the esophageal aperture of the diaphragm is considered as one of the factors contributing to the development of gastroesophageal reflux disease and requires a complete and comprehensive examination of the patient. Routine esophagogastroduodenoscopy does not give a complete picture of the disease, and therefore patients receive symptomatic treatment for a long time. Paraesophageal hernia of the esophageal aperture of the diaphragm are not well understood yet due to their relatively low frequency of occurrence, may be asymptomatic or manifest as chest pain of noncardiac origin. A patient with a long history of gastroesophageal reflux disease associated with a giant paraesophageal hernia of the esophageal aperture of the diaphragm is presented as a clinical case.

Key words: gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, hernia of the esophageal aperture of the diaphragm, paraesophageal hernia of the esophageal aperture of the diaphragm, cruraphia (suturing of the legs of the diaphragm), laparoscopic fundoplication.

Received: 30.01.2021. **Accepted:** 04.02.2021.

For citation: Shavkuta G.V., Cherkasov M.F., Pakhomova V.M., Shnyukova T.V., Yakovleva N.V., Startsev Yu.M., Galashokyan K.M., Cherkasov D.M. Stomach in the chest or what we know about giant hiatal hernias. *South Russia Journal of Therapeutic Practices.* 2021;2(1):115-120. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-115-120.

Corresponding author: Viktoriya M. Pakhomova, victoria.pakhomova78@mail.ru.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и двенадцатиперстной кишки, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нём дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных — цилиндроклеточной метаплазии [1, 2, 3].

Патогенез развития ГЭРБ обусловлен нарушением моторной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта: снижением функции антирефлюксного барьера, нарушением перистальтики грудного отдела пищевода и снижением секреции слюны, негативным воздействием рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, повышением внутрибрюшного давления, нарушением опорожнения желудка [3].

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) — важный этиологический фактор ГЭРБ.

ГПОД — это врождённый или приобретенный дефект, при котором через расширенное пищеводное отверстие диафрагмы в грудную полость могут смещаться абдоминальный отдел пищевода, кардия, верхний отдел желудка, а иногда и другие органы брюшной полости. Согласно классификации Б.В. Петровского и Н.И. Каншина, среди ГПОД выделяют скользящие (аксиальные) и параэзофагеальные грыжи.

При скользящих ГПОД происходит перемещение в заднее средостение пищевода, кардии или желудка. Скользящие ГПОД называют иногда аксиальными, так как смещение происходит по оси

пищевода. На долю скользящих ГПОД приходится до 90–95 % случаев.

Параэзофагеальные ГПОД встречаются значительно реже (5–10%). Для этих грыж характерно смещение органов брюшной полости в средостение рядом с пищеводом, при этом кардия остается фиксированной под диафрагмой [4].

Гигантские грыжи и короткий пищевод являются разновидностями параэзофагеальных грыж. На их долю приходится от 0,4 до 15% от всех параэзофагеальных ГПОД [4, 5].

Общепринятого определения «гигантская грыжа пищеводного отверстия диафрагмы» не существует. Большинство исследователей сходятся во мнении, что при гигантской ГПОД в средостении находится от 1/3 до 1/2 желудка [6, 7].

Выделяют два фактора грыжеобразования. Пульсационный фактор — повышение внутрибрюшного давления при тяжелой физической нагрузке, переедании, метеоризме, беременности, постоянном ношении тугих поясов. Тракционный фактор — гипертония пищевода, связанная с частыми рвотами, а также нарушением нервной регуляции моторики. Предрасполагающими факторами возникновения ГПОД являются расширение пищеводного отверстия диафрагмы в связи с атрофией мышечных волокон медиальной ножки диафрагмы; растяжение пищеводно-диафрагмальной мембраны; укорочение пищевода (спастическое или рубцовое); конституциональные особенности организма, слабость соединительной ткани; различные оперативные вмешательства на кардии, диафрагме, органах брюшной полости; состояния, приводящие к значительному повышению внутрибрюшного давления: ожирение, асцит, беременность, крупные опухоли брюшной полости, кашель, запоры, метеоризм, частые повторные рвоты.

Большая часть ГПОД протекают бессимптомно и зачастую диагностируются случайно при проведении инструментальных исследований. При длительном течении ГПОД возможна ма-



Рисунок 1. Виды грыж пищеводного отверстия диафрагмы.

нифестация клинических проявлений с болей в грудной клетке и по ходу пищевода некардиального генеза, одино- и дисфагии, в дальнейшем присоединяются симптомы ГЭРБ (изжога, отрыжка, регургитация и др.) [8, 9, 3].

ГПОД, ассоциированная с рефлюкс-эзофагитом, не имеет чётких критериев диагностики. Регургитация и ночная аспирация обнаруживаются у 40% пациентов, изжога и рефлюкс — у 86%, тошнота и рвота — у 40% [5, 8, 10].

Осложненные формы ГПОД (острая непроходимость, ущемление) занимают 2–3-е места среди гастроэнтерологических заболеваний, конкурируя с холециститом и язвенной болезнью [11].

Для диагностики грыж пищеводного отверстия диафрагмы традиционно применяют полипозиционное рентгеноконтрастное исследование пищеводно-желудочного перехода, фиброгастроскопию, эндоскопическую внутрижелудочную рН-метрию, манометрию пищевода [4, 12, 13]. Иногда используется компьютерная томография.

До настоящего времени не разработан единый подход к тактике лечения больных ГЭРБ, ассоциированной с ГПОД.

В подобных ситуациях цели лечения ГЭРБ заключаются в максимально быстром купировании клинических симптомов, улучшении качества жизни, лечении эзофагита, заживлении эрозий, профилактике рецидивирования, предотвращении или устранении осложнений. Консервативное лечение предполагает назначение антисекреторной терапии в сочетании с прокинетиками и гастропротекторами [1, 3, 8, 7, 9, 10].

По современным представлениям, хирургическое лечение аксиальных ГПОД в отсутствие ГЭРБ и бессимптомных параэзофагеальных ГПОД не показано.

Показанием к операции при ГПОД является:

- тяжелая или осложненная ГЭРБ, не поддающаяся консервативной терапии;
- все симптоматические параэзофагеальные грыжи, особенно при развитии острой непроходимости или ущемления [8].

Среди хирургических методов лечения ГПОД предпочтение отдаётся лапароскопической фундопликации.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение по тактике хирургического лечения ГПОД и технике хиатопластики (использование сетки или типа фундопликации (Ниссен против Туле)) [6].

Практически отсутствуют исследования о частоте рецидива ГЭРБ, ассоциированной с гигантскими ГПОД, после оперативного лечения. Возможен так называемый симптоматический рецидив ГЭРБ после восстановления пищеводного отверстия диафрагмы. Эти симптомы могут включать рецидивирующий рефлюкс, дис-

фагию, боль в груди, тошноту и вздутие живота [5]. Следует учитывать возможность возникновения бессимптомных рентгенологических рецидивов ГПОД в позднем послеоперационном периоде [14].

Клинический случай

Пациент, 49 лет, обратился к терапевту с симптомами острой респираторной вирусной инфекции и жалобами на повышение температуры тела до 37,7 °С, потерю обоняния, сдавливающие боли в грудной клетке, преимущественно слева. С целью исключения пневмонии выполнена спиральная компьютерная томография (СКТ) органов грудной клетки. Данных о пневмонии не выявлено. В грудной клетке параэзофагеально определялись желудок и часть двенадцатиперстной кишки, размер пищеводного отверстия диафрагмы больших размеров и составил 9 × 13 см в наибольшем аксиальном измерении, грыжевые ворота — 3,2 см.

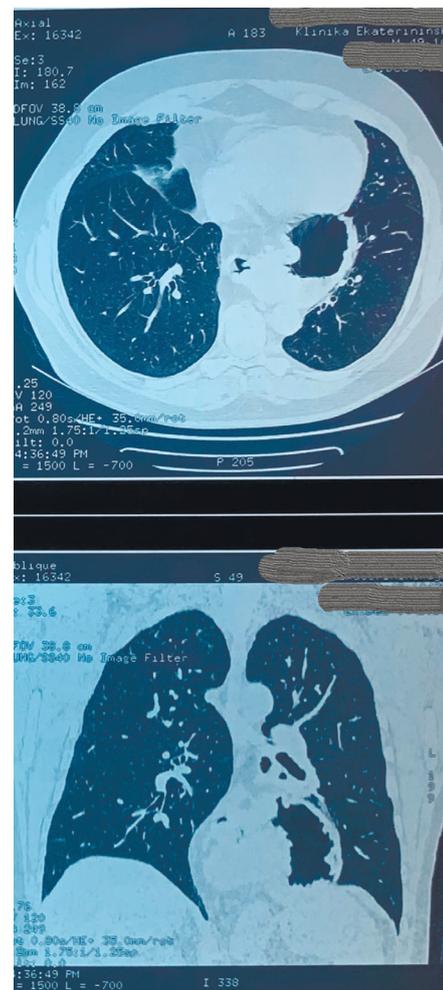


Рисунок 2. Аксиальные и фронтальные КТ-проекции гигантской грыжи отверстия диафрагмы.

Часть двенадцатиперстной кишки и весь желудок располагаются в грудной полости параэзофагеально.

При детальном расспросе пациент отмечал затруднение прохождения по пищеводу твердой и полужидкой пищи, появление интенсивных давящих болей за нижней третью грудины, распространяющиеся в левую руку, шею, чувство онемения в левой руке, возникающее сразу после приема пищи, рвоту без предшествующей тошноты, которую пациент вызывал самостоятельно для купирования боли. Появлению симптомов предшествовала значительная физическая нагрузка — подъем тяжестей рывком с поворотом туловища.

Анамнез заболевания: считает себя больным в течение последних 9 лет, когда впервые появились и стали прогрессировать изжога и тяжесть в эпигастрии после приема пищи. Практически постоянно принимал ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол) с положительным клиническим эффектом. При проведении ЭГДС в 2017 г. выявлены признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита ст. А, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностного гастрита.

Анамнез жизни. Рос и развивался нормально, наследственность неотягощена. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические заболевания у себя и в семье отрицает. Вредные привычки: курит (стаж курения — 14 лет, до 15 сигарет в сутки), последний год курит электронные сигареты, употребление алкоголя — «редко» (со слов пациента). Травмы и операции отрицает. Аллергологический анамнез благоприятный. Гемотранфузионный анамнез: гемотрансфузии в 2017 и 2019 гг. по поводу железодефицитной анемии, без осложнений. Фармакологический анамнез: постоянно принимает ингибиторы протонной помпы.

С учётом результатов СКТ органов грудной клетки, жалоб, анамнеза заболевания, пациенту рекомендовано дообследование. Эзофагогастроуденоскопия (январь 2021 г.) — выявлены признаки дистального рефлюкс-эзофагита, градация А, недостаточности кардии, ГЭРБ, хитальной грыжи, хронического гастрита, дуоденита. По данным рентгенологического исследования (январь 2021 г.) — рентгенологические признаки дистального рефлюкс-эзофагита, хронического гастрита, фиксированной ГПОД IV ст, дуоденита.

Пациенту по результатам обследований рекомендовано оперативное лечение гигантской грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. В январе 2021 г. в хирургическом отделении Ростовского государственного медицинского университета проведены лапароскопическое устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, задняя крурорафия, фундопликация по Ниссену.



Рисунок 3. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ. Умеренное утолщение складок слизистой в дистальном отделе пищевода, теле и антральном отделе желудка. Газовый пузырь желудка в грудной полости.



Рисунок 4. Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ. Дислокация в/3, с/3 и части н/3 желудка в грудную полость. Луковица двенадцатиперстной кишки обычной формы, размеров и положения, пассаж по дуге двенадцатиперстной кишки обычный.

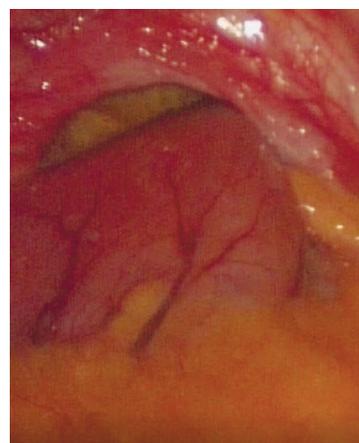


Рисунок 5. Грыжевые ворота. Расширение пищеводного отверстия диафрагмы.



Рисунок 6. Выделение желудка в заднем средостении.

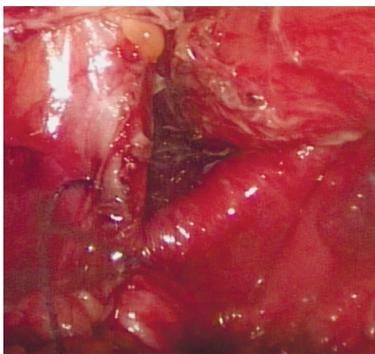


Рисунок 7. Задняя круорофия.

На следующие сутки после операции пациент переведен из отделения анестезиологии и реанимации в палату хирургического отделения, где проводились антибактериальная, спазмолитическая, антисекреторная терапии. Пациент

принимает полутвёрдую и жидкую пищу. Симптомы пищевода и желудочной диспепсии отсутствуют.

В послеоперационном периоде пациенту будет рекомендовано проведение немедикаментозной коррекции, а именно частое, дробное питание, полный отказ от курения и употребления алкоголя, отказ от интенсивных физических нагрузок, ношение удобной одежды, не стягивающей живот, нормализация работы кишечника и предотвращение запоров.

Медикаментозная коррекция предполагает назначение курса антисекреторной и цитопротективной терапии.

Выводы

Параэзофагеальные гигантские грыжи пищевода отверстия диафрагмы — достаточно редкое явление. В литературе описаны единичные случаи диагностики и тактики хирургического лечения пациентов с данной патологией.

До настоящего времени не существует единых подходов к лечению пациентов с гигантской ГПОД.

Не разработан алгоритм послеоперационного, в том числе и отсроченного ведения пациентов с гигантской параэзофагеальной ГПОД.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Тумасова И.Н., Шавкута Г.В., Дерижанова И.С. Клинико-эндоскопические и морфологические особенности эрозивных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и пищевода Баррета при долгосрочном наблюдении в амбулаторно-поликлинической практике. *Медицинская наука и образование Урала*. 2010;11(3(63)):147-149. eLIBRARY ID: 22783827
- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: методические рекомендации*. Сост: Шавкута Г.В. Ростов-на-Дону, 2015;56. eLIBRARY ID: 43032015
- Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Тотальная желудочная грыжа пищевода отверстия диафрагмы. *Вестник ТГУ*. 2017;22(2):318-322. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-2-318-322
- Chan K.J., Smithers B.M., Michael W.H. Giant Hiatus Hernia and Association with Gastro-Oesophageal Reflux: A Review. *J Clin Gastroenterol Treat*. 2017;3:045. DOI: 10.23937/2469-584X/1510045.
- Awais O., Luketich J.D. Management of giant paraesophageal hernia. *Minerva chirurgica*. 2009;64:159-168. PMID: 19365316
- Mitek M.O., Andrade R.S. Giant hiatal hernia. *Annals of Thoracic Surgery*. 2010;89(6):2168-2173. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.03.022
- Никонов Е.Л. Хирургическое лечение грыж пищевода отверстия диафрагмы и возможности новых эндоскопических процедур. *Хирургия*. 2018;5:96-105. DOI: 10.17116/hirurgia2018596-105
- Шавкута Г.В. Эффективность ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в реальной клинической практике. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2006;S24:60. eLIBRARY ID: 9229060
- Башилов Н.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: показания к хирургическому лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;3:16-22. eLIBRARY ID: 35042558
- Черкасов Д.М., Черкасов М.Ф., Татьянченко В.К., Старцев Ю.М., Меликова С.Г. Анатомические особенности и биомеханические свойства диафрагмы в патогенезе разви-

- тия грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;7:29-35. DOI: 10.17116/hirurgia201907129
12. Оскретков В.И., Андреасян А.Р., Овсепян М.А., Климова Г.И., Ганков В.А. Значение суточной внутрипищеводной рН-метрии при оценке эффективности антирефлюксного вмешательства у больных ГЭРБ с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2019;1:49–50.

13. Максимова К.И. Результаты эндоскопического лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. *Международный журнал экспериментального образования*. 2017;3:39–41. eLIBRARY ID: 28779465
14. Wang Z., Bright T., Irvine T., Thompson S.K., Devitt P.G., Watson I.D. Outcome for Asymptomatic Recurrence Following Laparoscopic Repair of Very Large Hiatus Hernia. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(8):1385-90. doi: 10.1007/s11605-015-2807-2

Информация об авторах

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

Черкасов Михаил Федорович, д.м.н., проф., заведующий кафедрой хирургических болезней № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-7587-8406, e-mail: cherkasovmf@mail.ru.

Пахомова Виктория Михайловна, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-4942-4827, e-mail: victoria.pakhomova78@mail.ru.

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

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

Старцев Юрий Михайлович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5769-4598, e-mail: starcevvv111@mail.ru.

Галашокян Карапет Мелконович, к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0001-5577-2436, e-mail: ya.carpusha88@yandex.ru.

Черкасов Денис Михайлович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 4, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0003-0320-7923 e-mail: doctor1012@inbox.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.

Mikhail F. Cherkasov, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Surgical Diseases No. 4 Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0001-7587-8406, e-mail: cherkasovmf@mail.ru.

Victoria M. Pakhomova, 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 0000-0003-4942-4827, e-mail: victoria.pakhomova78@mail.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.

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.

Yuri M. Startsev, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Surgical Diseases No. 4 Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0002-5769-4598, e-mail: starcevvv111@mail.ru.

Karapet M. Galashokyan, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Surgical Diseases No. 4 Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0001-5577-2436, e-mail: ya.carpusha88@yandex.ru.

Denis M. Cherkasov, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Surgical Diseases No. 4 Rostov State Medical University; Rostov-on-Don, Russia, ORCID 0000-0003-0320-7923, e-mail: doctor1012@inbox.ru.